

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 468**

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

C08G 65/06 (2006.01)

C08J 3/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011** **E 11861040 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015** **EP 2687546**

54 Título: **Método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado**

30 Prioridad:

14.03.2011 JP 2011055503

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

30.11.2015

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;
HAYASHI YUKI y
IWATA MINORU

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 552 468 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 de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un método para la producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado.

10 Antecedentes en la técnica

En los últimos años se han desarrollado "geles de anillos deslizantes", nuevos geles diferentes de los geles físicos y geles químicos. Un compuesto que se usa para dichos geles de anillos deslizantes y que está captando la atención es un polirrotaxano reticulado.

15 Un polirrotaxano reticulado tiene una estructura en la que moléculas lineales se enhebran a través de moléculas cíclicas de manera ensartada y las moléculas cíclicas son móviles a lo largo de las moléculas lineales (presenta un efecto polea). El efecto polea permite que el polirrotaxano reticulado sea viscoelástico y distribuya uniformemente la fuerza de tracción aplicada al 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. Dicho polirrotaxano reticulado se puede obtener poniendo un grupo de terminación en cada extremo de una molécula lineal de pseudopolirrotaxanos e impidiendo la disociación de las moléculas cíclicas de pseudopolirrotaxanos, y reticulando los polirrotaxanos resultantes. Los pseudopolirrotaxanos tienen una molécula lineal que se incluye en las cavidades de las moléculas cíclicas de manera ensartada.

25 Para las moléculas cíclicas del polirrotaxano, de forma favorable se usan ciclodextrinas. La ciclodextrinas, no obstante, contienen un gran número de grupos hidroxilo y estos grupos hidroxilo están firmemente unidos entre sí por una gran fuerza del enlace de puentes de hidrógeno. Por tanto, el polirrotaxano resultante apenas se disuelve en agua, limitando su rango de aplicación.

30 La Bibliografía de patente 1 desvela un polirrotaxano hidrófilo modificado que se disuelve en agua o en un disolvente de base acuosa, que puede ampliar el rango de aplicación a revestimientos, adhesivos, y similares. El polirrotaxano hidrófilo modificado normalmente se produce modificando los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano con grupos de modificación hidrófilos en un disolvente, produciendo así un polirrotaxano hidrófilo modificado en estado de solución acuosa. Esta solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se puede usar tal cual, es decir, en estado de solución sin secar. Cuando se requiere una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado que tenga una mayor concentración que la solución obtenida, no obstante, es necesario un proceso complicado para su concentración. Además, en particular si a la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se le ha de atribuir otra función mediante modificación química y la solución contiene agua, el agua en la solución puede inhibir la reacción de modificación química, limitando su rango de aplicación. Para impedir esto, la Bibliografía de patente 1 desvela un método de producción de un polirrotaxano hidrófilo sólido modificado mediante criodesecación de una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado.

Listado de citas

45 - Bibliografía de patente

Bibliografía de patente 1: JP 2007-63412 A (Publicación Kokai japonesa N° 2007-63412)

50 Sumario de la invención

- Problema técnico

55 Cuando una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado se seca para producir un polirrotaxano hidrófilo sólido modificado a escala industrial, dicho método de criodesecación como se desvela en la Bibliografía de patente 1 requiere grandes costes para el equipo y para el funcionamiento del equipo. Además, la criodesecación no es adecuada para secar dicha solución diluida del polirrotaxano hidrófilo modificado como se desvela en la Bibliografía de patente 1 debido a que requiere una gran cantidad de tiempo.

60 Por otra parte, un método de secado tal como el secado al vacío provoca que el polirrotaxano hidrófilo modificado resultante se agregue. Por tanto, para disolver eficazmente el polirrotaxano hidrófilo agregado modificado en agua o en disolvente a base de agua sin grumos es necesario un proceso complicado tal como la trituración del polirrotaxano hidrófilo agregado modificado en un polvo, y el ajuste del polvo para que tenga el tamaño de partícula adecuado mediante clasificación y similar.

65

La presente invención tiene por objetivo resolver estos problemas y proporcionar un método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado que permita la producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de una forma industrialmente ventajosa.

5 - Solución al problema

La presente invención se refiere a un método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado, que comprende: una etapa de modificación hidrófila de preparación de una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado mediante la modificación de todos o parte de los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano con grupos de modificación hidrófilos, el polirrotaxano que contiene la ciclodextrina, un polietilenglicol incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada, y un grupo de terminación que se coloca en cada extremo del polietilenglicol e impide la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol; y una etapa de secado de la pulverización de la solución preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado y el secado de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado en una corriente de gas caliente.

La presente invención se describe con detalle a continuación.

Los presentes inventores han comprobado que métodos de secado tales como el secado al vacío provocan la agregación en el polirrotaxano hidrófilo modificado resultante, y además, la estabilidad de almacenamiento del polirrotaxano hidrófilo modificado puede ser insuficiente. Por ejemplo, cuando se produce un polirrotaxano hidrófilo modificado mediante secado al vacío a 40 °C a menos de 100 °C, calentando la solución hasta el punto de ebullición del agua y a continuación secando a presión normal, o similar, la estabilidad de almacenamiento se empobrece notablemente y tiende a producirse la descomposición a una temperatura de almacenamiento de 30 °C a 40 °C. Esto provoca el aislamiento de la ciclodextrina en la que todos o parte de los grupos hidroxilo se modifican con grupos de modificación hidrófilos (de aquí en lo sucesivo, también denominada ciclodextrina modificada). El aislamiento de la ciclodextrina modificada provocada por la descomposición del polirrotaxano hidrófilo modificado degrada las características del polirrotaxano reticulado resultante, limitando el rango disponible de sus diversas aplicaciones.

Los presentes inventores realizaron estudios exhaustivos y comprobaron que, al secar una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado, un método de pulverización de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado y el secado de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado en una corriente de gas caliente permite la producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado excelente en su estabilidad de almacenamiento de una forma industrialmente ventajosa. Así se ha completado la presente invención.

El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de la presente invención incluye una etapa de modificación hidrófila de preparación de una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado al modificar un polirrotaxano que incluye una ciclodextrina, un polietilenglicol incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada, y un grupo de terminación que se coloca en cada extremo del polietilenglicol e impide la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol, la modificación del polirrotaxano que se realiza modificando todos o parte de los grupos hidroxilo sobre la ciclodextrina con grupos de modificación hidrófilos. A través de la etapa de modificación hidrófila, el polirrotaxano se conforma en un polirrotaxano hidrófilo modificado soluble en agua o en un disolvente de base acuosa.

El polirrotaxano normalmente se produce mediante las siguientes etapas: una etapa de inclusión en la que un polietilenglicol que tiene un grupo reactivo en cada extremo se mezcla con una ciclodextrina en un medio acuoso para formar una dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano, la dispersión acuosa que contiene partículas de pseudopolirrotaxano en las que se incluye el polietilenglicol en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada; una etapa de secado de la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano para producir un sólido del pseudopolirrotaxano; y una etapa de terminación en la que el pseudopolirrotaxano se hace reaccionar con un compuesto que contiene un grupo de terminación que tiene un grupo reactivo con el grupo reactivo del sólido del pseudopolirrotaxano, que introduce el grupo de terminación en cada extremo del polietilenglicol incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina.

El polietilenglicol (de aquí en lo sucesivo, también denominado 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 en el que el polirrotaxano hidrófilo modificado resultante se encuentra reticulado. Un peso molecular promedio en peso del PEG superior a 500.000 provoca una viscosidad demasiado elevada de la solución del polirrotaxano producido en la etapa de modificación hidrófila, que puede inhibir una reacción uniforme.

El peso molecular promedio en peso en el presente documento es un valor equivalente de polietilenglicol determinado 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 puede tener un grupo reactivo en cada extremo, y el grupo reactivo se puede introducir mediante un método convencional.

- 5 El grupo reactivo se puede modificar convenientemente dependiendo del grupo de terminación a usar. Ejemplos del grupo reactivo incluyen, pero no están limitados en particular, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxilo, y grupos tiol. En particular se prefiere un grupo carboxilo. Ejemplos del método de introducción de un grupo carboxilo en cada extremo incluyen un método de oxidación de cada extremo usando TEMPO (radicales de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e hipoclorito sódico.
- 10 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, 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 no incrementa adicionalmente la cantidad de inclusión, y por tanto no es rentable.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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 disuelven en el medio acuoso. Esto proporciona una solución mezclada esencialmente transparente.
- 30 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.
- 35 La solución mixta preferentemente se enfría hasta una temperatura de punto final de 0 °C a 30 °C, más preferentemente de 1 °C a 20 °C, incluso más preferentemente de 1 °C 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.
- 40 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.
- 45 La concentración de pseudopolirrotaxano de la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano (de aquí en lo sucesivo, también denominada "concentración de sólidos de la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano") 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 un pseudopolirrotaxano, provocando dificultades para secar la dispersión.
- 50 En la etapa de secado, la temperatura de secado para la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano preferentemente es de 70 °C a 200 °C, más preferentemente de 70 °C a 180 °C, e incluso más preferentemente de 70 °C a 170 °C. Una temperatura de secado para la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano inferior a 70 °C en la etapa de secado puede provocar un secado insuficiente. Una temperatura de secado para la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano superior a 200 °C en la etapa de secado puede provocar la descomposición del pseudopolirrotaxano, posiblemente reduciendo la relación de inclusión que se describe posteriormente.
- 55 La etapa de terminación se puede llevar a cabo mediante un método convencional, y en términos de reactividad y estabilidad del enlace químico, se prefiere en particular un método de terminación de reacción de un pseudopolirrotaxano que tiene un grupo carboxilo en cada extremo del PEG con una adamantano amina o una de sus sales como agente terminal.
- 60 En la etapa de modificación hidrófila, los grupos hidroxilo sobre la ciclodextrina de un polirrotaxano se pueden modificar con grupos de modificación hidrófilos mediante un método convencional.
- 65

Ejemplos específicos del grupo de modificación hidrófilo incluyen, pero no están limitados en particular a, grupos carboxilo, grupos ácido sulfónico, grupos éster del ácido sulfúrico, grupos ésteres del ácido fosfórico, grupos amino primarios a terciarios, bases de amonio cuaternarias, y grupos hidroxialquilo. Se prefieren los grupos hidroxialquilo resultantes de una reacción con un compuesto tal como óxido de propileno, en vista de la diversidad de la reacción en la síntesis de un polirrotaxano reticulado.

En la etapa de modificación hidrófila, los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano se modifican con grupos de modificación hidrófilos mediante disolución, por reacción suave, del polirrotaxano en un disolvente tal como DMSO o una solución acuosa alcalina y la reacción del polirrotaxano con un compuesto que tiene un grupo de modificación hidrófilo. En particular, el disolvente preferible usado en la etapa de modificación hidrófila es una solución acuosa de hidróxido sódico.

Por ejemplo, la síntesis de un polirrotaxano hidrófilo modificado mediante la adición de óxido de propileno se realiza de la forma siguiente. Se disuelve un polirrotaxano en una solución acuosa de hidróxido sódico. Se le añade óxido de propileno y la mezcla se agita para que reaccione entre temperatura ambiente y 50 °C durante varias horas hasta un día. Con ello, se obtiene una solución acuosa esencialmente transparente de un polirrotaxano hidrófilo modificado al cual se le añade óxido de propileno.

La concentración del polirrotaxano hidrófilo modificado en la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado (de aquí en lo sucesivo, también denominada "concentración de sólidos de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado") preferentemente es del 5 al 25 % en peso, y más preferentemente del 5 al 20 % en peso, e incluso más preferentemente del 5 al 15 % en peso. Una concentración de sólidos de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado inferior al 5 % en peso no es rentable. Una concentración de sólidos superior al 25 % en peso incrementa la viscosidad de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado, que puede provocar dificultades para pulverizar el polirrotaxano en la etapa de secado.

Los presentes inventores también han comprobado que la adición de un quelante metálico y/o un antioxidante a una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado y a continuación la pulverización y secado de la mezcla en una corriente de gas caliente previene más eficazmente la descomposición del polirrotaxano hidrófilo modificado durante la etapa de secado y del polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante con el tiempo durante su almacenamiento.

Ejemplos específicos y preferibles del quelante metálico incluyen quelantes metálicos de ácidos aminopolicarboxílicos tales como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido ciclohexanodiaminotetraacético (CDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido trietilentetraaminoheptaacético, ácido iminodiacético (IDA), ácido dietilentriaminopentaacético, ácido N-(2-hidroxietil)etilendiaminotriacético, éter de glicol del ácido diaminotetraacético, ácido L-glutámico-ácido diacético, ácido L-aspártico-ácido N,N-diacético, y una de sus sales. Ejemplos preferibles del antioxidante incluyen polifenoles tales como ácido rosmarínico (extracto de romero), catequina, epicatequina, galocatequina, galato de catequina, galato de epicatequina, galato de galocatequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido tánico, galotanino, elagitanino, ácido cafeico, ácido dihidrocafeico, ácido clorogénico, ácido isoclorogénico, ácido gentísico, ácido homogentísico, ácido gálico, ácido elágico, rutina, quercetina, quercetagina, quercetagetina, gopipetina, antocianina, leucoantocianina, proantocianidina y enocianina.

La cantidad de quelante metálico preferentemente es del 0,001 al 5 % en peso, más preferentemente del 0,005 al 2 % en peso, e incluso más preferentemente del 0,01 al 1 % en peso, basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado. La cantidad del antioxidante preferentemente es del 0,001 al 5 % en peso, más preferentemente del 0,005 al 2 % en peso, e incluso más preferentemente del 0,01 al 1 % en peso, basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado. El quelante metálico o el antioxidante en una cantidad superior al 5 % en peso no mejoran adicionalmente el efecto previsto, y por tanto no es rentable.

La solución resultante del polirrotaxano hidrófilo modificado se purifica mediante una técnica de purificación convencional tal como diálisis o reprecipitación. A continuación el producto purificado se seca, produciendo así un sólido del polirrotaxano hidrófilo modificado.

El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de la presente invención incluye una etapa de secado de la pulverización de la solución preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado y el secado de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado en una corriente de gas caliente.

Un polirrotaxano hidrófilo modificado producido mediante un método convencional se descompone con el tiempo durante su almacenamiento. Esto se atribuye presumiblemente a la cadena de una pequeña cantidad de oxirradicales generados por calentamiento y similar. En contraste, en el método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de la presente invención, se pulveriza una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado, y las gotas finas resultantes se secan instantáneamente en una corriente de gas caliente en una etapa de secado. Esto permite evitar un calentamiento excesivo en la etapa de secado y da lugar a un tiempo de exposición corto al calor. Presumiblemente esto impide la generación de radicales en la etapa de secado, y con ello se mejora significativamente la estabilidad de almacenamiento.

El secado en un estante secador de vacío o similar provoca que el polirrotaxano hidrófilo modificado resultante se adhiera a las bandejas del secador. Dicho polirrotaxano adherido a las bandejas es muy difícil de separar, y además, se agrega. Por tanto, para disolver eficazmente el polirrotaxano hidrófilo modificado agregado en agua o en un disolvente de base acuosa sin grumos, es necesario un proceso complicado tal como trituración del polirrotaxano hidrófilo modificado agregado en un polvo y el ajuste de las partículas del polvo a un tamaño de partícula adecuado por clasificación o similar. Por otra parte, el método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de la presente invención permite la producción directa de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en la etapa de secado, evitando dicho proceso complicado.

Ejemplos del método de pulverización de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado en la etapa de secado 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 para una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado con una baja viscosidad.

Ejemplos del secador de pulverización que se puede usar para el método de boquilla incluyen un secador de pulverización atomizador de boquilla. El método empleado en dicho secador de pulverización atomizador de boquilla se clasifica de forma genérica en contra-pulverización de la pulverización de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado contra la dirección de soplado del gas caliente, y pulverización en paralelo de la pulverización de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado 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 solución pulverizada del polirrotaxano hidrófilo modificado, mientras que la pulverización en paralelo da lugar a un tiempo de residencia corto de la solución pulverizada del polirrotaxano hidrófilo modificado. 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 polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante hasta un tamaño deseado.

El método de disco rotatorio se puede usar de forma conveniente para una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado con una alta viscosidad.

Ejemplos del secador de pulverización 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 polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante hasta un tamaño deseado.

El gas a utilizar en el soplado para la etapa de secado puede ser un gas tal como aire o nitrógeno.

En la etapa de secado, la temperatura de entrada del secador de pulverización preferentemente se ajusta de 70 °C a 200 °C y la temperatura de salida del secador de pulverización preferentemente se ajusta de 55 °C a 105 °C.

Una temperatura de entrada inferior a 70 °C puede provocar un secado insuficiente. Una temperatura de entrada superior a 200 °C puede descomponer el polirrotaxano hidrófilo modificado durante el secado y reducir la relación de inclusión. Incluso si se obtiene un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado sin descomposición, se puede producir la descomposición con el tiempo durante su almacenamiento, provocando el aislamiento de las moléculas de ciclodextrina modificadas. La temperatura de entrada del secador de pulverización es más preferentemente de 70 °C a 180 °C, incluso más preferentemente de 70 °C a 170 °C.

Una temperatura de salida del secador de pulverización inferior a 55 °C puede provocar un secado insuficiente. Una temperatura de salida superior a 105 °C puede descomponer el polirrotaxano hidrófilo modificado y reducir la relación de inclusión. Incluso si se obtiene un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado sin descomposición, se puede producir la descomposición con el tiempo durante su almacenamiento, provocando el aislamiento de las moléculas de ciclodextrina modificadas. La temperatura de salida del secador de pulverización es más preferentemente de 60 °C a 100 °C, incluso más preferentemente de 70 °C a 100 °C.

En la etapa de secado, la temperatura de entrada del secador de pulverización se puede controlar mediante el soplado de al menos dos gases calientes a diferentes temperaturas procedentes de una entrada del secador de pulverización. Si se utiliza el soplado de dos gases calientes a temperaturas diferentes, por ejemplo, la temperatura de entrada del secador de pulverización se puede controlar modificando la relación de flujo de los dos gases calientes a temperaturas diferentes.

La temperatura de entrada del secador de pulverización se puede calcular de forma conveniente con la siguiente fórmula.

$$(\text{Temperatura de entrada}) = [\text{temperatura del gas caliente a mayor temperatura} \times (\text{caudal del gas caliente a mayor temperatura/caudal total de los gases calientes})] + [\text{temperatura del gas caliente a menor temperatura} \times (\text{caudal del gas caliente a menor temperatura/caudal total de los gases calientes})]$$

Preferentemente, en la etapa de secado, la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se pulveriza en un primer gas caliente a mayor temperatura, y las partículas resultantes mayoritariamente secas de la solución a continuación se ponen en contacto con un segundo gas caliente a menor temperatura para su secado adicional.

5 La Figura 1 ilustra un ejemplo en el que se soplan al menos dos gases calientes a temperaturas diferentes procedentes de una entrada de un secador de pulverización en la etapa de secado de la presente invención. La Figura 1(a) es una vista esquemática superior de la entrada del secador de pulverización. La Figura 1(b) es una vista esquemática lateral de la entrada del secador de pulverización. Como se ilustra en la Figura 1, una entrada 10 de un secador de pulverización tiene forma cilíndrica y se dispone una boquilla de pulverización 1 en el centro del círculo de la parte superior del cilindro. Una solución 6 del polirrotaxano hidrófilo modificado se pulveriza en un patrón cónico procedente de la boquilla de pulverización 1. Aquí, se sopla un gas caliente a mayor temperatura procedente de la porción central de la entrada del cilindro (una porción de soplado 3 de gas caliente a mayor temperatura) en una dirección de soplado 5 de gas caliente a mayor temperatura, y se sopla un gas caliente a menor temperatura procedente de la porción periférica (una porción de soplado 2 de gas caliente a menor temperatura) en una dirección de soplado 4 de gas caliente a menor temperatura. Así, la solución se seca.

La presión en el sistema secador en la etapa de secado no está limitada en particular, pero normalmente es una presión próxima a presión atmosférica. También es posible el secado al vacío. El secado preferentemente se realiza a una presión igual o inferior a presión atmosférica.

20 El tiempo de residencia de la solución pulverizada del polirrotaxano hidrófilo modificado normalmente es de varios segundos a varios minutos, y para la supresión del aislamiento de las moléculas de ciclodextrina modificada, preferentemente es de tres minutos o más corta, y más preferentemente de dos minutos o más corta. Un tiempo de residencia demasiado corto de la solución pulverizada del polirrotaxano hidrófilo modificado da lugar a un secado insuficiente.

El diámetro de las gotas de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado 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 arrastren en el soplado junto con el gas, reduciendo el rendimiento de secado. Un diámetro de las gotas superior a 2000 μm puede dar lugar a un área superficial total pequeña de las gotas enteras, reduciendo la velocidad de secado.

En el método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de la presente invención, el tamaño de partícula promedio en volumen del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante preferentemente es de 1 a 1000 μm , más preferentemente de 5 a 500 μm , e incluso más preferentemente de 10 a 100 μm . Un tamaño de partícula promedio en volumen del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado inferior a 1 μm puede provocar que las gotas se arrastren en el soplado junto con el gas, reduciendo así el rendimiento de secado. Un tamaño de partícula promedio en volumen del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado superior a 1000 μm tiende a provocar un secado insuficiente y así las partículas se pueden adherir al secador. Además, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado con dicho tamaño de partícula promedio en volumen puede llevar más tiempo cuando se disuelve.

El tamaño de partícula promedio en volumen en el presente documento se puede analizar usando un analizador del tamaño de partícula por difracción láser.

De acuerdo con el método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de la presente invención, la relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante puede ser del 6 al 60 %. Una relación de inclusión inferior al 6 % puede no proporcionar un efecto polea suficiente al polirrotaxano hidrófilo modificado reticulado resultante obtenido mediante reticulación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado. Una relación de inclusión superior al 60 % puede producir una disposición excesivamente densa de las moléculas de ciclodextrina modificadas, que son moléculas cíclicas, de manera que la movilidad de las moléculas de ciclodextrina modificadas se reduce. Para proporcionar una movilidad adecuada y una relación de inclusión superior a las moléculas de ciclodextrina modificadas, la relación de inclusión preferentemente es del 15 al 40 %, y más preferentemente del 20 al 30 %.

En el presente documento la relación de inclusión 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 las moléculas de ciclodextrina para un PEG. La relación de inclusión se puede controlar opcionalmente 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 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 ^1H . Específicamente, la relación de inclusión se puede calcular disolviendo el polirrotaxano en DMSO- d_6 , sometiendo la solución a medición usando un dispositivo de medición de RMN (producto de Varian Technologies Japan Ltd., "VARIAN Mercury-400BB"), y comparando el valor integrado de la ciclodextrina de 4 a 6 ppm y el valor integrado de la ciclodextrina y el PEG de 3 a 4 ppm. El

polirrotaxano hidrófilo modificado se produce modificando los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano con grupos de modificación hidrófilos. Por tanto, la relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado es la misma que la relación de inclusión del polirrotaxano.

- 5 Cuando el número máximo de grupos hidroxilo modificables de una ciclodextrina de un polirrotaxano es 1, el grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante por el método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de la presente invención preferentemente es de 0,1 o superior, más preferentemente de 0,2 o superior, e incluso más preferentemente de 0,4 o superior. Un grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado inferior a 0,1 proporciona una solubilidad insuficiente en agua o en un disolvente de base acuosa, generando posiblemente materia fina insoluble.

15 El número máximo de grupos hidroxilo modificables de una ciclodextrina en el presente documento se refiere al número de todos los grupos hidroxilo incluidos en el polirrotaxano antes de su modificación. El grado de modificación en el presente documento se refiere a la relación del número de grupos hidroxilo modificados al número de todos los grupos hidroxilo. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado se puede calcular disolviendo una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en DMSO- d_6 , sometiendo la solución a medición usando un dispositivo de medición de RMN (producto de Varian Technologies Japan Ltd., "VARIAN Mercury-400BB"), y comparando el valor integrado de grupos hidroxipropilo de 0,7 a 1,3 ppm y el valor integrado de ciclodextrina y grupos hidroxipropilo de 4,2 a 6,2 ppm.

20 - Efectos ventajosos de la invención

La presente invención proporciona un método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado, que permite la producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado excelente en su estabilidad de almacenamiento de una forma industrialmente ventajosa.

Breve descripción de los dibujos

30 La Figura 1 ilustra un ejemplo en el que al menos dos gases calientes a temperaturas diferentes se soplan procedentes de una entrada de un secador de pulverización en la etapa de secado de la presente invención. La Figura 1(a) es una vista superior esquemática de la entrada del secador de pulverización. La Figura 1(b) es una vista lateral esquemática de la entrada del secador de pulverización.

Descripción de las realizaciones

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

40 (Ejemplo 1)

(1) Preparación de PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula por oxidación de PEG con TEMPO

45 En un recipiente de reacción de 200 l se cargaron 100 l de agua, y se disolvieron en ella 10 kg de un PEG (peso molecular promedio en peso: 35.000), 100 g de TEMPO (radicales de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo), y 1 kg de bromuro sódico. A la solución se le añadieron 5 l de una solución acuosa disponible en el mercado de hipoclorito sódico (concentración efectiva de cloro: 5 %), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una cantidad de 5 l de etanol para descomponer el exceso de hipoclorito sódico y detener la reacción. La separación por extracción usando 50 l de cloruro de metileno se repitió tres veces para extraer los componentes exceptuando las sales minerales, y a continuación el cloruro de metileno se evaporó al vacío. Así, se obtuvieron 10 kg de un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo.

55 (2) Preparación de una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano usando α -ciclodextrina y PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo

Una cantidad de 325 l de agua se añadió a 10 kg del PEG preparado que tiene un grupo carboxilo en cada extremo. A continuación, se añadieron 40 kg de α -ciclodextrina a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 70 °C para su disolución. La solución se enfrió a 4 °C mientras se agitaba, con lo que se precipitó una dispersión acuosa lechosa de pseudopolirrotaxano.

(3) Secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano

65 Usando un secador de pulverización atomizador de boquilla (producto de Ohkawara Kakohki Co., Ltd., "L-8"), se secaron por pulverización 400 kg de la dispersión acuosa de un pseudopolirrotaxano a una temperatura de entrada

del secador de pulverización de 165 °C y una temperatura de salida de 90 °C a presión normal. Así, se obtuvieron 50 kg de un pseudopolirrotaxano pulverizado.

(4) Terminación del pseudopolirrotaxano usando un sistema de reacción de adamantano amina y reactivo de BOP

En un recipiente de reacción de 500 l, se disolvieron 500 g de adamantano amina en 170 l de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 50 kg del pseudopolirrotaxano pulverizado al recipiente y la mezcla se agitó. Posteriormente, se añadió una solución en la que se habían disuelto 1,3 kg de reactivo de BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio) en 80 l de DMF al reactor, y la mezcla se agitó. Al reactor también se le añadió una solución en la que se habían disuelto 500 ml de diisopropiletilamina en 80 l de DMF, y la mezcla se agitó a temperatura normal durante toda la noche.

La mezcla resultante se filtró. Al residuo se le añadieron 300 l de agua caliente (70 °C), la mezcla se agitó bien, y la mezcla resultante se filtró. Este proceso se repitió tres veces. El residuo resultante se secó al vacío, y con ello al final se purificaron 30 kg de polirrotaxano.

(5) Hidroxipropilación de grupos hidroxilo de ciclodextrina

En un recipiente de reacción de 500 l se disolvieron 180 l de agua, 10 kg de hidróxido sódico, y 30 kg del polirrotaxano purificado. A la solución se le añadieron 60 kg de óxido de propileno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La mezcla resultante se neutralizó con una solución acuosa 1 mol/l de HCl. A continuación, la mezcla se diluyó con agua para su purificación, produciendo así 400 kg de una solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado con una concentración de sólidos del 10 % en peso.

(6) Secado de la solución acuosa de polirrotaxano hidrófilo modificado

Un gas caliente a 170 °C se soplo procedente de la entrada de un secador de pulverización atomizador de boquilla (producto de Ohkawara Kakohki Co., Ltd.), y se secaron por pulverización 100 kg de la solución acuosa preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado a una temperatura de entrada de 170 °C y una temperatura de salida de 105 °C. Con ello, se obtuvieron 9,3 kg de polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado (pérdida en el secado: 1 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 35 µm. El polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 %, un contenido de ciclodextrina modificada libre del 0,1 % en peso, y un grado de modificación de 0,5.

El contenido de ciclodextrina modificada libre se refiere a la relación en porcentaje en peso del contenido de ciclodextrina modificada libre al polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado, y se puede calcular a partir de la fórmula siguiente.

$$\text{Contenido de ciclodextrina modificada libre [\%]} = (\text{peso de moléculas de ciclodextrina modificadas libres en polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado} / \text{peso de polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado}) \times 100$$

El peso de las moléculas de ciclodextrina modificada libre en el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado se determinó mediante el método de calibración absoluto de análisis de cromatografía de líquidos.

La determinación se realizó usando un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (producto de Waters Corporation, "Alliance 2695").

(Ejemplo 2)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,5 kg (pérdida en el secado: 1,5 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 42 µm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se secó a una temperatura de entrada del secador de pulverización atomizador de boquilla de 150 °C y una temperatura de salida de 90 °C. De acuerdo con la misma medición que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 %, un contenido de ciclodextrina modificada libre del 0,1 % en peso, y un grado de modificación de 0,5.

(Ejemplo 3)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,4 kg (pérdida en el secado: 5 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 26 µm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se secó a una temperatura de entrada del secador de pulverización atomizador de boquilla de 110 °C y una temperatura de salida de 70 °C.

De acuerdo con la misma medición que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación del

polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo 4)

5 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,4 kg (pérdida en el secado: 0,8 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 33 μm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se secó mediante el soplado de gases calientes a 190 °C y a 120 °C procedentes de la entrada del secador de pulverización atomizador de boquilla de la misma manera que en la Figura 1, y ajustando la temperatura de entrada del secador de pulverización a 170 °C y la temperatura de salida a 105 °C. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo 5)

15 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,4 kg (pérdida en el secado: 2 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 29 μm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se secó mediante el soplado de gases calientes a 160 °C y a 30 °C procedentes de la entrada del secador de pulverización atomizador de boquilla de la misma manera que en la Figura 1, y ajustando la temperatura de entrada a 90 °C y la temperatura de salida a 55 °C. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo 6)

25 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,5 kg (pérdida en el secado: 1 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 35 μm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado, se añadió antes del secado por pulverización ácido rosmarínico (extracto de romero, producto de Mitsubishi Kagaku Foods Corporation, "RM-21 Base") en una cantidad del 0,01 % en peso basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo 7)

35 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,5 kg (pérdida en el secado: 1 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 35 μm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado, se añadió antes del secado por pulverización ácido gálico en una cantidad del 0,01 % en peso basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo 8)

45 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,5 kg (pérdida en el secado: 1 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 35 μm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado, se añadió antes del secado por pulverización EDTA en una cantidad del 0,1 % en peso basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo 9)

55 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado en una cantidad de 9,5 kg (pérdida en el secado: 1 % en peso) con un diámetro de partícula promedio en volumen de 35 μm de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado, se añadió antes del secado por pulverización ácido dietilentriaminopentaacético en una cantidad del 0,1 % en peso basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo comparativo 1)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado agregado en una cantidad de 95 g (pérdida en el secado: 5 % en peso) de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se criodesecó 1 kg de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado (secado de -10 °C a 20 °C durante 48 horas). Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado agregado resultante tenía una relación de inclusión del 23 % y un contenido de ciclodextrina modificada libre del 0,1 % en peso. El grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado era de 0,5.

(Ejemplo comparativo 2)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado agregado en una cantidad de 94 g (pérdida en el secado: 4 % en peso) de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se criodesecó 1 kg de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado a 20 °C durante 96 horas usando un secador al vacío. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado agregado resultante tenía una relación de inclusión del 23 %, un contenido de ciclodextrina modificada libre del 1,5 % en peso y un grado de modificación de 0,5.

(Ejemplo comparativo 3)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado agregado en una cantidad de 94 g (pérdida en el secado: 3 % en peso) de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se criodesecó 1 kg de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado a 60 °C durante 48 horas usando un secador al vacío. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado agregado resultante tenía una relación de inclusión del 23 %, un contenido de ciclodextrina modificada libre del 2 % en peso y un grado de modificación de 0,5.

(Ejemplo comparativo 4)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado agregado en una cantidad de 94 g (pérdida en el secado: 2 % en peso) de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que, en el secado de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado se criodesecó 1 kg de la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado a 60 °C durante 24 horas a presión atmosférica en un secador de gas caliente. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado agregado resultante tenía una relación de inclusión del 23 %, un contenido de ciclodextrina modificada libre del 48 % en peso y un grado de modificación de 0,5.

<Evaluación>

Cada polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado o agregado obtenido en los ejemplos y ejemplos comparativos se almacenó en un baño termostático a 40 °C. El contenido de ciclodextrina modificada libre se midió los días 30 y 120 mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (producto de Waters Corporation, "Alliance 2695"). La Tabla 1 muestra los resultados y valores medidos inmediatamente después de su producción.

Tabla 1

	Inmediatamente después de la producción	Día 30	Día 120
Ejemplo 1	0,1 % en peso	3 % en peso	9 % en peso
Ejemplo 2	0,1 % en peso	3 % en peso	7 % en peso
Ejemplo 3	No detectado	1,7 % en peso	3 % en peso
Ejemplo 4	No detectado	2 % en peso	4 % en peso
Ejemplo 5	No detectado	0,9 % en peso	2 % en peso
Ejemplo 6	No detectado	No detectado	1 % en peso
Ejemplo 7	No detectado	No detectado	1 % en peso
Ejemplo 8	No detectado	0,7 % en peso	1 % en peso
Ejemplo 9	No detectado	0,5 % en peso	1 % en peso
Ejemplo Comparativo 1	0,1 % en peso	3 % en peso	11 % en peso
Ejemplo Comparativo 2	1,5 % en peso	8 % en peso	17 % en peso
Ejemplo comparativo 3	2 % en peso	22 % en peso	42 % en peso
Ejemplo Comparativo 4	48 % en peso	85 % en peso	90 % en peso

Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado, que permite la producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado excelente en su estabilidad de almacenamiento de una forma industrialmente ventajosa.

Lista de símbolos de referencia

- | | |
|----|---|
| | 1 Boquilla de pulverización para la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado |
| 10 | 2 Porción de soplado del gas caliente a menor temperatura |
| | 3 Porción de soplado del gas caliente a mayor temperatura |
| | 4 Dirección de soplado del gas caliente a menor temperatura |
| | 5 Dirección de soplado del gas caliente a mayor temperatura |
| | 6 Solución de polirrotaxano hidrófilo modificado |
| 15 | 10 Entrada del secador de pulverización. |

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado, que comprende:

- 5 una etapa de modificación hidrófila de preparación de una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado modificando todos o parte de los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano con grupos de modificación hidrófilos, conteniendo el polirrotaxano la ciclodextrina, un polietilenglicol incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada y un grupo de terminación que se coloca en cada extremo del polietilenglicol e impide la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol; y
- 10 una etapa de secado de pulverización de la solución preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado y secado de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado en una corriente de gas caliente.
2. El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado 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 de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la etapa de secado se realiza en un secador de pulverización con una temperatura de entrada del secador de pulverización de 70 °C a 200 °C y una temperatura de salida de 55 °C a 105 °C.
- 20 4. El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la etapa de secado se realiza mediante el soplado de al menos dos gases calientes a temperaturas diferentes procedentes de una entrada del secador de pulverización.
- 25 5. El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado pulverizado de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que la presión en el sistema secador en la etapa de secado es igual o inferior a una presión atmosférica.

FIG. 1

