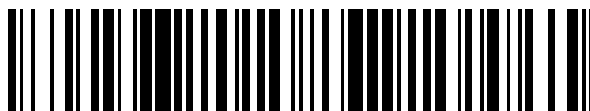


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 038**

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

C08G 65/06 (2006.01)

C08J 3/14 (2006.01)

C08G 83/00 (2006.01)

C08J 3/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11849831 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2653482**

54 Título: **Método para la producción de un pseudopolirrotaxano**

30 Prioridad:

16.12.2010 JP 2010280265

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2015

73 Titular/es:

SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD. (50.0%)
346-1, Miyanishi, Harima-cho
Kako-gun, Hyogo 675-0145, JP y
ADVANCED SOFTMATERIALS INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

YAMASAKI, TOMOAKI;
OKAZAKI, SHINYA;
OKAZAKI, HIROKI;
HAMAMOTO, SHIGEKI y
ZHAO, CHANGMING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 552 038 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para la producción de un pseudopolirrotaxano

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para la producción de un pseudopolirrotaxano.

Antecedentes en la técnica

10

Los polirrotaxanos reticulados se producen mediante la reticulación de polirrotaxanos en los que se introduce un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano. En el caso de que se forme un pseudopolirrotaxano a partir de un polietilenglicol (de aquí en lo sucesivo, también denominado "PEG") y una ciclodextrina que incluye el PEG, por ejemplo, el polirrotaxano reticulado resultante tiene una estructura en la que moléculas lineales del PEG se enhebran a través de moléculas de ciclodextrina de manera ensartada y las moléculas de ciclodextrina se pueden mover a lo largo de las moléculas lineales (presentan un efecto polea). El efecto polea permite que el polirrotaxano reticulado distribuya uniformemente la fuerza de tracción aplicada sobre el mismo. El polirrotaxano reticulado por tanto tiene pocas probabilidades de presentar grietas o defectos, es decir, tiene unas características excelentes que los polímeros reticulados convencionales no tienen.

20

Los pseudopolirrotaxanos usados para la producción de polirrotaxanos reticulados en general se producen mediante la mezcla de un PEG y una ciclodextrina en un medio acuoso. Por consiguiente, los pseudopolirrotaxanos resultantes se obtienen en forma de dispersión acuosa. La formación eficiente de un polirrotaxano mediante la introducción de un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano con un enlace químicamente estable se puede conseguir mediante la reacción entre un PEG con un grupo -COOH en cada extremo y un grupo de terminación reactivo con el grupo -COOH, tal como un grupo -NH₂ o un grupo -OH.

25

Esta reacción de introducción de un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano, no obstante, es desactivada por humedad en el sistema. Así, la reacción requiere la ausencia de agua en el sistema de reacción, o el control del contenido de agua a una cantidad extremadamente baja, para su evolución eficiente. En otras palabras, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano requiere una eliminación suficiente de agua mediante el secado de la dispersión acuosa después de la separación sólido-líquido mediante, por ejemplo, centrifugación o filtración, o secado sin dicha separación.

30

La Bibliografía de patente 1 desvela que la suspensión de un precipitado de un compuesto de inclusión de PEG/ α -ciclodextrina (pseudopolirrotaxano) en agua y el calentamiento de la suspensión a 70 °C o superior da lugar a una reducción en la capacidad de inclusión y la liberación de moléculas de ciclodextrina. Por lo tanto, el secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano a 70 °C o superior puede provocar una reducción en la relación de inclusión. La reducción en la relación de inclusión deteriora el efecto polea del polirrotaxano reticulado, con lo que no se alcanzan las propiedades deseadas. Por consiguiente, las dispersiones acuosas de pseudopolirrotaxano principalmente se han crio-desechado o secado a presión reducida a 70 °C o inferior.

35

40

Por ejemplo, la Bibliografía de patente 2 desvela un método en el que se añade una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en acetona, y el pseudopolirrotaxano se precipita y a continuación se filtra, y el producto resultante se seca al vacío a temperatura ambiente. No obstante, la humedad en el pseudopolirrotaxano no se puede eliminar de forma suficiente mediante la sustitución del medio con acetona y el filtrado. Por consiguiente, el secado a temperatura ambiente no puede eliminar completamente la humedad, y la humedad residual inhibe la reacción de introducción de un grupo de terminación en cada extremo del pseudopolirrotaxano.

45

50 **Listado de citas**

Bibliografía de patente

Bibliografía de patente 1: JP 3-237103 A (Publicación Kokai japonesa N° Hei-3-237103)

55 Bibliografía de patente 2: JP 2005-272664 A (Publicación Kokai japonesa N° 2005-272664)

Sumario de la invención**Problema técnico**

60

Los métodos de secado convencionales se realizan a una temperatura igual o inferior al punto de ebullición del agua que es el medio de dispersión. Por lo tanto, requiere no solo un periodo de secado extremadamente prolongado sino que además, en el caso del método de criodeseccación, costes para la preparación y funcionamiento de equipos grandes.

65

Otro problema es que incluso una temperatura de calentamiento de 70 °C o inferior provoca que un pseudopolirrotaxano libere ciclodextrina cuando contiene humedad y se seca durante un periodo prolongado.

5 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un método industrialmente ventajoso de producción de un pseudopolirrotaxano seco con una elevada relación de inclusión y resuelve los problemas anteriores.

Solución al problema

10 La presente invención se refiere a un método para la producción de un pseudopolirrotaxano, que incluye: una etapa de inclusión que consiste en mezclar un PEG y una ciclodextrina en un medio acuoso para formar una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que contiene partículas de pseudopolirrotaxano en las que el PEG se encuentra incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de manera ensartada; y una etapa de secado que consiste en secar la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano producida en la etapa de inclusión para obtener el pseudopolirrotaxano, en la etapa de secado, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que se seca en estado de película delgada.

La presente invención se describe con detalle a continuación.

20 Los presentes inventores han comprobado que el secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en estado de película delgada en la etapa de secado permite la producción industrialmente ventajosa de un pseudopolirrotaxano seco con una elevada relación de inclusión, completando así la presente invención.

25 El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de la presente invención incluye una etapa de inclusión que consiste en mezclar un PEG y una ciclodextrina en un medio acuoso para formar una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que contiene partículas de pseudopolirrotaxano en las que el PEG se encuentra incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de manera ensartada.

30 El PEG preferentemente tiene un peso molecular promedio en peso de 1000 a 500.000, más preferentemente de 10.000 a 300.000, e incluso más preferentemente de 10.000 a 100.000. Un peso molecular promedio en peso del PEG inferior a 1000 puede producir malas características de un polirrotaxano reticulado. Un peso molecular promedio en peso del PEG superior a 500.000 puede provocar que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenga una fluidez baja, lo que dificulta transformar la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en estado de película delgada en la etapa de secado.

35 El peso molecular promedio en peso del presente documento es un valor equivalente de polietilenglicol calculado midiendo mediante cromatografía de permeación de gel (GPC). Una columna usada para la determinación del peso molecular promedio en peso equivalente de polietilenglicol mediante GPC es, por ejemplo, TSKgel SuperAWM-H (producto de TOSOH CORPORATION).

40 El PEG preferentemente tiene un grupo reactivo en cada extremo de la molécula lineal. El grupo reactivo se puede introducir en cada extremo de la molécula lineal mediante un método conocido de forma convencional.

45 El grupo reactivo introducido en cada extremo de la molécula lineal se puede modificar de forma conveniente dependiendo del grupo de terminación a usar. En la presente invención se usa un grupo carboxilo. Ejemplos del método para la introducción de un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal incluyen un método de oxidación de cada extremo de la molécula lineal usando TEMPO (radicales de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e hipoclorito sódico.

50 En la etapa de inclusión, la relación ponderal entre el PEG y la ciclodextrina preferentemente es de 1:2 a 1:5, más preferentemente de 1:2,5 a 1:4,5, e incluso más preferentemente de 1:3 a 1:4. Un peso de la ciclodextrina inferior al doble del peso del PEG puede reducir el número (es decir, la cantidad de inclusión) de moléculas de ciclodextrina que incluyen el PEG. Un peso de la ciclodextrina superior a cinco veces el peso del PEG puede no incrementar adicionalmente la cantidad de inclusión, y por tanto no es rentable.

55 Ejemplos de la ciclodextrina incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, y derivados de estas ciclodextrinas. La α -ciclodextrina se prefiere en particular en términos de propiedades de inclusión. Estas ciclodextrinas se pueden usar solas o en combinación.

60 Ejemplos del medio acuoso incluyen agua, y mezclas acuosas de agua y un disolvente orgánico acuoso tal como DMF y DMSO. En particular, se prefiere el agua.

65 La única condición necesaria para mezclar el PEG y la ciclodextrina en la etapa de inclusión es mezclarlos en el medio acuoso anterior. Preferentemente, el PEG y la ciclodextrina se disuelven en el medio acuoso. Específicamente, el PEG y la ciclodextrina se añaden al medio acuoso y esta premezcla normalmente se calienta de 50 °C a 100 °C, preferentemente de 60 °C a 90 °C, y más preferentemente de 70 °C a 80 °C, de manera que los componentes se disuelvan en el medio acuoso. Esto proporciona una solución mezclada esencialmente

transparente.

El enfriamiento de la solución mezclada resultante del PEG y la ciclodextrina precipita partículas de pseudopolirrotaxano del PEG y la ciclodextrina, dando lugar a una dispersión acuosa básicamente blanca del pseudopolirrotaxano.

Si la solución mezclada se enfría de forma continua o intermitente mientras se hace fluir de manera que precipiten las partículas de pseudopolirrotaxano, la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano tiene una buena fluidez, y no provoca una reducción de la fluidez con el tiempo. Por consiguiente, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se puede transformar fácilmente en estado de película delgada en la etapa de secado.

Si la solución mezclada se enfría mientras se deja reposar para la precipitación de las partículas de pseudopolirrotaxano, la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano se transforma en una pasta o crema que tiene una fluidez muy baja, o en forma de gel que no tiene fluidez. Puesto que una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano transformada en pasta o crema también pierde su fluidez con el tiempo, dicha dispersión acuosa preferentemente se agita y se mezcla en condiciones adecuadas para así hacerla fluida antes de la etapa de secado.

La solución mezclada preferentemente se enfría hasta una temperatura de punto final de 0 a 30 °C, más preferentemente de 1 a 20 °C, incluso más preferentemente de 1 a 15 °C. Una temperatura de punto final de la solución mezclada inferior a 0 °C puede congelar la dispersión acuosa del pseudopolirrotaxano hasta reducir su fluidez. Una temperatura de punto final de la solución mezclada superior a 30 °C puede no precipitar suficientemente las partículas de pseudopolirrotaxano.

La solución mezclada preferentemente se enfría a una velocidad de enfriamiento de 0,01 a 30 °C/min, más preferentemente de 0,05 a 20 °C/min, e incluso más preferentemente de 0,05 a 10 °C/min. Una velocidad de enfriamiento durante el enfriamiento de la solución mezclada inferior a 0,01 °C/min puede precipitar partículas de pseudopolirrotaxano muy finas, produciendo una reducción en la fluidez de la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano. Una velocidad de enfriamiento durante el enfriamiento de la solución mezclada superior a 30 °C/min puede producir partículas de pseudopolirrotaxano grandes que reducen la estabilidad de distribución de la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano, dando lugar a su sedimentación.

Para una precipitación más completa de las partículas de pseudopolirrotaxano, también es posible un enfriamiento intermitente, como se ha descrito anteriormente. Además, la velocidad de enfriamiento o el estado fluido de la solución mezclada se puede modificar durante el enfriamiento.

El tiempo para retener el estado fluido de la dispersión acuosa resultante de un pseudopolirrotaxano después de que la solución mezclada se haya enfriado hasta la temperatura deseada normalmente es de varios segundos a una semana, y preferentemente de varias horas a tres días.

El método de fluidificación de la solución mezclada mientras se enfría la solución mezclada puede ser un método conocido tal como agitación con palas de agitación e irradiación ultrasónica.

El grado de fluidez de la solución mezclada no está limitado en particular, y se puede seleccionar opcionalmente en el intervalo de una ligera fluidez de la solución mezclada provocada por agitación suave a una gran fluidez provocada por agitación vigorosa usando un homogenizador. Una fluidez excesivamente débil puede precipitar partículas grandes de pseudopolirrotaxano, que reduce la estabilidad de distribución de la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano, dando lugar de forma probable a su sedimentación. En contraste, una fluidez excesivamente fuerte puede precipitar partículas de pseudopolirrotaxano muy finas, dando lugar de forma probable a una reducción en la fluidez de la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano.

Si la solución mezclada se enfría sin su fluidificación, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se transforma en un gel que tiene una fluidez muy baja o nada de fluidez.

El tamaño de partícula promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano varía dependiendo de la velocidad de enfriamiento, la temperatura de punto final después del enfriamiento, y el estado fluido de la solución mezclada durante el enfriamiento. El tamaño de partícula promedio en volumen preferentemente es de 1 a 200 µm, más preferentemente de 1 a 100 µm, e incluso más preferentemente de 1 a 50 µm, en términos de fluidez y de estabilidad de distribución de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano. Si el tamaño de partícula promedio en volumen en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano es inferior a 1 µm, la dispersión puede mostrar una reducción en la fluidez o ausencia de fluidez. Si el tamaño de partícula promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano es superior a 200 µm, las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano pueden sedimentar.

El tamaño de partícula promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano del presente documento se puede analizar usando un analizador del tamaño de partículas por difracción láser.

La concentración de pseudopolirrotaxano de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano (de aquí en lo sucesivo, también denominada "concentración de sólidos") preferentemente es del 5 al 25 % en peso, más preferentemente del 5 al 20 % en peso, e incluso más preferentemente del 10 al 20 % en peso. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano inferior al 5 % en peso no es rentable. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano superior al 25 % en peso puede reducir la fluidez de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, provocando dificultades para transformar la dispersión en estado de película delgada en la etapa de secado.

El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de la presente invención incluye una etapa de secado que consiste en secar la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano producida en la etapa de inclusión para obtener un pseudopolirrotaxano.

En la etapa de secado, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se seca en estado de película delgada.

Ejemplos del método para la transformación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en estado de película delgada incluyen un método de revestimiento por pulverización, un método de revestimiento por centrifugación, y un método de revestimiento por inmersión.

Cuando la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se transforma en estado de película delgada, su espesor es de 0,1 a 2 mm, más preferentemente de 0,1 a 1 mm, e incluso más preferentemente de 0,1 a 0,5 mm. Un espesor de una dispersión acuosa de tipo película delgada de pseudopolirrotaxano inferior a 0,1 mm puede reducir el rendimiento horario, que no es rentable. Un espesor de una dispersión acuosa de tipo película delgada de pseudopolirrotaxano superior a 2 mm puede producir un secado insuficiente de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano.

El método para controlar el espesor de una dispersión acuosa de tipo película delgada de pseudopolirrotaxano depende de factores tales como el tipo de secador a usar y similares. En el caso del secador de tambor mencionado posteriormente, por ejemplo, el espesor de una dispersión acuosa de tipo película delgada de pseudopolirrotaxano se puede controlar de forma conveniente modificando el intervalo del tambor, la velocidad de rotación del tambor, la velocidad de alimentación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, y similares.

Ejemplos del secador usado en la etapa de secado incluyen secadores de tambor y secadores centrífugos de película delgada. Preferentemente, entre estos se encuentran los secadores de tambor debido a que se pueden usar incluso cuando la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenga una fluidez extremadamente baja.

En el caso de un secador de tambor, por ejemplo, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se aplica a la superficie de un tambor caliente para que así se encuentre en estado de película delgada, y a continuación se evapora inmediatamente hasta sequedad. El producto seco se raspa de forma continua con una cuchilla montada fija mientras el tambor efectúa una rotación, produciendo así un pseudopolirrotaxano seco.

La temperatura de secado en la etapa de secado preferentemente es de 70 a 200 °C, más preferentemente de 90 a 180 °C, e incluso más preferentemente de 100 a 170 °C. Una temperatura de secado inferior a 70 °C puede dar lugar a un secado insuficiente. Una temperatura de secado superior a 200 °C puede descomponer el pseudopolirrotaxano reduciendo la relación de inclusión.

La presión en el sistema en la etapa de secado no está limitada en particular, pero normalmente es una presión próxima a presión atmosférica. También es posible el secado a presión reducida, y se prefiere el secado a una presión igual o inferior a presión atmosférica.

El tiempo de secado de la dispersión acuosa de tipo película delgada de pseudopolirrotaxano normalmente es de varios segundos a varios minutos. Para suprimir la liberación de moléculas de ciclodextrina, preferentemente se prefieren 10 minutos o menos, más preferentemente cinco minutos o menos, e incluso más preferentemente dos minutos o menos. Un tiempo de secado demasiado corto de la dispersión acuosa de tipo película de pseudopolirrotaxano da lugar a un secado insuficiente.

La relación de inclusión del pseudopolirrotaxano resultante puede ser del 6 al 60 % en la presente invención, aunque depende del uso y el fin del pseudopolirrotaxano seco y del polirrotaxano reticulado resultantes. Una relación de inclusión inferior al 6 % puede no proporcionar el efecto polea al polirrotaxano reticulado resultante. Una relación de inclusión superior al 60 % puede producir una disposición demasiado densa de las moléculas de ciclodextrina, que son moléculas cíclicas, de manera que se reduce la movilidad de las moléculas de ciclodextrina. Para proporcionar una movilidad adecuada a las moléculas de ciclodextrina y aun así alcanzar una relación de inclusión tan alta como sea posible, la relación de inclusión preferentemente es del 15 al 40 %, y más preferentemente del 20 al 30 %.

La relación de inclusión en el presente documento se refiere a una relación de la cantidad de inclusión de moléculas de ciclodextrina que incluyen un PEG a la cantidad de inclusión máxima de moléculas de ciclodextrina para un PEG. La relación de inclusión opcionalmente se puede controlar modificando la relación de mezcla del PEG a la

ciclodextrina o el tipo de medio acuoso. La cantidad de inclusión máxima se refiere al número de moléculas de ciclodextrina en el caso del estado de inclusión densamente empaquetado en el que una molécula de ciclodextrina incluye dos unidades de repetición del PEG.

5 La relación de inclusión se puede medir mediante RMN ^1H . Si la medición se realiza en un estado en el que se disuelve un pseudopolirrotaxano seco, se liberan moléculas de ciclodextrina, impidiendo la medición de una relación de inclusión correcta. Por consiguiente, la medición normalmente se realiza en un estado en el que un pseudopolirrotaxano se modifica en un polirrotaxano en el que se introduce un grupo de terminación en cada extremo del pseudopolirrotaxano de forma que no se tengan que liberar las moléculas de ciclodextrina. De esta forma, la relación de inclusión obtenida se puede considerar como la relación de inclusión del pseudopolirrotaxano seco. Específicamente, la relación de inclusión se puede calcular disolviendo un polirrotaxano obtenido en DMSO- d_6 , sometiendo la solución a medición usando un dispositivo de medición de RMN (VARIAN Mercury-400BB), y comparando el valor integrado del pico de la ciclodextrina de 4 a 6 ppm y el valor integrado del pico de ciclodextrina y el pico de PEG de 3 a 4 ppm.

15 El contenido de agua de un pseudopolirrotaxano seco obtenido mediante el método para la producción de un pseudopolirrotaxano de la presente invención preferentemente es del 10 % en peso o inferior, más preferentemente del 7 % en peso o inferior, e incluso más preferentemente del 5 % en peso o inferior. Un contenido de agua de un pseudopolirrotaxano seco superior al 10 % en peso incrementa la cantidad de humedad en el sistema de reacción en el que se introduce un grupo de terminación en cada extremo del pseudopolirrotaxano para prevenir la liberación de moléculas de ciclodextrina. Esto puede impedir la evolución de la reacción o reducir la relación de introducción de los grupos de terminación.

Efectos ventajosos de la invención

25 La presente invención puede proporcionar un método para la producción de un pseudopolirrotaxano que incluye un método industrialmente ventajoso de producción de un pseudopolirrotaxano seco con una elevada relación de inclusión.

Descripción de las realizaciones

30 La presente invención se describe a continuación con mayor detalle sobre la base de ejemplos que, no obstante, no se pretende que limiten el ámbito de la presente invención. En lo que sigue, se produjo un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal mediante la oxidación de un PEG de acuerdo con el método descrito en el documento WO 05/052026 A.

(Ejemplo de producción 1)

40 En un matraz de 1 l, se disolvieron 100 g de un PEG (peso molecular promedio en peso: 35.000), 1 g de TEMPO (radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), y 10 g de bromuro sódico en 1 l de agua. A la solución se le añadieron 50 ml de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5 %), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una cantidad de 50 ml de etanol para descomponer el exceso de hipoclorito sódico y terminar la reacción.

45 Se aisló una capa orgánica repitiendo la extracción con 500 ml de cloruro de metileno tres veces usando un embudo de decantación, y el cloruro de metileno se separó por destilación utilizando un evaporador. La sustancia resultante se disolvió en 2 l de etanol caliente, y la solución se dejó reposar en un congelador (-4 °C) durante toda la noche, por lo que solo precipitó un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal. El PEG se recogió y se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 100 g de un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal.

(Ejemplo de producción 2)

55 En un matraz de 1 l, se disolvieron 100 g de PEG de elevado peso molecular (peso molecular promedio en peso: 100.000), 1 g de TEMPO (radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), y 10 g de bromuro sódico en 1 l de agua. A la solución se le añadieron 50 ml de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro efectiva: 5 %), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una cantidad de 50 ml de etanol para descomponer el exceso de hipoclorito sódico y terminar la reacción.

60 Se aisló una capa orgánica repitiendo la extracción con 500 ml de cloruro de metileno tres veces usando un embudo de decantación, y el cloruro de metileno se separó por destilación utilizando un evaporador. La sustancia resultante se disolvió en 2 l de etanol caliente, y la solución se dejó reposar en un congelador (-4 °C) durante toda la noche, por lo que solo precipitó un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal. El PEG se recogió y se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 100 g de un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal.

(Ejemplo 1)

(1) Preparación de una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano a partir de α -ciclodextrina y un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal

5 Un matraz de 1 l con un agitador se cargó con 650 ml de agua, 20 g del PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal preparado en el Ejemplo de producción 1, y 80 g de α -ciclodextrina, y la mezcla se calentó a 70 °C para disolver las sustancias.

10 La solución se enfrió a 5 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,4 °C/min mientras se agitaba mediante una cuchilla de agitación a una velocidad de rotación de 700 rpm, y se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 10 horas. De esta manera, se obtuvo una dispersión acuosa lechosa de pseudopolirrotaxano que tiene una fluidez favorable (concentración de sólidos: 13 % en peso).

15 La medición usando un analizador del tamaño de partículas por difracción láser mostraba que las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenían un tamaño de partícula promedio en volumen de 10 μ m.

(2) Secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano

20 La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (750 g) se secó en un secador de doble tambor (producto de Katsuragi Industry Co., Ltd., tipo: D-0303) a una temperatura de la superficie del tambor de 120 °C y una velocidad de rotación del tambor de 1 rpm (tiempo de secado: 40 s), produciendo de este modo 93 g de un producto seco. El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,3 mm. El contenido de agua del pseudopolirrotaxano seco resultante era del 2,3 % en peso.

25 **(Ejemplo 2)**

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano seco de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en el secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la temperatura de la superficie del tambor se modificó a 170 °C y la velocidad de rotación del tambor se modificó a 2 rpm (tiempo de secado: 20 s). El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,5 mm. El pseudopolirrotaxano seco tenía un contenido de agua del 2,5 % en peso.

35 **(Ejemplo 3)**

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano seco de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en el secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la temperatura de la superficie del tambor se modificó a 100 °C y la velocidad de rotación del tambor se modificó a 0,5 rpm (tiempo de secado: 90 s). El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,1 mm. El pseudopolirrotaxano seco tenía un contenido de agua del 5,0 % en peso.

40 **(Ejemplo 4)**

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano seco de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la velocidad de rotación de la pala de agitación se modificó a 75 rpm y la velocidad de enfriamiento se modificó a 0,1 °C/min. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con una fluidez favorable, y tenía un tamaño mediano de partículas de 50 μ m. El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,3 mm. El pseudopolirrotaxano seco tenía un contenido de agua del 2,0 % en peso.

50 **(Ejemplo 5)**

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano seco de la misma manera que en el Ejemplo 2 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la velocidad de rotación de la pala de agitación se modificó a 7000 rpm y la velocidad de enfriamiento se modificó a 10 °C/min. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con una ligera fluidez, y tenía un tamaño mediano de partículas de 1,5 μ m. El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,5 mm. El pseudopolirrotaxano seco tenía un contenido de agua del 2,7 % en peso.

60 **(Ejemplo 6)**

Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la mezcla preparada se enfrió dejando reposar sin agitación. Puesto que la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma de pasta con poca fluidez, la dispersión se diluyó con 150 g de agua (concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano: 11 % en peso) y se agitó con una espátula para darle fluidez. La dispersión resultante se secó

de la misma forma que en el Ejemplo 1, produciendo así un pseudopolirrotaxano seco. El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,3 mm. El pseudopolirrotaxano seco tenía un contenido de agua del 3,1 % en peso.

5 (Ejemplo 7)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano seco de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que se usó el PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo preparado en el Ejemplo de producción 2. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con una ligera fluidez y tenía un tamaño
10 mediano de partículas de 15 µm. El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,3 mm. El pseudopolirrotaxano seco tenía un contenido de agua del 3,6 % en peso.

(Ejemplo 8)

15 Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 7 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la mezcla preparada se enfrió dejándola reposar sin agitación. Puesto que la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano no tenía fluidez, la dispersión se diluyó con 250 g de agua (concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano: 10 % en peso) y se agitó con una espátula para darle una ligera fluidez. La dispersión resultante se secó de la misma manera que
20 en el Ejemplo 1, obteniéndose de ese modo un pseudopolirrotaxano seco. El espesor de la película de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano aplicada sobre el tambor era de 0,3 mm. El pseudopolirrotaxano seco tenía un contenido de agua del 3,4 % en peso.

(Ejemplo Comparativo 1)

25 Se obtuvo un pseudopolirrotaxano seco de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se criodesecó (secado de -10 a 20 °C durante 48 horas). El pseudopolirrotaxano obtenido estaba en forma de aglomerados porosos con un contenido de agua del 1,2 % en peso.

30 (Ejemplo Comparativo 2)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se secó a presión reducida a 20 °C durante 96 horas. El pseudopolirrotaxano obtenido estaba en forma de aglomerado duro con un contenido de agua del 4,0 % en peso.

35 <Evaluación>

Se midió la relación de inclusión sobre cada pseudopolirrotaxano obtenido en los Ejemplos y Ejemplos comparativos mediante el siguiente método. La Tabla 1 muestra los resultados.

40 (1) Terminación del pseudopolirrotaxano usando el sistema de reacción de amina de adamantano y reactivo de BOP

En un matraz de 1 l, se disolvieron 0,5 g de una amina de adamantano en 170 ml de dimetil formamida (DMF) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 50 g del pseudopolirrotaxano seco al matraz y la mezcla se
45 agitó bien rápidamente.

Posteriormente, al matraz se le añadió una solución en la que se disolvieron 1,3 g de reactivo de BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio) en 80 ml de DMF, y la mezcla se agitó bien rápidamente.

50 Además, al matraz se le añadió una solución en la que se disolvieron 0,50 ml de diisopropiletilamina en 80 ml de DMF, y la mezcla se agitó bien rápidamente. La mezcla resultante se dejó en reposo en un refrigerador durante toda la noche.

55 (2) Purificación de polirrotaxano y medición de la relación de inclusión

La mezcla obtenida se sometió a una operación de limpieza en la que se añadieron 300 ml de DMF al matraz y la mezcla se mezcló bien y se centrifugó, y a continuación se descartó el sobrenadante. La operación de limpieza utilizando DMF se repitió dos veces en total para obtener un precipitado. El precipitado obtenido se sometió a una
60 operación de limpieza en la que el precipitado se dispersó en 2000 ml de agua caliente (70 °C) y la mezcla se agitó bien y a continuación se filtró.

La operación de limpieza con agua caliente se repitió cuatro veces en total. El precipitado obtenido se liofilizó, con lo que, finalmente, se obtuvo un polirrotaxano purificado.

65

La relación de inclusión del polirrotaxano obtenido se determinó mediante RMN ^1H . La relación de inclusión obtenida se puede considerar como la relación de inclusión del pseudopolirrotaxano.

Tabla 1

	Relación de inclusión
Ejemplo 1	0,27
Ejemplo 2	0,29
Ejemplo 3	0,28
Ejemplo 4	0,28
Ejemplo 5	0,24
Ejemplo 6	0,25
Ejemplo 7	0,22
Ejemplo 8	0, 21
Ejemplo Comparativo 1	0,19
Ejemplo Comparativo 2	0,18

5

Aplicabilidad industrial

La presente invención puede proporcionar un método para la producción de un pseudopolirrotaxano que incluye un método industrialmente ventajoso de producción de un pseudopolirrotaxano seco con una elevada relación de inclusión.

10

REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de un pseudopolirrotaxano, que comprende:

- 5 una etapa de inclusión que consiste en mezclar un polietilenglicol que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula no ramificada y una ciclodextrina en un medio acuoso para formar una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que contiene partículas de pseudopolirrotaxano, en las que el polietilenglicol se encuentra incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de manera ensartada; y
10 una etapa de secado que consiste en secar la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano producida en la etapa de inclusión para obtener el pseudopolirrotaxano, convirtiéndose la dispersión acuosa por el secado en la etapa de secado en un estado de película delgada, siendo su espesor de 0,1 a 2 mm.

2. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso de 1000 a 500.000.

15 3. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la relación ponderal entre el polietilenglicol y la ciclodextrina es de 1:2 a 1:5.

20 4. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que, en la etapa de inclusión, el polietilenglicol y la ciclodextrina se disuelven en el medio acuoso para preparar una solución mezclada y la solución mezclada se enfría de forma continua o intermitente mientras fluye para precipitar las partículas de pseudopolirrotaxano, produciendo así la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano.

25 5. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la velocidad de enfriamiento es de 0,01 a 30 °C/min.

6. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5, en el que la concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano es del 5 al 25 % en peso.

30 7. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en el que las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tienen un tamaño de partícula promedio en volumen de 1 a 200 µm.

35 8. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, en el que la temperatura de secado en la etapa de secado es de 70 a 200 °C.

9. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, en el que la presión en el sistema en la etapa de secado es igual o inferior a la presión atmosférica.

40 10. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9, en el que el tiempo de secado en la etapa de secado es de 10 minutos o inferior.