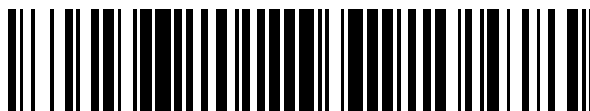


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 978**

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 11860852 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2687544**

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

30 Prioridad:

14.03.2011 JP 2011055504

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

15.12.2015

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 2 553 978 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

5 Campo técnico

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

Antecedentes en la técnica

- 10 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
- 20 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
- 35 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
- 40 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)

Sumario de la invención

- 50 - 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 a continuación el ajuste de las partículas del polvo hasta un tamaño 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 que permita la producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado seco de una

forma industrialmente ventajosa.

- Solución al problema

5 La presente invención se refiere a un método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado, que incluye:
una etapa de modificación hidrófila de preparación de una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado mediante
la modificación de 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, dicha modificación del
10 polirrotaxano que se realiza modificando todos o parte de los grupos hidroxilo sobre la ciclodextrina con grupos de
modificación hidrófilos; y una etapa de secado en la que la solución preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado
se forma en estado de película delgada y se seca.

La presente invención se describe con detalle a continuación.

15 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
20 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
25 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 en el que la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se forma en
estado de película delgada permite la producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado seco excelente en su
30 estabilidad de almacenamiento de una forma industrialmente ventajosa. Así se ha completado la presente invención.

El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado 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
35 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.

40 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
45 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.

50 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
55 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.

60 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).

65 El PEG puede tener un grupo reactivo en cada extremo, y el grupo reactivo se puede introducir mediante un método
convencional.

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-piperidinilo) 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, 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.

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 °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.

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

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

5 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.

10 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.

15 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, 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 formar la solución en estado de película delgada en la etapa de secado.

25 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 formación de la mezcla en estado de película delgada 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.

30 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 trietilentetraaminohexaacético, ácido iminodiacético (IDA), ácido dietilentriaminopentaacético, ácido N-(2-hidroxi)etil)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.

40 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.

50 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 seco de la presente invención incluye una etapa de secado en la que la solución preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado se forma en estado de película delgada y se seca.

55 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 de la presente invención, una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se forma en estado de película delgada y se seca momentáneamente 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.

65 La solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se forma en estado de película delgada mediante un método tal como revestimiento por pulverización, revestimiento por centrifugación, o revestimiento por inmersión.

Cuando la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se forma en estado de película delgada, el espesor de la película delgada formada preferentemente es de 0,1 a 2 mm, más preferentemente de 0,1 a 1 mm, e incluso más preferentemente de 0,1 a 0,5 mm. Un espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado inferior a 0,1 mm puede reducir el rendimiento horario, que es antieconómico. Un espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado superior a 2 mm puede dar lugar a un secado insuficiente.

El método para controlar el espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado depende de factores tales como el tipo de secador a usar. En el caso del secador de tambor mencionado posteriormente, por ejemplo, el espesor se puede controlar de forma conveniente modificando condiciones tales como el intervalo del tambor, la velocidad de rotación del tambor, y la velocidad de alimentación de la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado.

Ejemplos del secador usado en la etapa de secado incluyen secadores de tambor y secadores de película delgada centrífugos. En particular, se prefiere un secador de tambor debido a que la estructura del dispositivo es simple en comparación y sencilla de mantener.

En el caso de un tambor secador, por ejemplo, la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se aplica a la superficie del tambor calentado a formar en estado de película delgada, y a continuación se evapora rápidamente hasta sequedad. El producto seco se raspa de forma continua con una cuchilla montada fija mientras el tambor realiza una rotación, de forma que se obtiene un polirrotaxano hidrófilo modificado seco.

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

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.

El tiempo de secado de la película delgada formada 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 diez minutos o más corta, más preferentemente de cinco minutos o más corta, e incluso más preferentemente de dos minutos o más corta. Un tiempo de secado demasiado corto de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado da lugar a un secado insuficiente.

De acuerdo con el método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado de la presente invención, la relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado seco 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 seco. 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-d₆, 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.

Cuando el número máximo de grupos hidroxilo modificables de una ciclodextrina de un polirrotaxano es 1, el grado de modificación del polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante por el método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado 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 seco inferior a 0,1 proporciona una solubilidad insuficiente en agua o en un disolvente de base acuosa,

generando posiblemente materia fina insoluble.

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 seco se puede calcular disolviendo una solución del polirrotaxano hidrófilo modificado seco en DMSO-d₆, 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.

- Efectos ventajosos de la invención

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

Descripción de las realizaciones

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.

25 (Ejemplo 1)

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

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-piperidiniloxi), 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.

(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

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 obtuvieron 30 kg de polirrotaxano purificado.

(5) Hidroxipropilación de grupos hidroxilo de ciclodextrina

5 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

10 La solución acuosa preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado (60 kg) se secó en un secador de doble tambor (producto de Katsuragi Industry Co., Ltd., tipo: D-0303) a una temperatura superficial del tambor de 120 °C y a una velocidad de rotación del tambor de 1 rpm (tiempo de secado: 40 segundos). Durante el secado, la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado se aplicó al tambor para que se formase en estado de película delgada con un espesor de 0,5 mm. El producto secado se raspó de forma continua con una cuchilla montada fija, obteniendo así 6,2 kg de polirrotaxano hidrófilo modificado (pérdida en el secado: 2,8 % en peso). El polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante tenía una relación de inclusión del 27 %, y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante tenía un grado de modificación de 0,5.

20 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 seco, y se puede calcular a partir de la fórmula siguiente.

25
$$\text{Contenido de ciclodextrina modificada libre [\%]} = (\text{peso de moléculas de ciclodextrina modificadas libres en polirrotaxano hidrófilo modificado seco} / \text{peso de polirrotaxano hidrófilo modificado seco}) \times 100$$

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

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

(Ejemplo 2)

35 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado en una cantidad de 6,0 kg (pérdida en el secado: 1,8 % 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 la temperatura superficial del tambor se modificó a 180 °C y la velocidad de rotación del tambor se modificó a 2 rpm (tiempo de secado: 20 segundos). Durante el secado, el espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado aplicado al tambor fue de 0,3 mm. De acuerdo con la misma medición que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado seco 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)

45 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado en una cantidad de 6,0 kg (pérdida en el secado: 4,0 % 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 la temperatura superficial del tambor se modificó a 90 °C y la velocidad de rotación del tambor se modificó a 0,5 rpm (tiempo de secado: 80 segundos). Durante el secado, el espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado aplicado al tambor fue de 0,1 mm. De acuerdo con la misma medición que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante tenía una relación de inclusión del 28 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación era de 0,5.

(Ejemplo 4)

55 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado en una cantidad de 6,0 kg (pérdida en el secado: 2,8 % 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 añadió 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 antes de que se llevase a cabo el secado en un secador de doble tambor. Durante el secado, el espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado aplicado al tambor fue de 0,5 mm. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante tenía una relación de inclusión del 28 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación era de 0,5.

(Ejemplo 5)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado en una cantidad de 6,0 kg (pérdida en el secado: 2,8 % 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 añadió ácido gálico en una cantidad del 0,01 % en peso basado en el polirrotaxano hidrófilo modificado antes de que se llevase a cabo el secado en un secador de doble tambor. Durante el secado, el espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado aplicado al tambor fue de 0,5 mm. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante tenía una relación de inclusión del 28 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación era de 0,5.

(Ejemplo 6)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado en una cantidad de 6,0 kg (pérdida en el secado: 2,8 % 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 añadió EDTA en una cantidad del 0,01 % en peso basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado antes de que se llevase a cabo el secado en un secador de doble tambor. Durante el secado, el espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado aplicado al tambor fue de 0,5 mm. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante tenía una relación de inclusión del 28 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación era de 0,5.

(Ejemplo 7)

Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado en una cantidad de 6,0 kg (pérdida en el secado: 2,8 % 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 añadió ácido dietilentriaminopentaacético en una cantidad del 0,01 % en peso basado en el peso del polirrotaxano hidrófilo modificado antes de que se llevase a cabo el secado en un secador de doble tambor. Durante el secado, el espesor de la película delgada formada del polirrotaxano hidrófilo modificado aplicado al tambor fue de 0,5 mm. Según las mismas mediciones que en el Ejemplo 1, el polirrotaxano hidrófilo modificado seco resultante tenía una relación de inclusión del 28 % y no se detectó ciclodextrina modificada libre. El grado de modificación 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>

- 5 Cada polirrotaxano hidrófilo modificado 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.

10

[Tabla 1]

	Inmediatamente después de la producción	Día 30	Día 120
Ejemplo 1	No detectado	2 % en peso	5 % en peso
Ejemplo 2	0,1 % en peso	3 % en peso	8 % en peso
Ejemplo 3	No detectado	1 % en peso	2 % en peso
Ejemplo 4	No detectado	0,4 % en peso	0,8 % en peso
Ejemplo 5	No detectado	0,4 % en peso	0,8 % en peso
Ejemplo 6	No detectado	0,8 % en peso	1,5 % en peso
Ejemplo 7	No detectado	0,6 % en peso	1,2 % 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

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

REIVINDICACIONES

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

5 una etapa de modificación hidrófila de preparación de una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado al
modificar todos o parte de los grupos hidroxí 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
10 una etapa de secado en la que la solución preparada del polirrotaxano hidrófilo modificado se forma en estado de
película delgada y se seca.

2. El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el
polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 500.000.

15 3. El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el
que la etapa de secado se realiza a una temperatura de secado de 70 °C a 200 °C.

20 4. El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, en
el que la presión en el sistema secador en la etapa de secado es igual o inferior a la presión atmosférica.

5. El método de producción de un polirrotaxano hidrófilo modificado de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4,
en el que el tiempo de secado en la etapa de secado es de dos minutos o inferior.