

Primjena ciklodekstrina u razvoju topikalnih pripravaka za kožu

Matuš, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:362748>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Mateja Matuš

**Primjena ciklodekstrina u razvoju topikalnih
pripravaka za kožu**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Oblikovanje lijekova Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Marija Juga.

Zahvaljujem mentoru, prof.dr.sc. Mariju Jugu čija su predavanja pobudila moj interes za područje ciklodekstrina, kao i na posvećenom vremenu i trudu prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Iskreno zahvaljujem mojim prijateljicama Anamariji, Aniti i Mariji. Hvala Vam što ste bile uz mene, od prve do zadnje godine i što ste ovaj put učinile ljepšim i lakšim.

Zahvaljujem Luciji i Anamariji, koje su se pojavile pred kraj mog studiranja i pružile neprocjenjivu motivaciju, čime su značajno doprinijele uspješnom završetku studija.

Također hvala svima koji su bili uz mene na nekom dijelu ovog puta i pružali mi podršku.

Posebnu zahvalnost dugujem svojim roditeljima, čija su bezuvjetna ljubav, podrška i ohrabrenje bili ključni kroz sve faze mog obrazovanja. Njihova vjera u mene i stalna motivacija pomogli su mi da postignem ovaj uspjeh. Hvala vam od srca na svemu što ste učinili za mene i što ste mi davali vjetar u leđa i kada se činilo nemoguće.

Sadržaj

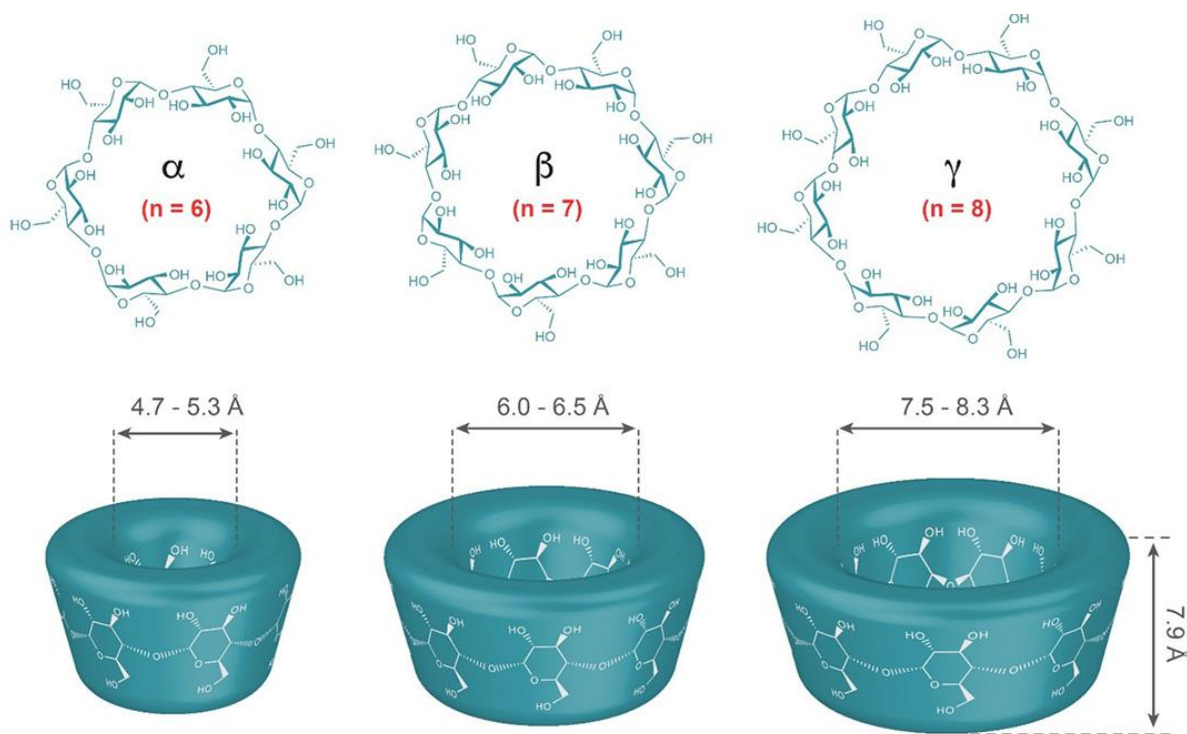
| | |
|---|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Kemijska struktura i vrste ciklodekstrina | 1 |
| 1.2. Fizikalno-kemijska svojstva ciklodekstrina | 1 |
| 1.3. Inkluzijski kompleksi | 2 |
| 1.4. Karakterizacija ciklodekstrina i njihovih kompleksa | 3 |
| 2. OBRAZLOŽENJE TEME..... | 4 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 5 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 6 |
| 4.1. Građa kože..... | 6 |
| 4.1.1. <i>Epidermis</i> | 6 |
| 4.1.2. <i>Dermis</i> | 6 |
| 4.1.3. <i>Hipodermis</i> | 7 |
| 4.2. Transport molekula kroz kožu..... | 7 |
| 4.2.1. Putovi apsorpcije lijeka u/kroz kožu..... | 7 |
| 4.2.2. Čimbenici s utjecajem na (trans)dermalni transport lijeka | 8 |
| 4.3. Primjena ciklodekstrina..... | 9 |
| 4.4. Ciklodekstrini u dermatološkim formulacijama..... | 10 |
| 4.4.1. Primjena ciklodekstrina kod psorijaze | 12 |
| 4.4.2. Primjena ciklodekstrina u liječenju akni | 13 |
| 4.4.3. Primjena ciklodekstrina u liječenju dermatitisa | 15 |
| 4.4.4. Primjena ciklodekstrina za liječenje mikrobnih bolesti kože | 15 |
| 4.4.5. Primjena ciklodekstrina u liječenju kroničnih rana | 17 |
| 4.4.6. Primjena ciklodekstrina u liječenju karcinoma kože | 19 |
| 4.5. Ciklodekstrini u kozmetičkim formulacijama..... | 20 |
| 4.5.1. Pripravci za ublažavanje znakova starenja kože | 22 |
| 4.5.2. Kreme za sunčanje | 23 |
| 4.5.3. Mirisi i parfemi | 24 |
| 4.5.4. Primjena ciklodekstrina u suzbijanju neugodnih mirisa | 25 |
| 4.6. Regulatorni aspekti i sigurnost ciklodekstrina u kozmetičkim proizvodima | 26 |
| 4.7. Kompatibilnost ciklodekstrina sa ostalim sastavnicama formulacije..... | 27 |

| | |
|---------------------|----|
| 5. ZAKLJUČAK | 29 |
| 6. LITERATURA | 30 |
| 7. SAŽETAK | 33 |
| 8. SUMMARY | 34 |

1. UVOD

1.1. Kemijska struktura i vrste ciklodekstrina

Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi građeni od glukopiranoznih jedinica povezanih α -1,4-glikozidnim vezama. Nastaju fragmentacijom i ciklizacijom škroba djelovanjem enzima ciklodekstrin-glukoziltransferaze (CGTaza) (Braga i Pais, 2018). Klasificiramo ih prema broju glukopiranoznih jedinica u strukturi. Najčešći prirodni ciklodekstrini su alfa- (α -CD), beta- (β -CD) i gama-ciklodekstrin (γ -CD) koji se sastoje od šest, sedam i osam glukopiranoznih jedinica. (Ferreira i sur., 2023) Ciklodekstrini s većim brojem glukoznih jedinica nazvani ciklodekstrini velikog prstena. Rjeđi su, no mogu u tragovima biti formirani uz djelovanje CGTaze, pri čemu su najzastupljenije strukture s devet (δ -CD), deset (ϵ -CD) ili više glukoznih jedinica (Braga i Pais, 2018).

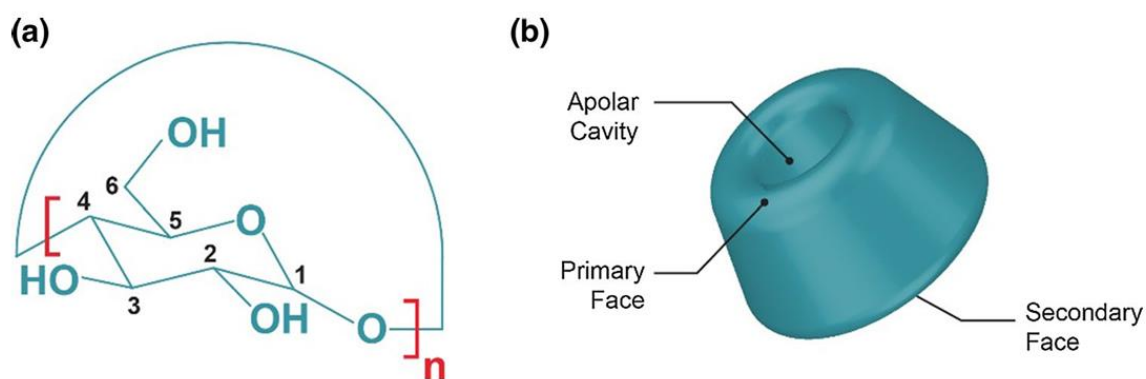


Slika 1. Kemijska trodimenzionalna struktura α -, β - i γ -ciklodekstrina ($n = 6, 7$ i 8) (preuzeto iz Crini i sur. (2021) uz dopuštenje izdavača).

1.2. Fizikalno-kemijska svojstva ciklodekstrina

Glukopiranozne molekule u strukturi prirodnih ciklodekstrina zauzimaju konformaciju stolca, što ciklodekstrinima u kombinaciji s α -1,4-glikozidnim vezama daje oblik krnjeg stošca sa šupljinom u središtu. Promjer šupljine ovisi o broju glukopiranoznih jedinica uključenim u

strukturu (Crini i sur., 2021; Braga i Pais, 2018). Primarne i sekundarne hidroksilne skupine smještene su na suprotnim stranama molekule te čine vanjsku površinu molekule izrazito hidrofilnom. Unutrašnjost molekule omeđena je vodikovim atomima i glukozidnim kisikovim mostovima, što je čini hidrofobnom (Braga i Pais, 2018). Trodimenzionalna struktura ciklodekstrina, karakterizirana hidrofilnom vanjskom površinom i hidrofobnom šupljinom, odgovorna je za njihovu topljivost u vodi te sposobnost stvaranja inkluzijskih kompleksa (Mura, 2014).



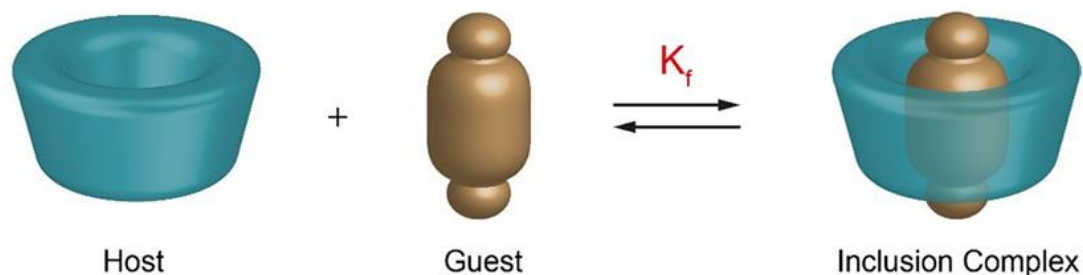
Slika 2. (a) Opća kemijska struktura ciklodekstrina (n = broj glukoznih jedinica), (b) Struktura koja pokazuje hidrofobnu šupljinu ciklodekstrina (preuzeto iz Crini i sur. (2021) uz dopuštenje izdavača).

Modifikacijom prirodnih ciklodekstrina postupcima aminacije, esterifikacije i eterifikacije razvijeni su brojni kemijski modificirani ciklodekstrini. Dodatkom metilnih, etilnih, hidroksietilnih, karboksimetilnih i hidroksipropilnih funkcionalnih skupina prirodnim ciklodekstrinima izmijenjena je njihova topljivost, čime se utječe na njihovu sposobnost kompleksacije (Ferreira i sur., 2023). Derivatizacija se stoga uglavnom provodi s ciljem prilagođavanja fizikalno-kemijskih svojstava ciklodekstrina terapijskom sustavu ili kako bi se poboljšala sposobnost uklapanja lijeka u centralnu šupljinu (Crini i sur., 2021). Ciklodekstrini i njihovi inkluzijski kompleksi nalaze primjenu u kozmetičkoj industriji, gdje poboljšavaju stabilnost i učinkovitost aktivnih sastojaka u proizvodima za njegu kože i kose (Ferreira i sur., 2023).

1.3. Inkluzijski kompleksi

Mehanizam stvaranja inkluzijskih kompleksa s ciklodekstrinima temelji se na ne-kovalentnim interakcijama između hidrofobne šupljine ciklodekstrina i hidrofobnih dijelova molekule gosta (Perinelli i sur., 2020). Proces je vođen hidrofobnim efektom, gdje se hidrofobne molekule

ugrađuju u šupljinu ciklodekstrina kako bi se smanjila energija sustava, što se postiže oslobađanjem visokoenergetskih molekula vode iz lipofilne centralne šupljine ciklodekstrina (Mura, 2014). Inkluzijski kompleksi mogu poboljšati topljivost, stabilnost i bioraspoloživost aktivnih tvari, što je posebno korisno u formulacijama za kontrolirano otpuštanje lijekova i kozmetičkih proizvoda (Braga i Pais, 2018).



Slika 3. Prikaz nastanka inkluzijskog kompleksa između molekule ciklodekstrina i organske molekule (gosta) (preuzeto iz Crini i sur. (2021) uz dopuštenje izdavača).

1.4. Karakterizacija ciklodekstrina i njihovih kompleksa

Karakterizacija ciklodekstrina i njihovih inkluzijskih kompleksa ključna je za razumijevanje njihovih svojstava i učinkovitosti u različitim primjenama (Mura, 2014). Različite analitičke tehnike koriste se za karakterizaciju, uključujući nuklearno magnetsku rezonanciju (NMR), infracrvenu spektroskopiju (IR), rendgensku difrakciju (XRD) i diferencijalnu skenirajuću kalorimetriju (DSC) (Mura, 2014). Ove tehnike omogućuju određivanje strukturnih svojstava, identifikaciju funkcionalnih skupina i analizu termalnih svojstava ciklodekstrina i njihovih kompleksa (Braga i Pais, 2018). NMR spektroskopija, na primjer, omogućuje detaljnu analizu interakcija između ciklodekstrina i molekula gostiju, pružajući informacije o orijentaciji i stabilnosti inkluzijskih kompleksa. DSC i XRD komparativne tehnike koje se rutinski primjenjuju te daju informaciju o kristaliničnosti, odnosno amorfности lijeka u uzorku iz čega se neposredno može zaključiti o nastajanju inkluzijskih kompleksa. U pravilu, uklapanje lijeka u centralnu šupljinu molekule ciklodekstrina rezultira njegovom amorfizacijom (Mura, 2014).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Povijest uporabe ciklodekstrina proteže se preko 130 godina, od njihovog otkrića do široke primjene u različitim industrijama kao što su farmaceutska, prehrambena industrija, poljoprivreda i mnoge druge. Tijekom tog vremena, značajno je napredovala njihova sinteza, razumijevanje njihovih fizikalno-kemijskih svojstava te se značajno širi područje njihove primjene (Crini i sur., 2021). Danas se ciklodekstrini često koriste u farmaceutskoj industriji za poboljšanje bioraspoloživosti i stabilnosti lijekova, kao i u kozmetičkoj industriji za razvoj proizvoda s boljim svojstvima i unaprijeđenom učinkovitošću (Ferreira i sur., 2023).

Cilj ovog diplomskog rada je napraviti detaljan pregled dosadašnjih istraživanja o primjeni ciklodekstrina u kozmetičkoj industriji, s naglaskom na njihovu ulogu u razvoju proizvoda za njegu kose i kože. Rad će se fokusirati na različite aspekte primjene ciklodekstrina, uključujući njihovu upotrebu u dermofarmaceutskim proizvodima, kozmeceuticima i kozmetičkim proizvodima te kako doprinose optimizaciji topikalne i transdermalne dostave aktivnih sastojaka. Sigurnost primjene ciklodekstrina također je važan aspekt koji će biti razmotren u ovom radu.

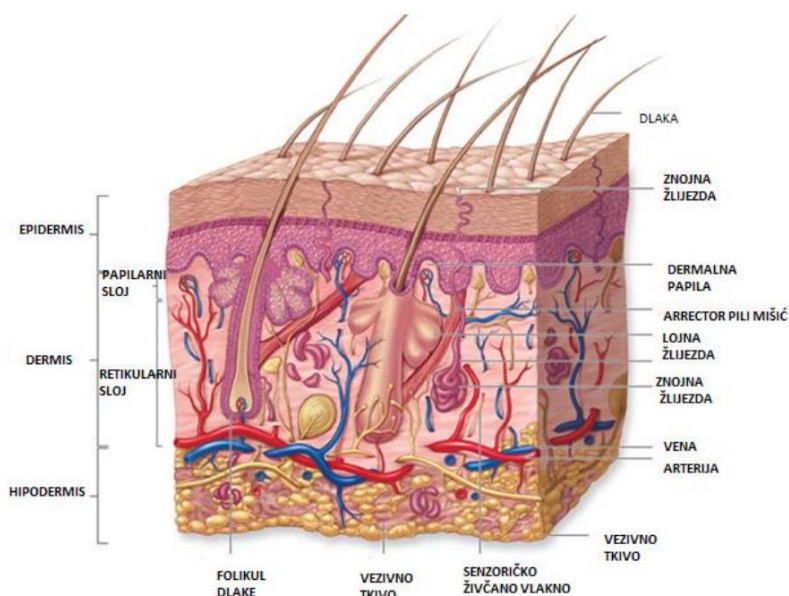
3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog preglednog diplomskog rada korišteni su različiti preglednici znanstvene literature kao što su baze podataka (PubMed, PubFacts, Science Direct), društvena mreža Research Gate, znanstvene i stručne knjige te mrežne stranice sa srodnom tematikom, uključujući mrežne stranice Europske agencije za lijekove i Američke Agencije za hranu i lijekove. Više od 95% ovog diplomskog rada temeljeno je na radovima objavljenima u znanstvenim časopisima. Metode rada uključivale su uglavnom pretraživanje uz pomoć ključnih riječi vezanih za određeno potpoglavlje ovog diplomskog rada. Iz relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji podaci, rezultati i zaključci te su pregledno prikazani u ovom diplomskom radu.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Građa kože

Koža je najveći organ ljudskog tijela, s brojnim funkcijama, uključujući zaštitu od vanjskih utjecaja, regulaciju tjelesne temperature i osjet dodira. Koža je građena od tri osnovna sloja: epidermis, dermis i hipodermis (Ferreira i sur., 2023).



Slika 4. Shematski prikaz građe kože.

4.1.1. Epidermis

Epidermis je vanjski sloj kože i sastoji se uglavnom od keratinocita, stanica koje proizvode keratin, protein koji osigurava čvrstoću i otpornost kože. Epidermis je građen od pet slojeva: *stratum corneum*, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum* i *stratum basale* (Ferreira i sur., 2023). Najvažniji sloj u kontekstu prodiranja molekula je *stratum corneum*, vanjski sloj epidermisa, ima ključnu ulogu u zaštiti tijela od vanjskih utjecaja i sprečavanju gubitka vode. Sastoji se od mrtvih keratinocita koji su organizirani u slojevima i povezani lipidima koji formiraju hidrofobnu barijeru (Lee i sur., 2014). Ova barijera je ključna za regulaciju prolaska tvari kroz kožu, čineći *stratum corneum* glavnom preprekom za transdermalnu dostavu lijekova i drugih aktivnih tvari (Ferreira i sur., 2023).

4.1.2. Dermis

Dermis se nalazi ispod epidermisa i deblji je sloj kože koji osigurava strukturnu podršku i elastičnost. Sastoji se od dva sloja: papilarnog i retikularnog. Papilarni sloj je tanji i bogat

krvnim žilama koje opskrbljuju *epidermis* hranjivim tvarima i kisikom. Retikularni sloj je deblji i sastoji se od gustog vezivnog tkiva koje pruža čvrstoću i elastičnost koži (Ferreira i sur., 2023). Dermis također sadrži brojne strukture kao što su folikuli dlake, znojne i lojne žlijezde, koje imaju važnu ulogu u funkciji kože (Braga i Pais, 2018).

4.1.3. *Hipodermis*

Hipodermis, poznat kao potkožno tkivo, nalazi se ispod dermisa i sastoji se od labavog vezivnog tkiva i masnih stanica. Ovaj sloj djeluje kao energetski rezervoar i izolator, štiteći tijelo od gubitka topline i pružajući mehaničku zaštitu unutarnjim organima (Ferreira i sur., 2023). *Hipodermis* također omogućava pokretljivost kože u odnosu na temeljne strukture tijela (Crini i sur., 2021).

4.2. Transport molekula kroz kožu

Transport molekula kroz kožu je složen proces koji je ključan za učinkovitost (trans)dermalne dostave lijekova i kozmetičkih proizvoda. Koža djeluje kao barijera koja štiti tijelo od vanjskih utjecaja, ali također ograničava ulazak mnogih korisnih tvari. Razumijevanje načina na koji molekule prodiru kroz kožu ključno je za razvoj učinkovitih dermalnih i transdermalnih formulacija.

4.2.1. Putovi apsorpcije lijeka u/kroz kožu

Postoje tri glavna puta transporta molekule lijeka u/kroz kožu: transcelularni put, intercelularni put i put kroz privjeske kože (folikuli dlaka i žlijezde znojnice).

Transcelularni put uključuje prolazak molekula direktno kroz keratinocyte u rožnatom sloju. Pri tome, molekule moraju proći kroz hidrofobne i hidrofilne slojeve stanica, što zahtijeva značajnu prilagodbu u strukturi molekula kako bi prošle kroz različite faze stanica i karakterističan je za molekule umjerene lipofilnosti (Ferreira i sur., 2023).

Intracelularnim putem molekule prolaze između keratinocita kroz lipidne slojeve rožnatog sloja. Ovaj put je dominantan za većinu molekula, jer lipidi formiraju kontinuiranu matricu koja olakšava prolazak izrazito lipofilnih molekula (Ferreira i sur., 2023).

Molekule mogu također prodrijeti kroz kožu putem dodataka kao što su folikuli dlake, znojne žlijezde i lojne žlijezde. Ovi putevi mogu biti značajni za veće molekule ili za tvari naglašene hidrofilnosti (Perinelli i sur., 2020).

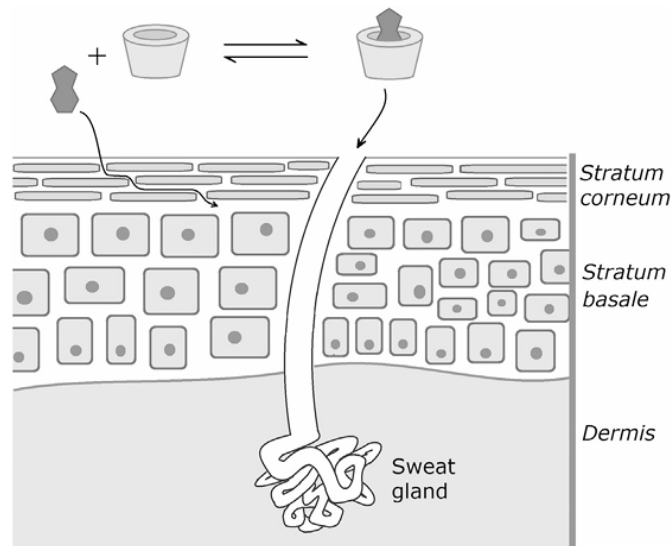
4.2.2. Čimbenici s utjecajem na (trans)dermalni transport lijeka

Transport molekula kroz kožu može biti pod utjecajem nekoliko čimbenika, uključujući molekulsku masu i lipofilnost molekula, koncentraciju djelatne tvari, kao i stanje rožnatog sloja kože.

Molekule niže molekulske mase lakše prolaze kroz kožu nego veće molekule. Molekule s molekulskom masom manjom od 500 Daltona obično imaju bolju sposobnost (trans)dermalnog transporta (Ferreira i sur., 2023). Lipofilne molekule imaju veći afinitet za lipidne slojeve rožnatog sloja i stoga bolje prodiru kroz dlačne folikule, dok hidrofilne molekule prolaze kroz žlijezde znojnice (Braga i Pais, 2018). Nadalje, viša koncentracija djelatne tvari rezultira većim gradijentom koncentracije i time pridonosi transportu molekula kroz kožu (Lee i sur., 2014). Oštećen ili hidratiziran rožnati sloj kože može olakšati (trans)dermalni transport molekula. Hidratacija rožnatog sloja koja se često postiže primjenom okluzivnih uvjeta izrazito pridonosi propusnosti kože (Ferreira i sur., 2023).

Ciklodekstrini su makromolekule čija je molekularna masa veća od 1000 Daltona te su iz tog razloga općeprihvaćeni kao molekule prevelike za prolazak duboko u stratum corneum. Prisustvo ciklodekstrina optimizira transdermalnu dostavu lijekova namijenjenih za lokalnu ili sistemsku primjenu poboljšavajući njihovu topljivost te tvorbom in situ rezervara. Nadalje, neki metilirani ciklodekstrini mogu promijeniti barijernu funkciju kože interakcijom sa fosfolipidima ili kolesterolom. Iako metilirani ciklodekstrini pozitivno utječu na transdermalni transport, također su povezani s iritacijama kože te iz tog razloga moraju biti prisutni u niskim koncentracijama kako bi se osigurala dobra podnošljivost (Braga i Pais, 2018).

Prirodni ciklodekstrini poput β -CD mogu povećati transdermalnu permeabilnost tvari stvaranjem inkluzijskih kompleksa. Ciklodekstrini i inkluzijski kompleksi su hidrofilni te prolaze kroz žlijezde znojnice, kao što je prikazano na Slici 5. Osim toga, kod inkluzijskih kompleksa uspostavlja se dinamička ravnoteža između slobodnih i vezanih molekula lijeka. Samo slobodne molekule lijeka mogu prolaziti kroz lipidni sloj, a obzirom na naglašenu lipofilnost molekula uklopljenih u ciklodekstrine, one će pokazivati veći afinitet razdjeljivanju u lipidni sloj rožnatog sloja kože te na taj način pridonijeti disocijaciji inkluzijskih kompleksa. Ovaj mehanizam pridonosi stvaranju visokog gradijenta difuzibilnih molekula na površini kože što pridonosi brzini transporta lijeka u i kroz kožu (Braga i Pais, 2018).



Slika 5. Shematski prikaz mogućeg prolaza kroz kožu za djelatnu tvar primijenjenu kao inkluzijski kompleks (preuzeto iz Braga i Pais, (2018) uz dopuštenje izdavača).

Hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HP β CD) ima sličan utjecaj na apsorpciju kao i prirodni ciklodekstrini. Brojna istraživanja pokazala su pozitivan učinak HP β CD na permeabilnost tvari, na primjer povećanje od 2 puta za etil-4-bifenil acetat te 5,4 puta za ketoprofen. Hidroksipropil- β -ciklodekstrin *in vitro* se obično primjenjuje u koncentracijama od 5 do 10% te u toj koncentraciji povećava permeabilnost estradiola 2 puta, deksametazona i kurkumina 6 puta, dok je kod avobenzona prisutno povećanje od 7,3 puta. Njegov je mehanizam djelovanja istovjetan onome prirodnih ciklodekstrina. Permeabilnost lijekova povećava se povećanjem njihove topljivosti u vodi tvorbom inkluzijskih kompleksa pri čemu dolazi do difuzije kroz žlijezde znojnice (Braga i Pais, 2018).

4.3. Primjena ciklodekstrina

Ciklodekstrini su široko primjenjivi u različitim industrijama, uključujući farmaceutsku, prehrambenu, kozmetičku i poljoprivrednu industriju. Njihova jedinstvena sposobnost formiranja inkluzijskih kompleksa s različitim molekulama omogućuje im da poboljšaju stabilnost, topljivost i bioraspoloživost mnogih biološki aktivnih tvari (Crini i sur., 2021).

U farmaceutskoj industriji, ciklodekstrini se koriste za poboljšanje topljivosti i stabilnosti lijekova, čime se povećava njihova učinkovitost i smanjuju nuspojave (Mura, 2014). Ciklodekstrini također omogućuju kontrolirano oslobađanje djelatnih tvari, što je ključno za postizanje željenih terapijskih učinaka (Braga i Pais, 2018).

Ciklodekstrini se u kozmetičkoj industriji koriste za unapređenje formulacija proizvoda, povećanje kemijske stabilnosti i kontrolirano oslobađanje aktivnih sastojaka u kožu. To omogućuje poboljšanu penetraciju i učinkovitost proizvoda za njegu kože (Ferreira i sur., 2023). Osim toga, istraživanja su pokazala da metil- β -ciklodekstrin može povećati ekspresiju kolagena u koži, što doprinosi borbi protiv znakova starenja (Lee i sur., 2014).

Osim u dermofarmaceutskim i kozmetičkim formulacijama, korištenje ciklodekstrina pogodan je način dostave aktivnih sastojaka koji imaju kozmetički i terapijski učinak, poznatih kao kozmeceutici. (Ferreira i sur., 2023)

4.4. Ciklodekstrini u dermatološkim formulacijama

Ciklodekstrini su prepoznati kao ključni sastojci u razvoju dermofarmaceutskih proizvoda zbog svoje jedinstvene sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa sa aktivnim tvarima. Ova svojstva ciklodekstrina omogućuju poboljšanje topljivosti, stabilnosti i bioraspoloživosti aktivnih sastojaka, čime se povećava njihova učinkovitost u dermatološkim primjenama (Braga i Pais, 2018).

Jedan od glavnih izazova u razvoju dermofarmaceutskih proizvoda je slaba topljivost mnogih aktivnih sastojaka. Ciklodekstrini mogu značajno poboljšati topljivost tih sastojaka stvaranjem inkluzijskih kompleksa, što omogućava njihovo lakše uklapanje u vodene formulacije. Osim toga, ciklodekstrini mogu zaštititi aktivne tvari od razgradnje uzrokovane svjetlom, oksidacijom i hidrolizom, čime se produžava rok uporabe proizvoda, a posljedično i sigurnost njihove primjene (Crini i sur., 2021).

Ciklodekstrini omogućuju kontrolirano oslobađanje aktivnih tvari, što je posebno korisno u liječenju kožnih bolesti koje zahtijevaju kroničnu primjenu lijekova. Na primjer, derivati β -ciklodekstrina mogu poboljšati fotostabilnost tretinoina, aktivnog sastojka koji se koristi za liječenje akni i psorijaze, čime se smanjuje potreba za čestom primjenom i potencijalna iritacija kože (Ferreira i sur., 2023).

Jedna od značajnih prednosti korištenja ciklodekstrina u dermofarmaceutskim proizvodima je njihova sposobnost smanjenja iritacije kože. Aktivni sastojci poput celekoksiba i tretinoina mogu izazvati iritaciju prilikom direktne primjene na kožu. Međutim, primjenom ovih lijekova u obliku inkluzijskih kompleksa s ciklodekstrinima rezultira smanjenom iritacijom kože, čime se poboljšava podnošljivost proizvoda (Braga i Pais, 2018). Kompleksiranjem tretinoina s ciklodekstrinom iritacije kože smanjene su za 16% u odnosu na

konvencionalni tretinoin (Miura i sur., 2012). Smatra se da je ovo posljedica uklapanja molekule od interesa u centralnu šupljinu molekule ciklodekstrina čime se sprečava njen izravan kontakt s kožom. Pri tome, lijek se iz kompleksa s ciklodekstrinom polagano oslobađa kroz dulji vremenski period, pa su izbjegnute visoke koncentracije koje mogu dovesti do iritacije kože.

Prednosti koje pružaju ciklodekstrini omogućuju njihovu primjenu u rješavanju mnogih problema formulacije u dermofarmaceutskim proizvodima. Inkluzijski kompleksi ciklodekstrina s poznatim aktivnim sastojcima dodani su formulacijama za liječenje ili ublažavanje kožnih bolesti, uključujući psorijazu, akne, dermatitis, mikrobne kožne bolesti, zacjeljivanje rana, onihomikozu i rak kože (Ferreira i sur., 2023).

Tablica 1. Prednosti ostvarene primjenom ciklodekstrina u razvoju dermatofarmaceutskih pripravaka (Ferreira i sur., 2023)

| <i>Stanje kože</i> | <i>Aktivni sastojak</i> | <i>Ciklodekstrin</i> | <i>Ishod</i> |
|--------------------|-------------------------|---|---|
| <i>Psorijaza</i> | Kalcipotriol | SBE- β -CD | Povećana topljivost djelatne tvari Smanjene iritacije kože |
| | Ditranol | β -CD | Smanjenje eritema Smanjenje debljine kože Povećano uklanjanje reaktivnih kisikovih vrsta |
| <i>Akne</i> | Retinoična kiselina | β -CD | Povećana stabilnost djelatne tvari Povećana topljivost djelatne tvari Kontrolirano otpuštanje djelatne tvari Smanjena iritacija kože |
| | Izotretinoin | HP- β -CD | Povećana permeabilnost djelatne tvari Smanjena fotodegradacija |
| | Dapson (DPS) | M- β -CD | Povećana topljivost djelatne tvari Smanjena upala |
| <i>Dermatitis</i> | Klorheksidin | α -CD, β -CD i HP- β -CD | Povećana antimikrobna aktivnost Smanjena citotoksičnost u eukariotskim stanicama Povećana biokompatibilnost |

| | | | |
|------------------------------|---------------|-----------------|--|
| <i>Mikrobne bolesti kože</i> | Jod | β -CD | Povećana antimikrobna aktivnost Povećana biokompatibilnost |
| | Poliheksanid | β -CD | Povećana antimikrobna aktivnost Povećana biokompatibilnost |
| | Amfotericin B | γ -CD | Povećana topljivost djelatne tvari Povećana antifungalna aktivnost Smanjena samoasocijacija aktivne tvari Smanjena toksičnost |
| <i>Zacjeljivanje rana</i> | Inzulin | HP- β -CD | Povećana stabilnost djelatne tvari Kontrolirano otpuštanje djelatne tvari Smanjena toksičnost Povećana bioraspoloživost Povećana reepitelizacija Povećana angiogeneza |
| <i>Rak kože</i> | Salkosaponin | HP- β -CD | Povećana topljivost djelatne tvari |

4.4.1. Primjena ciklodekstrina kod psorijaze

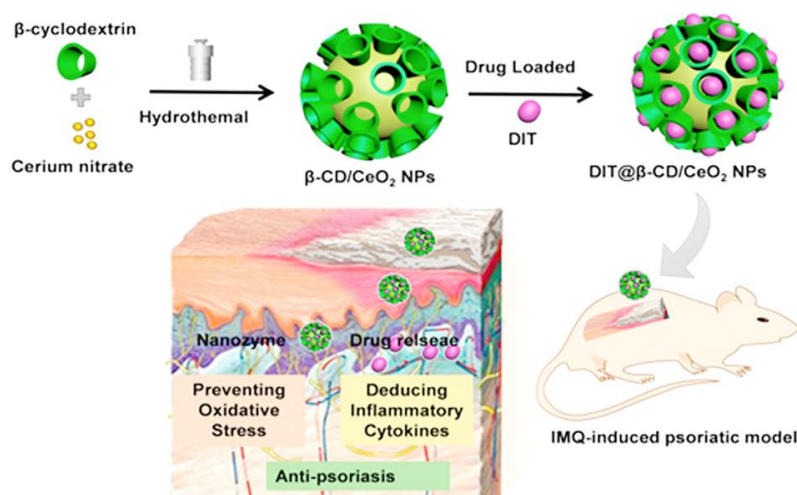
Psorijaza je kronična autoimuna bolest koja ubrzava rast kožnih stanica, rezultirajući zadebljanjem kože, crvenilom, ljuskanjem i svrbežom (Barber i sur., 2014). To se stanje obično manifestira u obliku plakova, najčešće na laktovima, koljenima, tjemenu i donjem dijelu leđa (Crini i sur., 2021). Uzroci psorijaze uključuju genetske predispozicije i okolišne faktore, a može biti potaknuta stresom, infekcijama ili ozljedama kože (Ferreira i sur., 2023).

Liječenje psorijaze obuhvaća topikalnu terapiju, fototerapiju i sistemske lijekove, no učinkovitost terapija može varirati među pacijentima (Braga i Pais, 2018). Topikalni tretmani često uključuju kortikosteroide, retinoide te hidratantne kreme koje pomažu u ublažavanju simptoma bolesti (Cal i Centkowska, 2008). U novije vrijeme, ciklodekstrini su istraživani kao potencijalno sredstvo za poboljšanje učinkovitosti i sigurnosti topikalnih formulacija (Miura i sur., 2012).

Kalcipotriol, sintetski analog vitamina D, koji smanjuje proliferaciju i diferencijaciju keratinocita jedan je od najkorištenijih agensa za tretiranje psorijaze. Ograničenje kalcipotriola jest što nije topljiv u vodi te može uzrokovati iritacije kože. Kako bi se to izbjeglo, formulirani

su kalcipotriol-SBE- β -CD inkluzijski kompleksi te inkorporirani u bazu emulgela. Ovom je formulacijom povećana mazivost, smanjena je iritacija kože te povećana topljivost (približno 35,2 puta) u odnosu na slobodni kalcipotriol (Ferreira i sur., 2023).

Povećana proizvodnja reaktivnih kisikovih vrsta (ROS) može stimulirati patogenezu psorijaze, pa su antioksidativne strategije korisne za liječenje psorijaze smanjenjem razine ROS u stanicama. Cerijeve nanočestice (CeNPs) poznate su po svom naglašenom antioksidativnom potencijalu, zbog čega su istraživači odlučili testirati njihovu učinkovitost u kombinaciji s β -ciklodekstrinima (Ferreira i sur., 2023). U studiji su β -ciklodekstrini uvedeni na površinu CeNPs kako bi se povećala njihova biokompatibilnost, topljivost u vodi te antioksidativni kapacitet. Ditranol (DIT), lipofilni aktivni sastojak, uveden je u β -ciklodekstrin interakcijom domaćin-gost. DIT- β -CD-CeO₂ nanočestice inkorporirane su u karbopol te su pokazale učinkovitost inkapsulacije od 94,7%. Studijom je pokazano kako tretiranje DIT- β -CD-CeO₂ nanočesticama smanjuje simptome psorijaze (eritem i debljinu kože) te da ima velik potencijal u kontroliranju simptoma i upalnih procesa psorijaze (Wu i sur., 2020).



Slika 6. Strategija studije za opservaciju antipsorijatskog efekta (preuzeto iz Ferreira i sur. (2023) uz dopuštenje izdavača).

4.4.2. Primjena ciklodekstrina u liječenju akni

Akne su kronična upalna bolest kože koja se manifestira pojavom lezija poput mitesera, papula, pustula i cista, najčešće na licu, vratu, leđima i prsima (Barber i sur., 2014). Akne nastaju zbog prekomjerne proizvodnje sebuma, abnormalne keratinizacije folikula dlake, proliferacije bakterija *Propionibacterium acnes* te upale (Braga i Pais, 2018). Hormonske promjene, posebno tijekom puberteta, također igraju ključnu ulogu u razvoju akni (Ferreira i sur., 2023).

Ciklodekstrini su postali važan alat u formulacijama za tretiranje akni zbog svoje sposobnosti da inkapsuliraju djelatne tvari, povećavaju njihovu stabilnost i poboljšavaju penetraciju kroz kožu (Cal i Centkowska, 2008). Primjena ciklodekstrina u dermatološkim pripravcima može pomoći u smanjenju nuspojava i poboljšanju učinkovitosti tretmana za akne (Crini i sur., 2021).

Zbog svoje keratolitičke aktivnosti u liječenju akni često se koristi retinoična kiselina, no ona može uzrokovati pojavu eritema i kseroze, naročito kroničnom uporabom. Istraživanje je pokazalo kako se u 92,9% ispitanika pojavljuju nuspojave ukoliko koriste komercijalni proizvod s retinoičnom kiselinom u kojem nisu sadržani ciklodekstrini, dok se pri primjeni hidrogela koji sadrži inkluzijski kompleks retinoične kiseline i β CD nuspojave pojavljuju tek u 27,3% ispitanika. Korištenjem hidratantne kreme s inkluzijskim kompleksom retinoične kiseline i β -ciklodekstrina nisu prisutne nikakve kožne nuspojave (Ferreira i sur., 2023).

Izotretinoin (13-cis-retinoična kiselina), retinoid koji se koristi u tretiranju akni također pokazuje nedostatke poput iritacije kože, vrlo slabu topljivost u vodi te podložnost fotodegradaciji. Navedene nedostatke moguće je nadvladati tvorbom domaćin-gost inkluzijskih kompleksa s HP β CD (Ferreira i sur., 2023). Kaur i sur., (2010) proveli su studiju kako bi ispitali potencijal liposomalne formulacije koja sadrži inkluzijski kompleks izotretinoina s HP β CD. Utvrđeno je kako je količina izotretinoina odloženog u dublje slojeve kože veća za 25% u odnosu na slobodni izotretinoin. Po pitanju fotodegradacije, nakon 1 h izloženosti UV zračenju, slobodan izotretinoin pokazuje 52,2% razgradnje, dok liposomalna formulacija izotretinoina i izotretinoin-ciklodekstrin inkluzijski kompleks formulacija pokazuju samo 11,4% i 7,8% razgradnje. Ovom studijom utvrđeno je kako je efekt enkapsulacije veći kod izotretinoinskog inkluzijskog kompleksa s HP β CD nego kod liposomalne formulacije slobodnog izotretinoina te se učinak pripisuje nastanku inkluzijskog kompleksa pri čemu centralna šupljina ciklodekstrina štiti reaktivni dio molekule. Ovim primjerom je pokazana značajna korist primjene ciklodekstrina u razvoju formulacija za topikalnu dostavu izotretinoina (Kaur i sur., 2010).

Dapson (DPS) pokazuje potencijal u tretiranju akni zbog svog antimikrobnog i protuupalnog djelovanja, no njegova klinička uporaba je ograničena zbog njegove niske topljivosti u vodi. Shamma i sur., (2019) utvrdili su kako se topljivost DPS u prisustvu metil- β -ciklodekstrina (M β CD) povećala za 94,13 puta. Gel formulacija DPS/ M β CD testirana je na miševima s ušima zaraženim bakterijom *Propionibacterium acnes* i uspoređena sa standardnim tretmanom za akne, Aknemycin® 2.0% . Antimikrobna aktivnost DPS/M β CD gela i

Aknemycina bila je slična, ali oba su pokazala 100 puta veću učinkovitost u smanjenju bakterijskog opterećenja u usporedbi s netretiranom kontrolnom skupinom. Također, gel s DPS/M β CD -om pokazao je značajno bolju protuupalnu aktivnost, smanjujući upalu za više od 66%, dok je Aknemycin smanjio upalu za 14,7% . Ovi rezultati ukazuju na važnost primjene odgovarajućih nosača aktivnih sastojaka za kožu kako bi se optimizirala fizikalno-kemijska i biološka svojstva DPS-a za topikalnu primjenu u gelu (Shamma i sur., 2019).

4.4.3. Primjena ciklodekstrina u liječenju dermatitisa

Dermatitis je upalno stanje kože koje se očituje simptomima poput crvenila, svrbeža i otekline (Aguilera i sur., 2023). Može biti uzrokovano raznim čimbenicima, uključujući alergene, iritanse i genetske predispozicije (Barber i sur., 2014). Najčešći je oblik atopijski dermatitis, za koji je karakteristična hiperekspresija proupalnih citokina, kao što su interleukin-4, interleukin-13 i interleukin-25 (Ferreira i sur., 2023). U liječenju dermatitisa često se koriste topikalni pripravci za ublažavanje simptoma i smanjenje upale (Miura i sur., 2012).

Fluokinolon acetonid, topikalni kortikosteroid, koristi se za liječenje atopijskog dermatitisa, ali tradicionalne formulacije imaju niz nedostataka kao što su niska propusnost kroz epidermu, ljepljivost i neugodan osjećaj nakon primjene. Etosomi su lipidni nanosustavi s velikim potencijalom za topikalnu primjenu na koži jer pokazuju veću kompatibilnost i transport kroz rožnati sloj kože. β -cikloetosomi, nanosustavi koji uključuju β CD i etosome, istraživani su zbog svoje učinkovitosti i fizičkih svojstava. Optimalna formulacija za topikalnu primjenu sastojala se od 40% (w/v) etanola i 1,2% (w/v) β CD te sojinog lecitina. β -cikloetosomi su pokazali poboljšanu učinkovitost inkapsulacije ($82,49 \pm 1,21\%$) u odnosu na etosome bez β CD ($74,09 \pm 1,04\%$), prikladnu veličinu vezikula za primjenu na kožu ($228 \pm 1,23$ nm), superiornu *in vitro* permeabilnost kroz kožu ($83,22 \pm 0,72\%$) u usporedbi s etosomima bez β -CD ($66,55 \pm 1,02\%$) i veću fizičku stabilnost, što etosome s β CD čini izvrsnim nosačem aktivnih sastojaka za kožu (Ferreira i sur., 2023).

4.4.4. Primjena ciklodekstrina za liječenje mikrobnih bolesti kože

Mikrobne bolesti kože obuhvaćaju različite infekcije uzrokovane bakterijama, gljivicama i virusima, koje mogu izazvati upale, osipe i druge neugodne simptome. Liječenje ovih infekcija često zahtijeva topikalne formulacije koje osiguravaju učinkovitu isporuku aktivnih sastojaka na mjesto infekcije (Ferreira i sur., 2023).

Klorheksidin, antiseptik učinkovit protiv Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija, djeluje kao baktericidni i bakteriostatski agens narušavanjem strukture bakterijskih membrana. Negativna strana klorheksidina je toksičnost za stanice sisavaca, pri čemu pokazuje značajne citotoksične učinke na osteoblaste, hondroците i fibroblaste (Ferreira i sur., 2023). Ciklodekstrini značajno utječu na formulaciju antiseptika poput klorheksidina, posebno u pogledu njegove antimikrobne aktivnosti i citotoksičnosti. Primjerice, klorheksidin u kombinaciji s HP β CD pokazuje veću učinkovitost protiv Gram-pozitivnih bakterija, dok kombinacija s α -CD pokazuje veću učinkovitost protiv gljivice *Candida albicans*. Kombinacija klorheksidina s β CD pokazuje veću učinkovitost protiv Gram-negativnih bakterija. Što se tiče citotoksičnosti, klorheksidin u kombinaciji s ciklodekstrinima pokazuje smanjenu citotoksičnost u usporedbi s čistim klorheksidinom. Kompleksi s HP β CD i β CD pokazuju nižu sposobnost ekstrakcije ergosterola u usporedbi s α CD kompleksima, što implicira manji potencijal za toksične učinke. Kompleksi s HP β CD pokazuju višu citotoksičnost protiv Caco-2 stanica, što ukazuje na moguću antikancerogenu aktivnost i dobru biokompatibilnost. Općenito, svi klorheksidinski kompleksi s ciklodekstrinima pokazuju manju citotoksičnost protiv fibroblasta, osteoblasta i Caco-2 stanica u usporedbi s čistim klorheksidinom (Teixeira i sur., 2013).

Ciklodekstrini značajno utječu na formulaciju medicinskih tekstila, osobito u pogledu njihove antimikrobne aktivnosti i citokompatibilnosti. Medicinski tekstili funkcionalizirani antisepticima poput klorheksidin diacetata, joda i poliheksanida u kombinaciji s β -ciklodekstrinima pokazali su zapaženu učinkovitost protiv Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija. Izuzetak je bio tekstil s inkluzijskim kompleksom klorheksidina i β CD, koji nije pokazao aktivnost protiv vrste *Pseudomonas aeruginosa*. Kompleksi klorheksidin diacetata i poliheksanida s β -CD bili su najučinkovitiji protiv gljivice *Candida albicans*. Citokompatibilnost je potvrđena ApoTox-Glo™ trostrukim testom, koji procjenjuje citotoksičnost, vijabilnost i apoptotske događaje. Vrijednosti LC₅₀ (letalna koncentracija za 50% stanica) utvrđene iz vijabilnosne krivulje bile su 6,70 mg/mL za jod/ β -CD inkluzijski kompleks te 3,85 mg/mL i 0,32 mg/mL za klorheksidin diacetat i poliheksanid- β -CD inkluzijske komplekse, što ukazuje na viši citotoksični učinak na keratinocite kod potonjih. Međutim, apoptotska smrt keratinocita zabilježena je samo za jod/ β CD inkluzijske komplekse, dok za klorheksidin diacetat i poliheksanid/ β CD inkluzijske komplekse nisu zabilježeni apoptotski događaji. Zaključno, poliheksanid/ β CD inkluzijski kompleks predstavlja alternativu koja se može primijeniti u niskim koncentracijama na medicinskim materijalima,

kombinirajući superiornu antimikrobnu aktivnost i smanjene citotoksične učinke. Kada su inkorporirani u tekstile, ovi nosači aktivnih sastojaka mogu se koristiti u biomedicinskim aplikacijama, poboljšavajući zacjeljivanje rana i inhibirajući proliferaciju mogućih patogena (Ferreira i sur., 2023).

4.4.5. Primjena ciklodekstrina u liječenju kroničnih rana

Cijeljenje rana fiziološki je proces koji uključuje hemostazu, upalu, proliferaciju stanica te remodeliranje ekstracelularnog matriksa. Kronične rane često nastaju zbog različitih medicinskih stanja kao što su vaskularne bolesti ili dijabetes, što može dovesti do trajne upale. U takvim uvjetima, tradicionalni pristupi liječenju često nisu dovoljni, što je potaknulo istraživanje novih terapijskih rješenja, uključujući primjenu ciklodekstrina (Ferreira i sur., 2023).

Obloge za rane ponašaju se kao fizička barijera između rane i vanjskog okoliša, sprječavajući dodatnu štetu ili infekcije rane. Tradicionalne obloge poput zavoja i gaza pružaju fizičku barijeru, no oni obično apsorbiraju eksudat i stvaraju suh okoliš za rane, čime potencijalno produljuju period zacjeljivanja. Nadalje, tradicionalne obloge prijanjaju za površinu rane čime mogu dovesti do sekundarnih oštećenja prilikom previjanja rane (Wang i sur. 2023).

Za razliku od konvencionalnih obloga, hidrogelovi formirani umreženim polimerima omogućavaju vlažan okoliš te na taj način ubrzavaju zacjeljivanje rana uz istovremenu zaštitu rane od infekcija (Ferreira i sur., 2023). Hidrogelovi uključuju kemijske umrežene hidrogelove (umreženi kovalentnim vezama) i fizikalne umrežene hidrogelove (umreženi nekovalentnim vezama). U kombinaciji s ciklodekstrinima, hidrogelovi zadržavaju vlažan okoliš potreban za zacjeljivanje, dok će ciklodekstrini zaštititi bioaktivne molekule te kontrolirati njihovo otpuštanje (Wang i sur. 2023).

Ciklodekstrinski hidrogelovi sastoje se od ciklodekstrina i raznih prirodnih ili sintetičkih polimera. Prirodni polimeri uključuju kitosan, alginat i hijaluronsku kiselinu, dok sintetički polimeri uključuju polivinil alkohol (PVA), polipirol (PPY) te polietilen glikol (PEG). Ovi polimeri pružaju mehaničku čvrstoću, biokompatibilnost i omogućuju integraciju ciklodekstrina za poboljšanje terapijskih svojstava hidrogelova (Wang i sur. 2023).

Ovisno o načinu umrežavanja, razlikujemo kemijske kovalentno umrežene hidrogelove, supramolekularne fizikalne hidrogelove te dvostruko umrežene hidrogelove proizvedene kemijskim i fizikalnim poprečnim vezama (Wang i sur. 2023).

Kemijski, odnosno kovalentno umreženi hidrogelovi formiraju stabilnu i čvrstu mrežu kroz kemijske kovalentne veze, što im daje visoku mehaničku stabilnost i otpornost na degradaciju. Zbog navedenih svojstava, ovi hidrogelovi se često koriste u aplikacijama koje zahtijevaju dugotrajnu strukturalnu integritet, poput implantata i dugotrajnih obloga za rane (Wang i sur. 2023).

Supramolekularni fizikalno umreženi hidrogelovi temelje se na nekovalentnim interakcijama poput interakcije domaćin-gost, vodikovih veza, elektrostatskih interakcija i ionskih veza. Njihova struktura je manje stabilna, ali omogućuje reverzibilne promjene, što je korisno za aplikacije koje zahtijevaju dinamiku i prilagodljivost. Ovi hidrogelovi su obično vrlo biokompatibilni i manje toksični, imaju sposobnost vraćanja u prvobitan oblik bez vanjskog utjecaja. Međutim, zbog slabe mehaničke stabilnosti podložni su vanjskim utjecajima, poput promjene temperature (Wang i sur. 2023).

Dvostruko umreženi hidrogelovi kombiniraju kemijske kovalentne veze i fizikalne nekovalentne interakcije za formiranje mreže, čime nude kombinaciju mehaničke stabilnosti i dinamičke prilagodljivosti. Priprema obično uključuje dva koraka: interakciju domaćin-gost između ciklodekstrina i molekula gosta koja formira relativno opuštenu fizikalno poprečno povezanu strukturu, dok se kemijsko kovalentno poprečno povezivanje koristi da stvori rigidnu strukturu. Takvi hidrogelovi se koriste u situacijama koje zahtijevaju kombinaciju čvrstoće i fleksibilnosti, kao što su 3D-printanje i tkivni inženjering (Wang i sur. 2023).

Tablica 2. Prednosti i nedostaci ciklodekstrinskih hidrogelova (Wang i sur. 2023)

| <i>Način umrežavanja</i> | <i>Prednosti</i> | <i>Nedostaci</i> |
|------------------------------|--|--|
| Kemijski kovalentno umreženi | Visoka mehanička čvrstoća i stabilnost | Ireverzibilnost, teškoća popunjavanja dubokih nepravilnih rana, citotoksičnost uzrokovana kemijskim umreživačima |

| | | |
|-------------------------------------|---|---|
| Supramolekularni fizikalno umreženi | Injekcijski, pamćenje oblika, self-healing, poboljšavaju topljivost hidrofobnih droga interakcijom domaćin-gost | Nizak stupanj umreženosti, slaba mehanička čvrstoća za zaštitu rana, ograničena stabilnost |
| Dvostruko umreženi hidrogelovi | Injekcijski, pamćenje oblika, self-healing, usklađiva mehanička svojstva i stabilnost | Prikladna mehanička snaga i stabilnost za pokrivanje rana, zahtijeva racionalnu uporabu nekovalentnih/kovalentnih interakcija |

Različite vrste hidrogelova imaju specifične karakteristike koje ih čine pogodnima za različite primjene. Iako je utvrđeno kako promoviraju brže zarastanje kroničnih dijabetičkih rana, bakterijski inficiranih rana te opekline *in vivo* na miševima, još su uvijek u bazičnim stadijima istraživanja te je mehanizam kojim promoviraju zarastanje rana nejasan. Produblivanjem istraživanja očekivano je da će hidrogelovi bazirani na ciklodekstrinima ući u klinička istraživanja te biti široko korišteni u zacjeljivanju rana (Wang i sur. 2023).

4.4.6. Primjena ciklodekstrina u liječenju karcinoma kože

Karcinom kože je jedan od najčešćih oblika raka u svijetu, uzrokovan nekontroliranim rastom abnormalnih stanica u koži. Postoje tri glavne vrste karcinoma kože: bazocelularni karcinom, skvamozni karcinom i melanom. Bazocelularni karcinom je najčešći, ali i najmanje opasan, dok je melanom najrjeđi, ali najopasniji oblik karcinoma kože (Aguilera i sur., 2023).

S obzirom na to da je produljena izloženost UV zračenju glavni čimbenik rizika povezan s razvojem karcinoma kože, potrebna su istraživanja usmjerena na dizajn novih antikancerogenih agenasa ili tehnoloških strategija za poboljšanje konvencionalnih antikancerogenih lijekova ili njihovih formulacija. Mnogi aktivni sastojci s dokazanom antikancerogenom djelotvornošću nisu učinkoviti zbog svoje nestabilnosti, slabe topljivosti u vodi i niske biokompatibilnosti. Stoga je iznimno važno izgraditi pametne nosače aktivnih sastojaka koji mogu povećati učinkovitost i sigurnost terapija protiv raka kože (Ferreira i sur., 2023).

U kontekstu karcinoma kože, ciklodekstrini se koriste za optimizaciju dostave aktivnih sastojaka, kao što su antikancerogeni agensi i antioksidansi, do kože (Braga i Pais, 2018). Ciklodekstrini mogu prevladati stanične i nestanične mehanizme otpornosti i omogućiti ciljanu dostavu aktivnih sastojaka u stanice raka uz smanjenu toksičnost. Mogućnost ciljane dostave

omogućuje izravno usmjeravanje na tumorsku regiju, smanjujući rizik od neželjenih učinaka na druga tkiva. Kada inkluzijski kompleksi domaćina i gosta stignu do tumora (cilja), ciklodekstrini se disociraju i aktivni sastojci se oslobađaju kako bi ostvarili svoje antikancerogeno djelovanje (Ferreira i sur., 2023).

Saikosaponini su triterpenski saponini izolirani iz vrsta *Bupleurum sp.* koji se koriste u tradicionalnoj japanskoj i kineskoj medicini zbog svojih značajnih učinaka protiv raka kože te naglašenih antioksidativnih i protuupalnih svojstava. Njihova primjena u terapiji raka je ograničena zbog slabe topljivosti u vodi, što rezultira niskom bioraspoloživošću (Ferreira i sur., 2023). U studiji iz 2019. godine koju su proveli Hu i suradnici, razvijeni su inkluzijski kompleksi između saikosaponina i HP β CD koji su pokazali značajno poboljšanje topljivosti u vodi i učinkovitosti u liječenju raka kože. Utvrđeno je poboljšanje topljivosti od 350 puta, 1074 puta i 906 puta za saikosaponin/HP β CD komplekse u molarnim omjerima od 1:1, 1:5 i 1:0. Studija indicira kako je najbolji inkluzijski kompleks onaj omjera 1:5 te kako inkluzijski kompleksi saikosaponin/HP β CD mogu biti učinkoviti nositelji u terapiji karcinoma kože.

Artesunat, polusintetski derivat antimalarika artemisinina, također ima veliki potencijal kao antikancerogeni agens. Njegova antikancerogena aktivnost povezana je s proizvodnjom reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), inhibicijom angiogeneze tumora, oštećenjem DNA i induciranjem apoptoze. Međutim, njegova niska topljivost u vodi smanjuje učinkovitost i bioraspoloživost. Korištenjem različitih tipova ciklodekstrina, kao što su nasumično metilirani- β -ciklodekstrin, heptakis (2,6-di-O-metil)- β -CD i heptakis (2,3,6-tri-O-metil)- β -CD, stvoreni su artesunat-ciklodekstrin inkluzijski kompleksi koji su pokazali poboljšanu topljivost i stabilnost, ali i toksične učinke na zdrave i kancerogene stanice. Iz navedenih razloga nemoguće je koristiti artesunat, kao ni njegove inkluzijske komplekse u borbi protiv raka kože (Ferreira i sur., 2023).

4.5. Ciklodekstrini u kozmetičkim formulacijama

Ključne funkcije ciklodekstrina u kozmetici su povećanje topljivosti hidrofobnih molekula, zaštita nestabilnih molekula od razgradnje, očuvanje stabilnosti emulzija i suspenzija, pretvorba fluida u suhe pudere, smanjenje osjetljivosti kože, izbjegavanje neželjenih reakcija između komponenti u formulaciji, maskiranje neugodnih mirisa, modulacija kožne permeabilnosti te kontrolirano otpuštanje aktivnih sastojaka. (Ferreira i sur., 2023).

Tablica 3. Uloge ciklodekstrina u razvoju kozmetičkih pripravaka (Ferreira i sur., 2023)

| <i>Kozmetička primjena</i> | <i>Aktivni sastojak</i> | <i>Komercijalni naziv</i> | <i>Kozmetička funkcija</i> |
|--------------------------------------|------------------------------|--|---|
| <i>Krema za sunčanje</i> | Avobenzone | Vichy Laboratories liftactiv peptide C sunscreen lotion, SPF 30 | β -CD zadržava aktivni sastojak u gornjim slojevima kože, sprječavajući njegov ulazak u sistemsku cirkulaciju |
| | Cink oksid; Titanium dioksid | Dr. Dennis Gross dark spot sun defense sunscreen broad spectrum SPF 50 | HB- β -CD poboljšava topljivost sastojaka i povećava stabilnost proizvoda |
| <i>Anti-aging</i> | Retinil palmitat | L'Oreal Paris Men expert vita lift anti-wrinkle & firming daily moisturizer | β -CD promovira kutanu permeaciju aktivnog sastojka |
| <i>Dezodoransi i antiperspiranti</i> | - | Shiseido deodorant natural spray | HP- β -CD sprečava neugodne mirise stvarajući inkuzijske komplekse s hlapljivim niskolančanim masnim kiselinama što ih prevodi u nehlapljive produkte |
| <i>Šamponi</i> | - | Klorane dry shampoo with oat milk, ultra-gentle | HP- β -CD zadržava ulje i prljavštinu u svojoj šupljini, produljuje vrijeme između pranja |
| <i>Mirisi</i> | - | Amorepacific, Fradore This is how you feel inside Eau de toilette for the body | HP- β -CD stabilizira aromu, pruža dugotrajnost mirisa te zarobljava neugodne mirise (dvostruko djelovanje) |

4.5.1. Pripravci za ublažavanje znakova starenja kože

Starenje je prirodan proces koji se događa u svim živim organizmima. Koža stari pod utjecajem intrinzičnih i ekstrinzičnih faktora. Intrinzični faktori uključuju genetske čimbenike, usporavanje metaboličkih procesa te hormonalne promjene. Ekstrinzični faktori obuhvaćaju izloženost okolišnim zagađivačima i UV zračenju (foto-starenje), kao i štetne životne navike (Ferreira i sur., 2023).

UV zračenje stvara slobodne radikale koji mogu dovesti do oksidativnog stresa i oštećenja proteina i enzima, što utječe na kapacitet tijela za popravak i smanjuje diferencijaciju stanica, potičući tako napredovanje starenja kože (Avadhani i sur., 2017). S godinama se proces obnove stanica kože usporava, koža postaje suha, krhka i manje elastična. Nakon menopauze dolazi do smanjenja proizvodnje ženskih hormona, što dovodi do modulacije starenja kože hormonima i smanjene proizvodnje endogenog estrogena koji utječe na obnovu kože (Ferreira i sur., 2023).

Ciklodekstrini su postali važan sastojak u preparatima za ublažavanje znakova starenja kože zbog svojih jedinstvenih svojstava koja poboljšavaju stabilnost i učinkovitost aktivnih sastojaka. Njihova sposobnost inkapsulacije omogućuje stabilizaciju osjetljivih komponenti, poput retinoida i vitamina, koje su ključne za borbu protiv starenja kože (Crini i sur., 2021).

Jedna od najznačajnijih prednosti ciklodekstrina je njihova sposobnost poboljšanja biodostupnosti aktivnih sastojaka. Na primjer, kompleksiranje retinola s ciklodekstrinom povećava njegovu stabilnost i smanjuje iritaciju kože, čime se povećava sigurnost i učinkovitost tretmana (Miura i sur., 2012). Ovo je posebno važno jer retinoidi igraju ključnu ulogu u stimulaciji sinteze kolagena i smanjenju vidljivosti bora (Barber i sur., 2014).

Ciklodekstrini također omogućuju kontrolirano oslobađanje aktivnih sastojaka, čime se osigurava dugotrajan učinak proizvoda protiv starenja. Ova kontrola oslobađanja smanjuje potrebu za čestim primjenama, čineći tretmane praktičnijima za korisnike (Braga i Pais, 2018). Na primjer, kompleksiranje epigalokatehin-3-galata (EGCG) s ciklodekstrinom poboljšava njegovu stabilnost i antioksidativnu učinkovitost, čime se dodatno povećava zaštita kože od oksidativnog stresa i UV oštećenja (Avadhani i sur., 2017).

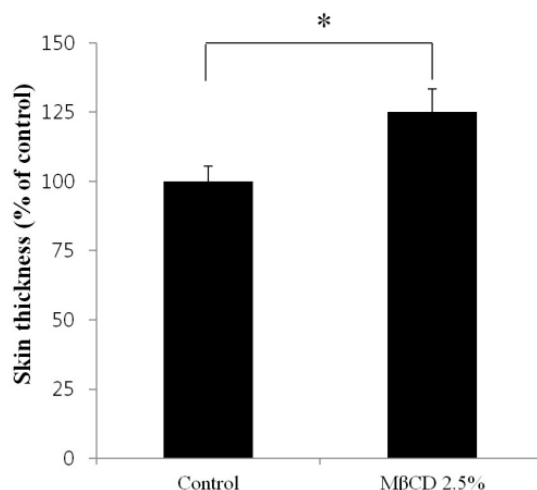
Ciklodekstrini pridonose poboljšanju dermalnog transporta aktivnih sastojaka iz kozmetičkog proizvoda. To je ključno za formulacije protiv starenja jer omogućuje da aktivni sastojci, poput retinoida i antioksidansa, učinkovito prodiru kroz vanjski sloj kože, povećavajući njihovu učinkovitost (Braga i Pais, 2018). Ciklodekstrini zadržavaju aktivne

sastojke u gornjim slojevima kože, blokirajući njihov ulazak u krvotok i smanjujući potencijalne sistemske nuspojave (Cal i Centkowska, 2008).

4.5.1.1. Utjecaj metil- β -ciklodekstrina na sintezu kolagena putem kaveolina

Kaveolin-1 (Cav-1) jedna je od ključnih molekula u modulaciji metabolizma kolagena u koži. Korištenjem ljudskih dermalnih fibroblasta i miševa različite dobi, otkrivena je negativna korelacija između ekspresije Cav-1 i kolagena 1. U starijoj je koži povećana ekspresija Cav-1, a smanjena ekspresija kolagena 1. Slični rezultati primijećeni su i kod starijih miševa (Lee i sur., 2014).

Metil- β -ciklodekstrin na sintezu kolagena utječe inhibicijom Cav-1. Smanjenom ekspresijom Cav-1 omogućena je proizvodnja kolagena. Ova aktivnost metil- β -ciklodekstrina može poboljšati strukturu i debljinu kože, što ga čini potencijalno korisnim u anti-aging tretmanima. Optimalan učinak metil- β -ciklodekstrina kod miševa postignut je intra-dermalnim injekcijama od 2.5% metil- β -ciklodekstrina dva puta tjedno, najmanje dva mjeseca.



Slika 7. Relativna debljina kože miša kojem je injektiran metil- β -ciklodekstrina u odnosu na kontrolnu skupinu (preuzeto iz Lee i sur. (2014) uz dopuštenje izdavača).

4.5.2. Kreme za sunčanje

Ciklodekstrini su postali ključni sastojak u modernim formulacijama kreme za sunčanje zbog svojih jedinstvenih svojstava koja poboljšavaju stabilnost i učinkovitost aktivnih sastojaka. Ciklodekstrini, posebice β -ciklodekstrin (β -CD) i hidroksipropil- β -ciklodekstrin (HP- β -CD), koriste se za inkapsulaciju kemijskih UV filtera kako bi povećali njihovu stabilnost na svjetlu i učinkovitost (Ferreira i sur., 2023).

Kreme za sunčanje s dodatkom ciklodekstrina pokazuju poboljšanu otpornost na razgradnju sastavnica uzrokovanu UV zračenjem. To je posebno važno za zaštitu kože od štetnih učinaka sunčevih zraka, uključujući fotostarenje i povećani rizik od raka kože (Aguilera i sur., 2023). UV zračenje stvara slobodne radikale koji mogu dovesti do oksidativnog stresa i oštećenja proteina i enzima, što negativno utječe na kapacitet obnove kože (Avadhani i sur., 2017).

Jedna od ključnih prednosti korištenja ciklodekstrina u kremama za sunčanje je njihova sposobnost da poboljšaju topljivost i stabilnost aktivnih sastojaka, čime se produžuje rok trajanja proizvoda i osigurava dosljedna zaštita (Mura, 2014). Na primjer, ciklodekstrini se koriste za inkapsulaciju vitamina C, što povećava njegovu stabilnost i učinkovitost u borbi protiv oksidativnog stresa (Perinelli i sur., 2020).

4.5.3. Mirisi i parfemi

Ciklodekstrini su postali ključni sastojak u formulacijama za inkapsulaciju mirisa zbog svojih jedinstvenih sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa s mirisnim molekulama. Oni poboljšavaju stabilnost i trajnost mirisa, štiteći ih od isparavanja i degradacije (Perinelli i sur., 2020).

Inkluzijski kompleksi s ciklodekstrinima štite mirisne molekule od degradacije uzrokovane vanjskim čimbenicima poput svjetlosti, topline i kisika, što rezultira dužim vijekom trajanja mirisa (Crini i sur., 2021). Inkapsulacija mirisa u ciklodekstrine također smanjuje isparavanje mirisnih komponenti, omogućujući postepeno i kontrolirano oslobađanje mirisa (Cal i Centkowska, 2008).

Primjena ciklodekstrina u kozmetici također poboljšava kompatibilnost mirisnih komponenti s drugim sastojcima formulacije, smanjujući rizik od neželjenih interakcija i fazne separacije (Ferreira i sur., 2023). U kozmetici, stabilizirani mirisi s ciklodekstrinima omogućuju duže zadržavanje ugodnog mirisa na koži ili odjeći, što povećava zadovoljstvo korisnika (Braga i Pais, 2018). Nadalje, mirisi inkapsulirani s ciklodekstrinima mogu biti bolje integrirani u vodene ili emulzijske sisteme, smanjujući rizik od taloženja ili fazne separacije (Cal i Centkowska, 2008).

Dodatno, ciklodekstrini mogu smanjiti iritaciju kože povezanu s nekim mirisnim komponentama, čime se povećava sigurnost proizvoda za krajnje korisnike (Ferreira i sur.,

2023). To je posebno važno u razvoju proizvoda za osjetljivu kožu ili za osobe sklone alergijama.

Ciklodekstrini također omogućuju inovativne pristupe u formulaciji mirisa, kao što su mirisi koji se aktiviraju vlagom ili trenjem. Ovi sustavi oslobađanja mogu pružiti dugotrajan i prilagodljiv miris tijekom dana (Braga i Pais, 2018).

Primjena ciklodekstrina u stabilizaciji mirisa nije ograničena samo na kozmetiku. Oni se također koriste u industriji hrane i pića za poboljšanje stabilnosti i trajnosti aroma (Perinelli i sur., 2020). Ciklodekstrini mogu inkapsulirati hlapljive mirisne molekule, smanjujući njihovu hlapljivost i čineći ih otpornijima na oksidaciju (Mura, 2014).

Sve ove prednosti čine ciklodekstrine idealnim sastojcima za suvremene kozmetičke proizvode s mirisom, omogućujući razvoj sofisticiranih i učinkovitih formulacija koje zadovoljavaju potrebe tržišta (Perinelli i sur., 2020).

4.5.4. Primjena ciklodekstrina u suzbijanju neugodnih mirisa

Masne kiseline na koži javljaju se lučenjem znojnih žlijezda, njihovom bakterijskom razgradnjom dolazi do razvoja neugodnog mirisa na koži. Dezodoransi i antiperspiranti su proizvodi namijenjeni suzbijanju neugodnih tjelesnih mirisa povezanih sa znojenjem. Osim što pružaju svjež miris, dezodoransi često sadrže antibakterijske sastojke koji pomažu u kontroliranju rasta bakterija (Ferreira i sur., 2023; Braga i Pais, 2018).

Jedna od glavnih prednosti upotrebe ciklodekstrina u dezodoransima je njihova sposobnost hvatanja i zadržavanja molekula mirisa, a u tu svrhu koristi se slobodni ciklodekstrini. Ciklodekstrini mogu inkapsulirati hlapljive molekule koje uzrokuju neugodne mirise, stvarajući nehlapljive inkluzijske komplekse koji sprečavaju ispuštanje tih molekula u zrak. Ova karakteristika omogućava ciklodekstrinima da učinkovito smanje percepciju neugodnih mirisa na koži, čak i prije nego što aktivni antibakterijski sastojci počnu djelovati (Ferreira i sur., 2023).

Ciklodekstrini također igraju ključnu ulogu u kontroliranom otpuštanju mirisnih tvari u dezodoransima. Kada se ciklodekstrini koriste u formulaciji dezodoransa, oni mogu postupno otpuštati mirisne molekule tijekom vremena, čime se osigurava dugotrajan svjež miris. Ova kontrolirana difuzija mirisnih tvari ne samo da produžava osjećaj svježine već i smanjuje potrebu za čestim ponovnim nanošenjem dezodoransa tijekom dana (Perinelli i sur., 2020).

Pored svoje uloge u kontroli mirisa, ciklodekstrini mogu poboljšati djelotvornost antibakterijskih sastojaka u dezodoransima. Ciklodekstrini mogu inkapsulirati antibakterijske molekule, štiteći ih od degradacije i omogućujući njihovo postupno otpuštanje na kožu. Ova kontrolirana dostava antibakterijskih tvari može povećati njihovu učinkovitost u suzbijanju rasta bakterija koje uzrokuju neugodne mirise, čime se poboljšava cjelokupna učinkovitost dezodoransa (Braga i Pais, 2018).

4.6. Regulatorni aspekti i sigurnost ciklodekstrina u kozmetičkim proizvodima

Proizvodi namijenjeni topikalnoj primjeni mogu biti klasificirani kao kozmetika ili lijekovi za topikalnu primjenu. Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) kozmetiku definira kao proizvode čija je namjena čišćenje ili uljepšavanje. U lijekove za topikalnu primjenu spadaju proizvodi poput krema za sunčanje, antiperspiranata, masti za pelenski osip, tretmani protiv peruti ili akni, koji su kozmetički lijekovi i zahtijevaju odobrenje kao kozmetički i medicinski proizvodi (Braga i Pais, 2018).

U Sjedinjenim Američkim Državama, kozmetički proizvodi ne zahtijevaju odobrenje FDA osim ako sadrže boje. Međutim, svi sastojci moraju biti potvrđeni kao sigurni od strane Cosmetic Ingredient Review Expert Panela. Ovaj je entitet odobrio prirodne ciklodekstrine, HP β CD, hidrosietil- β -ciklodekstrin (HEP β CD), RAMEB i mješavine prirodnih ciklodekstrina s lauratom i hidroksipropiltrimonij kloridom kao sigurne sastojke u kozmetici. Kanadski regulatori priznaju ciklodekstrine kao prirodne medicinske sastojke od 2011. godine, koristeći ih kao emulgatore, stabilizatore i sredstva za enkapsulaciju (Braga i Pais, 2018).

U Europskoj uniji, ciklodekstrini su regulirani kao pomoćne tvari i smatraju se sigurnim za primjenu u kozmetici u koncentracijama od 0.1%, dok se HP β CD smatra sigurnim neovisno o dozi, dok je β CD registriran i kao dodatak prehrani. Japan priznaje ciklodekstrine kao prirodne proizvode i široko ih koristi u kozmetičkoj industriji (Braga i Pais, 2018).

Ciklodekstrini su općenito poznati po niskoj toksičnosti. Studije su pokazale da su α -, β - i γ -ciklodekstrini sigurni za ljudsku upotrebu, što je podržano njihovom dugom povijesti u farmaceutskoj industriji (Crini i sur., 2021). Međutim, β -ciklodekstrin parenteralnom primjenom može izazvati nefrotoksičnost pri visokim dozama zbog nakupljanja u bubrezima, no to nije značajno kod topikalne primjene (Ferreira i sur., 2023).

Odlika ciklodekstrina je visoka biokompatibilnost, što znači da su kompatibilni s kožom i ne izazivaju imunološke reakcije. Njihova sposobnost da formiraju inkluzijske komplekse s

raznim molekulama omogućava sigurno isporučivanje aktivnih sastojaka bez izazivanja iritacija ili alergijskih reakcija (Cal i Centkowska, 2008). Na primjer, metil- β -ciklodekstrin pokazuje sposobnost regulacije kolagena u koži bez izazivanja štetnih učinaka (Lee i sur., 2014).

Ciklodekstrini se samostalno loše apsorbiraju transdermalno zbog visoke molekulske mase i naglašene hidrofilnosti. No u okluzivnim uvjetima dolazi do značajnije transdermalne apsorpcije te njihova transdermalna bioraspoloživost iznosi 12%, 43% i 53% za β -CD, RM- β -CD i HP- β -CD. U kozmetičkim pripravcima primjenjuju se u koncentracijama do 0.1% za α -, β -, i γ -ciklodekstrin što se smatra sigurnim. Studije na antigenost, mutagenost i topikalnu iritaciju dokazale su da je HP- β -CD siguran kao i materijali koji se trenutno koriste u parfemima i kozmetici. (www.ema.europa.eu)

4.7. Kompatibilnost ciklodekstrina sa ostalim sastavnicama formulacije

Prilikom uključivanja inkluzijskog kompleksa u formulaciju, važno je uzeti u obzir potencijalnu kompetitivnu inkluziju od strane ko-otapala, emulgatora ili konzervansa te upotrebu sastojaka s prijavljenim inkompatibilnostima treba izbjegavati (Braga i Pais, 2018).

Djelovanjem nekih otapala može doći do razgradnje inkluzijskih kompleksa. Primjer je polietilen-glikol na koji će se vremenom vezati molekule α -ciklodekstrina te će doći do taloženja u obliku kristala. Polietilen-glikol može se zamijeniti glicerolom zbog njegovog slabije izraženog afiniteta za interakciju s α -ciklodekstrinom (Braga i Pais, 2018).

Ciklodekstrini, posebno β -ciklodekstrin i njegovi derivati, imaju snažan afinitet uklapanja estera p-hidroksibenzojeve kiseline, od kojih su u pripravcima najzastupljeniji metil-, etil-, propil- i butil-paraben. Ovi se spojevi koriste kao konzervansi i sterički dobro pristaju u šupljinu β -ciklodekstrina, pa će zamijeniti molekulu lijeka uključenu u inkluzijski kompleks s ciklodekstrinom. Do ovog slučaja najčešće dolazi u vodenoj otopini, pritom se gubi antimikrobna aktivnost konzervansa zbog interakcije s ciklodekstrinima te formulacija postaje podložna brzom mikrobiološkoj kontaminaciji koja može rezultirati razgradnjom sastavnica od interesa te zdravstvenim rizicima nakon primjene na kožu (Braga i Pais, 2018).

Destabilizaciju inkluzijskih kompleksa mogu uzrokovati i surfaktanti poput Cremophora 60 (PEG-60 hidrogenirano ricinusovo ulje), koji kompetitivnom inkluzijom narušava komplekse s β -ciklodekstrinom. I drugi tenzidi nepovoljno djeluju na stabilnost ciklodekstrinskih kompleksa, pa je tako opaženo da Cremophor RH 40 (PEG-60 hidrogenirano

ricinusovo ulje) i Solutol HS 15 (polietilenglikol 15 hidroksistearat) nepovoljno djeluju na stabilnost kompleksa s HP β CD (Braga i Pais, 2018).

5. ZAKLJUČAK

Primjena ciklodekstrina u pripravcima za kožu, uključujući dermatološke i kozmetičke formulacije, pokazuje izniman potencijal za unapređenje učinkovitosti i sigurnosti ovih proizvoda. Ciklodekstrini, zbog svoje jedinstvene sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa, omogućuju poboljšanje fizikalno-kemijskih svojstava aktivnih sastojaka, kao što su stabilnost, topljivost i kontrolirano otpuštanje. Ove karakteristike daju potencijal za široku primjenu ciklodekstrina u razvoju različitih dermatofarmaceutskih pripravaka, uključujući kreme, gelove, masti i losione, kao i u hidrogelovima za liječenje rana.

Različite vrste ciklodekstrina, kao što su nativni ciklodekstrini, hidroksipropil-beta-ciklodekstrin (HP β CD) i metilirani ciklodekstrini, našle su primjenu u kozmetičkim proizvodima zahvaljujući svojoj sposobnosti poboljšanja teksture, stabilnosti i biodostupnosti aktivnih sastojaka. U kozmetičkoj industriji, ciklodekstrini se koriste za formulacije koje zahtijevaju visoku stabilnost i učinkovito otpuštanje aktivnih sastojaka na kožu, poput krema za sunčanje, proizvoda protiv starenja i preparata za njegu osjetljive kože.

Unatoč pozitivnim rezultatima u istraživanjima i širokoj primjeni, ciklodekstrini također imaju određene izazove, uključujući moguće nuspojave poput iritacija kože kada su primijenjeni u visokim koncentracijama. Opsežna ispitivanja na ljudima su potrebna kako bi se potpuno razumjela učinkovitost i sigurnost ciklodekstrina u dermatološkim i kozmetičkim proizvodima.

Zaključno, ciklodekstrini nude značajne prednosti u formulaciji pripravaka za kožu, povećavajući učinkovitost i sigurnost aktivnih sastojaka. Daljnja istraživanja i regulativna usklađivanja bit će ključna za daljnji razvoj i širu primjenu ciklodekstrina u dermatološkoj i kozmetičkoj industriji, omogućujući inovativna rješenja za njegu i liječenje kože.

6. LITERATURA

Aguilera J, Gracia-Cazana T, Gilaberte Y, New developments in sunscreens. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 2023, 22, 2473-2482.

Avadhani KS, Manikkath J, Tiwari M, Chandrasekhar M, Godavarthi A, Vidya SM, Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and hyaluronic acid loaded nano-transfersomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage, *Drug Deliv.*, 2017, 24 (1) 61–74.

Barber T, Esteban-Pretel G, Pilar Marin M, Timoneda J, Vitamin A Deficiency and Alterations in the Extracellular Matrix. *Nutrients*, 2014, 6, 4984-5017.

Braga SS i Pais J. "Getting under the skin: Cyclodextrin inclusion for the controlled delivery of active substances to the dermis". U: Design of Nanostructures for Versatile Therapeutic Applications, Alexandru Mihai Grumezescu urednik, Portugal, Elsevier, 2018, str. 407-449.

Cal K, Centkowska K, Use of cyclodextrins in topical formulations: practical aspects. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2008, 68, 467 478.

Crini G, Fourmentin S, Fenyvesi É, Torri G, Fourmentin, Morin-Crini N. 130 years of cyclodextrin discovery for health, food, agriculture, and the industry: a review. U: Environmental Chemistry Letters.Fourmentin S, Crini G, urednici, Springer Nature, Cham, 2021, str. 2581-2617.

Ferreira L, Mascarenhas-Melo F, Rabaça S, Mathur A, Sharma A, Giram PS, Pawar KD, Rahdar A, Raza F, Veiga F, Mazzola PG, Paiva-Santos AC, Cyclodextrin-based dermatological formulations: Dermopharmaceutical and cosmetic applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2023, 221

Hu SCS, Lai YC, Lin CL, Tzeng WS, Yen FL. Inclusion complex of saikosaponin-d with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: improved physicochemical properties and anti-skin cancer activity, *Phytomedicine*, 2019, 57, 174–182.

Kaur N, Puri R, Jain SK. Drug-Cyclodextrin-Vesicles Dual Carrier Approach for Skin Targeting of Anti-acne Agent. *AAPS PharmSciTech*, 2010, 11, 528–537.

Lee, Jung-Ae i sur. “Methyl- β -cyclodextrin up-regulates collagen I expression in chronologically-aged skin via its anti-caveolin-1 activity.” *Oncotarget*, 2014, 6, 1942 – 1953.

Miura T, Takada A, Ooe M, Tretinoin cyclodextrin complex (RA/CyD) causes less irritation with an equal antiwrinkle effect compared with conventional tretinoin: clinical and histologic studies of photoaged skin. *Aesth. Plast. Surg.*, 2012., 36, 971 981.

Mura P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2014, 101, 238–250.

Perinelli DR, Palmieri GF, Cespi M, Bonacucina G. Encapsulation of Flavours and Fragrances into Polymeric Capsules and Cyclodextrins Inclusion Complexes: An Update. *Molecules*, 2020, 11, 25(24), 5878.

Shamma RN, Ad-din IS, Abdeltawab NF. Dapsone- gel as a novel platform for acne treatment: In vitro evaluation and In vivo performance and histopathological studies in acne infected mice. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2019, 54, 1773-2247.

Questions and answers on cyclodextrins in the context of the revision of the guideline on ‘Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use’, 2014., <https://www.ema.europa.eu>, pristupljeno 10.07.2024.

Teixeira KIR, Denadai AML, Sinisterra RD, Cortés ME. Cyclodextrin modulates the cytotoxic effects of chlorhexidine on microorganisms and cells in vitro. *Drug Delivery*, 2013, 22(3), 444–453.

Wang Y, He L, Ding L, Zhao X, Ma H, Luo Y, Ma S, Xiong Y., Fabrication of Cyclodextrin-Based Hydrogels for Wound Healing: Progress, Limitations, and Prospects. *Chemistry of materials*, 2023, 35 (15), 5723-5743.

Wu L, Liu G, Wang W, Liu R, Liao L, Cheng N, Zhang W, Ding D, Cyclodextrin-modified CeO₂ nanoparticles as a multifunctional nanozyme for combinational therapy of psoriasis, *Int. J. Nanomed.* 2020, 15, 2515–2527.

7. SAŽETAK

Ciklodekstrini su prirodni ciklički oligosaharidi koji su našli široku primjenu u dermatološkim i kozmetičkim formulacijama zbog svoje jedinstvene sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa. Ova svojstva omogućuju poboljšanje stabilnosti, topljivosti i kontroliranog otpuštanja aktivnih sastojaka, čime se povećava učinkovitost i sigurnost pripravaka za kožu. U kozmetičkim proizvodima, ciklodekstrini se koriste za optimizaciju performansi krema protiv starenja, zaštitnih krema za sunčanje i hidratantnih preparata, čime se povećava učinkovitost i produljuje djelovanje aktivnih tvari na koži. U dermatološkim aplikacijama, ciklodekstrini su ključni u formulaciji hidrogelova za zacjeljivanje rana. Ovi hidrogelovi omogućuju održavanje optimalne vlažnosti i kontrolirano otpuštanje terapijskih agenasa, što ubrzava proces regeneracije tkiva i smanjuje rizik od infekcija. Hidrogelovi bazirani na hidroksipropil-beta-ciklodekstrinu (HP β CD) pokazali su izvrsne rezultate u kliničkim ispitivanjima, značajno poboljšavajući brzinu zacjeljivanja rana.

Regulativni okviri za upotrebu ciklodekstrina variraju širom svijeta. U Sjedinjenim Američkim Državama, kozmetički proizvodi koji sadrže ciklodekstrine ne zahtijevaju odobrenje FDA, osim ako sadrže specifične boje, dok Europska unija i Kanada imaju strože smjernice koje definiraju sigurne koncentracije ciklodekstrina u kozmetičkim i dermatološkim proizvodima.

Unatoč njihovim prednostima, ciklodekstrini mogu uzrokovati iritaciju kože pri visokim koncentracijama, što naglašava potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se osigurala njihova sigurnost. Daljnji razvoj formulacija i usklađivanje s regulativnim zahtjevima ključni su za širu primjenu ciklodekstrina u industriji njege kože.

8. SUMMARY

Cyclodextrins are natural cyclic oligosaccharides widely applied in dermatological and cosmetic formulations due to their unique ability to form inclusion complexes. These properties make it possible to improve the stability, solubility and controlled release of active ingredients, thereby increasing the effectiveness and safety of skin preparations. In cosmetic products, cyclodextrins are used to optimize the performance of anti-ageing creams, sunscreens and moisturizers, thereby increasing the efficacy and prolonging the action of active substances on the skin. In dermatological applications, cyclodextrins are crucial in formulating hydrogels for wound healing. These hydrogels enable the maintenance of optimal humidity and the controlled release of therapeutic agents, which accelerates the process of tissue regeneration and reduces the risk of infections. Hydrogels based on hydroxypropyl- β -cyclodextrin) have shown excellent results in clinical trials, significantly improving the speed of wound healing.

Regulatory frameworks for the use of cyclodextrins vary around the world. In the United States, cosmetic products containing cyclodextrins do not require FDA approval unless they contain specific colours. At the same time, the European Union and Canada have stricter guidelines that define safe concentrations of cyclodextrins in cosmetic and dermatological products.

Despite their benefits, cyclodextrins can cause skin irritation at high concentrations, highlighting the need for further research to ensure their safety. Further formulation development and compliance with regulatory requirements are critical to the broader use of cyclodextrins in the skin care industry.

Primjena ciklodekstrina u razvoju topikalnih pripravaka za kožu

Mateja Matuš

SAŽETAK

Ciklodekstrini su prirodni ciklički oligosaharidi koji su našli široku primjenu u dermatološkim i kozmetičkim formulacijama zbog svoje jedinstvene sposobnosti stvaranja inkluzijskih kompleksa. Ova svojstva omogućuju poboljšanje stabilnosti, topljivosti i kontroliranog otpuštanja aktivnih sastojaka, čime se povećava učinkovitost i sigurnost pripravaka za kožu. U kozmetičkim proizvodima, ciklodekstrini se koriste za optimizaciju performansi krema protiv starenja, zaštitnih krema za sunčanje i hidratantnih preparata, čime se povećava učinkovitost i produljuje djelovanje aktivnih tvari na koži. U dermatološkim aplikacijama, ciklodekstrini su ključni u formulaciji hidrogelova za zacjeljivanje rana. Ovi hidrogelovi omogućuju održavanje optimalne vlažnosti i kontrolirano otpuštanje terapijskih agenasa, što ubrzava proces regeneracije tkiva i smanjuje rizik od infekcija. Hidrogelovi bazirani na hidroksipropil- β -ciklodekstrinu pokazali su izvrsne rezultate u kliničkim ispitivanjima, značajno poboljšavajući brzinu zacjeljivanja rana. Regulatorni okviri za upotrebu ciklodekstrina variraju širom svijeta. U Sjedinjenim Američkim Državama, kozmetički proizvodi koji sadrže ciklodekstrine ne zahtijevaju odobrenje FDA, osim ako sadrže specifične boje, dok Europska unija i Kanada imaju strože smjernice koje definiraju sigurne koncentracije ciklodekstrina u kozmetičkim i dermatološkim proizvodima. Unatoč njihovim prednostima, ciklodekstrini mogu uzrokovati iritaciju kože pri visokim koncentracijama, što naglašava potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se osigurala njihova sigurnost. Daljnji razvoj formulacija i usklađivanje s regulatornim zahtjevima ključni su za širu primjenu ciklodekstrina u industriji njege kože.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 34 stranice, 7 grafičkih prikaza, 3 tablica i 18 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Ciklodekstrini, koža, topikalna primjena, biokompatibilnost, kozmetički pripravci, regulatorni status

Mentor: **Dr. sc. Mario Jug**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Ime i Prezime**, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Ime i Prezime, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.
Dr. sc. Ime i Prezime, viši asistent/ docent/ izvanredni profesor/ redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: kolovoz 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmaceutical technology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

Application of cyclodextrin in the development of topical preparations for the skin

Mateja Matuš

SUMMARY

Cyclodextrins are natural cyclic oligosaccharides widely applied in dermatological and cosmetic formulations due to their unique ability to form inclusion complexes. These properties make it possible to improve the stability, solubility and controlled release of active ingredients, thereby increasing the effectiveness and safety of skin preparations. In cosmetic products, cyclodextrins are used to optimize the performance of anti-ageing creams, sunscreens and moisturizers, thereby increasing the efficacy and prolonging the action of active substances on the skin. In dermatological applications, cyclodextrins are crucial in formulating hydrogels for wound healing. These hydrogels enable the maintenance of optimal humidity and the controlled release of therapeutic agents, which accelerates the process of tissue regeneration and reduces the risk of infections. Hydrogels based on hydroxypropyl- β -cyclodextrin) have shown excellent results in clinical trials, significantly improving the speed of wound healing.

Regulatory frameworks for the use of cyclodextrins vary around the world. In the United States, cosmetic products containing cyclodextrins do not require FDA approval unless they contain specific colours. At the same time, the European Union and Canada have stricter guidelines that define safe concentrations of cyclodextrins in cosmetic and dermatological products.

Despite their benefits, cyclodextrins can cause skin irritation at high concentrations, highlighting the need for further research to ensure their safety. Further formulation development and compliance with regulatory requirements are critical to the broader use of cyclodextrins in the skin care industry.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 34 pages, 7 figures, 3 tables and 18 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Cyclodextrins, skin, topical application, biocompatibility, cosmetic preparations, regulatory status

Mentor: **Mario Jug, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Mario Jug, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Ime i Prezime, Ph.D. */Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Ime i Prezime, Ph.D. */Assistant Professor/ Associate Professor/ Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August 2024.