

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 170**

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

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2011 PCT/JP2011/078023**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2012 WO12081432**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11848894 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2653480**

54 Título: **Método para producir polirotaxano refinado**

30 Prioridad:

**16.12.2010 JP 2010280264**

**16.12.2010 JP 2010280265**

**10.05.2011 JP 2011105254**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.01.2017**

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 2 596 170 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 polirotaxano refinado

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para producir un polirotaxano refinado.

**10 Antecedentes de la invención**

10 Los “geles de anillo deslizante”, nuevos geles diferentes de los geles físicos y los geles químicos, se han desarrollado en años recientes. Un compuesto que se usa para tales geles de anillo deslizante y que está llamando la atención es el polirotaxano reticulado.

15 Un polirotaxano reticulado tiene una estructura en la que las moléculas lineales pasan a través de moléculas cíclicas de forma ensartada y las moléculas cíclicas pueden moverse a lo largo de las moléculas lineales (tiene un efecto polea). El efecto polea permite que el polirotaxano reticulado sea viscoelástico y que se distribuya uniformemente la fuerza de tensión aplicada al mismo. El polirotaxano reticulado de esta manera no es propenso a tener grietas o defectos, es decir, tiene excelentes características que los polímeros reticulados no tienen. Un polirotaxano tal  
20 puede obtenerse colocando un grupo de capucha al final de una molécula lineal de pseudopolirotaxanos para prevenir la disociación de las moléculas cíclicas de pseudopolirotaxanos y reticular los polirotaxanos resultantes. Los pseudopolirotaxanos tienen una molécula lineal que se incluye en las cavidades de las moléculas cíclicas de forma ensartada.

25 La Bibliografía de Patente 1 describe un método para obtener un polirotaxano que incluye mezclar un polietilenglicol carboxilado y una ciclodextrina para obtener un pseudopolirotaxano que tiene una molécula de polietilenglicol carboxilada que se incluye en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada, y tapando cada extremo del pseudopolirotaxano.

**30 LISTA DE CITAS**

Bibliografía de Patentes

35 Bibliografía de Patentes 1: JP 2005-154675 A (Publicación Kokai japonesa N.º 2005-154675)

**Sumario de la invención****Problema técnico**

40 Los presentes inventores han descubierto que los polirotaxanos insuficientemente refinados a veces tienen una estabilidad de almacenaje insatisfactoria. Los presentes inventores también han confirmado que tales polirotaxanos son propensos a descomponerse para liberar moléculas de ciclodextrina especialmente a una temperatura de almacenamiento de 30 a 40 °C. La liberación de moléculas de ciclodextrina provocada por la descomposición de polirotaxanos da como resultado una disminución en las características, tal como el efecto polea, del polirotaxano  
45 reticulado resultante, limitando el intervalo de aplicación del polirotaxano reticulado para diversos usos.

Además, los métodos conocidos para refinar un polirotaxano no solamente tienen una velocidad de filtración baja para tomar tiempo excesivo, sino que también tienen baja eficacia de refinado que inhibe la expresión suficiente de características de un polirotaxano reticulado tal como el efecto polea en algunos casos.

50 La presente invención tiene como objeto resolver el problema y proporcionar un método para producir un polirotaxano refinado que incluye un método industrialmente ventajoso para producir un polirotaxano que tiene excelente estabilidad de almacenamiento.

**55 Solución al problema**

La presente invención se refiere a un método para producir un polirotaxano refinado, incluyendo la etapa de limpiar por calentamiento un polirotaxano con un medio de limpieza, conteniendo el polirotaxano moléculas de ciclodextrina, un polietilenglicol que se incluye en las cavidades de la molécula de ciclodextrina de forma ensartada y un grupo de  
60 tapa que se coloca en cada extremo del polietilenglicol y previene la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol.

La presente invención se describe a continuación en detalle.

65 Cuando los polirotaxanos se descomponen para producir moléculas de ciclodextrina aisladas (en lo sucesivo en el presente documento denominadas moléculas de ciclodextrina libres), un polirotaxano reticulado producido a partir

detalles polirotaxanos muestra características disminuidas tales como el efecto polea. Por esta razón, el calentamiento de los polirotaxanos se ha evitado hasta ahora. Los presentes inventores, sin embargo, han descubierto que la limpieza por calentamiento en un intervalo de temperaturas tal que no se induzca la descomposición es muy importante para la limpieza eficaz.

5 Esto es, los presentes inventores han descubierto que limpiar por calentamiento los polirotaxanos con un medio limpiador permite la producción industrialmente ventajosa de polirotaxanos refinados que tienen excelente estabilidad de almacenaje, completando de esta manera la presente invención.

10 El polirotaxano a limpiarse por calentamiento en el método para producir un polirotaxano refinado de acuerdo con la presente invención tiene un volumen de partícula medio de 1 a 3000  $\mu\text{m}$  y puede obtenerse a través de una etapa de inclusión de mezclar un polietilenglicol y una ciclodextrina en un medio acuoso para formar una dispersión acuosa de pseudopolirotaxano que contiene el polietilenglicol que se incluye en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada; enfriar la solución mezclada resultante del polietilenglicol y la ciclodextrina y precipitar las partículas de pseudopolirotaxano del polietilenglicol y de la ciclodextrina; una etapa de secado de secar la dispersión acuosa de pseudopolirotaxano para obtener un pseudopolirotaxano seco que tiene un contenido de agua del 10 % o menor y en lo sucesivo opcionalmente moler el pseudopolirotaxano seco para ajustar el tamaño de partícula a un volumen deseado; y una etapa de tapado para dispersar el pseudopolirotaxano seco en un medio que no disuelva el pseudopolirotaxano e introducir un grupo de tapa en cada extremo del polietilenglicol del pseudopolirotaxano.

20 El polietilenglicol (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado el "PEG") preferentemente tiene un peso molecular promedio en peso de 1.000 a 500.000, más preferentemente de 10.000 a 300.000 y aún más preferentemente de 10.000 a 100.000. Un peso molecular promedio en peso del PEG de menos de 1.000 puede dar como resultado características peores de un polirotaxano reticulado a obtenerse reticulando los polirotaxanos refinados resultantes. Un peso molecular promedio en peso de más de 500.000 puede hinchar en gran medida los polirotaxanos resultantes en la limpieza por calor, disminuyendo la eficacia de limpieza. El peso molecular medio en peso en el presente documento es un valor equivalente de polietilenglicol calculado a través de medición por cromatografía de permeación en gel (GPC). Una columna usada para la determinación de un peso molecular promedio en peso equivalente de polietilenglicol por GPC es, por ejemplo, TSKgel SuperAWM-H (producto de TOSOH CORPORATION).

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.

35 El grupo reactivo puede cambiarse apropiadamente dependiendo del grupo de tapa a usarse. Los ejemplos del grupo reactivo incluyen, pero no se limitan particularmente a, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxilo y grupos tiol. Los grupos carboxilo se prefieren particularmente. Los ejemplos del método para introducir un grupo carboxilo en cada extremo del PEG incluye un método de oxidar cada extremo del PEG usando TEMPO (radicales 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e hipoclorito sódico.

40 En la etapa de inclusión, 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 todavía más preferentemente 1:3 a 1:4. Un peso de ciclodextrina de menos de dos veces el peso del PEG puede disminuir el número (es decir, cantidad de inclusión) de moléculas de ciclodextrina incluyendo el PEG. Un peso de ciclodextrina de más de cinco veces el peso del PEG puede no aumentar adicionalmente la cantidad de inclusión y de esta manera no es económico.

Los ejemplos de la ciclodextrina incluyen  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y derivados de estas ciclodextrinas. Particularmente en términos de propiedad de inclusión, se prefiere la  $\alpha$ -ciclodextrina. Estas ciclodextrinas pueden usarse solas o en combinación.

50 Los ejemplos del medio acuoso incluyen agua y mezclas acuosas de agua y un disolvente orgánico acuoso tal como DMF y DMSO. Particularmente, se prefiere agua.

55 La única condición requerida 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, disolverlos en el medio acuoso calentados a, típicamente, 50 a 100 °C, preferentemente 60 a 90 °C y más preferentemente 70 a 80 °C da lugar a una solución mixta casi transparente.

60 Enfriar la solución mezclada del PEG y la ciclodextrina precipita partículas de pseudopolirotaxano del PEG y de la ciclodextrina, dando como resultado una dispersión acuosa básicamente blanca de pseudopolirotaxano.

65 Si la solución mezclada se enfría continua o intermitentemente mientras se hace fluir de tal manera que se precipiten las partículas de pseudopolirotaxano, la dispersión acuosa resultante de pseudopolirotaxano tiene buena fluidez, no provoca una disminución en la fluidez con el tiempo y es adecuada para el secado por pulverizado descrito más adelante.

Si la solución mixta se enfría mientras se deja asentar para la precipitación de partículas de pseudopoliootaxano, la dispersión acuosa resultante de pseudopoliootaxano se torna en la forma de una pasta o crema que tiene fluidez muy baja, o en forma de un gel que no tiene fluidez. Ya que una dispersión acuosa de partículas de pseudopoliootaxano que se ha convertido en forma de pasta o crema también pierde su fluidez con el tiempo, una dispersión acuosa tal se agita preferentemente y se mezcla en condiciones adecuadas de tal manera que sea fluida antes del secado por pulverizado.

La solución mezclada se enfría preferentemente a una temperatura de punto final de 0 a 30 °C, más preferentemente de 1 a 20 °C y todavía más preferentemente 1 a 15 °C. Una temperatura de punto final de la solución mezclada menor de 0 °C puede congelar la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano para disminuir la fluidez. Una temperatura de punto final de la solución mezclada mayor de 30 °C puede no precipitar suficientes partículas de pseudopoliootaxano.

La solución mezclada se enfría preferentemente a una velocidad de enfriamiento de 0,01 a 30 °C/min, más preferentemente de 0,05 a 20 °C/min, y todavía más preferentemente de 0,05 a 10 °C/min. Una velocidad de enfriamiento al enfriar la solución mezclada menor de 0,01 °C/min puede precipitar partículas de pseudopoliootaxano muy finas, deteriorando la capacidad de filtrado en la limpieza por calentamiento del poliootaxano. Una velocidad de enfriamiento al enfriar la solución mezclada mayor de 30 °C/min puede producir partículas de pseudopoliootaxano grandes, dando como resultado una limpieza insuficiente del poliootaxano en la limpieza por calentamiento para disminuir la estabilidad de almacenamiento del poliootaxano refinado resultante.

Para más precipitación exhaustiva de las partículas de pseudopoliootaxano, también es posible el enfriamiento intermitente como se describe anteriormente. Además, la velocidad de enfriamiento o el estado de fluidez de la solución mezclada puede cambiarse durante el enfriamiento.

El tiempo para retener el estado de fluidez de la dispersión acuosa resultante de pseudopoliootaxano después de que la solución mezclada se enfría a una temperatura deseada es típicamente varios segundos a una semana, y preferentemente varias horas a tres días.

El método de fluir la solución mezclada mientras se enfría la solución mezclada puede ser un método conocido tal como agitar con hojas de agitación o irradiación de ultrasonidos.

El grado de fluidez de la solución mezclada no se limita particularmente y puede seleccionarse opcionalmente del intervalo de fluidez ligera de la solución mezclada provocado por la agitación suave a fluidez fuerte provocada por la agitación vigorosa usando un homogeneizador. La fluidez excesivamente débil puede precipitar grandes partículas de pseudopoliootaxano, dando lugar a limpieza insuficiente en la limpieza por calor disminuyendo la estabilidad de almacenamiento. Por el contrario, fluidez excesivamente fuerte puede precipitar partículas muy finas de pseudopoliootaxano deteriorando la capacidad de filtrado en la limpieza por calentamiento.

Si la solución mezclada se enfría sin hacerse fluir, una dispersión acuosa de pseudopoliootaxano se vuelve en la forma del gel que tiene una fluidez muy baja o no se produce fluidez. De esta manera, hacer reaccionar un agente de tapado con cada extremo del PEG en tal dispersión acuosa que se vuelve en forma de gel puede no permitir que la reacción avance uniformemente.

Si se hace reaccionar un agente de tapado con cada extremo del PEG en la dispersión acuosa del pseudopoliootaxano en la etapa de tapado descrita más tarde, el poliootaxano resultante tiene casi el mismo tamaño de partícula que el pseudopoliootaxano en la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano. Por esta razón, el tamaño de partícula en la dispersión acuosa del pseudopoliootaxano puede afectar a la capacidad de filtrado y la eficacia de limpieza en la limpieza por calor del poliootaxano resultante.

El tamaño de partícula medio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano varía dependiendo de la velocidad de enfriamiento, la temperatura de punto final después del enfriamiento y el estado de fluidez de la solución mezclada durante el enfriamiento. El tamaño de partícula medio en volumen es preferentemente 1 a 200 µm, más preferentemente 1 a 100 µm y aún más preferentemente 1 a 50 µm, en términos de capacidad de filtrado y eficacia de limpieza en la limpieza por calor del poliootaxano resultante y la fluidez de la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano en el secado por pulverizado. Si el tamaño de partícula medio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano es menor de 1 µm, la dispersión puede mostrar fluidez disminuida o no mostrar fluidez. Si el tamaño de partícula medio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano es más de 200 µm, las partículas en la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano pueden sedimentarse. El tamaño de partícula medio en volumen de las partículas en la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano en el presente documento puede analizarse usando un analizador de tamaño de partícula por difracción láser.

La concentración de pseudopoliootaxano de la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano (en lo sucesivo en el presente documento, también denominada una "concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopoliootaxano") es preferentemente del 5 al 25 % en peso, más preferentemente 5 al 20 % en peso y todavía

más preferentemente del 10 al 20 % en peso. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano menor del 5 % en peso no es económica. Una concentración de sólidos de la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano mayor del 25 % en peso puede disminuir la fluidez de la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano, haciendo difícil secar la dispersión por un método industrialmente ventajoso tal como el secado por pulverizado.

La etapa de secado da alta capacidad de filtrado al polírotaxano resultante en la limpieza por calentamiento, y de esta manera logra alta eficacia de limpieza.

Si el polírotaxano se obtiene haciendo reaccionar el agente de tapado con la dispersión acuosa del pseudopolírotaxano sin secar, el tamaño de partícula del polírotaxano es casi el mismo que el tamaño de partícula del pseudopolírotaxano en la dispersión acuosa que es relativamente pequeño. En consecuencia, la capacidad de filtrado en la limpieza por secado puede ser baja. La capacidad de filtrado en la limpieza por calor puede ser alta y puede lograrse una alta eficacia de limpieza secando la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano y opcionalmente moler el pseudopolírotaxano seco para ajustar el tamaño de partícula a un valor deseado antes de la reacción con los grupos de tapado.

Para moler el pseudopolírotaxano obtenido secando la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano, puede usarse un dispositivo molidor conocido tal como un molino de martillo, un molino de pásas y un molino de bolas.

En la etapa de secado, las partículas que tienen una forma tipo escamas u otra forma pueden obtenerse secando la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano por un método tal como secado por congelación o secado por presión reducida a 70 °C o menor, y moler el pseudopolírotaxano en lote resultante. Aún, se prefiere el secado por pulverizado. El secado por pulverizado elimina la necesidad de moler después del secado, da un pseudopolírotaxano poroso, en polvo y seco con desnivel en la superficie de las partículas secas y da alta eficacia de limpieza por calor después de la etapa de tapado, produciendo de esta manera un polírotaxano con excelente estabilidad de almacenamiento. El secado por pulverizado también da el polírotaxano en polvo con un gran tamaño de partícula en comparación con las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano, que logra una capacidad de filtrado favorable en el secado por calentamiento.

Los ejemplos del método para secar por pulverizado la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano en el secado por pulverizado incluye un método de boquilla usando una boquilla de presión, una boquilla de dos fluidos, una boquilla de cuatro fluidos o una boquilla de ultrasonidos, y un método de disco rotatorio.

El método de boquilla puede usarse de forma adecuada en el caso en el que la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano tenga alta fluidez.

Los ejemplos del dispositivo usable para el método de boquilla incluyen un secador por pulverizado con boquilla atomizadora. El método empleado en estos secadores por pulverizado con boquilla atomizadora se clasifica bastamente en contra-pulverizado para pulverizar la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano contra la dirección del burbujeo de gas caliente, y el pulverizado paralelo para pulverizar la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano en la misma dirección del burbujeo de gas caliente. El contra-pulverizado da lugar a un tiempo de residencia más largo de la dispersión acuosa pulverizada de pseudopolírotaxano, mientras que el pulverizado paralelo da lugar a un tiempo de residencia más corto de la dispersión acuosa pulverizada de pseudopolírotaxano. Con un secador por pulverizado con boquilla atomizadora tal, cambiar el tamaño de la boquilla para ajustar el tamaño de las gotas a pulverizarse permite el ajuste del tamaño de partícula del pseudopolírotaxano resultante a un tamaño deseado.

El método de disco rotatorio puede usarse adecuadamente en el caso en el que la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano tenga baja fluidez, o el pseudopolírotaxano en la dispersión acuosa de pseudopolírotaxano tenga un tamaño de partícula relativamente grande.

Los ejemplos del dispositivo usado para el método de disco rotatorio incluyen un secador de pulverizado de atomizador rotatorio. Con un secador de pulverizado de atomizador rotatorio tal, cambiar el número de rotaciones del disco para ajustar el tamaño de las gotas a pulverizarse permite el ajuste del tamaño de partícula del pseudopolírotaxano resultante a un tamaño deseado.

El gas a burbujearse para el secado por pulverizado puede ser un gas tal como aire o nitrógeno.

La temperatura de burbujeo en la etapa de secado es preferentemente 70 a 200 °C, más preferentemente 70 a 180 °C y todavía más preferentemente 70 a 170 °C. Una temperatura de burbujeo en la etapa de secado menor de 70 °C puede dar lugar a un secado insuficiente. Una temperatura de burbujeo en la etapa de secado mayor de 200 °C puede descomponer el pseudopolírotaxano para disminuir la relación de inclusión.

La presión en el sistema en el secado por pulverizado no se limita particularmente, pero es típicamente una presión cercana a la presión atmosférica. Secar a una presión reducida también es posible, y secar a una presión igual a o menor a la presión atmosférica se prefiere.

El tiempo de residencia de la dispersión acuosa pulverizada de pseudopolioxano es típicamente de varios segundos a varios minutos, y para la supresión de la liberación de moléculas de ciclodextrina, es preferentemente tres minutos o más corto, y más preferentemente dos minutos o menor. Un tiempo de residencia demasiado corto de la dispersión acuosa pulverizada de pseudopolioxano da lugar a un secado insuficiente.

5 El diámetro de las gotas de la dispersión acuosa de pseudopolioxano a pulverizarse es preferentemente 1 a 2000  $\mu\text{m}$  y más preferentemente 5 a 500  $\mu\text{m}$ . Un diámetro de las gotas menor de 1  $\mu\text{m}$  puede provocar que las gotas se burbujeen junto con el gas, disminuyendo el rendimiento del secado. Un diámetro de las gotas mayor de 2000  $\mu\text{m}$  puede dar lugar a un área total pequeña de las gotas enteras, disminuyendo la velocidad de secado.

10 El tamaño de partícula medio en volumen del pseudopolioxano seco a obtenerse secando por pulverizado la dispersión acuosa de pseudopolioxano es preferentemente 1 a 300  $\mu\text{m}$ , más preferentemente 5 a 70  $\mu\text{m}$  y todavía más preferentemente 5 a 50  $\mu\text{m}$ . Un tamaño de partícula medio en volumen del pseudopolioxano seco a obtenerse menor de 1  $\mu\text{m}$  puede provocar que las gotas se burbujeen junto con el gas, disminuyendo el rendimiento del secado. Un tamaño de partícula medio en volumen del pseudopolioxano seco a obtenerse mayor de 300  $\mu\text{m}$  puede provocar que las partículas se adhieran al dispositivo de secado.

15 El contenido de agua del pseudopolioxano seco es un 10 % en peso o menor, preferentemente un 7 % en peso o menor y más preferentemente un 5 % en peso o menor. Un contenido de agua del pseudopolioxano en polvo a obtenerse mayor del 10 % en peso da como resultado una gran cantidad de agua en el sistema de reacción que desactiva la reacción en la etapa de tapado de introducir un grupo de tapado en cada extremo del PEG del pseudopolioxano. Por lo tanto, la reacción no puede avanzar o la velocidad de introducción del grupo de tapado puede disminuir.

20 La etapa de tapado de introducir un grupo de tapado en cada extremo del PEG incluido en las moléculas de ciclodextrina puede realizarse usando un método conocido. Se prefiere un método de tapado de hacer reaccionar un agente de tapado tal como adamantamina o una sal de la misma con un pseudopolioxano que tiene un grupo carboxilo en cada extremo del PEG, en términos de reactividad y la estabilidad de los enlaces químicos.

25 En la etapa de tapado, puede obtenerse un polioxano en polvo y puede aumentarse el efecto de la limpieza por calor usando un método para obtener un polioxano haciendo reaccionar el agente de tapado con un pseudopolioxano dispersado en un disolvente que no disuelva el polioxano, de tal manera que se introduzca un grupo de tapado en cada extremo del PEG.

30 El tamaño de partícula medio en volumen del polioxano es 1 a 3.000  $\mu\text{m}$ , preferentemente 1 a 300  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente 5 a 70  $\mu\text{m}$ . Un tamaño de partícula medio en volumen del polioxano menor de 1  $\mu\text{m}$  puede dar una capacidad de filtrado baja en la limpieza por calentamiento. Un tamaño de partícula media en volumen del polioxano mayor de 3.000  $\mu\text{m}$  puede dar lugar a limpieza insuficiente, disminuyendo la estabilidad de almacenamiento.

35 El método para producir un polioxano refinado de acuerdo con la presente invención incluye la etapa de limpiar por calor un polioxano con un medio de limpieza. El método de refinar un polioxano por limpieza por calor es preferentemente un método para separar sólidos y líquidos a través de centrifugación o filtración de la dispersión de un polioxano que resulta de la etapa de tapado de tal manera que se obtenga un polioxano tipo torta húmedo, colocando el polioxano tipo torta húmedo en el medio de limpieza y limpiando por calentamiento el polioxano dispersado en el medio de limpieza.

40 Los presentes inventores han descubierto que, cuando el polioxano usado para la producción de polioxano reticulado contiene moléculas de ciclodextrina libres, las moléculas de ciclodextrina libres disminuyen las características del polioxano reticulado. Esto es, el medio de limpieza usado para la limpieza por calor en el método para producir un polioxano refinado de acuerdo con la presente invención es un medio de limpieza que disuelve la ciclodextrina pero no disuelve el polioxano. El más preferido es un medio de limpieza que hincha el polioxano, para un alto efecto de limpieza.

45 Un medio de limpieza se define en el presente documento como un medio de limpieza que disuelve polioxano si el medio hace el polioxano sólido inobservable a simple vista cuando se mezclan 0,5 g de polioxano con 100 g del medio de limpieza a 20 °C durante dos horas. Mientras tanto, un medio de limpieza se define como un medio de limpieza que no disuelve polioxano si puede observarse el polioxano sólido a simple vista en el medio de limpieza.

50 Los ejemplos específicos del medio de limpieza que disuelve ciclodextrina pero no disuelve polioxano incluyen agua y alcoholes inferiores tales como metanol y dimetilformamida. Entre estos, se prefiere el agua porque tiene una alta propiedad de solución de la ciclodextrina y moderadamente hincha el polioxano.

55 La cantidad del medio de limpieza para usar en limpieza por calor en el método para producir un polioxano refinado de acuerdo con la presente invención es preferentemente 5 a 100 veces el peso del polioxano, más

preferentemente 10 a 70 veces el peso y todavía más preferentemente 20 a 50 veces el peso. Una cantidad del medio de limpieza de menos de cinco veces el peso del polirotaxano puede dar lugar a baja estabilidad de almacenamiento del polirotaxano resultante. Una cantidad del medio de limpieza de más de 100 veces el peso del polirotaxano no logra ningún efecto adicional, lo que no es económico.

5 Al limpiar por calor el polirotaxano dispersado en el medio de limpieza, la dispersión se mezcla preferentemente por agitación mecánica o irradiación de ultrasonidos. El tiempo de mezclado es típicamente 10 minutos a 5 horas y preferentemente 30 minutos a 2 horas. Un tiempo de mezclado más corto de 10 minutos puede provocar limpieza insuficiente, dejando las moléculas de ciclodextrina libres. Un tiempo de mezclado más largo de 5 horas puede no  
10 lograr ningún efecto adicional, lo que no es económico.

Calentar un polirotaxano se ha evitado porque, cuando el polirotaxano se descompone para producir moléculas de ciclodextrina libres, un polirotaxano reticulado obtenido de tal polirotaxano muestra características disminuidas tal como el efecto polea. Los presentes inventores han descubierto que limpiar por calor a temperaturas en el intervalo  
15 que no induce la descomposición es muy importante para la limpieza eficaz.

La temperatura en la limpieza por calor del polirotaxano es 40 a 120 °C, más preferentemente 50 a 100 °C, y todavía más preferentemente 60 a 90 °C. Una temperatura para limpiar por calentamiento el polirotaxano menor de 40 °C puede dar lugar a una baja eficacia de limpieza, dejando moléculas de ciclodextrina libre que quedan. Una  
20 temperatura para limpiar por calor el polirotaxano mayor de 120 °C puede producir nuevas moléculas de ciclodextrina libres debido a la descomposición del polirotaxano.

Limpiar por calor el polirotaxano y la separación sólido-líquido por centrifugación o filtración permite la producción de un polirotaxano refinado húmedo tipo torta. En este punto, la limpieza por calor puede repetirse por refinado  
25 adicional.

Para secar el polirotaxano refinado húmedo tipo torta obtenido a través de limpieza por calor, el método de secado puede ser un método conocido tal como secado por congelación y secado por presión reducida. La cantidad de moléculas de ciclodextrina libres en el polirotaxano refinado obtenido por secado es preferentemente el 10 % en peso o menos, más preferentemente el 7 % en peso o menos y todavía más preferentemente el 5 % en peso o menos. Una cantidad de moléculas de ciclodextrina libres de más del 10 % en peso puede disminuir las características tales como el efecto polea de un polirotaxano reticulado obtenido a partir del polirotaxano refinado.  
30

La relación de inclusión del polirotaxano refinado resultante puede ser del 6 al 60 % en la presente invención, aunque depende del uso y del fin del polirotaxano refinado resultante y el polirotaxano reticulado. Una relación de inclusión menor del 6 % puede no dar un efecto polea suficiente al polirotaxano reticulado resultante. Una relación de inclusión mayor del 60 % puede dar como resultado una disposición densa de las moléculas de ciclodextrina, que son moléculas cíclicas, de tal manera que la movilidad de las moléculas de ciclodextrina disminuye. Para dar una movilidad apropiada a las moléculas de ciclodextrina y seguir logrando una relación de inclusión tan alta como sea posible, la relación de inclusión es preferentemente del 15 al 40 % y más preferentemente del 20 al 30 %.  
35  
40

La relación de inclusión en el presente documento se refiere a una relación de la cantidad de inclusión de moléculas de ciclodextrina incluyendo un PEG a la cantidad de inclusión máxima de las moléculas de ciclodextrina para un PEG. La relación de inclusión se controla opcionalmente cambiando la relación de mezclado 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 envasado cerrado en el que una molécula de ciclodextrina incluye dos unidades de repetición del PEG.  
45

La relación de inclusión puede medirse por RMN <sup>1</sup>H. Específicamente, la relación de inclusión puede calcularse disolviendo un polirotaxano refinado obtenido en DMSO-d<sub>6</sub>, sometiendo la solución a medición usando un dispositivo medidor de RMN (producto de Varian Technologies Japón Ltd., "VARIAN Mercury-400BB") y comparando el valor integrado del pico de ciclodextrina de 4 a 6 ppm y el valor integrado del pico de ciclodextrina y el pico del PEG de 3 a 4 ppm.  
50

## 55 **Efectos ventajosos de la invención**

La presente invención puede proporcionar un método para producir un polirotaxano refinado que incluye un método industrialmente ventajoso para producir un polirotaxano refinado que tiene excelente estabilidad de almacenamiento.

## 60 **Descripción de las realizaciones**

La presente invención se describe a continuación con más detalle basándose en los ejemplos que, sin embargo, no se destinan a limitar el alcance de la presente invención. En lo siguiente, un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo del PEG se produjo por oxidación de un PEG de acuerdo con el método descrito en el documento WO 05/052026 A.  
65

(Ejemplo 1)

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

5 En un matraz de 1 l, se disolvieron 20 g de un PEG (peso molecular medio en peso: 35.000), 0,2 g de TEMPO (radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) y 2 g de bromuro sódico en 200 ml de agua. A la solución se añadieron 10 ml de una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración eficaz de cloro: 5 %) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una cantidad de 10 ml de etanol se añadió para descomponer el exceso de hipoclorito sódico y terminar la reacción.

10 Una capa orgánica se aisló repitiendo la extracción con 100 ml de cloruro de metileno tres veces usando un embudo separador y el cloruro de metileno se destiló usando un evaporador. La sustancia resultante se disolvió en 500 ml de etanol caliente y la solución se dejó reposar en un congelador (-4 °C) durante toda la noche, de tal manera que solamente un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo del PEG precipitó. El PEG se recogió y se secó a presión reducida. De esta manera, se obtuvieron 20 g de un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo del PEG.

15 (2) Preparación de una dispersión acuosa de pseudopolirotaxano a partir de  $\alpha$ -ciclodextrina y un PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo del PEG

20 Un matraz de 1 l con un agitador se cargó con 650 ml del PEG preparado teniendo un grupo carboxilo en cada extremo del PEG y 80 g de una  $\alpha$ -ciclodextrina. La mezcla se agitó con el agitador a una velocidad rotacional de 200 rpm y se calentó a 70 °C para disolver las sustancias.

25 La solución se enfrió a 5 °C a una velocidad de enfriamiento de 0,4 °C/min mientras se agitaba mediante un agitador a una velocidad rotacional de 700 rpm y se agitó adicionalmente a 5 °C durante 10 horas. De esta manera, se obtuvo una dispersión acuosa lechosa de pseudopolirotaxano que tenía una fluidez favorable (concentración de sólidos: 13 % en peso).

30 La medición usando un analizador de tamaño de partículas por difracción láser mostró que las partículas en la dispersión acuosa de pseudopolirotaxano tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 10  $\mu$ m.

(3) Secado de una dispersión acuosa de pseudopolirotaxano

35 Usar un secador por pulverizado con boquilla atomizadora (producto de Ohkawara Kakohki Co., Ltd., "L-8"), 750 g de la dispersión acuosa preparada de pseudopolirotaxano se secaron (tiempo de residencia: 1 min) a una temperatura de entrada de gas secador de 160 °C y una temperatura de salida de 70 °C a presión normal. De esta manera, se obtuvieron 93 g de un pseudopolirotaxano en polvo, seco (partículas porosas con superficies irregulares). El pseudopolirotaxano seco tenía un contenido de agua del 2,2 % en peso y un tamaño de partícula medio en volumen de 35  $\mu$ m.

(4) Tapado del pseudopolirotaxano

45 En un matraz de 1 l, se disolvieron 0,5 g de amina de adamantano en 170 ml de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente y se añadieron a la solución 50 g del pseudopolirotaxano obtenido, seguido de agitación exhaustiva. A la mezcla se añadió una solución de 1,3 g de un reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio) en 80 ml de DMF y el matraz se agitó exhaustivamente. Una solución de 0,50 ml de diisopropiletilamina en 80 ml de DMF se añadió adicionalmente y el matraz se agitó exhaustivamente. La mezcla obtenida se dejó reposar en un refrigerador durante toda la noche, de tal manera que se obtuvo un polirotaxano húmedo tipo torta. El polirotaxano tenía una capacidad de filtrado favorable, con un tiempo para la filtración de 15 minutos. El polirotaxano tipo torta que contenía agua obtenido tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 40  $\mu$ m.

(5) Lavado del polirotaxano

55 El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido se mezcló con 300 g de agua con agitación para aumentar la temperatura a 70 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 60 minutos y se filtró de nuevo. El lavado se repitió dos veces, con lo que se obtuvo un polirotaxano refinado húmedo tipo torta. El polirotaxano obtenido tenía una capacidad de filtrado favorable, con un tiempo para la filtración de 15 minutos. El polirotaxano refinado húmedo tipo torta obtenido se secó por congelación (se secó de -10 °C a 20 °C durante 48 horas), con lo que se obtuvieron 43 g de un polirotaxano refinado.

El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 2 % en peso.

65 El contenido de ciclodextrina libre se refiere a una relación del porcentaje en peso de las moléculas de ciclodextrina libres al polirotaxano refinado, y puede calcularse a partir de la siguiente fórmula.



## ES 2 596 170 T3

Contenido de ciclodextrina libre [% en peso] = ((peso de las moléculas de ciclodextrina libre en el polirotaxano refinado) / (peso del polirotaxano refinado)) x 100

5 El peso de las moléculas de ciclodextrina libre en el polirotaxano refinado se determinó mediante el método de calibración absoluta del análisis por cromatografía líquida.

(Ejemplo 2)

10 Una cantidad de 42 g de un polirotaxano refinado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la temperatura se aumentó a 100 °C en "(5) lavado de polirotaxano". El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido en "(4) tapado de pseudopolirotaxano" tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 40 µm.

15 La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue favorable con un tiempo de filtración para cada lote de 12 minutos.

El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 1 % en peso.

(Ejemplo 3)

20 Una cantidad de 45 g de un polirotaxano refinado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la temperatura se aumentó a 40 °C en "(5) lavado de polirotaxano". El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido en "(4) tapado de pseudopolirotaxano" tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 40 µm.

25 La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue favorable con un tiempo de filtración para cada lote de 20 minutos.

El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 4 % en peso.

(Ejemplo 4)

30 Una cantidad de 47 g de un polirotaxano refinado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que el lavado se realizó solamente una vez en "(5) lavado de polirotaxano". El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido en "(4) tapado de pseudopolirotaxano" tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 40 µm.

35 La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue favorable con un tiempo de filtración para cada lote de 20 minutos.

El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 8 % en peso.

40 (Ejemplo 5)

45 Una cantidad de 42 g de un polirotaxano refinado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la dispersión acuosa de pseudopolirotaxano se secó a 60 °C durante 72 horas usando un secador al vacío de estantería (producto de Tabai Espec, "LHV-112") en lugar del secador de pulverizado de boquilla atomizadora usado en "(3) secado de dispersión acuosa de polirotaxano" y que el lote de pseudopolirotaxano se molió en partículas tipo escama con un tamaño de partícula medio en volumen de 120 µm. La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue favorable con un tiempo de filtración para cada lote de 7 minutos. El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido en "(4) tapado de pseudopolirotaxano" tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 125 µm.

50 El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 9 % en peso.

(Ejemplo 6)

55 Una cantidad de 42 g de un polirotaxano refinado se obtuvo como en el Ejemplo 5, excepto por que el lote de pseudopolirotaxano obtenido se molió en partículas tipo escama con un tamaño de partícula medio en volumen de 480 µm. La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue favorable con un tiempo de filtración para cada lote de 3 minutos. El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido en "(4) tapado de pseudopolirotaxano" tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 480 µm.

60 El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 10 % en peso.

(Ejemplo 7)

65 Una cantidad de 43 g de un polirotaxano refinado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la dispersión acuosa de pseudopolirotaxano se secó de -10 a 20 °C durante 48 horas usando un secador por congelación (producto de TOKYO RIKAKIKAI CO., LTD., "FDU-2100") en lugar del secador de pulverizado de

boquilla atomizadora usado en "(3) secado de dispersión acuosa de polirotaxano" y que el lote de pseudopolirotaxano se molió en partículas tipo escama con un tamaño de partícula medio en volumen de 20 µm. La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue favorable con un tiempo de filtración para cada lote de 60 minutos. El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido en "(4) tapado de pseudopolirotaxano" tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 25 µm.

El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 6 % en peso.

(Ejemplo Comparativo 1)

Una cantidad de 45 g de un polirotaxano refinado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto por que la temperatura no se aumentó después de la adición de 300 g de agua al polirotaxano húmedo tipo torta y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 °C) en "(5) lavado de polirotaxano". El polirotaxano húmedo tipo torta obtenido en "(4) tapado de pseudopolirotaxano" tenía un tamaño de partícula medio en volumen de 40 µm.

La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue favorable con un tiempo de filtración para cada lote de 20 minutos. El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 15 % en peso.

(Ejemplo Comparativo 2)

Una cantidad de 30 g de un polirotaxano refinado se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo Comparativo 1, excepto por los siguientes procedimientos: la dispersión acuosa de pseudopolirotaxano obtenida de la misma manera que en el Ejemplo 1 no se sometió a "(3) secado de dispersión acuosa de polirotaxano" pero se centrifugó para retirar el sobrenadante, dando un pseudopolirotaxano que contenía líquido; el pseudopolirotaxano que contenía líquido se mezcló adicionalmente con 500 ml de acetona y se centrifugaron para retirar el sobrenadante cinco veces; y el pseudopolirotaxano resultante se sometió a "(4) tapado de pseudopolirotaxano", de tal manera que se obtuvo un polirotaxano húmedo tipo torta con un tamaño de partícula medio en volumen de 10 µm. La capacidad de filtrado en "(5) lavado de polirotaxano" fue pobre con un tiempo de filtración para cada lote de cinco horas.

El polirotaxano refinado tenía un contenido de ciclodextrina libre del 12 % en peso.

<Evaluación>

Los polirotaxanos refinados obtenidos en los ejemplos y en los ejemplos comparativos se almacenaron en un termostato a 40 °C y se determinaron sus contenidos de ciclodextrina libre durante el tiempo usando un cromatógrafo líquido de alta velocidad. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	Contenido de ciclodextrina libre (% en peso)		
	Justo después de la producción	10 días después	50 días después
Ejemplo 1	2	2	3
Ejemplo 2	1	1	2
Ejemplo 3	4	4	5
Ejemplo 4	8	9	9
Ejemplo 5	9	9	9
Ejemplo 6	10	10	10
Ejemplo 7	6	6	7
Ejemplo comparativo 1	15	44	89
Ejemplo comparativo 2	12	39	-

**40 Aplicabilidad industrial**

La presente invención puede proporcionar un método para producir un polirotaxano refinado que incluye un método industrialmente ventajoso para producir un polirotaxano que tiene una excelente estabilidad de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir un polirotaxano refinado, que comprende la etapa de
- 5 limpiar por calor un polirotaxano de 40 a 120 °C con un medio de limpieza que disuelve la ciclodextrina pero no disuelve el polirotaxano, el polirotaxano que contiene moléculas de ciclodextrina, un polietilenglicol que esta incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de una forma ensartada y un grupo de tapado que está situado en cada extremo del polietilenglicol y previene la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol;
- 10 el polirotaxano que tiene un tamaño de partícula medio en volumen de 1 a 3000 µm y que puede obtenerse mediante:
- 15 una etapa de inclusión de mezclar un polietilenglicol y una ciclodextrina en un medio acuoso para formar una dispersión acuosa de pseudopolirotaxano que contiene el polietilenglicol que está incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada;
- 20 enfriar la solución mezclada resultante del polietilenglicol y la ciclodextrina y precipitar las partículas de pseudopolirotaxano del polietilenglicol y la ciclodextrina;
- una etapa de secado para secar la dispersión acuosa de pseudopolirotaxano para obtener un pseudopolirotaxano seco que tiene un contenido de agua del 10 % en peso o menor y a partir de entonces opcionalmente moler el pseudopolirotaxano seco para ajustar el tamaño de partícula a un valor deseado; y
- 25 una etapa de tapado para dispersar el pseudopolirotaxano seco en un medio que no disuelve el pseudopolirotaxano y que introduce un grupo de tapado en cada extremo del polietilenglicol del pseudopolirotaxano,
- 30 en el que el medio de limpieza se define como un medio de limpieza que disuelve polirotaxano si el medio produce polirotaxano sólido no observable a simple vista cuando se mezclan 0,5 g de polirotaxano con 100 g del medio de limpieza a 20 °C durante dos horas.
2. El método para producir un polirotaxano refinado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medio de limpieza pesa de 5 a 100 veces el polirotaxano.
- 35 3. El método para producir un polirotaxano refinado de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el medio de limpieza es agua.
4. El método para producir un polirotaxano refinado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el polietilenglicol tiene un peso molecular medio en peso de 1.000 a 500.000.
- 40 5. El método para producir un polirotaxano refinado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de secado se realiza secando por pulverizado la dispersión acuosa de pseudopolirotaxano dando un pseudopolirotaxano seco en polvo.