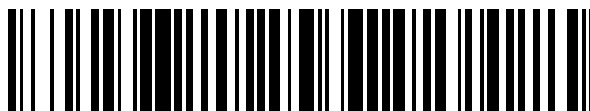


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 975**

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/JP2011/078026**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12124220**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011 E 11860938 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2687545**

54 Título: **Composición de polirrotaxano hidrófilo modificado**

30 Prioridad:

**14.03.2011 JP 2011055503**

**14.03.2011 JP 2011055504**

**31.10.2011 JP 2011239400**

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

**05.07.2017**

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 2 621 975 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 polirrotaxano hidrófilo modificado

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado.

**Técnica anterior**

10

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

15

Los polirrotaxanos reticulados se obtienen mediante reticulación de polirrotaxanos en los que se introduce un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano. En el caso en el que se forme un pseudopolirrotaxano a partir de un polietilenglicol (denominado también en lo sucesivo en el presente documento "PEG"), que tiene un grupo reactivo en cada extremo y una ciclodextrina que incluye el PEG, por ejemplo, el polirrotaxano reticulado resultante tiene una estructura en la que las moléculas del PEG están enhebradas mediante moléculas de ciclodextrina de forma ensartada y las moléculas de ciclodextrina se pueden mover a lo largo de las moléculas lineales (tiene un efecto polea). El efecto polea permite también que el polirrotaxano reticulado distribuya uniformemente la fuerza de tracción aplicada al mismo. El polirrotaxano reticulado, por tanto, tiene pocas probabilidades de presentar grietas o defectos, es decir, tiene unas características excelentes que los polímeros reticulados convencionales no tienen.

25

Los polirrotaxanos usados para la producción de un polirrotaxano reticulado contienen normalmente moléculas de ciclodextrina aisladas (denominadas también en lo sucesivo en el presente documento "moléculas de ciclodextrina libres"). Estas moléculas de ciclodextrina libres deterioran las características de un polirrotaxano reticulado. Por tanto, los polirrotaxanos se han de purificar mediante un método tal como la reprecipitación de modo que se eliminen las moléculas de ciclodextrina libres.

30

La literatura de patente 1 describe un método para producir un polirrotaxano hidrófilo modificado que incluye mezclar un polietilenglicol carboxilado y moléculas de ciclodextrina para obtener un pseudopolirrotaxano con un polietilenglicol carboxilado incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada, proteger cada extremo del pseudopolirrotaxano con un grupo de terminación, y modificar todos o parte de los grupos hidroxilo sobre la ciclodextrina con grupos de modificación hidrófilos.

35

En el método de producción descrito en la literatura de patente 1, la solución acuosa del polirrotaxano hidrófilo modificado obtenido se purifica mediante diálisis usando un tubo de diálisis, en la que se eliminan las moléculas de ciclodextrina libres con todos o parte de los grupos hidroxilo modificados con grupos de modificación hidrófilos (denominados también en lo sucesivo en el presente documento "moléculas de ciclodextrina modificadas") que deterioran las características de un polirrotaxano reticulado.

40

**Listado de citas**

45

- Literatura de patente

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

**50 Sumario de la invención**

- Problema técnico

55

Tal polirrotaxano hidrófilo modificado a partir del cual se han eliminado las moléculas de ciclodextrina modificadas es adecuado como materia prima de un polirrotaxano reticulado justo después de la producción. El polirrotaxano hidrófilo modificado, no obstante, se puede descomponer con el tiempo durante el almacenamiento para liberar moléculas de ciclodextrina modificadas.

60

Un polirrotaxano hidrófilo modificado que ha liberado moléculas de ciclodextrina modificadas durante el almacenamiento deteriora las características de un polirrotaxano reticulado cuando se usa como materia prima del polirrotaxano reticulado, incluso aunque se hayan eliminado moléculas de ciclodextrina modificadas en la producción del polirrotaxano hidrófilo modificado. El polirrotaxano hidrófilo modificado, por tanto, puede necesitar de nuevo una purificación antes de ser usado como materia prima de un polirrotaxano reticulado para conseguir de modo eficaz las características de un polirrotaxano reticulado, lo que complica el proceso de producción. De acuerdo con esto, se ha deseado un polirrotaxano hidrófilo modificado que tenga una excelente estabilidad de almacenamiento en el que se evite el aislamiento de moléculas de ciclodextrina modificadas.

65

La presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado que tiene una excelente estabilidad de almacenamiento para resolver el problema anterior.

- Solución al problema

5 La presente invención se refiere a una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado que comprende: un polirrotaxano hidrófilo modificado producido mediante modificación, con grupos de modificación hidrófilos, de todos o parte de los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano que contiene la ciclodextrina, un polietilenglicol que está incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada, y un grupo de terminación que se coloca en cada extremo del polietilenglicol y evita la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol; y un antioxidante de polifenol.

La presente invención se describe con detalle a continuación.

15 Los presentes inventores han descubierto que añadiendo un antioxidante de polifenol a una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado permite la producción de una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado que tiene una excelente estabilidad de almacenamiento en la que el aislamiento de las moléculas de ciclodextrina modificadas es menos probable que ocurra durante el almacenamiento. Así, se ha completado la presente invención.

20 La composición de polirrotaxano hidrófilo modificado de la presente invención incluye un polirrotaxano hidrófilo modificado producido mediante modificación, con grupos de modificación hidrófilos, de todos o parte de los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano que contiene la ciclodextrina, un polietilenglicol que está incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada, y un grupo de terminación que se coloca en cada extremo del polietilenglicol y evita la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol.

25 Un polirrotaxano hidrófilo modificado se puede obtener normalmente mezclando una ciclodextrina y un PEG para producir un pseudopolirrotaxano que tiene el PEG incluido en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina de forma ensartada, y colocando un grupo de terminación en cada extremo de un pseudopolirrotaxano para evitar la disociación de las moléculas de ciclodextrina ensartadas, y modificando todos o parte de los grupos hidroxilo sobre la ciclodextrina con grupos de modificación hidrófilos.

30 El PEG en la composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado de la presente invención tiene preferentemente un peso molecular promedio en peso de 1000 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 inferior a 1000 puede dar como resultado unas malas características del polirrotaxano reticulado resultante. Un peso molecular promedio en peso del PEG superior a 500 000 puede dar una estabilidad de almacenamiento reducida para un polirrotaxano hidrófilo modificado.

40 El peso molecular promedio en peso en el presente documento es un valor equivalente de PEG calculado mediante medición por cromatografía de exclusión molecular (GPC). Una columna usada para la determinación del peso molecular promedio en peso equivalente de PEG mediante GPC es, por ejemplo, TSKgel SuperAWM-H (producto de TOSOH CORPORATION).

45 El PEG tiene preferentemente un grupo reactivo en cada extremo. El grupo reactivo se puede introducir en cada extremo del PEG mediante un método convencionalmente conocido.

50 El grupo reactivo introducido en cada extremo del PEG se puede modificar apropiadamente dependiendo del grupo de terminación que se va a usar. Ejemplos del grupo reactivo incluyen, si bien no están particularmente limitados a los mismos, grupos hidroxilo, grupos amino, grupos carboxilo, y grupos tiol. En particular, son preferentes los grupos carboxilo. Ejemplos del método de introducción de un grupo carboxilo en cada extremo del PEG incluyen un método de oxidación de cada extremo usando TEMPO (radicales de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi) e hipoclorito sódico.

55 Ejemplos de la ciclodextrina incluyen  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, y derivados de estas ciclodextrinas. Entre ellas, es preferente al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina, y es más preferente la  $\alpha$ -ciclodextrina en términos de propiedades de inclusión. Estas ciclodextrinas se pueden usar solas o en combinación.

60 Los grupos de modificación hidrófilos no están limitados en particular. Aunque, específicamente, los grupos de modificación hidrófilos son preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en grupos carboxilo, grupos sulfónico, grupos ésteres del ácido sulfúrico, grupos ésteres del ácido fosfórico, grupos amino, bases de amonio cuaternarias, y grupos hidroxialquilo y, más preferentemente, grupos hidroxialquilo resultantes de una reacción con un compuesto tal como óxido de propileno, en vista de la diversidad de la reacción en la síntesis de un polirrotaxano reticulado.

65 La relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado es preferentemente de un 6 % a un 60 %, si bien

depende del uso y el fin del polirrotaxano. Una relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado inferior al 6 % puede no proporcionar un efecto polea suficiente al polirrotaxano reticulado resultante. Una relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado superior al 60 % puede dar como resultado una disposición demasiado densa de moléculas de ciclodextrina, que son moléculas cíclicas, de modo que la movilidad de las moléculas de ciclodextrina disminuye. A fin de proporcionar la movilidad apropiada a las moléculas de ciclodextrina y proporcionar un efecto polea favorable al polirrotaxano reticulado resultante, la relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado es más preferentemente de un 15 % a un 40 % y, aún más preferentemente, de un 20 % a un 30 %.

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 con respecto a la cantidad de inclusión máxima de moléculas de ciclodextrina para el PEG. La relación de inclusión se puede controlar opcionalmente modificando la relación de mezcla del PEG con respecto a la ciclodextrina o el tipo de medio acuoso. La cantidad de inclusión máxima se refiere al número de moléculas de ciclodextrina en el caso del estado densamente empaquetado en el que una molécula de ciclodextrina incluye dos unidades de repetición del PEG.

La relación de inclusión del polirrotaxano hidrófilo modificado se puede medir mediante RMN <sup>1</sup>H. Específicamente, la relación de inclusión se puede calcular disolviendo el polirrotaxano en DMSO-d<sub>6</sub>, sometiendo la solución a medición usando un dispositivo de medición de RMN (producto de Varian Technologies Japan Ltd., "VARIAN Mercury-400BB"), y comparando el valor integrado de la ciclodextrina a un desplazamiento de 4 ppm a 6 ppm y el valor integrado de la ciclodextrina y el PEG a un desplazamiento de 3 ppm a 4 ppm. Puesto que un polirrotaxano hidrófilo modificado se obtiene mediante modificación, del grupo o grupos hidroxilo sobre la ciclodextrina del polirrotaxano con un grupo o grupos de modificación hidrófilos, la relación de inclusión del mismo es la misma que la relación de inclusión del polirrotaxano.

Ejemplos de antioxidantes de polifenol en la composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado de la presente invención incluyen catequina, epicatequina, galocatequina, galato de catequina, galato de epicatequina, galato de galocatequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido tánico, galotanino, elagitanino, ácido cafeico, ácido dihidrocafeico, ácido clorogénico, ácido isoclorogénico, ácido gentísico, ácido homogentísico, ácido gálico, ácido elálgico, ácido rosmarínico, rutina, quercetina, quercetagina, quercetagetina, gosipetina, antocianina, leucoantocianina, proantocianidina y enocianina. Para una estabilización adicional de una estabilidad de almacenamiento a largo plazo, los más preferentes entre estos es uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido rosmarínico, ácido gálico, catequina, epicatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, y galato de epigalocatequina.

Estos antioxidantes de polifenol se pueden usar solos o en combinación.

Asimismo, el antioxidante de polifenol es un compuesto natural contenido extensamente en las plantas y, por tanto, tiene una característica preferente que es altamente segura en el cuerpo humano. Por tanto, la composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado de la presente invención, que contiene un antioxidante de polifenol como antioxidante, no solo tiene una alta estabilidad de almacenamiento, sino que también permite que el polirrotaxano reticulado resultante que se va a usar como material tenga unas excelentes cualidades de seguridad y estabilidad en usos tales como cosméticos y biomateriales que afectan directamente al cuerpo humano. Los antioxidantes de polifenol tienen también un excelente efecto antibacteriano y, por tanto, se espera que tengan un efecto antibacteriano en un producto final al que se aplica el polirrotaxano reticulado.

La composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado de la presente invención contiene el antioxidante de polifenol en una cantidad de un 0,001 % a un 5 % en peso, más preferentemente de un 0,005 % a un 2 % en peso y, aún más preferentemente, de un 0,01 % a un 1 % en peso, basado en el polirrotaxano hidrófilo modificado. Una cantidad de antioxidante de polifenol inferior a un 0,001 % en peso puede no mejorar la estabilidad de almacenamiento. Una cantidad de antioxidante de polifenol superior a un 5 % en peso puede no conseguir ningún efecto mejor respecto al aumento de la cantidad, lo cual no es económico.

El método para preparar una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado de la presente invención no está limitado en particular. Sin embargo, puesto que un polirrotaxano hidrófilo modificado y un antioxidante de polifenol se han de mezclar uniformemente en la producción de una composición sólida de un polirrotaxano hidrófilo modificado, seca, es preferente un método que incluya poner un polirrotaxano hidrófilo modificado y un antioxidante de polifenol en un disolvente, mezclarlos con agitación para preparar una mezcla que contenga el polirrotaxano hidrófilo modificado, el antioxidante de polifenol, y el disolvente, y secar la mezcla para producir una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado con excelente estabilidad de almacenamiento. Para la producción de una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado con una estabilidad de almacenamiento aún mejor, es más preferente un método que incluya secar una mezcla que contiene un disolvente en el que al menos uno de un polirrotaxano hidrófilo modificado y un antioxidante de polifenol está disuelto en el disolvente.

En la preparación de una mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol y un disolvente, el disolvente para disolver al menos el polirrotaxano hidrófilo modificado puede ser, por ejemplo, un alcohol tal como alcohol isopropílico, alcohol butílico, o etilenglicol, un éster de éter tal como acetato de Cellosolve,

acetato de butil Cellosolve, o dietilenglicol monoetil éter, un éter de glicol tal como etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monobutil éter, o propilenglicol monometil éter, o agua.

5 En la preparación de una mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol y un disolvente, si el antioxidante de polifenol no se disuelve en el disolvente, la mezcla de estos en forma de partículas finas antes de la preparación de la mezcla permite la producción de una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado con mejor estabilidad de almacenamiento. El método para preparar el antioxidante de polifenol en partículas finas puede ser un método conocido tal como molienda mecánica usando un triturador (por ejemplo, un molino de bolas, un molino de púas) o reducción del tamaño de partícula mediante cristalización.

10 En el caso de preparar el antioxidante de polifenol en partículas finas, el tamaño de partícula promedio en volumen del antioxidante de polifenol es preferentemente de 0,01  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ , más preferentemente de 0,1  $\mu\text{m}$  a 30  $\mu\text{m}$  y, aún más preferentemente, de 0,1  $\mu\text{m}$  a 10  $\mu\text{m}$ . Un tamaño de partícula promedio en volumen del antioxidante de polifenol inferior a 0,01  $\mu\text{m}$  puede no permitir que el antioxidante de polifenol se pueda tratar fácilmente mediante molienda o cristalización, y también puede no mejorar adicionalmente la estabilidad de almacenamiento. Un tamaño de partícula promedio en volumen del antioxidante de polifenol superior a 100  $\mu\text{m}$  puede no permitir que el antioxidante de polifenol se disperse uniformemente en la composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado resultante, lo que puede disminuir el efecto de mejora de la estabilidad de almacenamiento.

15 El tamaño de partícula promedio en volumen del antioxidante de polifenol se puede medir mediante un analizador del tamaño de partícula por difracción láser.

20 Los presentes inventores han descubierto que la descomposición con el tiempo de la composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenida durante el almacenamiento se puede suprimir de forma más eficaz mediante un método de pulverización de la mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente en una corriente de gas calentada para el secado, o mediante un método de formación de la mezcla en un estado de película fina para el secado.

25 Estos métodos de secado requieren un tiempo de exposición corto al calor y no aumentan excesivamente la temperatura del producto durante el secado y, por tanto, suprimen la generación de radicales que induce la descomposición del polirrotaxano hidrófilo modificado durante el secado. Por tanto, el antioxidante de polifenol añadido no se consume durante el secado, y se puede obtener una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado con mejor estabilidad de almacenamiento.

30 En el caso de secado por pulverización, la mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente, el método de pulverización de la mezcla puede ser, por ejemplo, un método de boquilla usando una boquilla tal como una boquilla de presión, una boquilla de dos fluidos, una boquilla de cuatro fluidos, una boquilla ultrasónica, o un método de disco rotatorio.

35 El método de boquilla es adecuado para el caso en el que la mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente, tiene una baja viscosidad. Ejemplos del secador por pulverización que se puede usar para el método de boquilla incluyen un secador por pulverización de atomizador de boquilla. El método empleado en dichos secadores por pulverización de atomizador de boquilla se clasifica en términos generales en contra-pulverización de la pulverización de la mezcla contra la dirección de soplado del gas caliente, y pulverización en paralelo de la pulverización de la mezcla en la misma dirección que la dirección de soplado del gas caliente. La contra-pulverización conduce a un tiempo de residencia prolongado de la mezcla pulverizada, mientras que la pulverización en paralelo conduce a un tiempo de residencia corto de la mezcla pulverizada.

40 El método del disco rotatorio es adecuado para el caso en el que la mezcla tiene una alta viscosidad.

Ejemplos del secador por pulverización usado para el método del disco rotatorio incluyen un secador por pulverización de atomizador rotatorio.

45 En el secado de la mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente, la corriente de gas puede incluir un gas tal como aire o nitrógeno.

50 En el secado, la temperatura de entrada del secador por pulverización es preferentemente de 70 °C a 200 °C, y la temperatura de salida es preferentemente de 50 °C a 110 °C.

55 Una temperatura de entrada del secador por pulverización inferior a 70 °C puede llevar a un secado insuficiente. Una temperatura de entrada del secador por pulverización superior a 200 °C puede descomponer el polirrotaxano hidrófilo modificado durante el secado reduciendo la relación de inclusión. En este caso, incluso si se obtiene un polirrotaxano hidrófilo modificado sin descomponer, este puede descomponerse con el tiempo durante el almacenamiento, liberando finalmente las moléculas de ciclodextrina modificadas. La temperatura de entrada del secador por pulverización es más preferentemente de 70 °C a 180 °C y, aún más preferentemente, de 70 °C a

170 °C.

Una temperatura de salida del secador por pulverización inferior a 50 °C puede llevar a un secado insuficiente. Una temperatura de salida del secador por pulverización superior a 110 °C puede descomponer el polirrotaxano hidrófilo modificado reduciendo la relación de inclusión. En este caso, incluso si se obtiene un polirrotaxano hidrófilo modificado sin descomponer, este puede descomponerse con el tiempo durante el almacenamiento, liberando finalmente las moléculas de ciclodextrina modificadas. La temperatura de salida del secador por pulverización es más preferentemente de 60 °C a 100 °C y, aún más preferentemente, de 70 °C a 100 °C.

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

La temperatura de entrada se puede calcular de forma conveniente mediante la siguiente fórmula.

$$\begin{aligned} \text{Temperatura de entrada} = & (\text{temperatura del gas caliente de} \\ & \text{mayor temperatura} \times (\text{caudal del gas caliente de mayor} \\ & \text{temperatura/caudal total de los gases calientes)}) + \\ & (\text{temperatura del gas caliente de menor temperatura} \times (\text{caudal} \\ & \text{del gas caliente de menor temperatura/caudal total de los} \\ & \text{gases calientes)}) \end{aligned}$$

Durante la pulverización de la mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente procedente del secador por pulverización, la mezcla se pulveriza preferentemente en un primer gas caliente de mayor temperatura y las partículas de composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado resultantes prácticamente secadas se ponen en contacto después con un segundo gas caliente de menor temperatura para un secado adicional.

La Fig. 1 ilustra un ejemplo en el que se soplan al menos dos gases calientes a diferentes temperaturas procedentes de la entrada del secador por pulverización. La Fig. 1(a) es una vista superior esquemática de la entrada del secador por pulverización. La Fig. 1(b) es una vista lateral esquemática de la entrada del secador por pulverización. Tal como se ilustra en la Fig. 1, una entrada 10 del secador por pulverización es cilíndrica y tiene una boquilla de pulverización 1 dispuesta en el centro del círculo en la parte superior del cilindro. Una mezcla 6 que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente se pulveriza en un patrón cónico procedente de la boquilla de pulverización 1. En ese momento, para el secado, se sopla un gas caliente de mayor temperatura procedente de la porción central (una porción de soplado 3 del gas caliente de mayor temperatura) de la entrada del cilindro en una dirección de soplado 5 del gas caliente de mayor temperatura, y se sopla un gas caliente de menor temperatura procedente de la porción periférica (una porción de soplado 2 del gas caliente de menor temperatura) en una dirección de soplado 4 del gas caliente de menor temperatura.

La presión en el sistema de secado no está limitada en particular, aunque normalmente es una presión próxima a la presión atmosférica. El secado al vacío también es posible, y es preferente el secado a una presión no superior a la presión atmosférica.

El tiempo de residencia de la mezcla pulverizada que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente normalmente es de varios segundos a varios minutos, y para la supresión del aislamiento de las moléculas de ciclodextrina modificadas, es preferentemente de tres minutos o menos y, más preferentemente, de dos minutos o menos. Un tiempo de residencia demasiado corto de la mezcla pulverizada que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente da como resultado un secado insuficiente.

El diámetro de las gotas de la mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente que se va a pulverizar es preferentemente de 1 µm a 2000 µm y, más preferentemente, de 5 µm a 500 µm. Un diámetro de las gotas inferior a 1 µm puede provocar que las gotas sean arrastradas en el soplado junto con el gas, reduciendo el rendimiento de secado. Un diámetro de las gotas superior a 2000 µm puede llevar a un área superficial total pequeña de todas las gotas, reduciendo la velocidad de secado.

En el caso del secado de la mezcla que contiene un polirrotaxano hidrófilo modificado, un antioxidante de polifenol, y un disolvente en un estado de película fina, el método para preparar la mezcla en un estado de película fina puede ser, por ejemplo, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por rotación o recubrimiento por inmersión.

Cuando la mezcla se prepara en un estado de película fina, el espesor de la mezcla en un estado de película fina es preferentemente de 0,1 mm a 2 mm, más preferentemente de 0,1 mm a 1 mm y, aún más preferentemente, de

0,1 mm a 0,5 mm. Un espesor de la mezcla en un estado de película fina inferior a 0,1 mm puede reducir el rendimiento por hora, lo cual no es económico. Un espesor de la mezcla en un estado de película fina superior a 2 mm puede dar lugar a un secado insuficiente.

5 El método para controlar el espesor de la mezcla en un estado de película fina depende de factores tales como el tipo de secador que se va a usar. En el caso del secador de tambor que se menciona más adelante, por ejemplo, el espesor se puede controlar adecuadamente cambiando condiciones tales como el intervalo del tambor, la velocidad de rotación del tambor, y la velocidad de alimentación de la mezcla.

10 Ejemplos del secador usado para secar la mezcla en un estado de película fina incluyen secadores de tambor y secadores de película fina centrífugos. En particular, es preferente un secador de tambor debido a que la estructura del dispositivo es comparativamente sencilla y fácil de mantener.

15 En el caso de un secador de tambor, por ejemplo, la mezcla se aplica a la superficie de un tambor calentado hasta un estado de película fina, y después se evapora inmediatamente hasta sequedad. El producto seco se raspa continuamente con una cuchilla montada de forma fija mientras el tambor realiza una rotación, de forma que se obtiene una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado.

20 La temperatura de secado en el secado de la mezcla en un estado de película fina es preferentemente de 70 °C a 200 °C, más preferentemente de 90 °C a 180 °C y, aún más preferentemente, de 100 °C a 170 °C. Una temperatura de secado inferior a 70 °C puede llevar a un secado insuficiente. Una temperatura de secado superior a 200 °C puede descomponer el polirrotaxano hidrófilo modificado reduciendo la relación de inclusión.

25 La presión en el sistema secador en el secado de la mezcla en un estado de película fina no está limitada en particular, pero normalmente es una presión próxima a la presión atmosférica. El secado al vacío también es posible, y es preferente el secado a una presión no superior a la presión atmosférica.

30 El tiempo de secado de la mezcla en un estado de película fina normalmente es de varios segundos a varios minutos. Para la supresión del aislamiento de las moléculas de ciclodextrina modificadas, es preferentemente de diez minutos o menos, más preferentemente de cinco minutos o menos y, aún más preferentemente, de dos minutos o menos. Un tiempo de secado demasiado corto de la mezcla en un estado de película fina lleva a un secado insuficiente.

35 - Efectos ventajosos de la invención

La presente invención puede proporcionar una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado con una excelente estabilidad de almacenamiento.

#### Breve descripción de las figuras

40 La Fig. 1(a) es una vista superior esquemática de la entrada del secador por pulverización, y la Fig. 1(b) es una vista lateral esquemática de la entrada del secador por pulverización, ambos en el caso, por ejemplo, del soplado de dos gases calientes a diferentes temperaturas procedentes de la entrada del secador por pulverización en el secado de la presente invención.

#### Descripción de las realizaciones

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

(Ejemplo 1)

55 (1) Preparación de PEG con un grupo carboxilo en cada extremo mediante oxidación del PEG con TEMPO.

60 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 sódico. A la solución se añadieron 500 ml de una solución acuosa disponible en el mercado de hipoclorito sódico (concentración eficaz de cloro: 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 el exceso de hipoclorito sódico a fin de detener la reacción. La extracción para la separación de líquidos usando 5 l de cloruro de metileno se efectuó tres veces para extraer los componentes distintos a la sal mineral. El cloruro de metileno se eliminó mediante destilación al vacío. Se obtuvo de este modo 1 kg de un PEG con un grupo carboxilo en cada extremo.

65 (2) Preparación de una dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano a partir de  $\alpha$ -ciclodextrina y PEG con un grupo

carboxilo en cada extremo.

Se mezcló 1 kg del PEG con un grupo carboxilo en cada extremo preparado con 35 l de agua, y después con 4 kg de  $\alpha$ -ciclodextrina. La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C para su disolución. La solución se enfrió hasta 4 °C con agitación, de modo que precipitó una dispersión lechosa de pseudopolirrotaxano.

(3) Secado de la dispersión acuosa de pseudopolirrotaxano

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

(4) Preparación del polirrotaxano

En un matraz de 50 l, se disolvieron 45 g de adamantanamina en 17 l de dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron al matraz los 4,7 kg del pseudopolirrotaxano obtenido, y el matraz se agitó bien inmediatamente.

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

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

La mezcla obtenida se filtró. El residuo resultante se mezcló con 30 kg de agua. La mezcla se calentó hasta 70 °C con agitación, se agitó durante 60 minutos a la misma temperatura, y se filtró de nuevo. El residuo obtenido se secó al vacío durante 16 horas a 60 °C usando un secador de vacío, de modo que se obtuvieron 3 kg de un polirrotaxano.

(5) Hidroxipropilación de los grupos hidroxilo sobre la ciclodextrina

En un recipiente de reacción de 50 l se disolvieron 18 l de agua, 1 kg de hidróxido sódico, y 3 kg del polirrotaxano obtenido. Se añadió una cantidad de 6 kg de óxido de propileno, y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se neutralizó con 1 mol/l de una solución acuosa de HCl, se purificó y se concentró, y se obtuvo de este modo 60 kg de una solución acuosa de un polirrotaxano hidrófilo modificado con una concentración de sólidos del 5 %.

(6) Preparación de la mezcla

A la solución acuosa obtenida de un polirrotaxano hidrófilo modificado se añadió ácido rosmarínico (extracto de romero, producto de Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, "RM-21A base") en una cantidad de 0,3 g (0,01 % en peso, basado en el polirrotaxano hidrófilo modificado) como antioxidante de polifenol, de modo que se obtuvo una mezcla que contenía un polirrotaxano hidrófilo modificado, ácido rosmarínico, y agua.

(7) Secado de la mezcla

Se sopló un gas a 170 °C procedente de la entrada de un secador por pulverización de atomizador de boquilla (producto de OHKAWARA KAKOHI Co., Ltd.), de modo que se secaron por pulverización 60 kg de la mezcla obtenida en "(6) Preparación de la mezcla" a una temperatura de entrada de 170 °C y una temperatura de salida de 100 °C. Se obtuvieron así 3 kg de una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado. La composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenida se sometió a una medición usando un cromatógrafo de líquidos de alto rendimiento (producto de Waters, "Alliance 2695"), y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

(Ejemplo 2)

Se obtuvo una cantidad de 3 kg de una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 1, a excepción de que la cantidad de ácido rosmarínico (extracto de romero, producto de Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, "RM-21A base") añadido en "(6) Preparación de la mezcla", se modificó a 1,5 g (0,05 % en peso, basado en el polirrotaxano hidrófilo modificado). La composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenida se sometió a una medición como en el Ejemplo 1, y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

(Ejemplo 3)

Se obtuvo una cantidad de 3 kg de una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 1, a excepción de que en "(6) Preparación de la mezcla", se añadió ácido gálico en una cantidad de 3 g (0,1 % en peso, basado en el polirrotaxano hidrófilo modificado) como antioxidante de polifenol en lugar de 0,3 g de



ácido rosmarínico. La composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenida se sometió a una medición como en el Ejemplo 1, y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

(Ejemplo 4)

5 Se obtuvo una cantidad de 3 kg de una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 1, a excepción de que en "(6) Preparación de la mezcla", se usó un extracto de té con un contenido de catequina del 5 % (producto de JAPAN CHLOROPHYLL Co., Ltd. , "CATEKING S") en una cantidad de 60 g (0,1 % en peso, basado en el polirrotaxano hidrófilo modificado) como antioxidante de polifenol en lugar de 0,3 g de ácido rosmarínico. La composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenida se sometió a una medición como en el Ejemplo 1, y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

(Ejemplo 5)

15 Se obtuvo una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 1, a excepción de que en "(7) Secado de la mezcla", se soplaron un gas caliente a 190 °C y un gas caliente a 120 °C procedentes de la entrada del secador por pulverización de atomizador de boquilla del mismo modo que en la Fig. 1, con una temperatura de entrada de 170 °C y una temperatura de salida de 100 °C. La composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenida se sometió a una medición como en el Ejemplo 1, y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

(Ejemplo 6)

25 Se obtuvo una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 1, a excepción de que en "(7) Secado de la mezcla", el secado se efectuó usando un secador de tambor de tipo doble tambor (producto de KATSURAGI INDUSTRY CO., LTD., "D-0303 type") con una temperatura de la superficie del tambor de 120 °C y un número de rotaciones del tambor de 1 r.p.m. (tiempo de secado: 40 segundos) en lugar de un secador por pulverización de atomizador de boquilla. El espesor de la película de la mezcla adherida al tambor en el secado era de 0,5 mm. La composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenida se sometió a una medición como en el Ejemplo 1, y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

(Ejemplo Comparativo 1)

35 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 1, a excepción de que no se usó ácido rosmarínico en "(6) Preparación de la mezcla". Se efectuó la medición del mismo modo que en el Ejemplo 1, que mostró que el polirrotaxano hidrófilo modificado obtenido tenía un contenido de ciclodextrina del 0,1 % en peso.

(Ejemplo Comparativo 2)

40 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 5, a excepción de que no se usó ácido rosmarínico en "(6) Preparación de la mezcla". El polirrotaxano hidrófilo modificado obtenido se sometió a una medición como en el Ejemplo 1, y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

(Ejemplo Comparativo 3)

45 Se obtuvo un polirrotaxano hidrófilo modificado del mismo modo que en el Ejemplo 6, a excepción de que no se usó ácido rosmarínico en "(6) Preparación de la mezcla". El polirrotaxano hidrófilo modificado obtenido se sometió a una medición como en el Ejemplo 1, y no se detectaron moléculas de ciclodextrina modificadas.

50 <Evaluación>

Las composiciones de un polirrotaxano hidrófilo modificado obtenidas en los ejemplos y los polirrotaxanos hidrófilos modificados obtenidos en los ejemplos comparativos se almacenaron en un baño termostático a 40 °C. Se midió el contenido de ciclodextrina modificada de cada uno de estos productos a los 30 y 120 días usando un cromatógrafo 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 de polifenol		Método de secado		Contenido de ciclodextrina modificada (% en peso)		
	Tipo	Cantidad (% en peso)	Proceso de secado	Temperatura (°C)	Día 0	Día 30	Día 120

Ejemplo 1	Ácido rosmarínico	0,01	Pulverización (1 gas caliente)	Entrada/salida = 170/100	No detectado	No detectado	1
Ejemplo 2	Ácido rosmarínico	0,05	Pulverización (1 gas caliente)	Entrada/Salida = 170/100	No detectado	No detectado	No detectado
Ejemplo 3	Ácido gálico	0,1	Pulverización (1 gas caliente)	Entrada/salida = 170/100	No detectado	No detectado	0,1
Ejemplo 4	Catequina	0,1	Pulverización (1 gas caliente)	Entrada/salida = 170/100	No detectado	No detectado	0,1
Ejemplo 5	Ácido rosmarínico	0,01	Pulverización (2 gases calientes)	Entrada/salida = 170/100	No detectado	No detectado	No detectado
Ejemplo 6	Ácido rosmarínico	0,01	Película fina	120	No detectado	0,4	0,8
Ejemplo Comparativo 1	-	-	Pulverización (1 gas caliente)	Entrada/salida = 170/100	0,1	3	9
Ejemplo Comparativo 2	-	-	Pulverización (2 gases calientes)	Entrada/salida = 170/100	No detectado	2	4
Ejemplo Comparativo 3	-	-	Película fina	120	No detectado	2	5

**Aplicabilidad industrial**

5 La presente invención puede proporcionar una composición de un polirrotaxano hidrófilo modificado con un excelente almacenamiento.

**Lista de símbolos de referencia**

- 1 Boquilla de pulverización para la solución del polirrotaxano hidrófilo modificado
- 10 2 Porción de soplado del gas caliente de menor temperatura
- 3 Porción de soplado del gas caliente de mayor temperatura
- 4 Dirección de soplado del gas caliente de menor temperatura
- 5 Dirección de soplado del gas caliente de mayor temperatura
- 6 Mezcla que contiene una solución de un polirrotaxano hidrófilo modificado
- 15 10 Entrada del secador por pulverización

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición sólida de polirrotaxano hidrófilo modificado que comprende:

- 5 un polirrotaxano hidrófilo modificado producido mediante modificación, con grupos de modificación hidrófilos, de todos o parte de los grupos hidroxilo sobre una ciclodextrina de un polirrotaxano que contiene la ciclodextrina, un polietilenglicol que está incluido de forma ensartada en las cavidades de las moléculas de ciclodextrina y un grupo de terminación que está colocado en cada extremo del polietilenglicol y evita la disociación de las moléculas de ciclodextrina del polietilenglicol; y
- 10 un antioxidante de polifenol en una cantidad de un 0,001 % a un 5 % en peso basado en el polirrotaxano,

en la que el antioxidante de polifenol es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido rosmarínico, ácido gálico y catequina.

- 15 2. La composición sólida de polirrotaxano hidrófilo modificado de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular de 1000 a 500 000.

3. La composición de polirrotaxano hidrófilo modificado sólida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la ciclodextrina es al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina.
- 20

4. La composición sólida de polirrotaxano hidrófilo modificado de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3, que contiene el polirrotaxano en una relación de inclusión de un 6 % a un 60 %.

- 25 5. La composición sólida de polirrotaxano hidrófilo modificado de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en la que los grupos de modificación hidrófilos son al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en grupos carboxilo, grupos sulfónico, grupos ésteres del ácido sulfúrico, grupos ésteres del ácido fosfórico, grupos amino, bases de amonio cuaternarias y grupos hidroxialquilo.

30

FIG. 1

