

NANOTERAPEUTICI A BASE DI CICLODESTRINE (NANOINCICLO)

Antonino Mazzaglia

CNR-ISMN URT of Messina, Supramolecular Nanomaterials for Health, Optoelectronics and Sensing (SuNforHeOS) Lab, at Dept. ChiBioFarAm, University of Messina, Italy

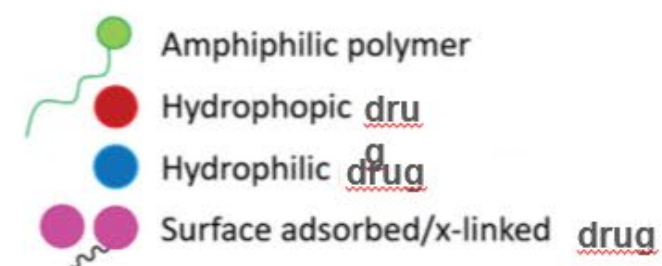
Nelle nanotecnologie farmaceutiche, i **farmaci** sono solitamente incorporati in **vettori** (nanomicelle, liposomi, nanoparticelle polimeriche ecc.) che vengono selezionati per l'elevata biocompatibilità, la bassa tossicità e le proprietà di targeting per applicazioni in vivo

Uno dei problemi più comuni nella preparazione di nanofarmaci biocompatibili per le terapie mediche è l'intrappolamento del farmaco che deve avvenire con un carico elevato e riducendo al minimo l'uso di solventi organici nocivi.

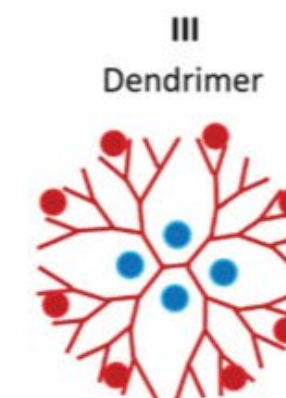
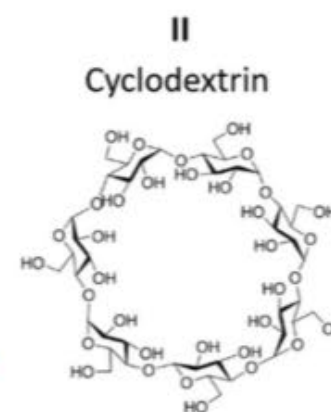
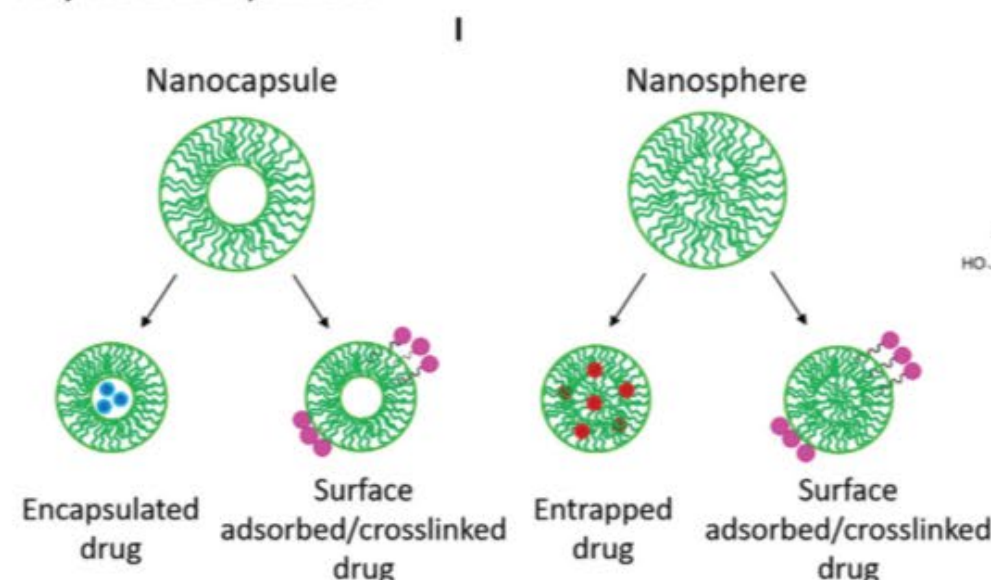
a) Nanomicelle



b) Liposome



c) Polymeric nanoparticles



NANoterapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

PROPOSTA (DALL'IDEA DEL PRODOTTO)

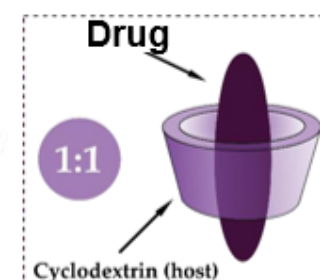
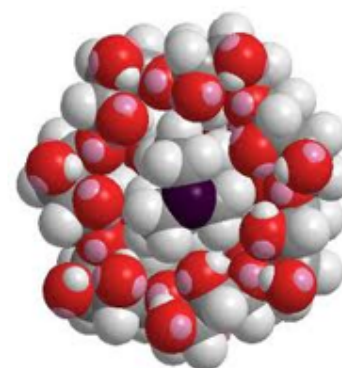
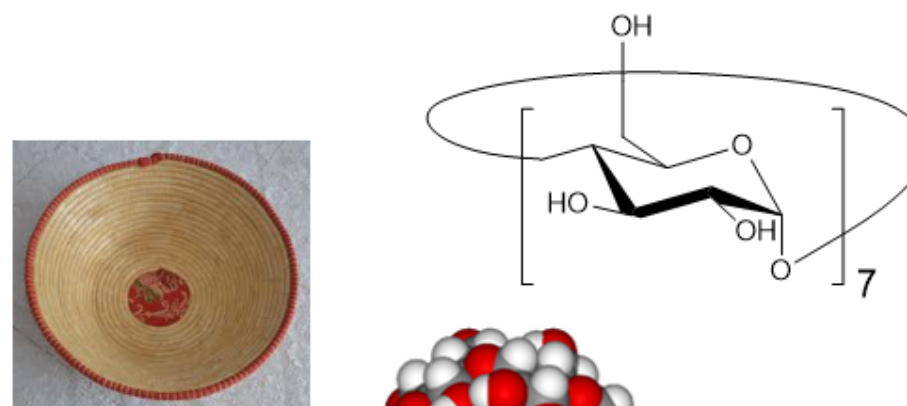
Progettazione di nuovi nanofarmaci basati su ciclodestrine (NanoCD)

- CD naturali sono approvate da FDA
- Alcune CD modificate sono approvate da FDA
- Alcuni complessi con CD sono approvati da FDA

La nostra tecnologia

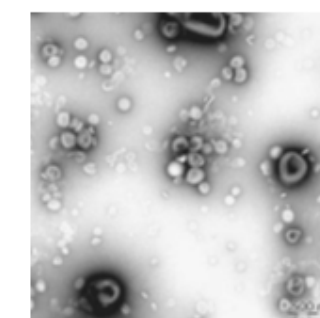
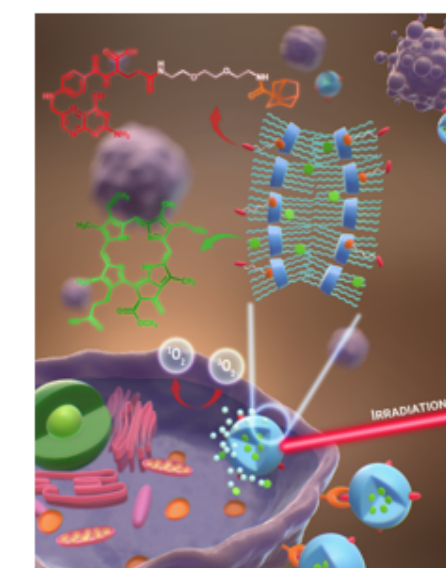
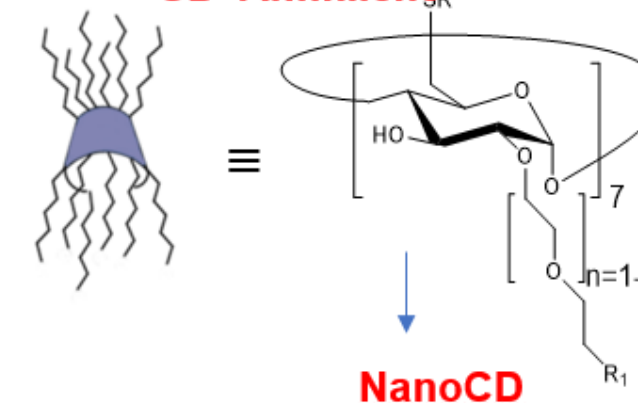
- Farmaci idrofobici e idrofobici (antitumorali, antimicrobici, antivirali, nutraceutici, ecc.) sono facilmente intrappolati in CD modificate con un elevata percentuale
- L'uso di solventi organici è ridotto al minimo
- I liofilizzati o film di **NanoCD/farmaco** ottenuti sono ridispersi in acqua e nei mezzi biologici e pronti all'uso per i test *in vitro* ed *in vivo*

CD Naturali



Complessi con CD naturali

CD Anfifiliche



NanoCD per il delivery cellulare

Biomacromolecules 2015, 16, 3784

Biomacromolecules 2019, 20, 2530

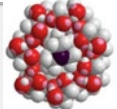
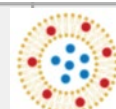
Material advances 2025, 6, 6775

NANOTerapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

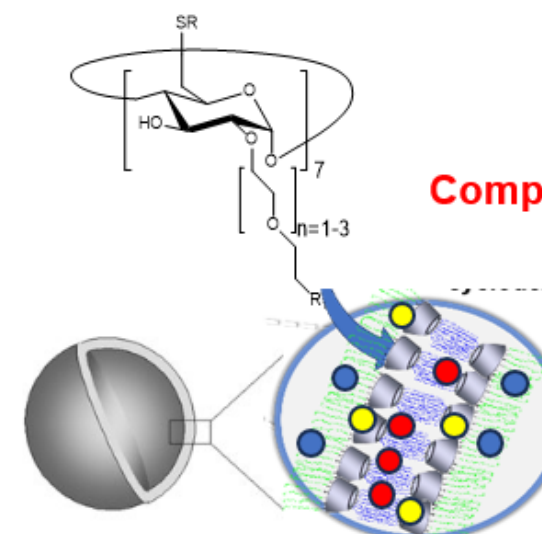
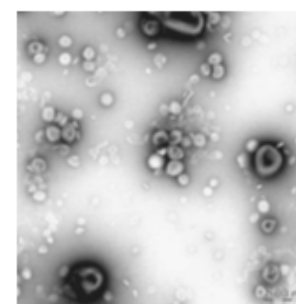
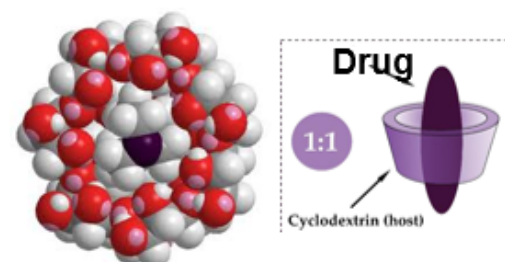
COMPETITORS

PRESENZA SUL MERCATO

Confronto tra complessi di inclusione con ciclodestrina e liposomi

Aspetti	 Complessi di inclusione con CD	 Liposomi
Metodi di preparazione	Metodi allo stato solido o in soluzione (coprecipitazione, liofilizzazione, spray-drying) <u>Semplici, ma possono essere limitati</u> dalle proprietà delle molecole ospiti.	Idratazione di film lipidici, estrusione, sonicazione, microfluidica. <u>Tecnologie più complesse, ma altamente personalizzabili</u> per ottenere profili di rilascio specifici.
Costi	<u>Costi inferiori</u> di materiale e di lavorazione; ottimo scale-up.	<u>Più variabili</u> : può essere più elevato a causa dei costi dei lipidi, della manipolazione sterile e delle esigenze delle attrezzature
Complessità tecnologica	<u>Processi più semplici</u> (meno attrezzature richieste). <u>Minore versatilità</u> per ottenere un rilascio mirato o prolungato. Estremamente semplice per soluzioni acquose	<u>Maggiore complessità</u> ; richiede una tecnologia specializzata <u>ma consente un design più avanzato</u> (PEGilazione, targeting del ligando, sistemi multilamellari).
Scopo	<u>Miglioramento della solubilità</u> , della stabilità e della velocità di dissoluzione	Fornisce opzioni per <u>un rilascio controllato e nei siti bersaglio</u>
Composto Incapsulato	Principalmente adatto per incapsulare <u>piccole molecole</u> ; limitata capacità per grosse macromolecole	<u>Versatilità</u> : può incapsulare molecole idrofiliche, idrofobiche e grandi biomolecole
Combinabilità di due tecnologie	<u>Liposomi</u> possono essere utilizzati <u>come carriers per complessi di ciclodestrina</u> o possono essere sintetizzate <u>ciclodestrine anfipatiche</u> che combinano le peculiarità delle CD e dei liposomi.	

Complessi con CD naturali



Complessi con le NanoCD



Liposomi

1. Liposomi

Esempi: Doxil®, AmBisome®, Onpattro® (LNP type).

✓ **Punti di forza:** Validato clinicamente, prodotto in larga scale, normativa consolidata

✗ **Punti di debolezza:** Problemi di stabilità, smaltimento rapido, complessità nella produzione, limitata tipologia di molecole intrappolate

→ **I Nostri Vantaggi (NanoCD):** Maggiore efficienza di intrappolamento ma con sintesi più semplici. Stabilità regolabile, nessuna degradazione. Multifunzionalità: più siti di complessazione (il farmaco può essere incapsulato in catene idrofobiche, catene idrofile e cavità CD); rilascio controllato; maggiore versatilità per ulteriore modifica: i gruppi che riconoscono le cellule possono essere legati mediante funzionalizzazione covalente o supramolecolare

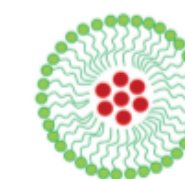
2. Nanocarriers Polimerici (PLGA, PEG-PLA, dendrimeri, micelle)

Esempi: Genexol-PM®, Abraxane®.

✓ **Punti di forza:** Rilascio controllato, chimica di superficie regolabile

✗ **Punti di debolezza:** Residui di solventi nocivi, profili complessi di degradazione, ostacoli normativi.

→ **I Nostri Vantaggi (NanoCD):** Biocompatibilità, minime quantità di solventi residui; le CD sono riconosciuti come GRAS; maggiore versatilità per ulteriore modifica: I gruppi che riconoscono le cellule possono essere legati mediante funzionalizzazione covalente o supramolecolare



Nanocarriers Polimerici

NANOTerapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

Punti di forza, debolezza, opportunità e minacce

Punti di Forza

- Prestazioni superiori nell'incapsulamento del farmaco, nel rilascio controllato e nella stabilità rispetto ai liposomi/micelle polimeriche.
- Dati consolidati (analisi comparativa) che dimostrano l'efficacia con diverse classi di farmaci.
- Ampia competenza interna del team nella chimica delle CD, negli aspetti normativi e nello scale-up produttivo
- Materiale biocompatibile e conforme alle normative (CD già componenti approvati GRAS/FDA).

Opportunità

- Crescente domanda di nanovettori sicuri e modulari per l' oncologia, sistema nervoso centrale e terapia genica.
- Partnership/licenze con aziende farmaceutiche o biotecnologiche che necessitano nuove piattaforme per la somministrazione di farmaci.
- La familiarità degli enti regolatori per le CD riduce i tempi di sviluppo.
- Alta potenzialità per aprire nuovi mercati: nanodelivery mirato e terapie combinate.

Punti di Debolezza

- Proprietà intellettuale attualmente in fase di negoziazione per la licenza (non ancora posseduta).
- Tecnologia non ancora dimostrata con impianto pilota/di produzione.
- Risorse finanziarie limitate per la convalida su larga scala e la produzione GMP.
- Richiede l'ottimizzazione della formulazione per diverse modalità di farmaci (ad esempio, RNA vs piccole molecole).

Minacce

- Grossa competizione da parte di chi sviluppa tecnologie ben finanziate basate su liposomi ed LNP.
- Dipendenza da IP licensing di successo.
- Inasprimento delle aspettative normative per i nanofarmaci (Children with medical complexity-CMC-, studi di tossicità).
- L'adozione sul mercato può dipendere dalla dimostrazione dei vantaggi clinici e competitività dei costi.

NANOTerapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

Il mercato più ampio della Nanomedicina (che include nano-formulazioni, nano-trasportatori, diagnostica, terapeutica) è stato stimato intorno a 174,1 miliardi di dollari in USA nel 2022 e si prevede che raggiungerà circa 410,2 miliardi di dollari USA entro il 2030.-

Il mercato globale delle CD è stimato intorno a ~8,78 miliardi di dollari USA nel 2024, con una previsione di raggiungere 16,05 miliardi di dollari USA entro il 2034.

- **Punti chiave e fattori di crescita per NanoCD:** Drug delivery avanzato/ nanovettori: NanoCD possono auto-assemblarsi (micelle, vescicole, nanoparticelle) perché possiedono sia gruppi idrofili che idrofobi adatti ad incorporare sia farmaci idrofili che idrofobi e/o a ottenere un rilascio mirato.
- **Personalizzazione e funzionalizzazione:** NanoCD consentono di modulare la lunghezza della catena alifatica, la chimica dei linker, la PEGilazione o i gruppi per il targeting cellulare — fornendo agli scienziati una maggiore controllo in fase di progettazione della formulazione.
- **Applicazioni emergenti:** oltre al classico miglioramento della solubilità dei farmaci (proprietà anche delle CD convenzionali), le NanoCD sono oggetto di studio per la somministrazione di vaccini, di geni/siRNA, sistemi sensibili agli stimoli, terapia fotodinamica ecc. Grazie alla loro funzionalità avanzata, le NanoCD potrebbero richiedere margini di profitto più elevati rispetto alle CD convenzionali.
- **Crescita della R&S farmaceutica e biotecnologica:** man mano che i farmaci candidati diventano più complessi (scarsa solubilità, delivery dei farmaci biologici, somministrazione mirata), aumenta la domanda di eccipienti / sistemi di somministrazione sofisticati — aprendo nuove opportunità per le NanoCD.

NANOterapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

Brevetti scaduti:

- US7786095B2 United States-Amphiphilic macrocyclic derivatives and their analogues-(2005), University College Dublin

▪ In attesa :

- ❑ WO201000869A1(International Application)-A macrocyclic derivative and assemblies formed therefrom-(2010) University College Dublin, University College Cork
- ❑ WO2018109138A1 (International Application) -Cyclodextrin conjugates- (2018) University College Dublin, University College Cork

▪ Brevetti attivi:

- ❑ US10662260B2 United States -Cyclodextrin-based polyanionic and non-ionic dendrimers-(2020) –Calgary (Canada)
- ❑ US9950080B2 United States-Amphiphilic cyclodextrin-based glycodendrimers-(2018) –Calgary (Canada)

❑ Nessuna nanoformulazione basata su NanoCD in commercio (al meglio delle nostre conoscenze)

❑ STRATEGIA

- Sviluppare una nanoformulazione sostenibile mediante un processo green di intrappolamento in NanoCD valido per vari farmaci o molecole attive (già convalidato in laboratorio: TRL 4) attraverso studi pre-clinici. Si cercano investitori !!! - farmaco da intrappolare da concordare con gli investitori-
- Brevettare/ licenziare e Scale up della nanoformulazione sostenibile attraverso un impianto pilota; il processo può essere utilizzato per altre tipologie di CD/Nanovettori (in accordo con gli investitori.

NANOTerapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

TIME-LINE

Tempi di realizzo (dal laboratorio al mercato)

	Anno 1 (2026)		Anno 2 (2027)		Anno 3(2028)		Anno 4 (2029)	
Studio preclinico Milestone: Nanoformulazione sostenibile TRL finale: TRL5								
GMP scale-up, Milestone: Scale up della Nanoformulazione (impianto pilota) TRL finale: TRL 6								
Validazione clinica, Milestone: Produzione su scala industriale della Nanoformulazione TRL finale : TRL 7								

Capitale stimato necessario (about 3.5 M funding).

- ☐ R/D %: ~35 % (Include in Contratti con CNR e Carbohyde (Partnership) per produrre e l'accordo di licenza delle NanoCD)
 - 2 contratti di ricerca o TD di 2 anni ciascuno: ~ 220 keuro totale)
 - Consumabili e Costi strumentazione (~150 keuro totale);
 - Viaggi-Meeting (25 Keuro)
 - Studi preliminari in vitro (50 keuro)
 - Costo patent etc (licenza/royalty) (380 keuro)
 - Contratto con Carbohyde: ~400 Keuro. **Totale: 1225 Keuro**

- ☐ GMP, Scale up della Nanoformulazione : ~30%
 - Contratto esterno: **Totale 1050 keuro**

- ☐ Validazione clinica: 35%
 - Contratto esterno: **Totale 1050 keuro**

NANOterapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

PREZZO DEL PRODOTTO

Analisi dei costi e dei ricavi

Al momento non riusciamo a stimare il prezzo del prodotto commerciale

- ☐ Il costo della produzione di NanoCD potrebbe aggirarsi intorno a 1 Keuros/grammo?
- ☐ Il costo della produzione della nanoformulazione basata su NanoCD/farmaco potrebbe aggirarsi intorno a 2 Keuro/grammo
- ☐ I ricavi dovrebbero essere paragonabili ad altre tecnologie di nanoparticelle; ciò è fattibile secondo la nostra esperienza

NANOterapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

*Professional Team (Focus on credibility & vision) - again,
very important*

- ❑ CNR-ISMN www.ismn.cnr.it : TEAM : Antonino Mazzaglia (Scientific Lead) +2 Unità di personale (2 contratti di ricerca o 2 TD): invenzione della formulazione e sviluppo della formulazione, studi preliminari in vitro (consulenza esterna)
 - ❑ CARBOHYDE www.carbohyde.com (azienda farmaceutica per gli studi pre-clinici: sintesi dei nanovettori, supporto nel licensing, consulenza normativa e nello sviluppo aziendale del prodotto
- conoscenza
 - patents
 - contributo a mettere i prodotti sul mercato
 - reputazione
 - «costruzione» di aziende

Noi stiamo cercando 1,225 M per continuare lo studio pre-clinico

NANOTerapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025

LAB SUNFORHEOS : SUpramolecular Nanomaterials
for HEalth , Optoelectronics and Sensing
CNR-ISMN Messina, Italy
2025



CNRISMN
Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati

Dr Giuseppe Nocito
Dr Mariachiara Trapani
Dr Giuseppe Mistretta
Dr Edoardo Liuzzo



Dr Tamas Sohajda
Dr Milo Malanga

Thank you !!

NANOterapeutici INnovativi a base di CICLOdestrine (NANOINCICLO), Roma 28/10/2025