

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102010901837127A1

Publication Date

20111107

Applicant

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

Title

METODO PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI UN PRINCIPIO ATTIVO

DESCRIZIONE

del brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"METODO PER IL RILASCIO CONTROLLATO DI UN PRINCIPIO ATTIVO"

di UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

di nazionalità italiana

con sede: VIA VERDI, 8

TORINO (TO)

Inventori: TROTTA Francesco, CAVALLI Roberta

La presente invenzione è relativa ad un sistema a rilascio controllato comprendente un polimero ottenuto per reticolazione di ciclodestrine.

Negli ultimi anni la ricerca chimica ha guardato con grande interesse verso sistemi a rilascio controllato che permettano il rilascio di un principio attivo seguendo una cinetica predefinita.

In particolare, la somministrazione, la veicolazione ed il rilascio controllato di principi attivi farmaceutici mediante nuovi sistemi terapeutici al fine di intervenire in modo mirato su patologie anche molto gravi, esempio le neoplasie, è un importante tema della ricerca farmaceutica avanzata.

Negli ultimi anni sono stati proposti numerosi sviluppi per ottimizzare la somministrazione dei farmaci. In particolare si è cercato di massimizzare l'efficacia e

la tollerabilità delle medicine attraverso sistemi di somministrazione in grado di ritardare, prolungare ed indirizzare selettivamente i farmaci ad uno specifico sito.

Un sistema di somministrazione efficiente deve poter somministrare ad una desiderata velocità i farmaci alla dose terapeutica richiesta, al giusto organo bersaglio, allo scopo di prolungare nel tempo l'azione farmacologica, ridurre gli effetti collaterali indesiderati, minimizzare la frequenza di somministrazione e migliorare la tolleranza del paziente.

I sistemi a rilascio controllato hanno trovato applicazione quindi nel campo farmaceutico per risolvere problemi legati alla solubilità in mezzi fisiologici, alla stabilità nel tempo e alla biodisponibilità di farmaci potenzialmente molto attivi ma che presentavano notevoli difficoltà di somministrazione e formulazione.

I sistemi a rilascio controllato hanno trovato applicazione anche nella formulazione di composizioni che permettessero a pazienti sottoposti a trattamenti terapeutici prolungati per malattie croniche o di assoluta gravità, di ridurre il numero di somministrazioni del farmaco semplificando notevolmente l'adesione del paziente stesso alla terapia.

I sistemi a rilascio controllato hanno assunto inoltre grande rilevanza non solo nel campo farmaceutico ma anche

ad esempio nel settore agrario per la formulazione di principi attivi erbicidi o fertilizzanti per ridurre il dilavamento durante le precipitazioni atmosferiche o le irrigazioni necessarie o per la veicolazione di repellenti per insetti.

Non trascurabile infine l'utilizzo di sistemi a rilascio controllato anche nel campo degli additivi per materie plastiche ad esempio come agenti ritardanti di fiamma.

Per la preparazione di sistemi a rilascio controllato negli ultimi anni sono state utilizzate anche le ciclodestrine.

Le ciclodestrine (CD) sono oligosaccaridi ciclici non riducenti costituiti da 6-8 molecole di glucosio legate con legame 1,4- α -glucosidico, aventi una caratteristica struttura a tronco di cono. La disposizione dei gruppi funzionali delle molecole di glucosio è tale per cui la superficie della molecola è polare mentre la cavità interna risulta essere relativamente lipofila.

La cavità lipofila conferisce alle ciclodestrine la capacità di formare complessi di inclusione stabili anche in soluzione con molecole organiche di adatta polarità e dimensione.

Per questo motivo le ciclodestrine sono già state studiate e presentano numerose applicazioni in vari campi

della chimica in cui si sfruttano le caratteristiche dei composti di inclusione.

WO03/085002, WO06002814 e WO09003656 descrivono polimeri a base di ciclodestrine ottenuti per reticolazione con agenti reticolanti ed utilizzati per la veicolazione di farmaci o per la rimozione di agenti inquinanti dalle acque. Tali polimeri sono ormai comunemente conosciuti come nanospugne.

Questi polimeri hanno mostrato interessanti proprietà applicative in numerosi campi. In particolare, la loro assenza di tossicità acuta, la non citotossicità e l'assenza di fenomeni di emolisi le rendono particolarmente interessanti in campo farmaceutico.

Tuttavia tali polimeri non consentono la veicolazione di elevate quantità di principio attivo e il rilascio prolungato dello stesso nel tempo .

Pertanto, è sentita la necessità di identificare nuovi sistemi di rilascio che consentano la veicolazione di elevate quantità di principio attivo e ne permettano un rilascio controllato nel tempo.

Scopo della presente invenzione è pertanto quello di fornire un nuovo metodo per il rilascio controllato di un principio attivo che consenta la veicolazione di elevate quantità di principio attivo e ne permetta un rilascio controllato nel tempo.

Tale scopo è raggiunto dalla presente invenzione, in quanto relativa ad un metodo per il rilascio controllato di un principio attivo secondo la rivendicazione 1 e al sistema di rilascio controllato secondo la rivendicazione 18.

Definizioni

Con il termine "agente legante polifunzionale" si intende una molecola avente almeno due gruppi funzionali reattivi in grado di creare un legame con differenti molecole di destrina.

Con il termine "gruppo carbonilico reattivo" si intende un gruppo funzionale caratterizzato da un atomo di carbonio legato con un doppio legame ad un atomo di ossigeno e con due legami semplici a gruppi attivanti come gli alogeni, l'imidazolo, il gruppo OCH_3 ecc.

Con il termine "costante di inclusione" si intende una costante data dal rapporto tra la concentrazione del complesso destrina-templato e la concentrazione della destrina per la concentrazione del templato.

Breve descrizione delle Figure

Per una migliore comprensione della presente innovazione, essa verrà nel seguito descritta anche con riferimento alle figure allegate, che illustrano quanto segue:

- la Figura 1 illustra il profilo di rilascio del

progesterone incluso in un polimero ottenuto come descritto nell'esempio 2;

- la Figura 2 illustra il profilo di rilascio del DEET incluso in un polimero di β -ciclodestrina 1:10 m:m come descritto nell'esempio 5;

- la Figura 3 illustra profilo di rilascio del DEET incluso in un polimero di β -ciclodestrina 1:1 m:m come descritto nell'esempio 6;

- la Figura 4 illustra profilo di rilascio del DEET incluso in un polimero di β -ciclodestrina ottenuto per reticolazione secondo l'arte nota (non a stampo molecolare);

- la Figura 5 illustra un confronto tra le quantità di DEET rilasciato dopo 24 ore and 47 ore dai polimeri degli esempi 6-12.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Lo sviluppo del metodo di rilascio controllato oggetto della presente invenzione è stato sviluppato sulla base delle recenti metodiche di sintesi polimerica "a stampo molecolare" (Molecular imprinting). Tali metodiche comprendono le fasi di reticolazione di un monomero polimerizzabile con un agente reticolante in presenza di una molecola stampo (templato). In questo modo, il monomero si reticola creando al suo interno delle cavità di dimensioni equivalenti a quelle del templato. Inoltre, il

monomero, durante la reticolazione, si orienta in modo da rivolgere verso la cavità i gruppi funzionali complementari con quelli del templato.

Tipicamente, dopo la reticolazione la molecola templato viene rimossa e il polimero così ottenuto viene utilizzato per il riconoscimento selettivo del molecola stampo in miscele in cui essa è presente (Mosbach, K., Trends in Biochemical Sciences, Vol. 7, pp. 92-96, 1994; Wulff, G., Trends in Biotechnology, Vol. 11, pp. 85-87, 1993; e Andersson, et al., Molecular Interactions in Bioseparations (Ngo. T. T. ed.), pp. 383-394).

Sorprendentemente è stato osservato che la reticolazione di destrine utilizzate come monomeri in presenza di un principio attivo che svolge il ruolo di molecola stampo, fatta seguire da una fase di lavaggio solo con acqua deionizzata, consente di non rimuovere la molecola stampo dal polimero.

Questo sistema di inclusione della molecola stampo ha permesso di sviluppare dei sistemi polimerici in cui il legame tra destrine e principio attivo è molto forte. E' stato possibile in tal modo preparare polimeri di destrine contenenti elevate concentrazioni del principio attivo ed un profilo di rilascio particolarmente modulabile e prolungato.

Tali polimeri possono quindi essere utilizzati in un

metodo per il rilascio controllato di un principio attivo comprendente una fase di formazione del polimero mediante reticolazione di almeno una destrina selezionata nel gruppo costituito da destrine lineari e ciclodestrine con un agente legante polifunzionale in presenza di detto principio attivo, seguita da una fase di rilascio controllato del principio attivo.

La reazione può essere condotta tra 20 e 120°C, preferibilmente tra 40°C e 100°C, in solventi organici quali l'N-metil-2-pirrolidone (NMP), la dimetilformammide (DMF), il dimetilsolfossido (DMSO), la dimetilacetammide (DMAc) acqua e loro miscele.

Il principio attivo utilizzato come molecola stampo deve avere di preferenza una costante di inclusione maggiore rispetto il solvente utilizzato.

Secondo una forma di realizzazione, il metodo secondo l'invenzione è stato eseguito utilizzando un rapporto molare destrine/agente legante polifunzionale che varia tra 2 e 16 in particolare tra 4 e 8.

L' agente legante polifunzionale è un composto comprendente almeno due gruppi funzionali reattivi, preferibilmente un gruppo carbonilico reattivo, e più preferibilmente è selezionato nel gruppo costituito da carbonildimidazolo, trifosgene, difenilcarbonato, anidride piromellitica, di- e poli-isocianati, bis-acrilammidi,

cloruri di acidi carbossilici e dialdeidi.

Le ciclodestrine sono selezionate nel gruppo costituito da ciclodestrine naturali e loro derivati, in particolare, β -ciclodestrine.

Con il metodo della presente invenzione è possibile preparare polimeri al cui interno vengono inclusi principi attivi selezionati nel gruppo costituito da insetticidi, erbicidi, farmaci, repellenti per insetti e additivi per polimeri.

In particolare, gli insetticidi sono azadiractina; gli erbicidi sono selezionati nel gruppo costituito da acido 2,4-diclorofenossi acetico, aminopyralid, triclopyr; i farmaci sono selezionati nel gruppo costituito da progesterone, fenolftaleina, ibuprofen, naproxen e dexametasone; i repellenti per insetti sono N,N-dietilmeta-toluamide (DEET) gli additivi per polimeri sono agenti antifiama selezionati nel gruppo costituito da trietilfosfato, trietilfosfito e tetrabromobisfenolo A, antiossidanti come l'Irganox, plastificanti selezionati nel gruppo degli esteri degli acidi itilici.

Il polimero di destrine così ottenuto presenta un forte legame tra destrine e principio attivo. E' stato possibile in tal modo preparare polimeri di destrine contenenti elevate concentrazioni del principio attivo ed un profilo di rilascio particolarmente modulabile e

prolungato che li rende molto adatti alla preparazione di sistemi a rilascio controllato, in particolare sistemi a lento rilascio.

Ulteriori caratteristiche della presente invenzione risulteranno dalla descrizione che segue di alcuni esempi meramente illustrativi e non limitativi.

Esempi

Esempio 1

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Successivamente si introducono 0,318 g di fenolftaleina e 1,297 g di carbonildimidazolo. La soluzione viene fatta reagire per 4 h a 100°C. Alla fine si lascia raffreddare a temperatura ambiente e si aggiunge un largo eccesso di acqua deionizzata. Si filtra sotto vuoto lavando ancora con eccesso di acqua e si recupera il polimero così ottenuto per la fenolftaleina. Una estrazione Soxlet con etanolo dimostra la ritenzione di fenolftaleina dopo oltre 300 ore di estrazione.

Esempio 2

In 2 mL di DMF anidra si sciolgono 195 mg di β -ciclodestrina e 54 mg di Progesterone. Alla soluzione si aggiungono 223 mg di carbonildiimidazolo (CDI) e la reazione posta a reagire a 70°C per 24 ore. Al termine il solido ottenuto viene frantumato ed lavato con un largo eccesso di acqua deionizzata per distruggere l'eventuale

CDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugato a temperatura ambiente. La quantità di progesterone ritenuto nel polimero è pari al 4,23%. Il rilascio del progesterone dal polimero è stato valutato in una cella divisa in due compartimenti separati da una membrana di nitrocellulosa per dialisi con taglio molecolare di 12.000 Dalton. 40 mg del polimero caricato con il progesterone sono dispersi in acqua deionizzata e posti nel compartimento donatore. La fase ricevente è costituita da una miscela 1:1 v:v di metanolo e acqua deionizzata. I prelievi sono effettuati a tempi programmati ed analizzati all'HPLC.

La curva di rilascio del progesterone ottenuta è riportata in Figura 1.

Esempio 3

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 1,90 mL di DEET e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 100°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 40 minuti la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco solido. Dopo 4 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua deionizzata per distruggere l'eventuale CDI non reagito ed allontanare

la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugata a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 12,01 %.

Esempio 4

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 190 μ l di DEET e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 100°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 40 minuti la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco solido. Dopo 4 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua demonizzata per distruggere l'eventuale CDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugata a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 3,22 %.

Esempio 5

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 1,90 mL di DEET e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 40 minuti la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco

solido. Dopo 4 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua deionizzata per distruggere l'eventuale CDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugata a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 49.63 %.

Il rilascio del DEET dal polimero è stato valutato in una cella divisa in due comparti separati da una membrana di nitrocellulosa per dialisi con taglio molecolare di 12.000 Dalton. 40 mg del polimero caricato con DEET sono dispersi in acqua deionizzata e posti nel compartimento donatore. La fase ricevente è costituita da una miscela 1:1 v:v di metanolo e acqua deionizzata. I prelievi sono effettuati a tempi programmati ed analizzati all'UV.

La curva di rilascio ottenuta è riportata in Figura 2.

Esempio 6

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 190 μ l di DEET e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 40 minuti la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco solido. Dopo 4 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua deionizzata

per distruggere l'eventuale CDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugata a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 13,11%.

Il rilascio del DEET dal polimero è stato valutato in una cella divisa in due compartimenti separati da una membrana di nitrocellulosa per dialisi con taglio molecolare di 12.000 Dalton. 40 mg del polimero caricato con DEET sono dispersi in acqua deionizzata e posti nel compartimento donatore. La fase ricevente è costituita da una miscela 1:1 v:v di metanolo e acqua deionizzata. I prelievi sono effettuati a tempi programmati ed analizzati all'UV.

La curva di rilascio è riportata in Figura 3.

Esempio 7

In 10 mL di DMSO anidro si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione si aggiungono 2,7 mL di trietilammina e successivamente 190 μ l di DEET e 1,74 g di anidride piromellitica. La soluzione immediatamente diventa più viscosa e la temperatura sale fino a 45°C. Si lascia procedere per 24 ore. Al termine si lava con largo eccesso di acqua deionizzata e si filtra sotto vuoto. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 10,22%.

Esempio 8

In 10 mL di DMSO anidro si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione si aggiungono 2,7 mL di trietilammina e successivamente 1,90 mL di DEET e 1,74 g di anidride piromellitica. La soluzione immediatamente diventa più viscosa e la temperatura sale fino a 45°C. Si lascia procedere per 24 ore. Al termine si lava con largo eccesso di acqua deionizzata e si filtra sotto vuoto. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 33,43%.

Esempio 9

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 190 μ l di DEET e successivamente 1,74 g di TDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 40 minuti la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco solido. Dopo 24 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua demonizzata per distruggere l'eventuale TDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugato a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 13,11%.

Esempio 10

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 1.90 mL di DEET e successivamente 1,74 g di TDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 40 minuti la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco solido. Dopo 24 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua demonizzata per distruggere l'eventuale TDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugato a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 49,63%.

Esempio 11

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 0,56 g di β -ciclodestrina anidra e 0,82 g di Destrina 20. Alla soluzione non completamente limpida ottenuta si aggiungono 1,90 mL di DEET e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 1 ora la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco solido. Dopo 4 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua deionizzata per distruggere l'eventuale CDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto

vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugata a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 21,00%.

Esempio 12

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,638 g di Destrina 20. Alla soluzione non completamente limpida ottenuta si aggiungono 1,90 mL di DEET e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica. Dopo circa 1 ora la viscosità della soluzione aumenta rapidamente e si forma un blocco solido. Dopo 4 h la reazione viene interrotta ed al solido ottenuto si aggiunge un forte eccesso di acqua deionizzata per distruggere l'eventuale CDI non reagito ed allontanare la DMF e i sottoprodotti di reazione. Dopo filtrazione sotto vuoto il solido bianco è recuperato ed asciugata a temperatura ambiente. Il contenuto di DEET ritenuto nel materiale è del 4,78%.

Esempio 13

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 1,19 mL di Trietilfosfato e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica e si lascia reagire per 20 h. Al termine il blocco formatosi viene fatto raffreddare a temperatura ambiente, spezzettato ed addizionato di un

largo eccesso di una soluzione satura di KCl. Si filtra sotto vuoto e si lava ancora con un largo eccesso di soluzione satura di KCl e si recupera il solido.

Esempio 14

In 10 mL di DMF anidra si sciolgono a temperatura ambiente 1,135 g di β -ciclodestrina anidra. Alla soluzione ottenuta si aggiungono 119 μ l di Trietilfosfato e successivamente 1,297 g di CDI. La soluzione si porta a 70°C sotto agitazione magnetica e si lascia reagire per 20 h. Al termine il blocco formatosi viene fatto raffreddare a temperatura ambiente, spezzettato ed addizionato di un largo eccesso di una soluzione satura di KCl. Si filtra sotto vuoto e si lava ancora con un largo eccesso di soluzione satura di KCl e si recupera il solido.

Esempio 15

I risultati di inclusione del DEET ottenuti con la reticolazione del polimero come illustrato negli esempi da 3 a 8 sono stati messi a confronto con i risultati di inclusione ottenuti con la preparazione di un polimero ottenuto per reticolazione senza la presenza del principio attivo (NI-NS). I dati sono riportati in Tabella 1.

Tabella 1

Polimero	Reticolante	Rapporto DEET/ β - ciclodestrina	Temperatura (°C)	%DEET incluso

NI-NS	CDI		Ambiente	2,40
Esempio 6	CDI	1	70	2,67
Esempio 5	CDI	10	70	22,33
Esempio 4	CDI	1	100	3,22
Esempio 3	CDI	10	100	12,01
Esempio 7	Anidride piromellitica	1	Ambiente	10,22
Esempio 8	Anidride piromellitica	10	Ambiente	33,43
Esempio 9	TDI	1	70	13,11
Esempio 10	TDI	10	70	49,63

Come è possibile osservare dalla tabella sopra riportata i polimeri prodotti con la tecnica dello stampo molecolare consentono di ritenere nella struttura quantità superiori di templato. Questo dato è particolarmente evidente con rapporti Templato/ciclodestrina più elevati e in condizioni di temperature più blande.

Inoltre, i risultati del rilascio di DEET da parte dei polimeri illustrati negli esempi 5-12 è stato confrontato

con il rilascio di DEET da parte di polimeri reticolati secondo i metodi noti nell'arte, senza l'utilizzo della tecnica dello "stampo molecolare" (NI-NS), la cui cinetica di rilascio è illustrata in Figura 4.

In Figura 5 sono illustrati i dati di rilascio di DEET con vari polimeri a stampo molecolare e in confronto con le polimeri non a stampo molecolare (BNS = nanospugna priva di stampo molecolare). E' evidente la superiorità nel rilascio di quantità di molecola templato sia a 24 che a 47 ore. In particolare le migliori prestazioni si osservano con i polimeri a stampo molecolare reticolate con di isocianati (TDI). E' importante notare che anche destrine lineari mostrano una notevole capacità di inglobamento e rilascio della molecola templato.

RIVENDICAZIONI

1.- Metodo per il rilascio controllato di un principio attivo comprendente le fasi di:

a) reticolare almeno una destrina selezionata nel gruppo costituito da destrine lineari e ciclodestrine con un agente legante polifunzionale in presenza di detto principio attivo, e

b) rilasciare detto principio attivo.

2.- Metodo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il rapporto molare destrina/agente legante polifunzionale varia tra 2 e 16.

3.- Metodo secondo le rivendicazioni 1 o 2, caratterizzato dal fatto che il rapporto molare destrina/agente legante varia tra 4 e 8.

4.- Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che detto agente legante è un composto comprendente almeno un gruppo carbonilico reattivo.

5.- Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzato dal fatto che detto agente legante polifunzionale è selezionato nel gruppo costituito da carbonildimidazolo, trifosgene, difenilcarbonato, anidride piromellitica, di- e poli-isocianati, bis-acrilammidi, cloruri di acidi carbossilici e dialdeidi.

6.- Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni

precedenti caratterizzato dal fatto che dette ciclodestrine sono selezionate nel gruppo costituito da ciclodestrine naturali e loro derivati.

7.- Metodo secondo la rivendicazione 6, caratterizzato dal fatto che dette ciclodestrine sono β -ciclodestrine.

8.- Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che detto principio attivo ha una costante di inclusione maggiore rispetto a quella del solvente utilizzato.

9.- Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che detto principio attivo è selezionato nel gruppo costituito da insetticidi, erbicidi, farmaci, repellenti per insetti e additivi per polimeri.

10.- Metodo secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detti insetticidi sono azadiractina.

11.- Metodo secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detti erbicidi sono selezionati nel gruppo costituito da acido 2,4-diclorofenossi acetico, aminopyralid, triclopyr.

12.- Metodo secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detti farmaci sono selezionati nel gruppo costituito da progesterone, fenolftaleina,

ibuprofen, naproxen e dexametasone.

13.- Metodo secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detti repellenti per insetti sono N,N-dietil-meta-toluamide (DEET).

14.- Metodo secondo la rivendicazione 9, caratterizzato dal fatto che detti additivi per polimeri sono additivi antifiamma selezionati nel gruppo costituito da trietilfosfato, trietilfosfito e tetrabromobisfenolo A; antiossidanti come l'Irganox, plastificanti selezionati nel gruppo degli esteri degli acidi italcici.

15.- Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che la reticolazione è effettuata ad una temperatura che varia tra 20°C e 120°C.

16.- Metodo secondo la rivendicazione precedente caratterizzata dal fatto che detta temperatura varia tra 40°C e 100°C.

17.- Metodo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto che la reticolazione è effettuata in un solvente organico selezionato nel gruppo costituito da l'N-metil-2-pirrolidone (NMP), la dimetilformammide (DMF), il dimetilsolfossido (DMSO), la dimetilacetammide (DMAc) acqua e loro miscele.

18.- Sistema a rilascio controllato comprendente un polimero ottenuto per reticolazione di almeno una destrina selezionata nel gruppo costituito da destrine lineari e

ciclodestrine con un agente legante polifunzionale in presenza di un principio attivo.

19.- Sistema secondo la rivendicazione 18, caratterizzato dal fatto di essere un sistema a lento rilascio.

p.i.: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

Rinaldo PLEBANI

CLAIMS

1. A method for the controlled release of an active ingredient comprising the steps of:

a) cross-linking at least one dextrin selected from the group consisting of linear dextrans and cyclodextrans with a polyfunctional binding agent in the presence of said active ingredient, and

b) releasing said active ingredient.

2. The method according to claim 1, characterised in that the molar ratio of dextrin/polyfunctional binding agent varies between 2 and 16.

3. The method according to claim 1 or 2, characterised in that the molar ration of dextrin/binding agent varies between 4 and 8.

4. The method according to any of the preceding claims, characterised in that said binding agent is a compound comprising at least one reactive carbonyl moiety.

5. The method according to any of the preceding claims, characterised in that said polyfunctional binding agent is selected from the group consisting of carbonyldiimidazole, triphosgene, diphenylcarbonate, pyromellitic anhydride, di- and poly-isocyanates, bis-acrylamides, chlorides of carboxyl acids and dialdehydes.

6. The method according to any of the preceding claims, characterised in that said cyclodextrans are

selected from the group consisting of natural cyclodextrins and derivatives thereof.

7. The method according to claim 6, characterised in that said cyclodextrins are β -cyclodextrins.

8. The method according to any of the preceding claims, characterised in that said active ingredient has a higher inclusion constant than that of the solvent employed.

9. The method according to any of the preceding claims, characterised in that said active ingredient is selected from the group consisting of insecticides, herbicides, drugs, insect repellents, and polymer additives.

10. The method according to claim 9, characterised in that said insecticides are azadirachtin.

11. The method according to claim 9, characterised in that said herbicides are selected from the group consisting of 2,4-dichlorophenoxy acetic acid, aminopyralid, triclopyr.

12. The method according to claim 9, characterised in that said drugs are selected from the group consisting of progesterone, phenolphthalein, ibuprofen, naproxen and dexamethasone.

13. The method according to claim 9, characterised in that said insect repellents are N,N-diethyl-meta-toluamide (DEET).

14. The method according to claim 9, characterised in that said polymer additives are flame-retardant additives selected from the group consisting of triethylphosphate, triethylphosphite and tetrabromobisphenol A; antioxidants as Irganox, plasticisers selected from the group of italic acid esters.

15. The method according to any of the preceding claims, characterised in that the cross-linking is carried out at a temperature varying between 20°C and 120°C.

16. The method according to the preceding claim, characterised in that said temperature varies between 40°C and 100°C.

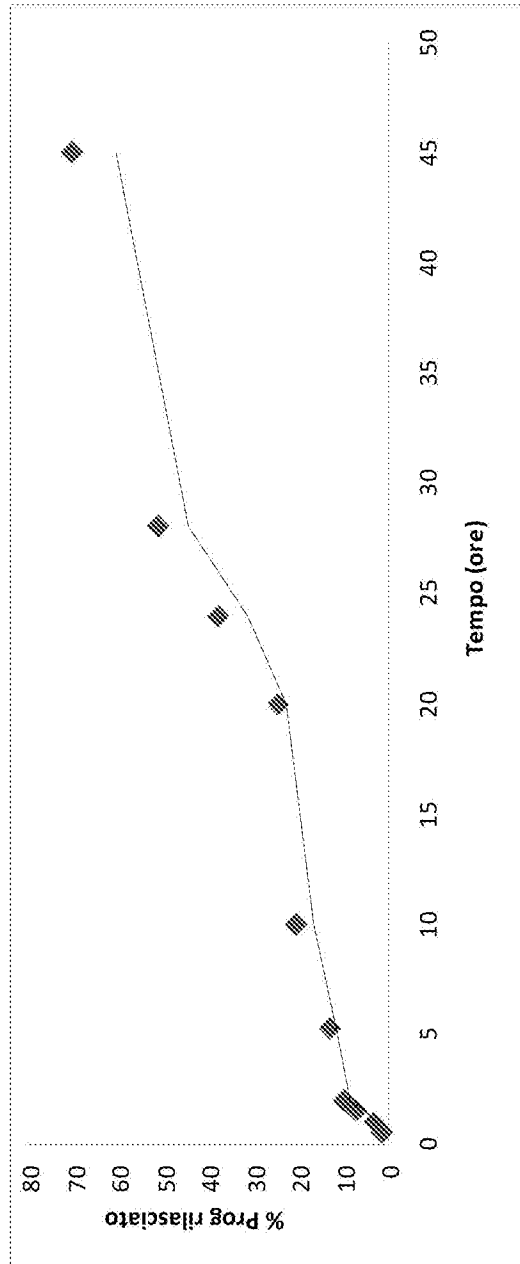
17. The method according to any of the preceding claims, characterised in that the cross-linking is carried out in an organic solvent selected from the group consisting of N-methyl-2-pirrolidone (NMP), dimethylformamide (DMF), dimethylsulphoxide (DMSO), dimethylacetamide (DMAc), water and mixtures thereof.

18. A controlled release system comprising a polymer obtained by crosslinking at least one dextrin selected from the group consisting of linear dextrans and cyclodextrins

with a polyfunctional binding agent in the presence of an active ingredient.

19. The system according to claim 18, characterised by being a slow release system.

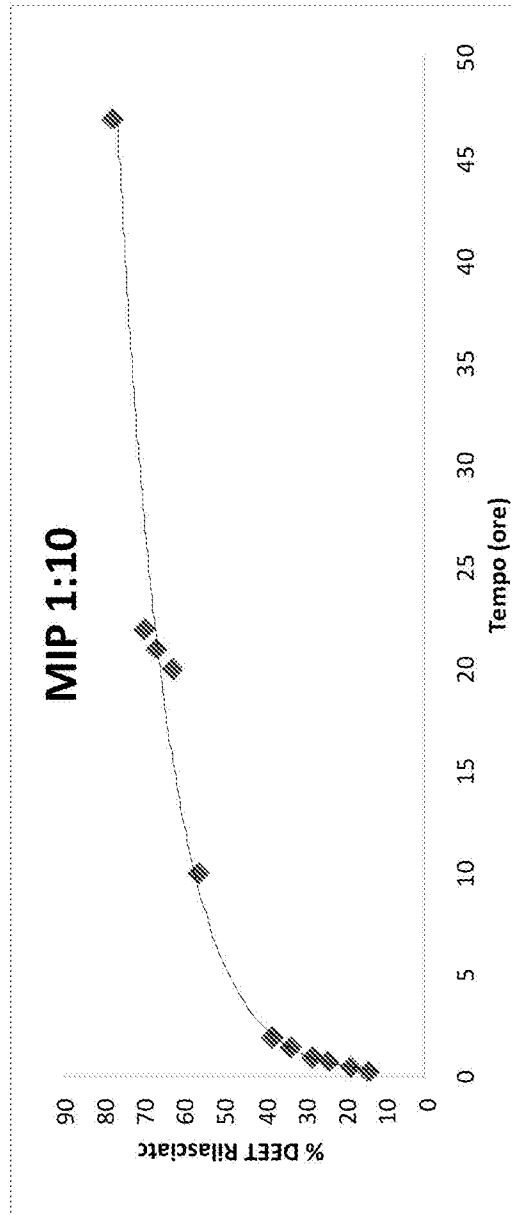
FIG. 1



p.i.: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

Rinaldo PLEBANI
(Iscrizione Albo nr. 358/BM)

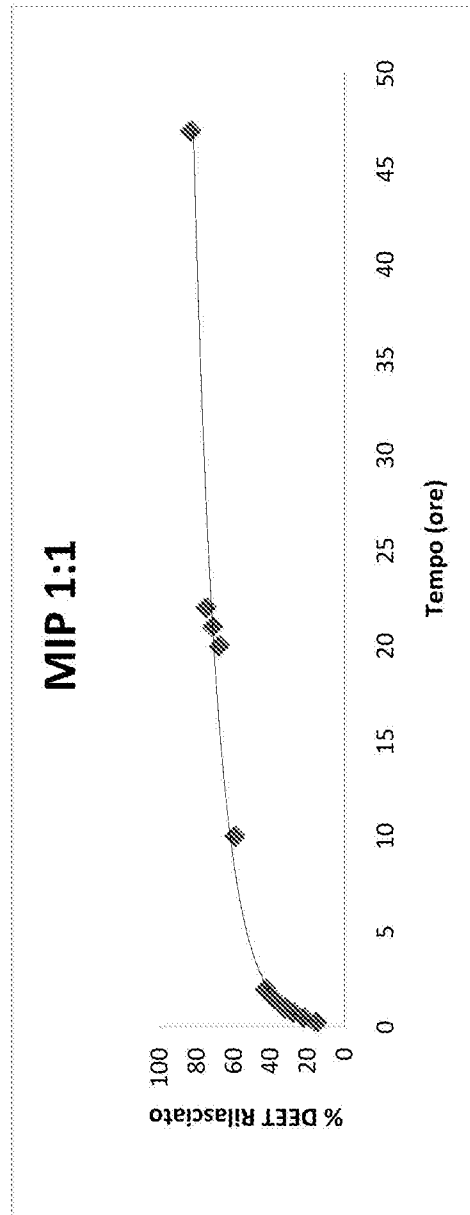
FIG. 2



p.i.: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

Rinaldo PLEBANI
(Iscrizione Albo nr. 358/BM)

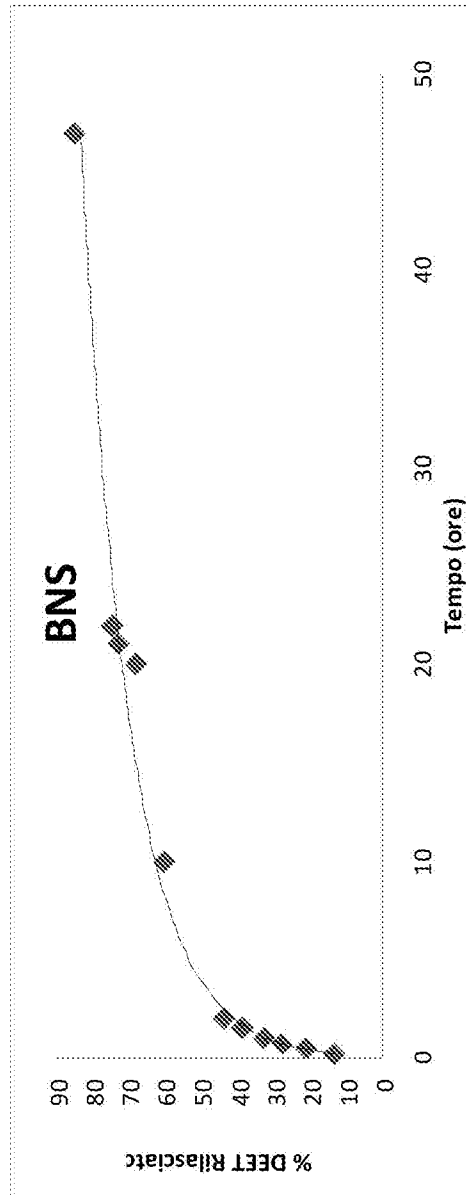
FIG. 3



p.i.: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

Rinaldo PLEBANI
(Iscrizione Albo nr. 358/BM)

FIG. 4



p.i.: UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO

Rinaldo PLEBANI
(Iscrizione Albo nr. 358/BM)

FIG. 5

