

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 756**

51 Int. Cl.:

**C08B 37/16** (2006.01)

**C08G 65/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2011 PCT/JP2011/078024**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO2012124219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11861081 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2687547**

54 Título: **Composición de polirotaxano**

30 Prioridad:

**14.03.2011 JP 2011055503**

**14.03.2011 JP 2011055504**

**31.10.2011 JP 2011239399**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.06.2017**

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;**

**ZHAO CHANGMING;**

**IWATA MINORU y**

**HAYASHI YUKI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 620 756 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

Composición de polirotaxano

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición de polirotaxano.

### Técnica anterior

10 En los últimos años se han desarrollado, "geles de anillos deslizantes" y nuevos geles diferentes a los geles físicos y a los geles químicos. Un compuesto que se usa para tales geles de anillo deslizante y que está llamando la atención es un poli- rotaxano reticulado.

15 Los policrotaxanos reticulados se producen por reticulación de poliotaxanos, en los que se introduce un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirotaxano. En el caso de que se forme un pseudopolirotaxano a partir de un polietilenglicol (también denominado en lo sucesivo en este documento, "PEG") que tenga un grupo reactivo en cada extremo y una ciclodextrina que incluya el PEG, por ejemplo, el polirotaxano reticulado resultante tiene una estructura, en la que moléculas lineales del PEG se enroscan a través de moléculas de ciclodextrina de una manera ensartada y las moléculas de ciclodextrina son amovibles a lo largo de las moléculas lineales (tiene un efecto de polea). El efecto de polea permite que el polirotaxano reticulado distribuya uniformemente la fuerza de tracción aplicada al mismo. Por lo tanto, no es probable que el polirotaxano reticulado tenga fisuras o defectos, es decir, tiene excelentes características que los polímeros reticulados convencionales no tienen.

25 Los polirotaxanos usados para la producción de un polirotaxano reticulado contienen normalmente moléculas de ciclodextrina aisladas (también denominadas en lo sucesivo en este documento, "moléculas de ciclodextrina libre"). Estas moléculas de ciclodextrina libre deterioran las características de un polirotaxano reticulado. Por lo tanto, los polirotaxanos necesitan purificarse por un procedimiento tal como reprecipitación, de manera que se eliminen las moléculas de ciclodextrina libre.

30 La literatura de patentes 1 describe un procedimiento para producir un polirotaxano que incluye mezclar un polietilenglicol carboxilado y una molécula de ciclodextrina, para obtener un pseudopolirotaxano con un polietilenglicol carboxilado incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de una manera ensartada y tapar cada extremo del pseudopolirotaxano con un grupo de terminación.

35 En el procedimiento de producción descrito en la literatura de patentes 1, el polirotaxano obtenido se purifica lavando el polirotaxano con un disolvente mixto de dimetilformamida/metanol, disolviendo el polirotaxano en dimetil sulfóxido, dejando caer la solución resultante en agua para que precipite el polirotaxano y separando las fases sólida y líquida por centrifugación, por la cual se eliminan las moléculas de ciclodextrina libre que deterioran las características de un polirotaxano reticulado.

### Lista de citas

- Literatura de patentes

45 Literatura de patentes 1: JP 2005-154675 A (publicación Kokai japonesa nº 2005-154675) SUMARIO DE LA INVENCION

- Problema técnico

50 Tal polirotaxano purificado, a partir del cual se eliminan las moléculas de ciclodextrina libre es adecuado para una materia prima de un polirotaxano reticulado, justo después de la producción. El polirotaxano, sin embargo, puede descomponerse con el tiempo durante el almacenamiento para liberar moléculas de ciclodextrina.

55 Un polirotaxano que ha liberado moléculas de ciclodextrina durante el almacenamiento, deteriora las características de un polirotaxano reticulado cuando se usa como materia prima del polirotaxano reticulado, incluso si se eliminan moléculas de ciclodextrina libre en la producción del polirotaxano. Por lo tanto, puede ser necesario purificar nuevamente el polirotaxano antes de que se use como materia prima de un polirotaxano reticulado para conseguir eficazmente las características de un polirotaxano reticulado, lo que complica el procedimiento de producción. En consecuencia, se ha deseado un polirotaxano que tenga una excelente estabilidad al almacenamiento, en el que se impida el aislamiento de moléculas de ciclodextrina.

La presente invención tiene por objeto proporcionar una composición de polirotaxano que tenga una excelente estabilidad al almacenamiento para resolver el problema anterior.

- Solución al problema

La presente invención se refiere a una composición de polirotaxano que comprende: un polirotaxano que contiene una ciclodextrina, un polietilenglicol que está incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de una manera ensartada y un grupo de terminación que se coloca en cada extremo del polietilenglicol e impide disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol; y un antioxidante polifenólico.

La presente invención se describe en detalle a continuación.

- 10 Los presentes inventores han encontrado que la adición de un antioxidante polifenólico a un polirotaxano, permite la producción de una composición de polirotaxano que tiene una excelente estabilidad al almacenamiento, en el que es menos probable que se produzca el aislamiento de moléculas de ciclodextrina durante el almacenamiento. De este modo, se ha completado la presente invención.
- 15 La composición de polirotaxano de la presente invención, incluye un polirotaxano que contiene una ciclodextrina, un polietilenglicol que está incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de una manera ensartada y un grupo de terminación que se coloca en cada extremo del polietilenglicol e impide disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol.
- 20 Un polirotaxano se obtiene normalmente mezclando una ciclodextrina y un PEG para producir un pseudopolirotaxano, que tiene el PEG incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de una manera ensartada y colocando un grupo de terminación en cada extremo del pseudopolirotaxano, para evitar disociación de las moléculas de ciclodextrina ensartadas.
- 25 El PEG en la composición de polirotaxano de la presente invención, tiene preferentemente un peso molecular medio 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 medio en peso del PEG de menos de 1.000 puede dar como resultado características deficientes de un polirotaxano reticulado. Un peso molecular medio en peso del PEG de más de 500.000 puede disminuir la estabilidad al almacenamiento del polirotaxano.
- 30 El peso molecular medio en peso en el presente documento es un valor equivalente de PEG calculado mediante la medición por cromatografía de permeación en gel (CPG). Una columna usada para la determinación de un peso molecular medio ponderado de PEG por CPG es, por ejemplo, TSKgel Super AWM-H (producto de TOSOH CORPORATION).
- 35 Preferentemente, el PEG tiene un grupo reactivo en cada extremo. Se puede introducir un grupo reactivo en cada extremo del PEG por un procedimiento convencionalmente conocido.
- 40 El grupo reactivo introducido en cada extremo del PEG puede cambiarse apropiadamente dependiendo del grupo de terminación que se use. Ejemplos del grupo reactivo incluyen, pero no se limitan particularmente a, grupos hidroxil, grupos amino, grupos carboxilo y grupos tiol. En particular, son preferentes grupos carboxilo. Ejemplos del procedimiento para introducir un grupo carboxilo en cada extremo del PEG, incluyen un procedimiento que oxida cada extremo del PEG usando TEMPO (radicales 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e hipoclorito de sodio.
- 45 Ejemplos de la ciclodextrina incluyen  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y derivados de estas ciclodextrinas. Entre éstas, es preferente, al menos, una seleccionada del grupo que consiste en  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina, y  $\gamma$ -ciclodextrina, y la  $\alpha$ -ciclodextrina es más preferente en términos de la propiedad de inclusión. Estas ciclodextrinas se pueden usar solas o en combinación.
- 50 La relación de inclusión del polirotaxano es preferentemente de 6 a 60 %, aunque depende del uso y finalidad del polirotaxano. Una relación de inclusión del polirotaxano inferior al 6 % puede no dar un efecto de polea suficiente al polirotaxano reticulado resultante. Una relación de inclusión del polirotaxano superior al 60 % puede dar como resultado una disposición demasiado densa de moléculas de ciclodextrina, que son moléculas cíclicas, de manera que la movilidad de las moléculas de ciclodextrina, disminuye. Con el fin de dar una movilidad apropiada a las
- 55 moléculas de ciclodextrina y dar un efecto de polea favorable al polirotaxano reticulado resultante, la relación de inclusión del polirotaxano es más preferentemente de 15 a 40 % y aún más preferentemente de 20 a 30 %.
- La "relación de inclusión" en el presente documento, se refiere a una relación de la cantidad de inclusión de moléculas de ciclodextrina que incluyen un PEG a la cantidad máxima de inclusión de moléculas de ciclodextrina para el PEG. La relación de inclusión es opcionalmente controlable, cambiando la relación de mezcla del PEG a la ciclodextrina o la clase de medio acuoso. La cantidad máxima de inclusión se refiere al número de moléculas de ciclodextrina, en el caso del estado de inclusión compactado, en el que una molécula de ciclodextrina incluye dos unidades repetitivas de PEG.
- 60 La relación de inclusión del polirotaxano puede medirse por  $^1\text{H}$  RMN. Específicamente, la relación de inclusión se puede calcular disolviendo un polirotaxano en DMSO- $d_6$ , sometiendo a la solución a mediciones, usando un
- 65

dispositivo de medición de RMN (producto de Varian Technologies Japan Ltd., "VARIAN Mercury-400BB") y comparando el valor integrado de ciclodextrina de 4 hasta 6 ppm y el valor integrado de ciclodextrina y PEG de 3 hasta 4 ppm.

5 Ejemplos de los antioxidantes de polifenoles en la composición de polirotaxano de la presente invención, incluyen catequina, epicatequina, galocatequina, galato de catequina, galato de epicatequina, galato de galocatequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido tánico, galotanina, elagitanina, ácido cafeico, ácido dihidrocaféico, ácido clorogénico, ácido isoclorogénico, ácido gentísico, ácido homogentísico, ácido gálico, ácido elágico, ácido rosmarínico, rutina, quercetina, quercetagina, quercetagetina, gosipetina, antocianina, leucoantocianina, proantocianidina y enocianina. Para la estabilización adicional de una estabilidad al almacenamiento a largo plazo, más preferente entre éstos es, al menos, uno seleccionado del grupo que consiste en ácido rosmarínico, ácido gálico, catequina, epicatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, y galato de epigalocatequina.

Estos antioxidantes de polifenoles pueden usarse solos o en combinación.

15 Además, el antioxidante polifenol es un compuesto natural ampliamente contenido en las plantas y por lo tanto, tiene una característica preferente que es altamente segura para los cuerpos humanos. Por lo tanto, la composición de polirotaxano de la presente invención, que contiene un antioxidante polifenólico como antioxidante, no solo tiene alta estabilidad al almacenamiento, sino que también permite que el polirotaxano reticulado resultante se use como un material que tiene excelente estabilidad de calidad y seguridad en usos tales como cosméticos y biomateriales que afectan directamente a cuerpos humanos. El antioxidante polifenol también tiene un efecto antibacteriano excelente y, por lo tanto, se espera que tenga un efecto antibacteriano sobre un producto final al que se aplica el polirotaxano reticulado.

25 La composición de polirotaxano de la presente invención, contiene el antioxidante polifenol en una cantidad de 0,001 a 5 % en peso, más preferentemente de 0,005 a 2 % en peso y todavía más preferentemente de 0,01 a 1 % en peso, sobre la base de polirotaxano. Una cantidad del antioxidante polifenol de menos de 0,001 % en peso puede no mejorar la estabilidad de almacenamiento. Una cantidad del antioxidante polifenol de más de 5 % en peso puede no lograr un mejor efecto de aumentar la cantidad, lo cual no es económico.

30 El procedimiento para preparar una composición de polirotaxano de la presente invención, no está particularmente limitado. Sin embargo, dado que un polirotaxano y un antioxidante polifenólico necesitan mezclarse uniformemente en la producción de una composición de polirotaxano sólida y seca, es preferente un procedimiento que incluye poner un polirotaxano y un antioxidante polifenólico en un disolvente, mezclarlos con agitación para preparar una mezcla que contiene el polirotaxano, el antioxidante polifenol y el disolvente y secar la mezcla, para producir una composición de polirotaxano que tiene excelente estabilidad al almacenamiento. Para producir una composición de polirotaxano que tiene incluso una mejor estabilidad al almacenamiento, es preferente un procedimiento que incluye el secado de una mezcla, en la que al menos uno de un polirotaxano y un antioxidante polifenólico se disuelve en el disolvente.

40 En la preparación de una mezcla que contiene un polirotaxano, un antioxidante polifenólico y un disolvente, si las moléculas de ciclodextrina que incluyen un PEG no están modificadas por grupos, tales como grupos modificadores, un disolvente que puede usarse para disolver al menos el polirotaxano es, por ejemplo, DMSO o una solución acuosa alcalina.

45 En la preparación de una mezcla que contiene un polirotaxano, un antioxidante polifenólico y un disolvente, si el antioxidante polifenol no se disuelve en el disolvente, mezclar estos en forma de partículas finas antes de la preparación de la mezcla, permite la producción de una composición de polirotaxano que tiene mejor estabilidad al almacenamiento. El procedimiento para transformar el antioxidante polifenol en partículas finas puede ser un procedimiento conocido, tal como, rectificación mecánica usando un molino (por ejemplo, molino de bolas y molino de clavos), o reducción del tamaño de partícula a través de cristalización.

50 En el caso de transformar el antioxidante polifenol en partículas finas, el tamaño de partícula medio en volumen del antioxidante polifenol es preferentemente de 0,01 a 100  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 0,1 a 30  $\mu\text{m}$  y aún más preferentemente de 0,1 a 10  $\mu\text{m}$ . Un tamaño de partícula medio en volumen del antioxidante polifenólico de menos de 0,01  $\mu\text{m}$ , puede no permitir que el antioxidante polifenol sea tratado fácilmente por molienda o cristalización y puede no mejorar tampoco la estabilidad al almacenamiento. Un tamaño de partícula medio en volumen del antioxidante polifenólico de más de 100  $\mu\text{m}$ , puede no permitir que el antioxidante polifenol se disperse uniformemente en la composición de polirotaxano resultante, lo que puede disminuir el efecto de mejorar la estabilidad al almacenamiento.

El tamaño de partícula medio en volumen del antioxidante polifenólico, puede medirse mediante un analizador de tamaño de partícula por difracción láser.

65 Ejemplos del procedimiento para secar la mezcla que contiene un polirotaxano, un antioxidante polifenólico y un disolvente, pueden ser un procedimiento conocido tal como secado a presión reducida y liofilización.

La temperatura de secado en el secado anterior, puede variar dependiendo de las condiciones, tales como, el secador que va a usarse. En el caso del uso de un secador de estantería de presión reducida, la temperatura de secado es preferentemente de 20 a 100 °C, más preferentemente de 40 a 90 °C y aún más preferentemente de 40 a 80 °C, en términos de supresión de generación de radicales que inducen descomposición de polirotaxanos. Una temperatura de secado inferior a 20 °C puede conducir a un secado insuficiente. Una temperatura de secado superior a 100 °C puede descomponer el polirotaxano para disminuir la relación de inclusión.

En el secado, la presión en el sistema de secado no está particularmente limitada, sino que es normalmente una presión próxima a la presión atmosférica. También es posible el secado por vacío y es preferente el secado a una presión no superior a la presión atmosférica.

-Efectos ventajosos de la invención

La presente invención permite la producción de una composición de polirotaxano que tiene excelente estabilidad al almacenamiento.

### Descripción de las realizaciones

La presente invención se describe a continuación con más detalle basándose en ejemplos que, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la presente invención. A continuación, se produjo un PEG que tenía un grupo carboxilo en cada extremo, por oxidación de un PEG de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 05/052026 A.

#### (Ejemplo 1)

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

Se cargó un recipiente de reacción de 20 L con 10 L de agua y se disolvieron 1 kg de un PEG (peso molecular: 35.000), 10 g de TEMPO (radicales 2, 2, 6, 6-tetrametil-1-piperidinilo) y 100 g de bromuro de sodio. A la solución se le añadieron 500 mL de una solución acuosa de hipoclorito de sodio disponible en el mercado (concentración de cloro eficaz: 5 % en peso) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una cantidad de 500 mL de etanol para descomponer un exceso del hipoclorito sódico para terminar la reacción. La extracción de separación líquida usando 5 L de cloruro de metileno, se realizó tres veces para extraer componentes distintos de la sal mineral. El cloruro de metileno se eliminó por destilación al vacío. De este modo, se obtuvo un PEG (1 kg) que tenía un grupo carboxilo en cada extremo.

(2) Preparación de dispersión acuosa de pseudopolirotaxano a partir de  $\alpha$ -ciclodextrina y PEG que tienen grupo carboxilo en cada extremo

El 1 kg preparado del PEG que tiene un grupo carboxilo en cada extremo, se mezcló con 35 L de agua y adicionalmente, con 4 kg de  $\alpha$ -ciclodextrina. La mezcla resultante se calentó a 70 °C para su disolución. La solución se enfrió a 4 °C con agitación, con lo que precipitó una dispersión acuosa lechosa de un pseudopolirotaxano.

(3) Secado de dispersión acuosa de pseudopolirotaxano

La dispersión preparada de un pseudopolirotaxano en una cantidad de 40 kg, se secó mediante un secador por pulverización, de manera que se produjo un producto seco en polvo en una cantidad de 4,7 kg. La temperatura de entrada del secador era de 165 °C y la temperatura de salida era de 90 °C.

(4) Protección con caperuza del pseudopolirotaxano usando adamantanamina y sistema de reacción del reactivo BOP

En un matraz de 50 L, se disolvieron 45 g de adamantanamina en 17 L de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió al matraz el pseudopolirotaxano obtenido en una cantidad de 4,7 kg y se agitó rápidamente el matraz.

Posteriormente, se añadió al matraz, una solución de 130 g de un reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio) en 8 L de DMF y se agitó rápidamente el matraz.

Además, se añadió al matraz una solución de 50 mL de diisopropiletilamina en 8 L de DMF y la mezcla obtenida se agitó durante una noche a temperatura normal.

La mezcla obtenida se filtró. El residuo resultante se mezcló con 30 kg de agua. La mezcla se calentó a 70 °C con agitación, se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura y se filtró de nuevo.

(5) Preparación de la composición de polirotaxano

El residuo obtenido se mezcló bien con una solución acuosa al 0,1 % en peso de ácido rosmarínico (extracto de romero, producto de Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, "base RM-21A") en una cantidad de 300 g (0,01 % en peso de ácido rosmarínico, sobre la base del polirotaxano) como un antioxidante polifenólico, de manera que se obtuvo una mezcla que contenía un polirotaxano, ácido rosmarínico y agua. La mezcla obtenida se secó al vacío durante 16 h a 60 °C, usando un secador al vacío, con lo que se obtuvieron 3 kg de una composición de polirotaxano. El contenido de ciclodextrina libre en la composición de polirotaxano obtenida, se midió usando un cromatógrafo líquido de alto rendimiento (producto de Waters, "Alliance 2695"), que mostró un resultado del 8 % en peso.

#### (Ejemplo 2)

Se obtuvo una cantidad de 3 kg de una composición de polirotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que en "(5) Preparación de la composición de polirotaxano", la concentración de la solución acuosa de ácido rosmarínico se fijó en 0,5 % en peso (0,05 % en peso de ácido rosmarínico, sobre la base del polirotaxano). La medición se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, que mostró que la composición de polirotaxano obtenida tenía un contenido de ciclodextrina libre de 8 % en peso.

#### (Ejemplo 3)

Se obtuvo una cantidad de 3 kg de una composición de polirotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que en "(5) Preparación de la composición de polirotaxano", se añadió una solución acuosa al 1 % en peso de ácido gálico en una cantidad de 300 g (0,1 % en peso de ácido gálico, sobre la base del polirotaxano), como un antioxidante polifenólico, en lugar de los 300 g de la solución acuosa al 0,1 % en peso de ácido rosmarínico. La medición se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, que mostró que la composición de polirotaxano obtenida, tenía un contenido de ciclodextrina libre de 8 % en peso.

#### (Ejemplo 4)

Se obtuvo una cantidad de 3 kg de una composición de polirotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que en "(5) Preparación de la composición de polirotaxano", se usó una solución acuosa al 1 % en peso de un extracto de té con un contenido de catequina de 5 % (producto de JAPAN CHLOROPHYLL Co., Ltd., "CATEKING S"), en una cantidad de 300 g (0,005 % en peso de catequina, sobre la base del polirotaxano), como un antioxidante polifenólico en lugar de los 300 g de la solución acuosa al 0,1 % en peso de ácido rosmarínico. La medición se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, que mostró que la composición de polirotaxano obtenida tenía un contenido de ciclodextrina libre de 8 % en peso.

#### (Ejemplo comparativo 1)

Se obtuvo un polirotaxano de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que la solución acuosa al 0,1 % en peso de ácido rosmarínico, no se usó en "(5) Preparación de la composición de polirotaxano". La medición se realizó de la misma manera que en el Ejemplo 1, que mostró que el polirotaxano obtenido tenía un contenido de ciclodextrina libre de 8 % en peso.

#### <Evaluación>

Las composiciones de polirotaxano obtenidas en los ejemplos y el polirotaxano obtenido en el ejemplo comparativo se almacenaron en un baño termostático a 40 °C. El contenido de ciclodextrina libre de cada uno de estos productos se midió el 30° y 120° días usando un cromatógrafo líquido de alto rendimiento (producto de Waters, "Alliance 2695"). Los resultados se muestran en la Tabla 1 junto con los valores inmediatamente después de la producción.

[Tabla 1]

	Antioxidante polifenol		Contenido de ciclodextrina libre (% en peso)		
	Tipo	Cantidad (% en peso)	Día 0	Día 30	Día 120
Ejemplo 1	Ácido rosmarínico	0,01	8	8	9
Ejemplo 2	Ácido rosmarínico	0,05	8	8	8
Ejemplo 3	Ácido gálico	0,1	8	8	9
Ejemplo 4	Catequina	0,005	8	9	9
Ejemplo comparativo 1	-	-	8	10	15

**Aplicabilidad industrial**

La presente invención puede proporcionar una composición de polirotaxano que tiene excelente estabilidad al almacenamiento.

5

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición de polirotaxano sólida que comprende:

5 un polirotaxano que contiene una ciclodextrina, un polietilenglicol que está incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de una manera ensartada y un grupo de terminación que está situado en cada extremo del polietilenglicol e impide que las moléculas de ciclodextrina se disocien del polietilenglicol; y  
10 un antioxidante polifenólico en una cantidad del 0,001 a 5 % en peso, sobre la base de polirotaxano, en donde el antioxidante polifenol es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido rosmarínico, ácido gálico y catequina.

2. La composición de polirotaxano sólida de acuerdo con la reivindicación 1,

15 en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular de 1.000 a 500.000.

3. La composición de polirotaxano sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2,

20 en la que la ciclodextrina es al menos una seleccionada del grupo que consiste en  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina.

4. La composición de polirotaxano sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, o 3,

que contiene el polirotaxano en una relación de inclusión del 6 al 60 %.