



FABRIZIO CALDERA, ALBERTO RUBIN PEDRAZZO, ANASTASIA ANCESCHI,  
MARCO ZANETTI, FRANCESCO TROTTA  
DIPARTIMENTO DI CHIMICA  
UNIVERSITÀ DI TORINO  
FABRIZIO.CALDERA@UNITO.IT

## NANOSPUGNE DI CICLODESTRINE

*Le nanopugne a base di ciclodestrine sono polimeri iper-reticolati dotati di notevoli proprietà complessanti. Le loro applicazioni in diversi ambiti scientifico-tecnologici sono state ampiamente esplorate. In questo articolo sono riportati i risultati più significativi recentemente ottenuti.*

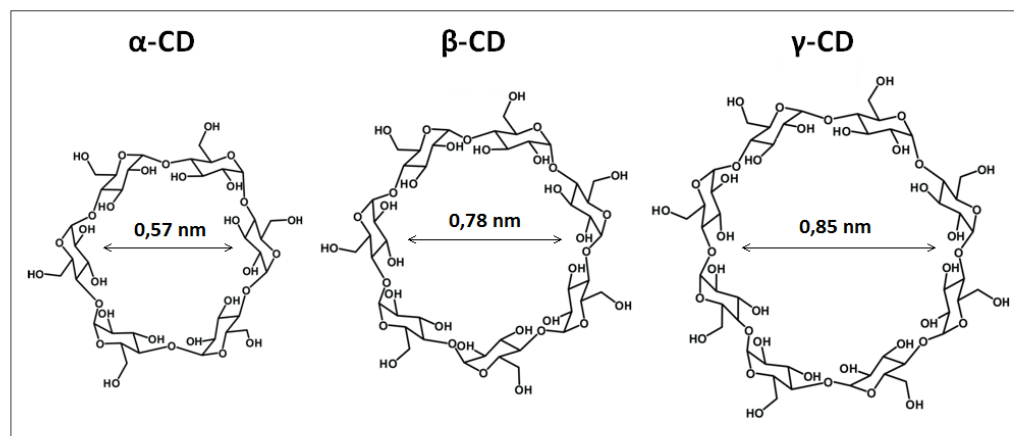


Fig. 1 - Struttura chimica e dimensione della cavità centrale di  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -CD

Le ciclodestrine (CD) sono oligosaccaridi ciclici di origine naturale, ottenuti mediante conversione enzimatica dell'amido e costituiti da unità di glucopiranosio connesse attraverso legami  $\alpha(1\rightarrow4)$ -glicosidici. Le più comuni sono composte da 6, 7 e 8 unità di glucopiranosio e chiamate rispettivamente  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -CD (Fig. 1). Le CD mostrano una struttura a tronco di cono, con una cavità centrale, debolmente idrofobica, in grado di ospitare molecole, mediante la formazione di un complesso d'inclusione.

Grazie alle loro proprietà complessanti, le CD sono attualmente impiegate in diverse formulazioni di prodotti commerciali, soprattutto in ambito farmaceutico e cosmetico. Tra le tre principali tipologie di CD riportate in Fig. 1, la  $\beta$ -CD risulta essere la più ampiamente utilizzata, soprattutto a causa del costo sensibilmente inferiore.

L'elevato numero di gruppi ossidrilici esposti verso l'esterno, conferisce alle CD una discreta solubilità

in solventi polari (acqua, dimetilsolfossido, *N,N*-dimetilformamide, ecc.) [1] e la capacità di agire in qualità di monomeri polifunzionali in reazioni di polimerizzazione. I prodotti che si ottengono, facendo reagire le CD con agenti reticolanti (come dianidridi cicliche, diisocianati, composti carbonilici, di- o poli-glicidileteri, ecc.), sono preferenzialmente polimeri insolubili, in quanto iper-reticolati, chiamati nanopugne (NS) [2] (Fig. 2).

In aggiunta alle cavità delle CD, le NS presentano una seconda tipologia di pori, vale a dire gli spazi interstiziali presenti tra le CD. Tali pori sono tendenzialmente idrofili, tuttavia, la loro polarità può essere facilmente modulata modificando la natura chimica dell'agente reticolante. Il peso molecolare dell'agente reticolante ed il grado di reticolazione sono, invece, due fattori in grado di influenzare la dimensione degli spazi interstiziali (maglie del reticolo). Grazie a queste diverse porosità, le NS sono solitamente in grado di complessare uno spettro più ampio di molecole, se paragonate alle CD di partenza; inoltre, la loro struttura a gabbia consente di intrappolare per tempi maggiori le molecole ospiti, rallentando la loro diffusione e favorendo, così, cinetiche di rilascio prolungate. Tale proprietà è di fondamentale

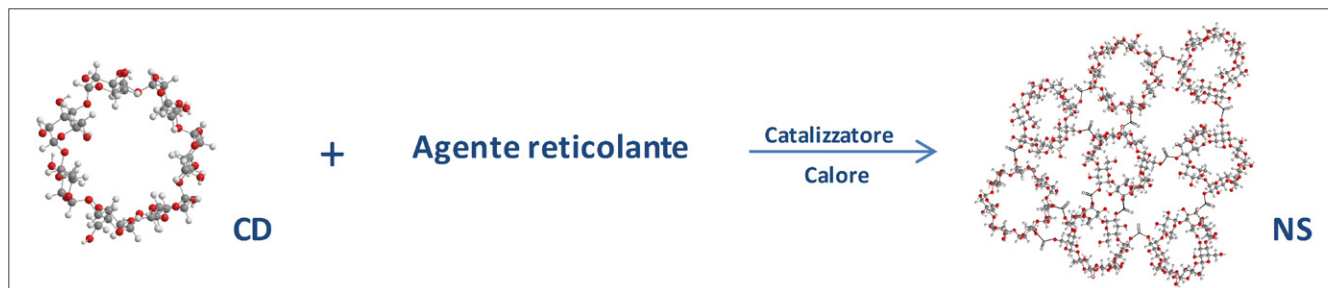


Fig. 2 - NS a base di CD: schema generale di sintesi

importanza per le applicazioni farmaceutiche, in cui le NS vengono impiegate per l'incapsulamento e la veicolazione di farmaci ed un rilascio lento e costante è condizione indispensabile per la stabilizzazione della concentrazione del farmaco nel sangue del paziente [3].

A seconda del gruppo funzionale, che connette la CD all'agente reticolante, le NS possono essere distinte in quattro principali famiglie: NS poliestere, NS policarbonato, NS poliuretaniche e NS polieteri. Le NS poliestere sono generalmente sintetizzate a partire da anidridi o acidi carbossilici, entrambi con funzionalità  $\geq 2$  (ad es. dianidride piromellitica, acido citrico [4], dianidride etilendiaminotetraacetica [5], ecc.). Tali NS presentano solitamente una buona idrofilicità: se immerse in acqua possono rigonfiare, assorbendo un quantitativo di acqua fino a circa 25 volte il loro stesso peso. Alcune NS poliestere sono pertanto adatte alla preparazione di idrogeli. Per contro, manifestano una scarsa stabilità chimica, che le rende particolarmente soggette a fenomeni di idrolisi, specialmente in ambiente basico. Le NS policarbonato sono generalmente sintetizzate facendo reagire le CD con composti carbonilici quali 1,1'-carbonildiimidazolo (CDI), difenil carbonato e trifosgene. Le NS ottenute a partire da questi agenti reticolanti mostrano una struttura compatta, per via del basso peso molecolare del ponte che unisce le CD (un solo gruppo carbonato), e scarso rigonfiamento in acqua. Tuttavia, rispetto alle NS poliestere, sono caratterizzate da una maggiore resistenza alla degradazione [3]. Infine, le NS poliuretaniche e polieteri vengono comunemente ottenute da diisocianati [3] e di- o poli-glicidil eteri [6, 7], rispettivamente, e sono caratterizzate da una struttura rigida, scarso o nullo rigonfiamento in acqua ed elevata

resistenza a fenomeni degradativi. Nel corso degli anni, si sono studiate le potenziali applicazioni delle NS a base di CD in svariati ambiti scientifico-tecnologici, tra i quali il settore chimico, agro-alimentare, ambientale, cosmetico, farmaceutico e biomedicale. Nei paragrafi successivi sono riportati alcuni studi sull'utilizzo delle NS, principalmente come sistemi per il rilascio controllato e mirato di farmaci, precursori per la produzione di carboni attivi ed assorbitori di cationi metallici per la decontaminazione di acque di scarico.

### Nanospugne per applicazioni farmaceutiche

Numerosi studi riportati in letteratura hanno messo in evidenza l'abilità delle NS a base di CD nel complessare farmaci di varia natura, proteggendoli da fenomeni degradativi, per poi rilasciarli secondo cinetiche controllate. Tali aspetti, uniti alla granulometria nanometrica delle particelle di NS, facilmente raggiungibile mediante tecniche di macinazione, omogeneizzazione, sonicazione e mescolamento, rendono le NS a base di CD materiali di particolare interesse per lo sviluppo di una nuova generazione di sistemi per incapsulamento, conservazione e rilascio di farmaci [8]. Un ulteriore vantaggio, che si ha nell'impiego di NS a base di CD in ambito farmaceutico, deriva dalla loro bassa tossicità. Studi animali, condotti al fine di determinare gli effetti della somministrazione di NS poliestere, policarbonato e poliuretaniche per via orale, non hanno finora evidenziato alcuna tossicità né acuta, né cronica [9, 10].

NS policarbonato a base di  $\beta$ -CD sono state utilizzate con successo nella veicolazione di camptotecina, un potente farmaco antitumorale, il cui utilizzo e la cui efficacia sono notevolmente ridotti a causa

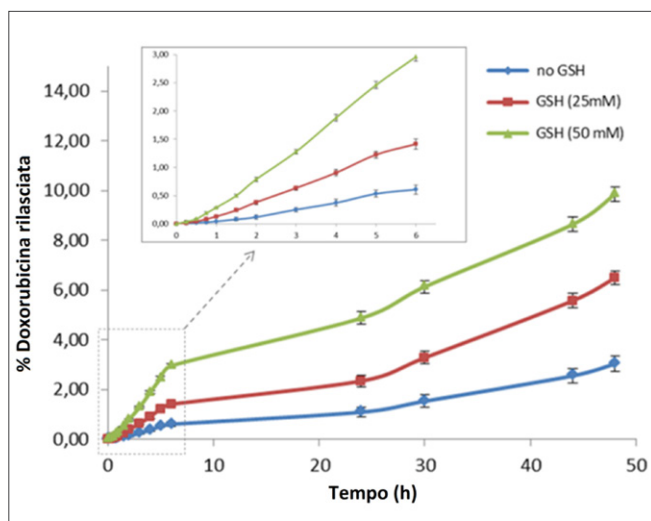


Fig. 3 - Rilascio di doxorubicina in presenza di diverse concentrazioni di glutatione (GSH)

della pressoché nulla solubilità in acqua (e di conseguenza bassa biodisponibilità), elevata tossicità e tendenza alla degradazione. A seguito dell'incapsulamento nelle NS, la biodisponibilità e l'efficacia del farmaco sono notevolmente aumentate: studi di citotossicità hanno mostrato un tasso di mortalità di cellule tumorali, nei casi trattati con il complesso camptotecina-NS, 8 volte superiore, rispetto al farmaco libero. Inoltre, grazie all'effetto protettivo della NS la degradazione del farmaco è stata rallentata e la sua efficacia è rimasta inalterata anche dopo 72 h [11]. Studi analoghi sono stati condotti anche su altre molecole antitumorali, tra le quali doxorubicina, curcumina, paclitaxel, tamoxifen, resveratrolo, quercetina, temozolomide e 5-fluorouracile [12, 13].

Una nuova generazione di NS per il rilascio mirato di farmaci antitumorali, in presenza di elevate concentrazioni di glutatione, è stata ottenuta inserendo dei ponti disolfuro nella struttura polimerica. È risaputo che nelle cellule tumorali chemio-resistenti si trova una concentrazione di glutatione (tripeptide antiossidante) fino a 1000 volte superiore alla concentrazione che si osserva nelle cellule sane. Per questo motivo, il glutatione è stato indicato come uno dei principali stimoli su cui agire per innescare un rilascio di farmaco mirato alle sole cellule malate. Le NS sensibili al glutatione sono state ottenute facendo reagire la  $\beta$ -CD e dianidride piromellitica in presenza di 2-idrossietil disolfuro, mentre il caricamento del farmaco antitumorale (doxorubicina)

è stato portato a termine successivamente alla sintesi della NS. Il meccanismo, che sta alla base del rilascio mirato, consiste nella riduzione dei ponti disolfuro della NS a gruppi -SH, ad opera delle molecole di glutatione. La rottura di tali ponti determina un'apertura del reticolo polimerico della NS ed un conseguente aumento del rilascio del farmaco incapsulato. Prove di rilascio, in presenza di quantità variabili di glutatione, hanno dimostrato come la cinetica sia tanto più rapida quanto maggiore è la concentrazione di glutatione (Fig. 3). Gli studi compiuti su tre differenti linee di cellule tumorali (fegato, colon e ovaia) hanno mostrato un'inibizione maggiore della proliferazione delle cellule tumorali nei casi trattati con NS rispetto ai casi trattati con solo doxorubicina [14].

Il caricamento di un farmaco nelle NS a base di CD può essere effettuato successivamente alla sintesi della NS, semplicemente agitando la NS in una soluzione di farmaco, come nei due casi descritti sopra, oppure durante la reazione di sintesi della NS stessa. Questa seconda modalità può portare alla formazione di un polimero a stampo molecolare, vale a dire un reticolo costruito intorno alle molecole di farmaco. Le interazioni ottimali che si instaurano tra le molecole ospiti ed i siti altamente specifici, creati nella struttura polimerica, conducono a cinetiche di rilascio ancora più lente e controllate. Una NS policarbonato (da  $\beta$ -CD e CDI) a stampo molecolare per il rilascio prolungato di L-DOPA (precursore del neurotrasmettitore dopamina, usato nel trattamento del morbo di Parkinson) è stata ottenuta introducendo il farmaco durante la reazione di sintesi del polimero. Nonostante la presenza di gruppi reattivi nella struttura della L-DOPA, si è osservato come l'abilità complessante delle CD e del reticolo polimerico, in fase di formazione, sia in grado di proteggere il farmaco da reazioni secondarie. La L-DOPA, che in assenza di  $\beta$ -CD tenderebbe addirittura a polimerizzare con il CDI, rimane pressoché invariata durante la sintesi della NS, come dimostrato da analisi HPLC degli estratti di L-DOPA ottenuti dalle NS. Analisi NMR hanno invece confermato sia la formazione di un complesso d'inclusione tra il farmaco e la cavità interna della CD, sia l'elevata affinità tra il farmaco ed i siti specifici del polimero templato, permettendo, così di far luce sull'origine dell'effetto protettivo della NS [15].

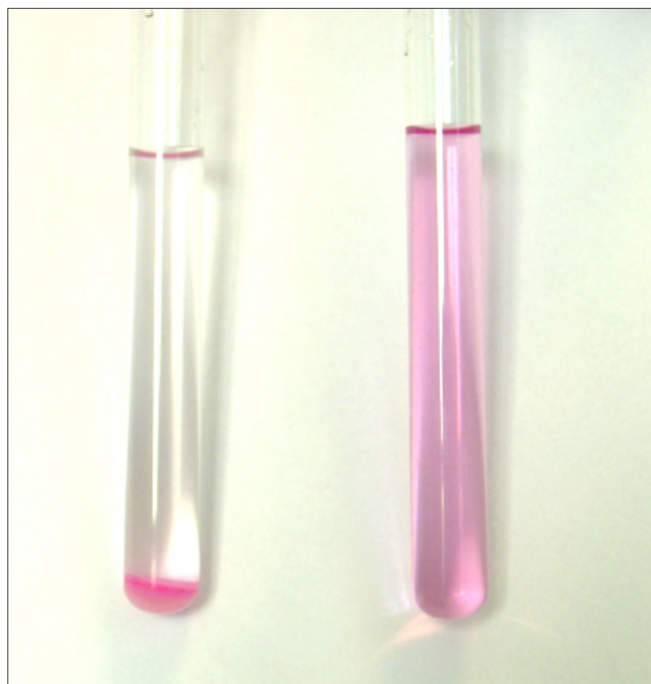


Fig. 4 - Rimozione di fenolftaleina da soluzione acquosa ad opera di NS policarbonato a base di  $\beta$ -CD.

### Nanospugne per l'eliminazione di organici e metalli

Un'applicazione particolarmente interessante delle NS (in questo caso NS policarbonato a base di  $\beta$ -CD) è la rimozione di sostanze organiche indesiderate da acque reflue. Un esempio significativo è riportato in Fig. 4, dove un colorante (fenolftaleina) è rimosso completamente da una soluzione acquosa tramite l'aggiunta di una ridotta quantità di NS [3].

Le NS possono perciò essere una soluzione per la purificazione di acque contaminate da inquinanti organici (Persistent Organic Pollutants, POPs), quali

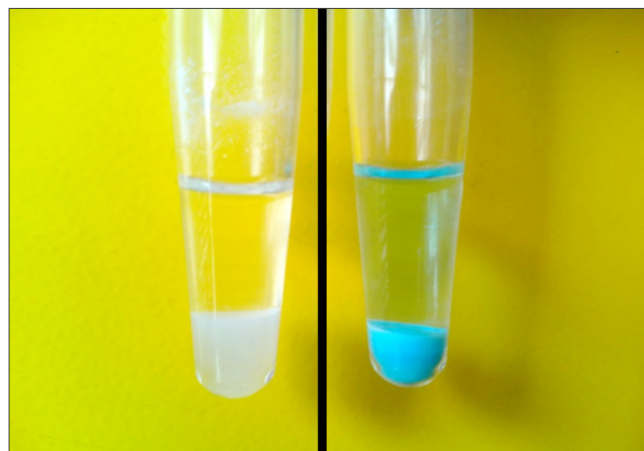


Fig. 6 - NS piromellitica a base di  $\beta$ -CD: esempio di complessazione di ioni  $\text{Cu}^{2+}$ , immagine prima (sinistra) e dopo (destra) complessazione

ad esempio clorobenzene, clorotoluene o polichloro bifenile. Attualmente, le tecniche più utilizzate si basano su carboni attivi; le NS, anche grazie alla possibilità di controllare polarità e dimensione dei pori, possono portare a risultati nella decontaminazione comparabili a quelli dei carboni attivi e, in alcuni casi, anche superiori. Esiti interessanti sono stati ottenuti con composti clorurati, in particolare per esaclorobenzene, rimosso quasi completamente da acque reflue tramite NS [16]. In Fig. 5 è possibile notare anche l'efficienza nel confronto con dei carboni attivi in un trattamento batch di 4h con una quantità di decontaminante del 2%.

Dopo l'assorbimento e la rimozione dei contaminanti, le NS possono essere riportate allo stato originale tramite estrazioni Soxhlet, utilizzando preferibilmente un solvente basso bollente (ad es. etanolo, acetone, diclorometano, ecc.), in cui

i contaminanti presentino una buona solubilità. Questo passaggio non comporta una perdita di attività e permette il riuso, anche per più cicli. Relativamente alla rimozione di inquinanti da matrice acquosa, un'applicazione piuttosto recente prevede l'uso delle NS per l'eliminazione di metalli. La capacità di complessare ioni metallici di questo materiale è nota da anni [3] e un esempio è mostrato in Fig. 6, dove ioni di rame (II) vengono facilmente rimossi dalla soluzione. In seguito alla comples-

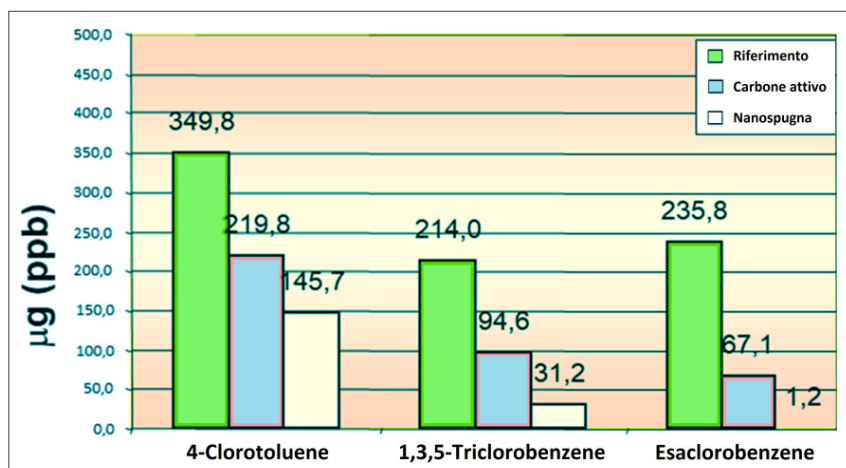


Fig. 5 - Confronto tra NS policarbonato, ottenute da  $\beta$ -CD, e carboni attivi

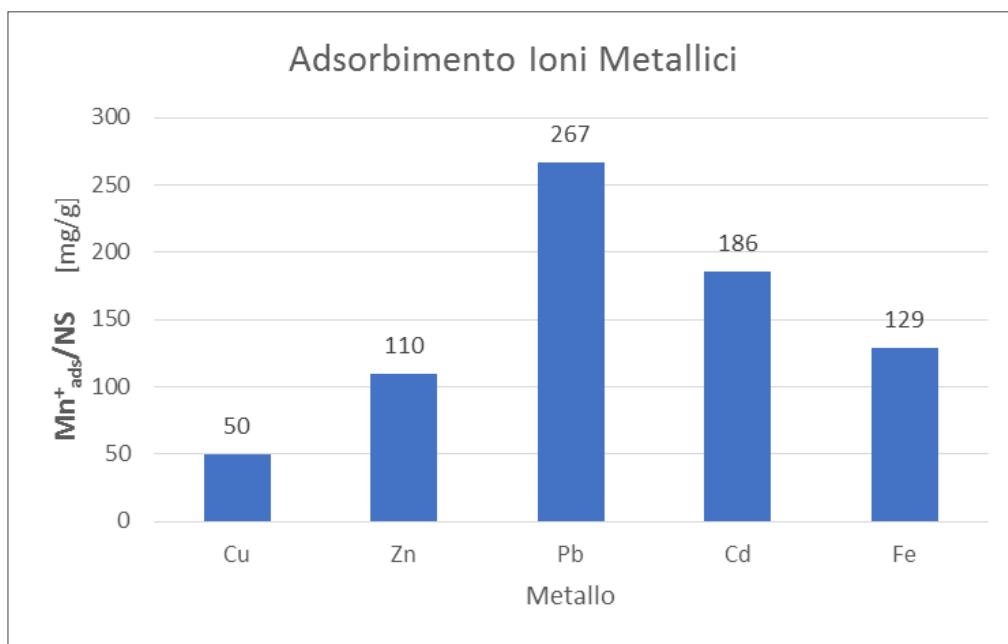


Fig. 7 - Confronto tra le quantità di ioni adsorbiti da parte di una NS piromellitica a base di  $\beta$ -CD

saazione, le NS contenenti il metallo possono essere smaltite o rigenerate mediante ripetuti risciacqui con soluzioni debolmente acide (ad es. HCl  $10^{-2}$ - $10^{-3}$  M), in modo tale da ricostituire i gruppi carbossilici salificati dai cationi metallici assorbiti, senza danneggiare eccessivamente la struttura della NS.

Le quantità di ioni adsorbiti da una NS piromellitica a base di  $\beta$ -CD, sono riportate in Fig. 7. Tutti questi test sono stati effettuati su soluzioni acquose con una concentrazione di metallo di 500 ppm; all'interno di queste soluzioni è stata inserita la NS e, dopo circa 30 minuti di agitazione, è stata misurata la concentrazione dei metalli tramite ICP (Inductively Coupled Plasma). È importante osservare come i tempi necessari per ottenere i risultati riportati in Fig. 7 siano brevi e, inoltre, non è necessario utilizzare elevate quantità di NS (circa 10 mg per 5 mL nei test).

### Nanospugne come precursori di carboni attivi

Nel paragrafo precedente è stato mostrato un confronto tra i risultati ottenuti nella purificazione di acque inquinate utilizzando NS e carboni attivi: le NS stesse, se pirolizzate in condizioni particolari, come dimostrato recentemente [17], possono essere utilizzate per produrre carboni. In questo caso si parla di carboni attivati microporosi, ovvero con

pori di dimensione anche inferiore ai 20 Å. La particolare struttura nanoscopica permette di sfruttare questi carboni per applicazioni anche molto diverse tra loro e diverse da quelle dei carboni attivati "classici": possono fungere ad esempio da filtri molecolari in grado di separare gas diversi [17], ed essere selettivi ad esempio per la CO<sub>2</sub>, oppure essere sfruttati come supporto catalitico ad elevata area superficiale. Una particolarità dei carboni ottenuti dalla

pirolisi di NS è, come è possibile notare in Fig. 8, la morfologia a piccole sfere cave. Queste piccole sfere sono state ottenute con un processo di pirolisi che prevede un solo passaggio: le NS di  $\beta$ -CD, reticolate anche in questo caso con dianidride piromellitica, sono inserite in una piccola fornace e la temperatura viene portata a 800 °C da temperatura ambiente a 10 °C/min. La temperatura massima viene poi mantenuta per circa un'ora; tutto il processo avviene sotto flusso di azoto. I carboni ottenuti con questa procedura presentano prestazioni confrontabili con

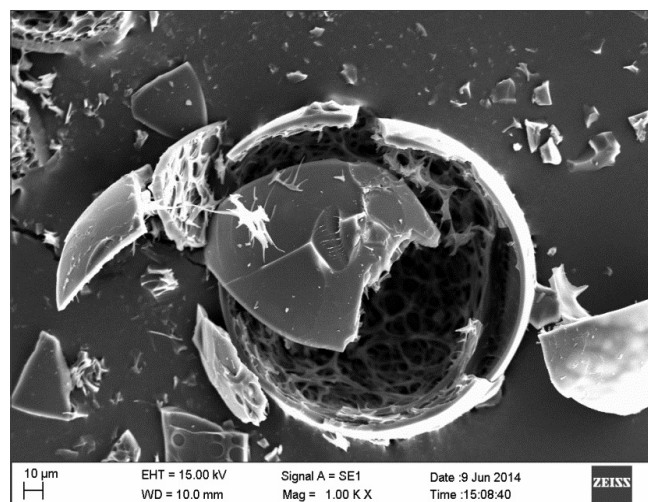


Fig. 8 - Immagine al microscopio elettronico SEM. Dettaglio di una delle sfere cave di carbone dopo frantumazione



i carboni attivi disponibili in commercio ma, come è possibile notare, un loro punto di forza è certamente la semplicità preparativa e l'assenza di una vera e propria attivazione.

### Nanospugne per il ritardo alla fiamma

Un'ulteriore possibilità di impiego delle NS è come additivo per il ritardo alla fiamma. Un ritardante di fiamma è un additivo che può rallentare/ritardare (o in certi casi anche interrompere) il processo combustivo di un materiale polimerico. Un ritardante di fiamma può, ad esempio, fornire il tempo necessario per estinguere un incendio, prima che questo sia completamente sviluppato o dare ai soccorsi la possibilità di arrivare in tempo utile. Nel corso degli anni sono state sperimentate varie strategie e vari additivi, quali idrossidi inorganici o alogeni e alogenoderivati (efficaci ma con problemi ambientali e di tossicità, i polibromo difenil eteri ad esempio sono dei potenziali precursori di diossine). Una possibilità è quella di utilizzare dei ricoprimenti superficiali che possono dare intumescente: in questo caso viene a generarsi una vera e propria barriera fisica che impedisce lo sviluppo di prodotti volatili e il propagarsi dell'incendio. Un sistema ad intumescente necessita di tre componenti: un acido o un precursore di un acido, una fonte di carbonio e un "produttore" di gas spumifico (per l'espansione della schiuma che viene a formarsi). Le NS, se utilizzate in un sistema di questo tipo, possono fungere sia da sorgente di carbonio sia come "produttori" di gas (in questo caso vapore acqueo che si genera con il riscaldamento dovuto alla combustione), grazie all'acqua che possono contenere. Ciò è stato dimostrato in una pubblicazione del 2010 in cui una NS policarbonato di  $\beta$ -CD, caricata con composti a base di fosforo (aggiunti in qualità di precursori di acido), è stata utilizzata come ritardante di fiamma [18]. In questo caso sono state effettuate prove di ritardo alla fiamma di copolimero EVA (etilen vinil acetato), indagando anche la fase di compounding, dimostrando una diminuzione della velocità di rilascio del calore (HRR, Heat Release Rate, prove con cono calorimetrico) del 20% e della cinetica di combustione.

### Nanospugne per applicazioni varie

Parallelamente alle applicazioni in ambito farmaceutico ed ambientale, altri impieghi, in svariati settori

scientifico-tecnologici, hanno messo in luce la notevole versatilità delle NS a base di CD. NS policarbonato a base di  $\beta$ -CD sono state utilizzate come supporto per enzimi, quali 1,2-diossigenasi e lipasi. L'immobilizzazione degli enzimi nella struttura della NS ha consentito di prolungare nel tempo la loro attività catalitica, oltre ad incrementarne la stabilità ad elevate temperature e a pH acidi ed alcalini [19, 20].

NS di  $\beta$ -CD sono state utilizzate anche per incapsulare, e veicolare secondo lente cinetiche, alcune molecole in grado di inibire il deterioramento dei fiori recisi, quali norbornadiene, 1-metilciclopropene, 1-metilciclopentene. L'aggiunta di queste NS all'acqua dei vasi ha condotto ad un sensibile ritardo del processo di marcescenza dei fiori ornamentali [21-24].

Un'altra interessante proprietà delle NS a base di CD e dianidride piromellitica risiede nella loro capacità di influenzare i processi di fotochirogenesi. La fotoisomerizzazione del *cis*-cicloottene, alla forma *trans*, genera miscele raceme di entrambi gli enantiomeri (R ed S); quando tale processo è eseguito in presenza di una NS piromellitica (sia a base di  $\beta$ -CD, sia a base di altri oligosaccaridi, come la  $\gamma$ -CD), tuttavia, si registra la comparsa di un eccesso di una delle due forme enantiomeriche preferenzialmente. Si è osservato, inoltre, come l'entità di questo eccesso dipenda dalla concentrazione di NS in acqua: il massimo eccesso enantiomerico compare in corrispondenza del passaggio dal gel fluido al gel rigido, a dimostrazione del ruolo chiave giocato dagli spazi interparticellari [25]. In ambito tessile le NS policarbonato di  $\beta$ -CD sono state impiegate per la produzione di tessuti "smart", in grado di veicolare molecole d'interesse, quali farmaci ed insetticidi. Osservazioni con microscopia a scansione elettronica e prove di adsorbimento di coloranti hanno dimostrato come la presenza di particelle di NS, inglobate tra le fibre di tessuto, sia duratura nel tempo e persistente anche dopo diversi cicli di lavaggio [26].

Uno studio in collaborazione con il prof. Frago ed il suo gruppo di ricerca ha condotto allo sviluppo di una nuova generazione di biosensori a base di NS per applicazioni diagnostiche. La superficie delle particelle di una NS piromellitica di  $\beta$ -CD è stata funzionalizzata con molecole di anti-anticorpo, in grado di riconoscere e legarsi agli anticorpi generati dal sistema immunitario in casi di allergia al glutine. Il successivo caricamento, nelle particelle

funzionalizzate, di un enzima in grado di fornire un segnale colorimetrico ha permesso di ottenere un bioconiugato altamente sensibile. L'utilizzo di questo nuovo biosensore a base di NS, in confronto al semplice coniugato anti-anticorpo/enzima, disponibile in commercio, ha permesso di ottenere un incremento del segnale di circa 3,2 volte [27].

Un'ultima applicazione, soltanto recentemente esplorata, riguarda l'aggiunta di NS di  $\beta$ -CD, maltodestrine lineari e acido citrico come additivi per l'ottimizzazione della permeabilità di membrane polimeriche nelle celle Li/aria. L'efficienza e la durata nel tempo di tali batterie sono attualmente compromesse da reazioni secondarie tra ioni litio e acqua. È dunque di fondamentale importanza sviluppare membrane polimeriche, a protezione dell'anodo, dotate di elevata permeabilità all'ossigeno, ma allo stesso tempo in grado di limitare il passaggio dell'acqua. L'introduzione di particelle di NS a membrane di poli(vinilidene fluoruro co-esafuoropropilene) ha consentito di prolungare la vita delle celle fino a 145 cicli di scarica e ricarica [28].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] E. Bilensoy, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, J. Wiley, Hoboken, 2011.
- [2] P. Patel, A. Deshpande, *World J. Pharm. Sci.*, 2014, **4**, 380.
- [3] F. Trotta, *Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics, and Biomedicine: Current and Future Industrial Applications*, J. Wiley, Hoboken, 2011, 323.
- [4] M. Weltrowski *et al.*, Polymeres de cyclodextrine(s) et/ou derives de cyclodextrine(s) presentant des proprietes complexantes et echangeuses d'ions et leur procede de fabrication, brevetto WO2000047630 A1, 2000.
- [5] M. Ferro *et al.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, **10**, 2715.
- [6] L.C. Alvarez *et al.*, Method of obtaining hydrogels of cyclodextrins with glycidyl ethers, compositions thus obtained and applications thereof, brevetto EP1873167 A2, 2008.
- [7] N. Morin-Crini, G. Crini, *Prog. Pol. Sci.*, 2013, **38**, 344.
- [8] F. Trotta *et al.*, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 2091.
- [9] P. Shende *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 2015, **104**, 1856.
- [10] M. Garcia-Fernandez *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 2016, **511**, 913.
- [11] S. Swaminathan *et al.*, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2010, **74**, 193.
- [12] S. Swaminathan *et al.*, *WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2016, **8**, 579.
- [13] F. Trotta *et al.*, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2014, **11**, 931.
- [14] F. Trotta *et al.*, *Chempluschem*, 2016, **81**, 439.
- [15] F. Trotta *et al.*, *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2016, **13**, 1671.
- [16] F. Trotta *et al.*, *Compos. Interface.*, 2009, **16**, 39.
- [17] M. Zanetti *et al.*, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2016, **235**, 178.
- [18] J. Alongi *et al.*, *Polym. Degrad. Stab.*, 2010, **95**, 2093.
- [19] B. Boscolo *et al.*, *J. Mol. Catal., B Enzym.*, 2010, **62**, 155.
- [20] G. Di Nardo *et al.*, *Dalton Trans.*, 2009, **33**, 6507.
- [21] L. Seglie *et al.*, *Plant Growth Regul.*, 2011, **65**, 505.
- [22] L. Seglie *et al.*, *Postharvest Biol. Technol.*, 2011, **59**, 200.
- [23] L. Seglie *et al.*, *Sci. Hortic.*, 2013, **159**, 162.
- [24] L. Seglie *et al.*, *Postharvest Biol. Technol.*, 2012, **64**, 55.
- [25] W. Liang *et al.*, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 3510.
- [26] M. Mihailiasa *et al.*, *Carbohydr. Polym.*, 2016, **142**, 24.
- [27] E. Wajs *et al.*, *Analyst*, 2014, **139**, 375.
- [28] J. Amici *et al.*, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 13683.

### Cyclodextrin-based Nanosponges

Cyclodextrin-based Nanosponges (CD NSs) are hyper-crosslinked polymers having superior complexation properties. The applications of CD NSs in different scientific and technological fields has been widely explored. This paper reports the most significant results that have recently been achieved.