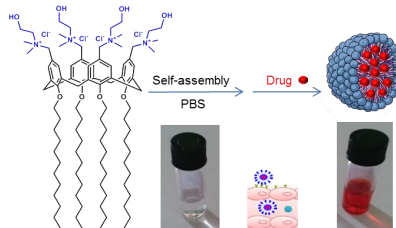


“Anche l'occhio vuole la sua parte...” *Nanocarrier* innovativo per il *drug delivery* oculare



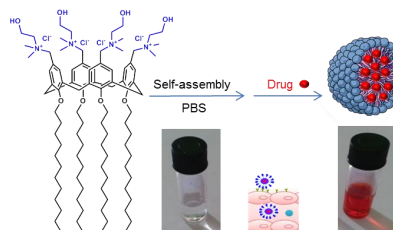
La nanotecnologia applicata alla medicina rappresenta la nuova frontiera della terapia farmacologica che si propone la realizzazione di trattamenti sempre più personalizzati oltre che più sicuri ed efficaci. Sistemi nano-strutturati che possono favorire la penetrazione, il trasporto sito-specifico e il rilascio controllato di un farmaco rappresentano il futuro della farmacologia e sono oggi oggetto di grande interesse sia in ambito accademico che industriale. La

nanotecnologia del *drug delivery*, che consente anche di riformulare e rivalutare farmaci noti, offre vantaggi in termini di costi, tempi e rischi rispetto alla ricerca di un farmaco *ex novo* e rappresenta per l'industria farmaceutica una strategia di mercato altamente competitiva. Le patologie oftalmiche soffrono di efficaci supporti terapeutici e pertanto costituiscono un settore particolarmente attivo nella sperimentazione di nuovi nanosistemi che possano migliorare la biodisponibilità e l'efficacia dei farmaci. L'occhio per la sua costituzione anatomica è un organo protetto, la cornea e la barriera emato-retinica limitano il passaggio a molti farmaci somministrati per via topica o sistemica. Questa segregazione costituisce una valida difesa perché riduce l'insorgenza di effetti iatrogeni, ma anche un indubbio svantaggio nel trattamento di una malattia oculare; basti pensare che circa il 90% delle soluzioni oftalmiche destinate al segmento anteriore dell'occhio viene perso per drenaggio naso-lacrimale ed assorbimento sistemico via congiuntiva e che la terapia delle patologie del segmento posteriore richiede attualmente iniezioni intravitreali con alto rischio di effetti indesiderati. Nonostante negli ultimi trent'anni, qualche passo in avanti sia stato fatto nel settore oftalmico con lo sviluppo di nuovi dispositivi per la somministrazione e rilascio controllato e sostenuto di farmaci come gel *in situ*, impianti, lenti a contatto e intraoculari, micro- e nano-emulsioni, tanto resta ancora da fare per migliorare le proprietà chimico-fisiche, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, l'indice terapeutico e la compliance di molte formulazioni farmacologiche.

In tale contesto, il gruppo di ricerca di Chimica Supramolecolare dell'Istituto di Chimica Biomolecolare sede di Catania, ha realizzato un nanocarrier, generato dall'assemblaggio spontaneo di un calix[4]arene cationico anfifilico in tampone fosfato salino, che si presta alla veicolazione di diversi farmaci di interesse oftalmico caratterizzati da elevata degradabilità, bassa solubilità e scarsa biodisponibilità. Le formulazioni a base calix[4]arenica preparate con i diversi principi attivi soddisfano i requisiti chimico-fisici e di pre-industrializzazione cui deve rispondere un sistema di *drug delivery* oculare: dimensioni inferiori a 100 nm, basso indice di polidispersità, superficie carica positivamente per aumentare l'adesione e il tempo di permanenza sulla superficie oculare, protocollo di preparazione semplice e riproducibile, buona percentuale di drug-loading, protezione del farmaco dalla degradazione, stabilità, sterilizzabilità e liofilizzabilità. La collaborazione con ricercatori del CNR-IBIM, dell'Università di Messina e dell'industria oftalmica SIFI S.p.A. ha permesso di valutare la biocompatibilità, la tollerabilità e l'attività farmacologica dei formulati in modelli *in vivo* di uveite, retinopatia diabetica, maculopatia degenerativa senile e glaucoma. I risultati suggeriscono che i macrocicli calixarenici potrebbero rappresentare *scaffold* molecolari innovativi da affiancare ai più noti polimeri e ciclodestrine nella realizzazione di nuovi colliri *preservative free* per il trattamento di patologie a carico del segmento anteriore e posteriore dell'occhio.

Il presente lavoro di ricerca è stato finanziato dal progetto "Hippocrates Sviluppo di Micro e Nano Tecnologie e Sistemi Avanzati per la salute dell'uomo" - PON02_00355_2964193" Patent Application: "Nanostructured formulations for the delivery of silibinin and other active ingredients for treating ocular diseases" PCT/IB2015/057732.

"Even the eye wants its part..." Innovative nanocarrier for ocular drug delivery



Nanotechnology applied to medicine is the new frontier of drug therapy that aims to create personalized, safer and more effective treatments. Nano-structured systems that can facilitate the penetration, the site-specific transport and controlled release of a drug, improving efficiency and reducing the unwanted side effects, could have evolutionary implications for pharmacotherapy. This explains the great interest of the academic and industrial research in drug delivery nanotechnology. This technology, which allows to

reevaluate and reformulate known drugs, is more advantageous in terms of cost, time and risk than drug discovery, and for the pharmaceutical industry is an important strategy to maintain market competitiveness. Ophthalmic diseases lack of effective therapies and the research for improving the bioavailability of a drug is of particular interest for the ophthalmic industry. The eye for its anatomical structure is a protected organ, the cornea and the blood-retinal barrier restrict the passage to many drugs administered topically or systemically. This segregation is a valid defense because it reduces the occurrence of iatrogenic effects, but also a definite disadvantage in the treatment of an eye disease. About 90% of the ophthalmic solutions intended for the anterior segment of the eye is lost by nasolacrimal drainage and systemic absorption *via* the conjunctiva, and the therapy of posterior segment diseases is currently based mainly on intravitreal injections with high risk of side effects. Although in the last thirty years, some progress has been made in the ophthalmic industry with the development of new devices for delivery and controlled and sustained release of drugs such as gel *in situ*, implants, contact and intraocular lenses, micro- and nano-emulsions, much remains to be done to improve the chemical and chemo-physical properties, the pharmacokinetic and pharmacodynamic, the therapeutic index and the compliance of many ocular drug formulations.

In this context, the Supramolecular Chemistry research group of the Institute of Biomolecular Chemistry in Catania, has made a nanocarrier, generated by the spontaneous self-assembly of an amphiphilic cationic calix[4]arene in phosphate buffered saline, suitable as vehicle for different drugs of ophthalmic interest, affected by easy degradability, low solubility and scarce bioavailability. The formulations formed by the calixarene nanocarrier and the selected drug satisfy the chemical, chemo-physical and pre-industrialization requirements which a eyepiece drug delivery system must meet: size smaller than 100 nm, low polydispersity index, positively charged surface to increase adhesion and eye surface permanence, simple and reproducible preparation protocol, good percentage of drug loading, protection of the drug from degradation, stability, sterilizability and lyophilizability. The collaboration with researchers of CNR-IBIM, University of Messina and ophthalmic industry SIFI SpA has allowed us to evaluate the biocompatibility, ocular tolerability and the pharmacological activity of the formulations *in vivo* models of uveitis, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration and glaucoma. The results suggest that the calixarene macrocycles could represent innovative molecular scaffolds alongside the most famous polymers and cyclodextrins in building up new preservative free eye drops for the treatment of disease of the anterior and posterior segment of the eye.

This research was funded by the project "Hippocrates Development of Micro and Nano Technologies and Advanced Systems for Human Health" - PON02_00355_2964193 "Patent Application:" Nanostructured FORMULATIONS for the delivery of silibinin and other active ingredients for treating ocular diseases "PCT/IB2015/057732.