(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 552 210**

(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 11848923 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2653481**

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

(30) Prioridad:

16.12.2010 JP 2010280264

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2015

(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 2 552 210 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

Campo de la invención

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

Antecedentes de la técnica

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.

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 $-NH_2$ o un grupo -OH.

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.

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 ºC 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 ºC 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-desecado o secado a presión reducida a 70 ºC o inferior.

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.

Además, los métodos de secado convencional tales como el crio-desecado y el secado al vacío a 70 ºC o inferior provocan que el pseudopolirrotaxano resultante se aglomere. Por otra parte, son necesarias etapas de reducción a polvo tales como pulverización y clasificación antes de la reacción de introducción de un grupo de terminación en cada extremo, complicando el proceso de producción.

Listado de citas

Bibliografía de Patente

Bibliografía de Patente 1: JP 3-237103 A (Publicación Kokai japonesa Nº Hei-3-237103)
Bibliografía de Patente 2: JP 2005-272664 A (Publicación Kokai japonesa Nº 2005-272664)

Sumario de la invención

Problema técnico

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 criodesecación, costes para la preparación y funcionamiento de equipos grandes.

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

Además, se desea un método de secado que proporcione un pseudopolirrotaxano pulverizado sin etapas adicionales complicadas tales como pulverización y clasificación después del secado.

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

Solución al problema

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 se pulveriza y se seca en una corriente de gas caliente.

La presente invención se describe con detalle a continuación.

Los presentes inventores han comprobado que el secado por pulverización de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en una corriente de gas caliente en la etapa de secado permite la producción industrialmente ventajosa de un pseudopolirrotaxano pulverizado con una elevada relación de inclusión, completando así la presente invención.

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.

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 pulverizar la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en la etapa de secado.

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).

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.

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.

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.

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.

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.

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 ºC a 100 ºC, preferentemente de 60 ºC a 90 ºC, y más preferentemente de 70 ºC a 80 ºC, 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 pulverizar fácilmente 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 del secado por pulverización en la etapa de secado.

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

La solución mezclada preferentemente se enfría a una velocidad de enfriamiento de 0,01 a 30 ºC/min, más preferentemente de 0,05 a 20 ºC/min, e incluso más preferentemente de 0,05 a 10 ºC/min. Una velocidad de enfriamiento durante el enfriamiento de la solución mezclada inferior a 0,01 ºC/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 ºC/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 o 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 pulverizar la dispersión en una corriente caliente 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. El método para la producción de un pseudopolirrotaxano de la presente invención puede proporcionar un pseudopolirrotaxano pulverizado mediante esta etapa de secado.

En la etapa de secado, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se pulveriza y se seca en una corriente de gas caliente.

Ejemplos del método para el secado por pulverización de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano incluyen un método de boquilla usando una boquilla tal como una boquilla a presión, una boquilla de dos fluidos, una boquilla de cuatro fluidos, o una boquilla ultrasónica, y un método de disco rotatorio.

El método de boquilla se puede usar de forma conveniente en caso de que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenga una alta fluidez.

Ejemplos del dispositivo que se puede usar para el método de boquilla incluyen un secador de pulverización atomizador de boquilla. El método empleado en estos secadores de pulverización atomizadores de boquilla se clasifica de forma genérica en contra-pulverización de la pulverización de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano contra la dirección de soplado del gas caliente, y pulverización en paralelo de la pulverización de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en la misma dirección que la dirección de soplado del gas caliente. La contra-pulverización da lugar a un tiempo de residencia prolongado de la dispersión acuosa pulverizada de pseudopolirrotaxano, mientras que la pulverización en paralelo da lugar a un tiempo de residencia corto de la dispersión acuosa pulverizada de pseudopolirrotaxano. Con dicho secador de pulverización atomizador de boquilla, la modificación del tamaño de la boquilla para ajustar el tamaño de las gotas a pulverizar permite el ajuste del tamaño de partícula del pseudopolirrotaxano resultante hasta un tamaño deseado.

El método de disco rotatorio se puede usar de forma conveniente en caso de que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenga una baja fluidez, o de que el pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenga un tamaño de partícula relativamente grande.

Ejemplos del dispositivo que se puede usar para el método del disco rotatorio incluyen un secador de pulverización atomizador rotatorio. Con dicho secador de pulverización atomizador rotatorio, el cambio del número de rotaciones del disco para ajustar el tamaño de las gotas a pulverizar permite el ajuste del tamaño de partícula del pseudopolirrotaxano pulverizado resultante hasta un tamaño deseado.

En la etapa de secado, la corriente gaseosa puede incluir un gas tal como aire o nitrógeno.

La temperatura de la corriente gaseosa en la etapa de secado es de 70 a 200 ºC, más preferentemente de 70 a 180 ºC, e incluso más preferentemente de 70 a 170 ºC. Si la temperatura de la corriente gaseosa es inferior a 70 ºC, el secado puede ser insuficiente. Si la temperatura de la corriente gaseosa es superior a 200 ºC, el pseudopolirrotaxano se descompone dando lugar de forma probable a una reducción en 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 residencia de la dispersión acuosa pulverizada de pseudopolirrotaxano normalmente es de varios segundos a varios minutos. Para suprimir la liberación de moléculas de ciclodextrina, preferentemente se prefieren tres minutos o menos, y más preferentemente dos minutos o menos. Un tiempo de residencia demasiado corto de la

dispersión acuosa pulverizada de pseudopolirrotaxano da lugar a un secado insuficiente.

El diámetro de las gotas de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano a pulverizar preferentemente es de 1 a 2000 µm, y más preferentemente de 5 a 500 µm. Un diámetro de las gotas inferior a 1 µm puede provocar que las gotas se soplen junto con el gas, reduciendo el rendimiento de secado. Un diámetro de las gotas superior a 2000 µm puede dar lugar a un área total pequeña de las gotas enteras, reduciendo la velocidad de secado.

La relación de inclusión del pseudopolirrotaxano pulverizado resultante puede ser del 6 al 60 % en la presente invención, aunque depende del uso y el fin del pseudopolirrotaxano pulverizado 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.

La relación de inclusión se puede medir mediante RMN ^{1}H. Si la medición se realiza en un estado en el que se disuelve el pseudopolirrotaxano pulverizado resultante, 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 pulverizado. 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.

El tamaño de partícula promedio en volumen del pseudopolirrotaxano pulverizado a obtener mediante el método para la producción de un pseudopolirrotaxano en la presente invención preferentemente es de 1 a 300 µm, más preferentemente de 5 a 70 µm, e incluso más preferentemente de 5 a 50 µm. Un tamaño de partícula promedio en volumen de un pseudopolirrotaxano pulverizado a obtener inferior a 1 µm puede provocar que el pseudopolirrotaxano pulverizado sea soplado junto con el gas, reduciendo el rendimiento de secado. Un tamaño de partícula promedio en volumen de un pseudopolirrotaxano pulverizado a obtener superior a 300 µm puede provocar que las partículas se adhieran al interior del secador.

El contenido de agua de un pseudopolirrotaxano pulverizado 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 pulverizado 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

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

Descripción de las realizaciones

La presente invención se describe a continuación con mayor detalle basándose en 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)

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.

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 ºC) 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)

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.

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 ºC) 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

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 ºC para disolver las sustancias.

La solución se enfrió a 5 ºC a una velocidad de enfriamiento de 0,4 ºC/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).

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 µm.

(2) Secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano

Usando un secador de pulverización atomizador de boquilla (producto de Ohkawara Kakohki Co., Ltd., "L-8"), se secaron 750 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano (tiempo de residencia: 1 minuto) a una temperatura de entrada del gas en el secador de 160 ºC y una temperatura de salida de 70 ºC a presión ordinaria. De este modo, se obtuvieron 93 g de un pseudopolirrotaxano pulverizado. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 2,2 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 35 µm.

(Ejemplo 2)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la cantidad de agua para su disolución fue de 500 ml (concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano: 17 % en peso). La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con fluidez y tenía un tamaño mediano de partículas de 18 µm. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 1,4 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 46 µm.

(Ejemplo 3)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en el secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la temperatura de entrada de la corriente gaseosa en el secador era de 188 ºC, la temperatura de salida era de 90 ºC, y el tiempo de residencia fue de 20 segundos. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 0,9 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 28 µm.

(Ejemplo 4)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en el secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la temperatura de entrada de la corriente gaseosa en el secador era de 120 ºC, la temperatura de salida era de 70 ºC, y el tiempo de residencia fue de 1 minuto. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 4,8 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 32 µm.

(Ejemplo 5)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la velocidad de enfriamiento fue de 0,05 ºC/min, y en el secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la temperatura de entrada de la corriente gaseosa en el secador era de 170 ºC y la temperatura de salida era de 80 ºC. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con fluidez y tenía un tamaño mediano de partículas de 5 µm.

El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 1,7 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 40 µm.

(Ejemplo 6)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la velocidad de agitación de la pala de agitación era de 600 rpm y la velocidad de enfriamiento era de 10 ºC/min. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con una ligera fluidez, y tenía un tamaño mediano de partículas de 38 µm. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 2,1 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 35 µm.

(Ejemplo 7)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la velocidad de agitación de la pala de agitación era de 75 rpm y la velocidad de enfriamiento era de 0,1 ºC/min. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con una buena fluidez, y tenía un tamaño mediano de partículas de 50 µm. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 1,9 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 33 µm.

(Ejemplo 8)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado de la misma manera que en el Ejemplo 2 excepto por que, en la preparación de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, la velocidad de agitación de la pala de agitación era de 7000 rpm y la velocidad de enfriamiento era de 20 ºC/min. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano se encontraba en forma lechosa con una ligera fluidez, y tenía un tamaño mediano de partículas de 2 µm. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 1,3 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 9 µm.

(Ejemplo 9)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado 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 dejándola reposar sin agitar. Puesto que la dispersión acuosa preparada del polirrotaxano 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 manera que en el Ejemplo 1, produciendo así un pseudopolirrotaxano pulverizado. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 3,6 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 11 µm.

(Ejemplo 10)

Se obtuvo un pseudopolirrotaxano pulverizado 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 mediano de partículas de 15 µm. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 1,6 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 33 µm.

(Ejemplo 11)

Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 10 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 en el Ejemplo 1, obteniéndose de ese modo un pseudopolirrotaxano pulverizado. El pseudopolirrotaxano pulverizado obtenido tenía un contenido de agua del 3,5 % en peso y un tamaño de partícula promedio en volumen de 14 µm.

(Ejemplo Comparativo 1)

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 ºC durante 48 horas). El pseudopolirrotaxano obtenido estaba en forma de aglomerados porosos con un contenido de agua del 1,2 % en peso.

(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 ºC durante 96 horas. El pseudopolirrotaxano obtenido estaba en forma de aglomerado duro con un contenido de agua del 4,0 % en peso.

<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.

(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 obtenido al matraz y la mezcla se 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.

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.

(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 operación de limpieza en la que el precipitado se dispersó en 2000 ml de agua caliente (70 ºC) 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.

La relación de inclusión del polirrotaxano obtenido se determinó mediante RMN ^{1}H. 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	0,27
Ejemplo 3	0,28
Ejemplo 4	0,29
Ejemplo 5	0,27
Ejemplo 6	0,25
Ejemplo 7	0,28
Ejemplo 8	0,24
Ejemplo 9	0,25
Ejemplo 10	0,22
Ejemplo 11	0,21
Ejemplo Comparativo 1	0,19
Ejemplo Comparativo 2	0,18

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 pulverizado con una elevada relación de inclusión.

REIVINDICACIONES

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

una etapa de inclusión que consiste en mezclar un polietilenglicol que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal 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
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, pulverizándose y secándose la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en una corriente de gas caliente;
en el que la temperatura de la corriente de gas caliente en la etapa de secado es 70 a 200 ºC.

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 1.000 a 500.000.

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.

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 un medio acuoso para preparar una solución mezclada, y la solución mezclada se enfría de forma continua o intermitente mientras se fluidiza para precipitar las partículas de pseudopolirrotaxano, produciendo así la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano.

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 ºC/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.

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.

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 presión en el sistema en la etapa de secado es igual o inferior a la presión atmosférica.