

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 226**

51 Int. Cl.:

**C08B 37/16** (2006.01)

**C08G 65/06** (2006.01)

**C08J 3/14** (2006.01)

**C08G 83/00** (2006.01)

**C08J 3/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11848859 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2653479**

54 Título: **Método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano**

30 Prioridad:

**16.12.2010 JP 2010280264**

**16.12.2010 JP 2010280265**

**10.05.2011 JP 2011105253**

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

**11.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 559 226 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano.

**Antecedentes de la invención**

10 En los últimos años se han desarrollado "geles de anillo deslizante", los nuevos geles diferentes a los geles físicos y a los geles químicos. Un compuesto que se utiliza y destaca para este tipo de geles de anillo deslizante es un polirrotaxano reticulado.

15 Un polirrotaxano reticulado posee una estructura en la que las moléculas lineales se unen a las moléculas cíclicas de una manera ensartada y las moléculas cíclicas son móviles a lo largo de las moléculas lineales (efecto polea). El efecto polea permite que el polirrotaxano reticulado sea viscoelástico y distribuya uniformemente la fuerza de tracción aplicada al mismo. Por consiguiente, es poco probable que el polirrotaxano reticulado tenga grietas o defectos, es decir, posee excelentes características que los polímeros reticulados convencionales no tienen. Tal polirrotaxano reticulado se obtiene colocando un grupo terminal en cada extremo de una molécula lineal de pseudopolirrotaxanos para evitar la disociación de las moléculas cíclicas de pseudopolirrotaxanos y la reticulación de los polirrotaxanos resultantes. Los pseudopolirrotaxanos poseen una molécula lineal que se incluye en las cavidades de las moléculas cíclicas de una manera ensartada.

25 El pseudopolirrotaxano utilizado para la producción de un polirrotaxano reticulado surge en general a partir de la mezcla de un polietilenglicol y una ciclodextrina en un medio acuoso. Por consiguiente, el pseudopolirrotaxano se produce en un estado de dispersión acuosa.

30 La literatura de patente 1 desvela que una dispersión acuosa gelatinosa transparente de pseudopolirrotaxano se obtiene al disolver un polietilenglicol terminado en grupo amino con un peso molecular medio de 2.000 y  $\alpha$ -ciclodextrina en agua destilada, a continuación, la mezcla se agita durante una hora a 80 °C para proporcionar una solución transparente, y la solución transparente obtenida se enfría en un frigorífico (5 °C) durante la noche.

35 La literatura de patente 2 desvela que una dispersión acuosa pastosa transparente de pseudopolirrotaxano se obtiene al disolver polietilenglicol bis(amina) con un peso molecular medio en número de 20.000 y  $\alpha$ -ciclodextrina en agua con calentamiento hasta 80 °C, a continuación, la solución obtenida se enfría, y la solución se deja en reposo a 5 °C durante 16 horas.

40 La literatura de patente 3 desvela que una dispersión acuosa cremosa de pseudopolirrotaxano se obtiene al disolver polietilenglicol terminado en grupo carboxilo y  $\alpha$ -ciclodextrina en agua caliente preparada por separado (70 °C), a continuación, se mezclan las soluciones, y la mezcla se deja en reposo en un frigorífico (4 °C) durante la noche.

**Listado de citas****45 Literatura de patente**

Literatura de patente 1: JP 2006-316089 A (Publicación Japonesa Kokai n.º 2006-316099)

Literatura de patente 2: JP 2008-310286 A (Publicación Japonesa Kokai n.º 2008-310286)

Literatura de patente 3: documento WO 05/080469

50 El documento JP 2005 272664 A describe un método para producir un nanotubo molecular que posee un peso molecular mayor en un rendimiento mayor al realizar de forma separada una reacción de reticulación entre moléculas de ciclodextrina y la reacción de desprotección de los sustituyentes tampón.

55 Se sintetiza un polirrotaxano al fabricar un complejo de inclusión, llamado collar molecular, compuesto de un polímero como un núcleo y moléculas de ciclodextrina circundantes al polímero y unidas a sustituyentes (por ejemplo, 2,4-dinitrofluorobenceno) mayor que el diámetro interior de la molécula de ciclodextrina. Posteriormente, el polirrotaxano se somete a reticulación en un disolvente orgánico y a continuación se somete a desprotección. La solubilidad se mejora introduciendo cadenas laterales en el polímero de ciclodextrina.

**60 Sumario de la invención**

- Problema técnico

65 La formación eficiente de un polirrotaxano mediante la introducción de un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano con un enlace químicamente estable puede lograrse mediante una reacción entre un

polietilenglicol (en lo sucesivo, también referido como "PEG") con un grupo -COOH en cada extremo y un reactivo del grupo de terminación con el grupo -COOH, tal como un grupo -NH<sub>2</sub> o un grupo -OH.

5 Sin embargo, esta reacción de introducir un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano, se desactiva por la humedad en el sistema. Por consiguiente, la reacción requiere la ausencia de agua en el sistema de reacción, o el contenido de agua controlado en una cantidad extremadamente baja, para un procedimiento eficiente de la misma. En otras palabras, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano requiere la suficiente eliminación de agua mediante el secado de la dispersión acuosa tras la separación de sólido-líquido mediante, por ejemplo, centrifugación o filtración, o secado sin tal separación.

10 En las técnicas convencionales desveladas en los documentos de la literatura de patente 1-3, cada uno de estos proporciona una dispersión acuosa pastosa o cremosa de pseudopolirrotaxano con una dispersión acuosa gelatinosa o con fluidez muy baja de pseudopolirrotaxano sin fluidez. La dispersión acuosa pastosa o cremosa de pseudopolirrotaxano pierde también su fluidez con el tiempo, y por consiguiente, tal dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano apenas se separa en sólido y líquido mediante, por ejemplo, centrifugación o filtración antes del secado en el contexto industrial.

15 Los presentes inventores han hallado que, en el caso de secado sin separación, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano puede proporcionar un pseudopolirrotaxano con una alta relación de inclusión en una forma industrialmente ventajosa de tal manera que la dispersión se seca por pulverización, o se forma en una película fina, y a continuación se seca. Sin embargo, las dispersiones acuosas de un pseudopolirrotaxano obtenidas por cualquier técnica convencional tienen fluidez muy baja o se encuentran en forma de gel sin fluidez y, desafortunadamente, son difíciles de pulverizarse o formarse de manera uniforme en una película fina.

20 Además, esta fluidez muy baja de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano obtenida mediante cualquier técnica convencional o sin fluidez de la misma en forma de gel entraña dificultades en la mezcla en agitación uniforme de la dispersión que no presenta o tiene baja fluidez con un agente de terminación que se utiliza para introducir un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano. En este caso, la reacción transcurre de manera no uniforme.

25 Además, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano obtenida por cualquier técnica convencional provoca diversos problemas en la producción a escala industrial de polirrotaxanos, tales como la dificultad en el transporte de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano entre las instalaciones, tales como el transporte desde el tanque de preparación a los equipos de secado.

30 La fluidez de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano puede mejorarse mediante la adición de un medio de dispersión para reducir la concentración de pseudopolirrotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano. Este método, sin embargo, no solo causa una pobre productividad, lo que indica un despilfarro, sino que también induce la disociación de las ciclodextrinas, probablemente dando lugar a una disminución en la relación de inclusión del pseudopolirrotaxano.

35 La "relación de inclusión" se refiere en el presente documento a una relación de la cantidad de inclusión de moléculas de ciclodextrina que incluyen un PEG en la cantidad máxima de inclusión de moléculas de ciclodextrina por PEG. La relación de inclusión se controla opcionalmente por el cambio de la relación de mezcla del PEG a ciclodextrina o al tipo de medio acuoso. La cantidad máxima de inclusión se refiere al número de moléculas de ciclodextrina en el caso del estado compacto en el que una molécula de ciclodextrina incluye dos unidades de repetición del PEG.

40 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un método industrialmente ventajoso para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano capaz de resolver los problemas previamente mencionados y permitir producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano con alta fluidez y excelente estabilidad de dispersión de partículas de pseudopolirrotaxano.

45 Solución al problema

50 La presente invención se refiere a un método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, como se indica en la reivindicación 1.

55 A continuación se describirá específicamente la presente invención.

60 Los presentes inventores han hallado que una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano excelente en fluidez y con estabilidad de la dispersión de partículas de pseudopolirrotaxano puede producirse industrialmente de forma ventajosa mediante la disolución de un PEG y una ciclodextrina en un medio acuoso para preparar una solución mezclada y a continuación la solución mezclada se enfría de forma continua o intermitente en un estado de flujo para precipitar partículas de pseudopolirrotaxano. De este modo, los presentes inventores han completado la presente invención.

El método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la presente invención comprende una etapa para disolver un PEG y una ciclodextrina en un medio acuoso para preparar una solución mezclada.

5 El PEG tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 500.000, más preferentemente 10.000 a 300.000, y aún más preferentemente 10.000 a 100.000. Un peso molecular promedio en peso del PEG inferior a 1.000 puede provocar que un polirrotaxano reticulado tenga características pobres. Un peso molecular promedio en peso del PEG superior a 500.000 puede provocar que una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tenga baja fluidez.

10 El peso molecular promedio en peso en el presente documento es un valor equivalente de polietilenglicol calculado a través de la medición por cromatografía de permeación en gel (CPG). Una columna utilizada para la determinación del peso molecular promedio en peso equivalente de polietilenglicol por CPG es, por ejemplo, TSKgel Super AWM-H (TOSOH CORP.).

15 El PEG tiene preferentemente un grupo reactivo en cada extremo de la molécula. El grupo reactivo puede introducirse en cada extremo del PEG por un método convencionalmente conocido.

20 El grupo reactivo en cada extremo del PEG puede cambiarse apropiadamente en función del grupo de terminación que se va a utilizar. Ejemplos del grupo reactivo incluyen, pero no se limitan particularmente a, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxilo, y grupos tiol. Se prefiere en particular el grupo carboxilo. Ejemplos del método para introducir un grupo carboxilo en cada extremo del PEG incluyen un método de oxidación de cada extremo del PEG utilizando TEMPO (radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e hipoclorito de sodio.

25 En la etapa de mezclado, la relación en peso entre el PEG y la ciclodextrina es preferentemente 1:2 a 1:5, más preferentemente 1:2,5 a 1:4,5, y aún más preferentemente 1:3 a 1:4. Un peso de ciclodextrina de menos del doble del peso del PEG puede disminuir el número (es decir, la cantidad de inclusión) de moléculas de ciclodextrina que incluyen el PEG. Un peso de ciclodextrina de más de cinco veces el peso del PEG puede no aumentar aún más la cantidad de inclusión, y por consiguiente no resulta económico.

30 Ejemplos de la ciclodextrina incluyen  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, y derivados de estas ciclodextrinas. En particular, en términos de propiedad de la inclusión, se prefiere la  $\alpha$ -ciclodextrina. Estas ciclodextrinas pueden utilizarse solas o en combinación.

35 Ejemplos del medio acuoso incluyen agua, una mezcla acuosa de agua y un disolvente orgánico acuoso tal como DMF y DMSO. En particular, se prefiere el agua.

40 En la etapa de mezcla, el PEG y la ciclodextrina pueden disolverse en un medio acuoso y esta mezcla se calienta de 60 °C a 90 °C, más preferentemente 70 °C a 80 °C, por lo que el PEG y la ciclodextrina se disuelven en el medio acuoso. Esto proporciona una solución mezclada sustancialmente transparente.

45 El método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la presente invención comprende una etapa para enfriar la solución mezclada de forma continua o intermitente en un estado de flujo para precipitar las partículas de pseudopolirrotaxano. La etapa de enfriamiento permite que las partículas de pseudopolirrotaxano contengan cada una un PEG y moléculas de ciclodextrina para precipitar y permite proporcionar una dispersión acuosa sustancialmente transparente de pseudopolirrotaxano.

50 Si la solución mezclada se enfría mediante un método convencional, en otras palabras, la solución mezclada se deja en reposo para la precipitación de partículas de pseudopolirrotaxano, la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano se convierte en forma de pasta o crema con fluidez muy baja, o en forma de gel sin fluidez alguna. En cambio, el método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la presente invención permite que la solución mezclada se enfríe de forma continua o intermitente en un estado de flujo, y por consiguiente permite que las partículas de pseudopolirrotaxano se precipiten. Como resultado, una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tiene una buena fluidez que no se reduce con el tiempo.

55 La fluidez significa en el presente documento, por ejemplo, la facilidad que tiene una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano para fluir por su propio peso cuando la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se pone en un recipiente y el recipiente se inclina. Un indicador a modo de ejemplo para evaluar la fluidez es una viscosidad de una dispersión de pseudopolirrotaxano que se menciona a continuación.

60 En la etapa de enfriamiento, la temperatura de valoración es preferentemente 5 °C a 20 °C, y más preferentemente 5 °C a 15 °C. Una solución mezclada enfriada inferior a 0 °C puede congelar la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano para disminuir la fluidez. Una temperatura de valoración de la solución mezclada superior a 30 °C puede no precipitar suficientemente las partículas de pseudopolirrotaxano.

65 La etapa de enfriamiento se lleva a cabo preferentemente a una velocidad de enfriamiento de 0,01 °C a 30 °C/min, más preferentemente 0,05 °C a 20 °C/min, y aún más preferentemente 0,05 °C a 10 °C/min. Una velocidad de

enfriamiento inferior a 0,01 °C/min puede causar que las partículas de pseudopolirrotaxano precipitadas sean demasiado diminutas, dando lugar probablemente a una baja fluidez de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano. Una velocidad de enfriamiento superior a 30 °C/min puede causar que las partículas de pseudopolirrotaxano sean demasiado grandes, dando lugar probablemente a una pobre estabilidad de dispersión y sedimentación.

Para una precipitación de partículas de pseudopolirrotaxano más minuciosa, también es posible como se ha descrito previamente, el enfriamiento intermitente. Además, la velocidad de enfriamiento o el estado fluido de la solución mezclada puede cambiarse durante el enfriamiento.

El tiempo para retener el estado de fluidez de la dispersión acuosa resultante de pseudopolirrotaxano después de enfriar la solución mezclada a una temperatura deseada es normalmente de varios segundos a una semana, y preferentemente de varias horas a tres días.

Durante el enfriamiento de la solución mezclada en la etapa de enfriamiento, la solución mezclada se puede hacer fluir por agitación por ejemplo, con una paleta de agitación o irradiación ultrasónica. Alternativamente, la solución mezclada puede enfriarse en un condensador tal como un condensador de doble tubo. En este caso, la solución mezclada se suministra al condensador por una bomba tal como una bomba a rodillos, mientras se pasa un medio de enfriamiento a través del tubo exterior, y circula reiteradamente en los tubos de modo que la solución mezclada se enfría.

El grado de fluidez de la solución mezclada no se limita particularmente, y puede ajustarse apropiadamente a partir de un estado de ligera fluidez alcanzado por agitación suave a un estado de fuerte fluidez alcanzado por agitación vigorosa con, por ejemplo, un homogeneizador. Un estado de fluidez demasiado ligero puede causar que se precipiten las partículas grandes de pseudopolirrotaxano, la estabilidad de dispersión puede ser pobre y las partículas pueden sedimentarse. Un estado de fluidez demasiado excesivo puede causar que las partículas de pseudopolirrotaxano demasiado diminutas se precipiten y la fluidez de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que se obtiene puede ser pobre. Por consiguiente, el estado de fluidez de la solución mezclada durante el enfriamiento se ajusta preferentemente de tal manera que el tamaño de partículas promedio en volumen que se menciona a continuación de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se encuentra en el intervalo predeterminado.

Por ejemplo, en el caso de fluidez de la solución mezclada por agitación con una paleta de agitación, la velocidad punta de la paleta de agitación es preferentemente 0,1 a 50 m/s, y más preferentemente 1 a 30 m/s.

El tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano depende de factores tales como la velocidad de enfriamiento, la temperatura de valoración tras el enfriamiento, y el estado de fluidez de la solución mezclada durante el enfriamiento. Los presentes inventores han hallado que las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano con un tamaño de partículas promedio en volumen en el intervalo predeterminado permiten dar lugar a una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano con buena fluidez y una excelente estabilidad de dispersión de las partículas en ella; en otras palabras, la dispersión acuosa tiene una buena fluidez que no se deteriora con el tiempo y las partículas no se sedimentan.

El tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano es preferentemente 1 a 200 µm, más preferentemente 1 a 100 µm, y aún más preferentemente 1 a 50 µm. Si el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano es inferior a 1 µm, la dispersión puede mostrar una disminución de la fluidez o ninguna fluidez. Si el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano es superior a 200 µm, las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano pueden sedimentarse.

El tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en el presente documento puede analizarse utilizando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser.

La concentración de pseudopolirrotaxano de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano (en lo sucesivo, también referida como concentración de sólidos) es preferentemente 5 % a 25 % en peso, más preferentemente 5 a 20 % en peso, y aún más preferentemente 10 a 20 % en peso. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano inferior al 5 % en peso no resulta económica. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano superior al 25 % en peso puede tener una fluidez pobre.

Una viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano es preferentemente de 10.000 mPas o inferior, más preferentemente 7.000 mPas o inferior, y aún más preferentemente 5.000 mPas o inferior.

Con una viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano superior a 10.000 mPas, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano puede tener poca fluidez. Por consiguiente, la dispersión puede resultar difícil de procesarse a escala industrial, tal como la separación de sólido-líquido, mezcla con agitación uniforme, transporte entre las instalaciones, y secado por pulverización.

La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano en el presente documento puede analizarse utilizando un viscosímetro Brookfield a 10 °C y 6 rpm.

### Efectos ventajosos de la invención

5 La presente invención permite producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano con excelente fluidez. Esto se traduce en la facilidad para la separación de sólido-líquido de la dispersión acuosa obtenida de pseudopolirrotaxano por centrifugación o filtración; facilidad de secado por pulverización de la dispersión o formación de la dispersión en una película fina sin secar; y facilidad de transporte entre las instalaciones.

10 Además, la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que se va a obtener por el método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la presente invención contiene partículas de pseudopolirrotaxano con una excelente estabilidad de dispersión. Esto permite un procedimiento uniforme de reacción para introducir un grupo de terminación en cada extremo de pseudopolirrotaxano.

### 15 Descripción de las realizaciones

La presente invención se describirá a continuación con más detalle basándose en ejemplos que, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la presente invención. A continuación, un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo se produjo mediante la oxidación del PEG según el método descrito en el documento WO 05/052026.

#### Ejemplo de producción 1

25 En un matraz de 500 ml, se disolvieron 16 g de un PEG (peso molecular promedio en peso: 35.000), 0,16 g de TEMPO (radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), y 1,6 g de bromuro de sodio en 160 ml de agua. A la solución se añadieron 8 ml de una solución acuosa de hipoclorito de sodio (concentración de cloro efectiva: 5 %), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una cantidad de 8 ml de etanol para descomponer el exceso de hipoclorito de sodio y finalizar la reacción.

30 Se aisló una capa orgánica mediante la extracción repetida con 80 ml de cloruro de metileno tres veces utilizando un embudo de separación, y el cloruro de metileno se destiló utilizando un evaporador. La sustancia resultante se disolvió en 400 ml de etanol caliente, y la solución se dejó reposar en un congelador (-4 °C) durante la noche, por lo que solo se precipitó un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal. El PEG se recogió y se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 16 g de un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal.

#### Ejemplo de producción 2

40 En un matraz de 500 ml, se disolvieron 16 g de un PEG de alto peso molecular (peso molecular promedio en peso: 100.000), 0,16 g de TEMPO (radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi), y 1,6 g de bromuro de sodio en 160 ml de agua. A la solución se añadieron 8 ml de una solución acuosa de hipoclorito de sodio (concentración de cloro efectiva: 5 %), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una cantidad de 8 ml de etanol para descomponer el exceso de hipoclorito de sodio y finalizar la reacción.

45 Se aisló una capa orgánica mediante la extracción repetida con 80 ml de cloruro de metileno tres veces utilizando un embudo de separación, y el cloruro de metileno se destiló utilizando un evaporador. La sustancia resultante se disolvió en 400 ml de etanol caliente, y la solución se dejó reposar en un congelador (-4 °C) durante la noche, por lo que solo se precipitó un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal. El PEG se recogió y se secó a presión reducida. De este modo, se obtuvieron 16 g de un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal.

### Ejemplo 1

55 Un matraz de 1 l con un agitador se cargó con 520 ml de agua, 16 g del PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo de la molécula lineal preparado en el Ejemplo de producción 1, y 64 g de  $\alpha$ -ciclodextrina, y la mezcla se agitó utilizando una paleta de agitación a una velocidad de rotación de 250 rpm. De este modo, la mezcla se calentó hasta 75 °C para disolverse en agua.

60 La velocidad de rotación de la paleta de agitación se aceleró a 650 rpm (velocidad punta: 2,5 m/s) y la mezcla se agitó a esta velocidad de rotación. Al mismo tiempo, la mezcla se enfrió a 5 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,4 °C/min. La mezcla se agitó adicionalmente durante 10 horas a esta temperatura, produciendo de este modo una dispersión acuosa lechosa de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos: 13 % en peso) con buena fluidez. La viscosidad de la dispersión acuosa obtenida de pseudopolirrotaxano se midió utilizando un viscosímetro Brookfield tipo BL (husillo n.º 4) a 10 °C y 6 rpm, y era de 220 mPas.

65 Además, el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de

pseudopolirrotaxano se midió utilizando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser, y era de 9  $\mu\text{m}$ . La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 240 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

### Ejemplo 2

Un matraz de 1 l con un agitador se cargó con 520 ml de agua, 16 g del PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo preparado en el Ejemplo de producción 1, y 64 g de  $\alpha$ -ciclodextrina, y la mezcla se agitó utilizando una paleta de agitación a una velocidad de rotación de 250 rpm. De este modo, la mezcla se calentó hasta 75  $^{\circ}\text{C}$  y los componentes se disolvieron en agua.

La velocidad de rotación de la paleta de agitación se aceleró a 650 rpm (velocidad punta: 2,5 m/s) y la mezcla se agitó a esta velocidad de rotación. Al mismo tiempo, la mezcla se enfrió a 20  $^{\circ}\text{C}$  a una velocidad de enfriamiento de 0,4  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ . La mezcla, con la misma velocidad de rotación, a 20  $^{\circ}\text{C}$ , continuó durante 30 minutos, a continuación la mezcla se enfrió de nuevo a 5  $^{\circ}\text{C}$  a una velocidad de enfriamiento de 0,4  $^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó adicionalmente durante 10 horas a la misma temperatura, produciendo de este modo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano (concentración de sólidos: 13 % en peso).

La dispersión preparada acuosa de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron según los mismos métodos del Ejemplo 1. La medición mostró que la viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 240 mPas y el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 7  $\mu\text{m}$ . La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 260 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

### Ejemplo 3

Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la cantidad de agua para disolver el PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo y  $\alpha$ -ciclodextrina era de 400 ml (concentración de sólidos en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano: 17 % en peso). La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron por los mismos métodos que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la viscosidad de dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era de 500 mPas y el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 16  $\mu\text{m}$ . La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 600 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

### Ejemplo 4

Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la velocidad de agitación de la paleta de agitación era 550 rpm (velocidad punta: 2,1 m/s) y la velocidad de enfriamiento era 0,1  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  durante el enfriamiento. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con buena fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron por los mismos métodos que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era de 190 mPas y el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 19  $\mu\text{m}$ . La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 210 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

### Ejemplo 5

Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la velocidad de agitación de la paleta de agitación era 550 rpm (velocidad punta: 2,1 m/s) y la velocidad de enfriamiento era 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  durante el enfriamiento. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con buena fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron por los mismos métodos que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tuvo una viscosidad de 180 mPas y las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tuvieron un tamaño de partículas promedio en volumen de 34  $\mu\text{m}$ . La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 200 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo

durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

#### Ejemplo 6

5 Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la velocidad de agitación de la paleta de agitación era 100 rpm (velocidad punta: 0,4 m/s) y la velocidad de enfriamiento era 0,1 °C/min durante el enfriamiento. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con buena fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron por los mismos métodos que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era de 160 mPas y el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 47 µm. La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 190 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

#### Ejemplo 7

20 Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 2 excepto que la velocidad de agitación de la paleta de agitación era 7.500 rpm (velocidad punta: 29 m/s) y la velocidad de enfriamiento era 22 °C/min durante el enfriamiento. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con buena fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron por los mismos métodos que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tuvo una viscosidad de 940 mPas y las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tuvieron un tamaño de partículas promedio en volumen de 2 µm. La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mostró fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 1.000 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

#### Ejemplo 8

30 Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que el PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo y α-ciclodextrina se disolvieron en agua para calentarse a 70 °C para preparar una solución acuosa de la misma, y a continuación la solución se suministró en una bomba a rodillos en un condensador de doble tubo mientras se pasa al mismo tiempo por un medio de enfriamiento (5 °C a 70 °C) a través del tubo exterior. Se hizo circular reiteradamente para enfriarse a 5 °C (velocidad de enfriamiento: 0,4 °C/min), y se hizo circular adicionalmente durante 10 horas a la misma temperatura. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron por el mismo método que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era de 200 mPas y el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 12 µm. La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 220 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

#### Ejemplo 9

45 Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que el PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo preparado en el Ejemplo de producción 2 se utilizó en lugar del PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo preparado en el Ejemplo de producción 1. La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano era una dispersión lechosa con fluidez, y la viscosidad y el tamaño de partículas se midieron por los mismos métodos que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era de 2.800 mPas y el tamaño de partículas promedio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 13 µm. La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano mantuvo su fluidez después de dejarse reposar durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era de 3.000 mPas. No hay partículas sedimentadas tras el reposo durante un día y una noche; es decir, la estabilidad de la dispersión era buena.

#### Ejemplo comparativo 1

60 Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1 excepto que la mezcla se enfrió mientras se dejó reposar sin agitación (velocidad de enfriamiento: 0,4 °C/min). La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano tuvo solo una ligera fluidez y era pastosa, y la viscosidad se midió por el mismo método que en el Ejemplo 1. La medición mostró que la viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 90.000 mPas. Además, el tamaño de partículas se midió utilizando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser, pero la medición no proporcionó un tamaño de partículas exacto.

La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano perdió la mayor parte de su fluidez después de que reposase durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era 100.000 mPas o superior (límite de medición o superior).

5 **Ejemplo comparativo 2**

10 Se obtuvo una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 9 excepto que la mezcla se enfrió mientras se dejó reposar sin agitación (velocidad de enfriamiento: 0,4 °C/min). La dispersión acuosa preparada de pseudopolirrotaxano no mostró fluidez alguna. La viscosidad se midió por el mismo método que en el Ejemplo 1, y la medición mostró que la viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano era 100.000 mPas. Además, el tamaño de partículas se midió utilizando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser, pero la medición no proporcionó un tamaño de partículas exacto.

15 La dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano se convirtió en una forma de gel ligeramente elástico después de que reposase durante un día y una noche. La viscosidad de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, tras el reposo, también se midió por el mismo método, y era 100.000 mPas o superior (límite de medición o superior).

**Aplicabilidad industrial**

20 La presente invención puede proporcionar un método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano que permite producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano con buena fluidez y excelente estabilidad de dispersión de las partículas de pseudopolirrotaxano mediante un método industrialmente ventajoso.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano, comprendiendo el método:
  - 5 una etapa de mezclado para disolver un polietilenglicol y una ciclodextrina en un medio acuoso para preparar una solución mezclada; y
  - una etapa de enfriamiento para enfriar de forma continua o intermitente la solución mezclada en un estado de flujo para precipitar partículas de pseudopolirrotaxano,
  - 10 en donde las partículas de pseudopolirrotaxano contienen el polietilenglicol que está incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de una manera ensartada;
  - la solución mezclada se calienta a una temperatura de 60 °C a 90 °C en la etapa de mezclado;
  - la temperatura de valoración es de 5 °C a 20 °C en la etapa de enfriamiento;
  - la etapa de enfriamiento se realiza a una velocidad de enfriamiento de 0,01 a 30 °C/min; y
  - 15 las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tienen un tamaño de partícula promedio en volumen analizado usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser de 1 a 200 µm.
2. El método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano según la reivindicación 1, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 500.000.
- 20 3. El método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la relación en peso entre el polietilenglicol y la ciclodextrina es 1:2 a 1:5.
4. El método para producir una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano tiene una concentración de sólidos del 5 al 25 % en peso.