

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 9 月 20 日(20.09.2012)



(10) 国際公開番号

WO 2012/124218 A1

- (51) 国際特許分類:
C08B 37/16 (2006.01) C08J 3/12 (2006.01)
C08G 65/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/078020
- (22) 国際出願日: 2011 年 12 月 5 日(05.12.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-055504 2011 年 3 月 14 日(14.03.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 住友精化株式会社(SUMITOMO SEIKA CHEMICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6750145 兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1 Hyogo (JP). アドバンススト・ソフトマテリアルズ株式会社(ADVANCED SOFT-MATERIALS INC.) [JP/JP]; 〒2770882 千葉県柏市柏の葉 5 丁目 4 番地 6 Chiba (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 山崎 智朗(YAMASAKI Tomoaki) [JP/JP]; 〒6728076 兵庫県姫路市飾磨区入船町 1 番地 住友精化株式会社内 Hyogo (JP). 岡崎 慎哉(OKAZAKI Shinya) [JP/JP]; 〒6728076 兵庫県姫路市飾磨区入船町 1 番地 住友精化株式会社内 Hyogo (JP). 岡崎 宏紀(OKAZAKI Hiroki) [JP/JP]; 〒6728076 兵庫県姫路市飾磨区入船町 1 番地 住友精化株式会社内 Hyogo (JP). 濱本 茂生(HAMAMOTO Shigeki) [JP/JP]; 〒6728076 兵庫県姫路市飾磨区入船町 1 番地 住友精化株式会社内 Hyogo (JP). 林 佑樹(HAYASHI Yuki) [JP/JP]; 〒2770882 千葉県柏市柏の葉 5

丁目 4 番地 6 アドバンススト・ソフトマテリアルズ株式会社内 Chiba (JP). 岩田 実(IWATA Minoru) [JP/JP]; 〒2770882 千葉県柏市柏の葉 5 丁目 4 番地 6 アドバンススト・ソフトマテリアルズ株式会社内 Chiba (JP).

- (74) 代理人: 特許業務法人 安富国際特許事務所(YASUTOMI & Associates); 〒5320003 大阪府大阪市淀川区宮原 3 丁目 5 番 3 6 号 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告(条約第 21 条(3))

(54) Title: PRODUCTION METHOD FOR HYDROPHILIC MODIFIED POLYROTAXANE

(54) 発明の名称: 親水性修飾ポリロタキサンの製造方法

(57) Abstract: The present invention aims to provide a production method for a hydrophilic modified polyrotaxane, said production method enabling the use of a commercially advantageous method to obtain a hydrophilic modified polyrotaxane exhibiting excellent storage stability. The production method for a hydrophilic modified polyrotaxane composition comprises: a hydrophilic modification step in which a hydrophilic modified polyrotaxane solution is prepared by using a hydrophilic modification group to modify all or a part of a hydroxyl group derived from a cyclodextrin in a polyrotaxane having the cyclodextrin, a polyethylene glycol threaded through the opening in the cyclodextrin and enclosed thereby, and stopper groups that are arranged at both ends of the polyethylene glycol and that prevent the detachment of the cyclodextrin; and a drying step in which the prepared hydrophilic modified polyrotaxane solution is formed into a thin film and dried.

(57) 要約: 本発明は、保存安定性に優れた親水性修飾ポリロタキサンを工業的に優位な方法で得ることができ、親水性修飾ポリロタキサンの製造方法を提供することを目的とする。本発明は、シクロデキストリンと、該シクロデキストリンの開口部に串刺し状に貫通して包接されたポリエチレングリコールと、該ポリエチレングリコールの両末端に配置され、シクロデキストリンの脱離を防止する封鎖基とを有するポリロタキサンのシクロデキストリンに由来する水酸基の全部または一部を親水性の修飾基で修飾して得られる親水性修飾ポリロタキサン溶液を調製する親水性修飾工程と、調製した親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状にして乾燥する乾燥工程とを有する親水性修飾ポリロタキサンの製造方法である。

WO 2012/124218 A1

明 細 書

発明の名称：親水性修飾ポリロタキサンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、親水性修飾ポリロタキサンの製造方法に関する。

背景技術

[0002] 近年、物理ゲル、化学ゲルのいずれにも分類されない新しい種類のゲルとして、「環動ゲル」が提案されており、このような環動ゲルに用いられる化合物として、架橋ポリロタキサンが注目を集めている。

架橋ポリロタキサンは、直鎖状分子に串刺し状に貫通されている環状分子が、当該直鎖状分子に沿って移動可能（滑車効果）なために粘弾性を有し、張力が加わっても滑車効果によりその張力を均一に分散させることができるため、クラックや傷が生じにくいなど、従来の架橋ポリマーにない優れた特性を有している。このような架橋ポリロタキサンは、環状分子の開口部を直鎖状分子で串刺し状に貫通して直鎖状分子を環状分子で包接した擬ポリロタキサンにおいて、環状分子が脱離しないように直鎖状分子の両末端に封鎖基を配置して成るポリロタキサンを複数架橋することにより、得ることができる。

[0003] ポリロタキサンにおける環状分子としては、シクロデキストリンが好適に用いられる。しかしながら、シクロデキストリンは水酸基を多数有しており、水酸基同士の水素結合力が大きいいため、得られるポリロタキサンは水に殆ど溶解せず、その適用範囲には制限があった。

特許文献1には、水や水系溶剤に可溶な親水性修飾ポリロタキサンが開示されており、塗料や接着剤など、幅広い用途展開の可能性が見出されている。通常、親水性修飾ポリロタキサンは、ポリロタキサンを構成するシクロデキストリンの水酸基を、溶媒中において親水性の修飾基で修飾することにより、親水性修飾ポリロタキサンの水性溶液として得ることが出来る。この親水性修飾ポリロタキサンの水性溶液を、乾燥せず溶液の状態でそのまま使用す

ることも可能であるが、取得した溶液以上の高濃度の溶液とする必要がある場合には、濃縮操作が必要となるなど煩雑であること、また、得られた親水性修飾ポリロタキサンに更なる化学修飾を施し、機能を付与しようとしたとき、特に水を含む溶液状では、水分により化学修飾反応が阻害される場合があり、適用用途に制限が生じる。そのため、特許文献1には、親水性修飾ポリロタキサン溶液を凍結乾燥することにより、固体状の親水性修飾ポリロタキサンを得る方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2007-63412号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 工業的規模において親水性修飾ポリロタキサン溶液を乾燥し、固体状の親水性修飾ポリロタキサンを得ようとする場合、特許文献1に開示されているような凍結乾燥方式では大きな設備コスト、ランニングコストが掛かる。また、特許文献1に開示されているような希薄な親水性修飾ポリロタキサン溶液を乾燥させるには、凍結乾燥では多大な時間を要するため適当ではない。さらに、減圧乾燥などの乾燥方法では、得られた親水性修飾ポリロタキサンが塊状となる。そのため、水や水性溶剤にママコを生じず、効率よく溶解させるには、得られた塊状の親水性修飾ポリロタキサンを粉砕により粉末状にし、分級などにより適切な粒子径に調整する必要があるなど、工程が煩雑となる問題がある。

本発明の目的は、上記の課題を解決し、工業的に優位な方法で乾燥親水性修飾ポリロタキサンを得る親水性修飾ポリロタキサンの製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、シクロデキストリンと、該シクロデキストリンの開口部に串刺し

状に貫通して包接されたポリエチレングリコールと、該ポリエチレングリコールの両末端に配置され、シクロデキストリンの脱離を防止する封鎖基とを有するポリロタキサンのシクロデキストリンに由来する水酸基の全部または一部を親水性の修飾基で修飾して得られる親水性修飾ポリロタキサン溶液を調製する親水性修飾工程と、調製した親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状にして乾燥する乾燥工程とを有する親水性修飾ポリロタキサンの製造方法である。

以下に本発明を詳述する。

[0007] 本発明者らは、減圧乾燥などの乾燥方法によっては、得られる親水性修飾ポリロタキサンが塊状となるだけでなく、得られた親水性修飾ポリロタキサンの保存安定性が必ずしも満足のいくものではないことを見出した。例えば、40～100℃未満の温度で減圧乾燥する方法、水の沸点まで加熱し常圧乾燥する方法などにより得た親水性修飾ポリロタキサンは、極めて保存安定性が悪く、保存温度が30～40℃まで上がると、分解が生じやすく水酸基の全部または一部が親水性の修飾基で修飾されたシクロデキストリン（以下、修飾シクロデキストリンともいう）が遊離することがわかった。親水性修飾ポリロタキサンの分解による修飾シクロデキストリンの遊離は、結果として得られる架橋ポリロタキサンの特性を減衰させ、各種用途への適応範囲に制限が生じる。

本発明者らは、鋭意検討した結果、親水性修飾ポリロタキサン溶液を乾燥させる方法として、親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状にして乾燥する方法を用いれば、保存安定性に優れた乾燥親水性修飾ポリロタキサンを工業的に優位な方法で得ることができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0008] 本発明の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法は、シクロデキストリンと、該シクロデキストリンの開口部に串刺し状に貫通して包接されたポリエチレングリコールと、該ポリエチレングリコールの両末端に配置され、シクロデキストリンの脱離を防止する封鎖基とを有するポリロタキサンのシクロデキ

ストリンに由来する水酸基の全部または一部を親水性の修飾基で修飾して得られる親水性修飾ポリロタキサン溶液を調製する親水性修飾工程を有する。前記親水性修飾工程により、ポリロタキサンを水や水系溶剤に可溶な親水性修飾ポリロタキサンとすることが出来る。

[0009] 前記ポリロタキサンは、通常、両末端に反応性基を有するポリエチレングリコールとシクロデキストリンとを水性媒体中で混合し、複数のシクロデキストリン分子の開口部に前記ポリエチレングリコールが串刺し状に包接された擬ポリロタキサン粒子を含有する擬ポリロタキサン水性分散体を得る包接工程と、前記擬ポリロタキサン水性分散体を乾燥して固体状の擬ポリロタキサンを得る擬ポリロタキサン水性分散体の乾燥工程と、得られた固体状の擬ポリロタキサンにおいて、前記反応性基と反応する基を有する封鎖基を有する化合物と前記擬ポリロタキサンとを反応させて、シクロデキストリンに包接されたポリエチレングリコールの両末端に封鎖基を導入する封鎖工程とを行うことにより、得ることができる。

[0010] 前記ポリエチレングリコール（以下、PEGともいう）の重量平均分子量は1000～50万であることが好ましく、1万～30万であることがより好ましく、1万～10万であることがさらに好ましい。前記PEGの重量平均分子量が1000未満であると、得られる親水性修飾ポリロタキサンを架橋して得られる架橋ポリロタキサンが特性の低いものとなることがある。前記PEGの重量平均分子量が50万を超えると、親水性修飾工程において、ポリロタキサンを溶媒に溶解して得られる溶液の粘度が高くなりすぎ、均一に反応させることができない場合がある。

なお、本明細書において、前記重量平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定を行い、ポリエチレングリコール換算により求められる値である。GPCによってポリエチレングリコール換算による重量平均分子量を測定する際のカラムとしては、例えば、TSK gel Super AWM-H（東ソー社製）等が挙げられる。

[0011] 前記PEGの両末端は、従来公知の方法により反応性基を導入することが出

来る。

前記反応性基は、採用する封鎖基の種類により適宜変更することができ、特に限定されないが、例えば、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基などが挙げられ、とりわけ、カルボキシル基であることが好ましい。前記 PEG の両末端にカルボキシル基を導入する方法としては、例えば、TEMPO (2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシラジカル) と次亜塩素酸ナトリウムとを用いて PEG の両末端を酸化させる方法等が挙げられる。

[0012] 前記包接工程において、PEG とシクロデキストリンとの重量比は 1 : 2 ~ 1 : 5 であることが好ましく、1 : 2.5 ~ 1 : 4.5 であることがより好ましく、1 : 3 ~ 1 : 4 であることがさらに好ましい。シクロデキストリンの重量が PEG の重量の 2 倍未満であると、PEG を包接するシクロデキストリンの個数（包接量）が低下する場合がある。シクロデキストリンの重量が PEG の重量の 5 倍を超えても、包接量は増加せず経済的でない。

[0013] 前記シクロデキストリンとしては、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、およびこれらの誘導体などが挙げられる。とりわけ、包接性の観点より、 α -シクロデキストリンが好ましい。これらのシクロデキストリンは、1 種を単独で使用してもよいし、2 種以上を組み合わせ使用してもよい。

[0014] 前記水性媒体としては、例えば、水、水と DMF、DMSO などの水性有機溶媒との水性混合物などが挙げられ、とりわけ水が好ましく用いられる。

[0015] 前記包接工程における PEG とシクロデキストリンとの混合条件としては、両者を前記水性媒体中に添加して混合すればよいが、PEG とシクロデキストリンとを水性媒体に溶解させることが好ましい。具体的には、通常 50 ~ 100 °C、好ましくは 60 ~ 90 °C、より好ましくは 70 ~ 80 °C に加熱、溶解することによりほぼ透明な混合溶液を得ることが出来る。

[0016] 得られた PEG とシクロデキストリンとの混合溶液を冷却することにより、PEG とシクロデキストリンからなる擬ポリロタキサン粒子が析出し、概ね

白色状の擬ポリロタキサン水性分散体を得られる。

- [0017] 前記混合溶液を冷却する際、冷却後の到達温度は、 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ であることが好ましく、 $1\sim 20^{\circ}\text{C}$ であることがより好ましく、 $1\sim 15^{\circ}\text{C}$ であることがさらに好ましい。 0°C 未満まで冷却した場合、凍結などにより得られる擬ポリロタキサン水性分散体の流動性が低下することがある。 30°C を超える場合、擬ポリロタキサン粒子が十分に析出しないことがある。
- [0018] 前記混合溶液を冷却し、所望の温度に到達した後、得られた擬ポリロタキサン水性分散体の流動状態を保持する時間は、通常数秒～1週間、好ましくは数時間～3日である。
- [0019] 擬ポリロタキサン水性分散体に占める擬ポリロタキサンの濃度（以下、擬ポリロタキサン水性分散体の固形分濃度ともいう）は、 $5\sim 25$ 重量%であることが好ましく、 $5\sim 20$ 重量%がより好ましく、 $10\sim 20$ 重量%がさらに好ましい。前記擬ポリロタキサン水性分散体の固形分濃度が5重量%未満であると、経済的でない。前記擬ポリロタキサン水性分散体の固形分濃度が25重量%を超えると、擬ポリロタキサン水性分散体の流動性が低下するため、乾燥することが難しくなる場合がある。
- [0020] 前記擬ポリロタキサン水性分散体の乾燥工程における乾燥温度は、 $70\sim 200^{\circ}\text{C}$ であることが好ましく、 $70\sim 180^{\circ}\text{C}$ であることがより好ましく、 $70\sim 170^{\circ}\text{C}$ であることがさらに好ましい。前記擬ポリロタキサン水性分散体の乾燥工程における乾燥温度が 70°C 未満であると、乾燥が不十分となる場合がある。前記擬ポリロタキサン水性分散体の乾燥工程における乾燥温度が 200°C を超えると、擬ポリロタキサンが分解し、後述する包接率が低下するおそれがある。
- [0021] 前記封鎖工程としては、従来公知の方法を用いることが出来、とりわけ反応性と化学結合の安定性という観点より、PEGの両末端をカルボキシル基とした擬ポリロタキサンに、封鎖剤としてアダマンタンアミンまたはその塩を反応させ封鎖する方法が好ましい。
- [0022] 前記親水性修飾工程において、ポリロタキサンのシクロデキストリンに由来

する水酸基を親水性の修飾基で修飾する方法としては、従来公知の方法を用いることが出来る。

[0023] 前記親水性の修飾基は特に限定されないが、具体的には例えば、カルボキシル基、スルホン酸基、硫酸エステル基、リン酸エステル基、第1～第3アミノ基、第四級アンモニウム塩基、ヒドロキシルアルキル基などを挙げることができ、架橋ポリロタキサンを合成する際の反応の多様性の観点から、プロピレンオキシドなどとの反応により、ヒドロキシルアルキル基とすることが好ましい。

[0024] 前記親水性修飾工程において、ポリロタキサンのシクロデキストリンに由来する水酸基を親水性の修飾基で修飾するには、反応を円滑に行うためポリロタキサンをDMSO、アルカリ水溶液などの溶媒に溶解し、前記親水性の修飾基を有する化合物と反応させる。前記親水性修飾工程において用いる溶媒としては、なかでも、水酸化ナトリウム水溶液が好ましい。

[0025] 例えば、プロピレンオキシドを付加させ、親水性修飾ポリロタキサンを合成する場合、水酸化ナトリウム水溶液中にポリロタキサンを溶解し、プロピレンオキシドを添加して室温～50℃の温度で、数時間～1日攪拌、反応させることにより、プロピレンオキシドを付加した親水性修飾ポリロタキサンのほぼ透明な水溶液を得ることが出来る。

[0026] 前記親水性修飾ポリロタキサン溶液に占める親水性修飾ポリロタキサンの濃度（以下、親水性修飾ポリロタキサン溶液の固形分濃度ともいう）は、5～25重量%であることが好ましく、5～20重量%がより好ましく、5～15重量%がさらに好ましい。前記親水性修飾ポリロタキサン溶液の固形分濃度が5重量%未満であると、経済的でない。前記親水性修飾ポリロタキサン溶液の固形分濃度が25重量%を超えると、親水性修飾ポリロタキサン溶液の粘度が上昇するため、乾燥工程で薄膜状にすることが難しくなる場合がある。

[0027] 本発明者らは、親水性修飾ポリロタキサン溶液に金属キレート剤および／または酸化防止剤を添加した後、薄膜状にして乾燥することにより、乾燥工程

での親水性修飾ポリロタキサンの分解、または乾燥により得られた親水性修飾ポリロタキサンの保存時の経時的分解をさらに効果的に抑制できることを見出している。

具体的には、前記金属キレート剤としては、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、シクロヘキサンジアミン四酢酸（CDTA）、ニトリロ三酢酸（NTA）、トリエチレントトラミン六酢酸、イミノジ酢酸（IDA）、ジエレントリアミン五酢酸、N-（2-ヒドロキシエチル）エチレンジアミン三酢酸、グリコールエーテルジアミン四酢酸、L-グルタミン酸二酢酸、L-アスパラギン酸-N，N-二酢酸またはその塩などのアミノポリカルボン酸系金属キレート剤が好ましく、前記酸化防止剤としては、ローズマリー抽出物）、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、カテキンガラート、エピカテキンガラート、ガロカテキンガラート、エピガロカテキンガラート、エピガロカテキン、タンニン酸、ガロタンニン、エラジタンニン、カフェー酸、ジヒドロカフェー酸、クロロゲン酸、イソクロロゲン酸、ゲンチシン酸、ホモゲンチシン酸、没食子酸、エラグ酸、ルチン、クエルセチン、クエルセタギン、クエルセタゲチン、ゴシペチン、アントシアニン、ロイコアントシアニン、プロアントシアニジン、エノシアニンなどのポリフェノール類が好ましい。

[0028] 前記金属キレート剤の添加量は、親水性修飾ポリロタキサンに対して、0.001～5重量%であることが好ましく、0.005～2重量%であることがより好ましく、0.01～1重量%であることがさらに好ましい。また、前記酸化防止剤の添加量は、親水性修飾ポリロタキサンに対して、0.001～5重量%であることが好ましく、0.005～2重量%であることがより好ましく、0.01～1重量%であることがさらに好ましい。前記金属キレート剤または前記酸化防止剤の添加量が0.001重量%未満であると、保存安定性の向上に効果が見られない場合がある。金属キレート剤または酸化防止剤の添加量が5重量%を超えても、それ以上の効果が得られず経済的でない。

[0029] 得られた親水性修飾ポリロタキサン溶液を透析、再沈殿など従来公知の精製法にて、精製した後、乾燥させることにより固体状の親水性修飾ポリロタキサンを得ることが出来る。

[0030] 本発明の乾燥親水性修飾ポリロタキサンの製造方法は、調製した親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状にして乾燥する乾燥工程を有する。

従来の製造方法で作製した親水性修飾ポリロタキサンを保存する際に、経時的に分解が進行する機構は、加熱などにより発生した僅かなオキシラジカルが連鎖することによると推定される。本発明の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法によれば、乾燥工程において親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状にし、瞬時に乾燥させることにより、乾燥時の過度な品温上昇がなく、熱への暴露時間も短いため、乾燥過程でのラジカル発生が抑制され、保存安定性が大きく向上すると考えられる。

[0031] 親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状にする方法としては、例えば、スプレーコート法、スピコート法、ディップコート法などの方法を用いることができる。

[0032] 親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状とする際の膜厚は、0.1～2 mmであることが好ましく、0.1～1 mmであることがより好ましく、0.1～0.5 mmであることがさらに好ましい。親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状とする際の膜厚が0.1 mmより薄い場合、時間当たりの収量が低くなるため経済的でない。親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状とする際の膜厚が2 mmより厚い場合、乾燥が不十分となるおそれがある。

水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状とする際の膜厚を制御する方法は、使用する乾燥装置などにより異なるが、例えば、後述するドラムドライヤーを用いる場合、ドラム間隔、ドラム回転数、親水性修飾ポリロタキサン溶液の供給速度などにより適宜制御することができる。

[0033] 前記乾燥工程で使用される乾燥装置としては、例えば、ドラムドライヤー、遠心薄膜乾燥機などが挙げられる。なかでも、装置の構造が比較的単純でメンテナンスも容易であることから、ドラムドライヤーが好ましく使用される

。

[0034] 例えば、ドラムドライヤーでは、加熱されたドラムの表面に親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状に付着させ、すみやかに蒸発乾燥を行い、ドラムが1回転する間に、固定されたナイフで乾燥物を連続的にドラム表面より掻き取ることにより、乾燥親水性修飾ポリロタキサンを得ることができる。

[0035] 前記乾燥工程における乾燥温度は70～200℃であることが好ましく、90～180℃であることがより好ましく、100～170℃であることがさらに好ましい。前記乾燥温度が70℃未満であると、乾燥が不十分となる場合がある。前記乾燥温度が200℃を超えると、親水性修飾ポリロタキサンの分解し、包接率が低下するおそれがある。

[0036] 前記乾燥工程における系の圧力は特に限定されないが、通常、大気圧に近い圧力で乾燥を行う。また、減圧下で乾燥することも可能であり、大気圧以下の圧力で乾燥を行うことが好ましい。

[0037] 薄膜状とした親水性修飾ポリロタキサン溶液の乾燥時間は、通常数秒から数分であり、修飾シクロデキストリンの遊離を抑制するため、10分以下であることが好ましく、5分以下であることがより好ましく、2分以下であることがさらに好ましい。また、薄膜状とした親水性修飾ポリロタキサン溶液の乾燥時間が短すぎると、乾燥が不十分となる。

[0038] 本発明の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法によれば、得られる乾燥親水性修飾ポリロタキサンの包接率を6～60%とすることができる。前記包接率が6%未満であると、得られる乾燥親水性修飾ポリロタキサンを架橋して得られる架橋親水性修飾ポリロタキサンに滑車効果が発現しないことがある。前記包接率が60%を超えると、環状分子である修飾シクロデキストリンが密に配置され過ぎて修飾シクロデキストリンの可動性が低下することがある。修飾シクロデキストリンが適度な可動性を有し、より高い包接率とするためには、包接率は15～40%が好ましく、20～30%がより好ましい。

なお、本明細書において前記包接率とは、PEGへのシクロデキストリンの

最大包接量に対するPEGを包接しているシクロデキストリンの包接量の割合であり、PEGとシクロデキストリンの混合比、水性媒体の種類などを変化させることにより、任意に調整することが出来る。また、前記最大包接量とは、PEG鎖の繰り返し単位2つに対し、シクロデキストリンが1つ包接された最密包接状態とした場合のシクロデキストリンの個数をいう。

[0039] 前記包接率は、 $^1\text{H-NMR}$ により測定することが出来る。具体的には、包接率は、 $\text{DMSO}-d_6$ に得られたポリロタキサンを溶解し、NMR測定装置（バリアン・テクノロジーズ・ジャパン社製、「VARIAN Mercury-400BB」）により測定し、4～6 ppmのシクロデキストリン由来の積分値と3～4 ppmのシクロデキストリンおよびPEGの積分値の比較で算出することができる。親水性修飾ポリロタキサンは、ポリロタキサンのシクロデキストリンに由来する水酸基を親水性の修飾基で修飾したものであるため、その包接率はポリロタキサンの包接率と同じである。

[0040] 本発明の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法により得られる乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は、ポリロタキサンにおけるシクロデキストリン由来の水酸基が修飾され得る最大数を1とすると、0.1以上であることが好ましく、0.2以上であることがより好ましく、0.4以上であることが更に好ましい。前記乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度が0.1未満であると、水や水系溶剤への溶解性が充分なものとならず、微細な不溶物が生成するおそれがある。

なお、本明細書においてシクロデキストリン由来の水酸基が修飾され得る最大数とは、修飾する前にポリロタキサンが有していた全水酸基数を意味し、修飾度とは、修飾された水酸基数の全水酸基数に対する比を意味する。前記乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は、 $\text{DMSO}-d_6$ に乾燥親水性修飾ポリロタキサンを溶解し、NMR測定装置（バリアン・テクノロジーズ・ジャパン社製、「VARIAN Mercury-400BB」）により測定し、0.7～1.3 ppmのヒドロキシプロピル基由来の積分値と4.2～6.2 ppmのシクロデキストリンおよびヒドロキシプロピル基由来の積分

値の比較で算出することができる。

発明の効果

[0041] 本発明によれば、保存安定性に優れた乾燥親水性修飾ポリロタキサンを工業的に優位な方法で得ることができる乾燥親水性修飾ポリロタキサンの製造方法を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0042] 以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されない。以下、PEGを酸化して両末端にカルボキシル基を有するPEGの製造方法について、国際公開第05/052026号パンフレットに記載された方法を参考にして行った。

[0043] (実施例1)

(1) PEGのTEMPO酸化による両末端にカルボキシル基を有するPEGの調製

200L容の反応槽内に、水100Lを加え、PEG（重量平均分子量35000）10kg、TEMPO（2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピペリジニルオキシラジカル）100g、臭化ナトリウム1kgを溶解させた。市販の次亜塩素酸ナトリウム水溶液（有効塩素濃度5%）5Lを添加し、室温で30分間攪拌した。余った次亜塩素酸ナトリウムを分解させるために、エタノールを5L添加して反応を終了させた。

50Lの塩化メチレンを用いた分液抽出を3回繰り返して無機塩以外の成分を抽出した後、減圧留去にて塩化メチレンを除去し、両末端にカルボキシル基を有するPEG10kgを得た。

[0044] (2) 両末端にカルボキシル基を有するPEGと α -シクロデキストリンを用いた擬ポリロタキサン水性分散体の調製

調製した両末端にカルボキシル基を有するPEG10kgに水325Lを加え、さらに α -シクロデキストリン40kgを加え、70℃まで加熱し溶解させた。攪拌しながら4℃まで冷却し乳液状に析出した擬ポリロタキサン水性分散体を得た。

[0045] (3) 擬ポリロタキサン水性分散体の乾燥

調製した擬ポリロタキサン水性分散体 400 kg を、ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置（大川原化工機社製、「L-8」）を用いて、入口温度 165℃、出口温度 90℃にて常圧下で噴霧乾燥し、粉末状擬ポリロタキサン 50 kg を得た。

[0046] (4) アダマンタンアミンと BOP 試薬反応系を用いた擬ポリロタキサンの封鎖

500 L 容の反応槽内で、室温にてジメチルホルムアミド (DMF) 170 L にアダマンタンアミン 500 g を溶解させた後、それを上記粉末状擬ポリロタキサン 50 kg に添加した後、攪拌した。さらに、BOP 試薬（ベンゾトリアゾールー 1-イルーオキシートリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム・ヘキサフルオロフォスフェート）1.3 kg を DMF 80 L に溶解したものを添加し、攪拌した。その上さらに、ジイソプロピルエチルアミン 500 mL を DMF 80 L に溶解したものを添加し、得られた混合物を常温で一晩攪拌した。

得られた混合物をろ過後、得られた残渣に 300 L の熱水（70℃）を加えてよく混ぜ、ろ過する操作を 3 回繰り返した。得られた残渣を減圧乾燥し、最終的にポリロタキサン 30 kg を精製した。

[0047] (5) シクロデキストリン由来の水酸基のヒドロキシプロピル化

500 L 容の反応槽内に、水 180 L、水酸化ナトリウム 10 kg、精製したポリロタキサン 30 kg を溶解し、プロピレンオキシド 60 kg を添加した後、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。1 mol/L の HCl 水溶液で中和した後、水で希釈して精製し、固形分濃度が 10 重量%の親水性修飾ポリロタキサン水溶液 400 kg を得た。

[0048] (6) 親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥

調製した親水性修飾ポリロタキサン水溶液 60 kg をダブルドラム型ドラムドライヤー（カツラギ工業社製、「D-0303 型」）を用いてドラム表面温度 120℃、ドラム回転数 1 rpm（乾燥時間 40 秒）にて乾燥した。乾

乾燥させる際のドラムに付着した親水性修飾ポリロタキサン水溶液の膜厚は0.5 mmであり、固定されたナイフで乾燥物を連続的にドラム表面より掻き取ることにより、乾燥親水性修飾ポリロタキサン6.2 kg（乾燥減量2.8重量%）を得た。得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンの包接率は27%であり、遊離修飾シクロデキストリンは検出されなかった。また、得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

なお、遊離修飾シクロデキストリン含有率とは、遊離修飾シクロデキストリンの乾燥親水性修飾ポリロタキサンに対する重量百分率比を意味し、以下の計算式により算出される。

遊離修飾シクロデキストリン含有率 [%] = ((乾燥親水性修飾ポリロタキサン中の遊離修飾シクロデキストリンの重量) / (乾燥親水性修飾ポリロタキサンの重量)) × 100

乾燥親水性修飾ポリロタキサン中の遊離修飾シクロデキストリンの重量は、液体クロマトグラフ分析における絶対検量線法により定量した。

なお、測定には高速液体クロマトグラフ（ウォーターズ社製、「アライアンス2695」）を用いた。

[0049]（実施例2）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、ドラム表面温度を180℃、ドラム回転数を2 rpm（乾燥時間20秒）とした以外は、実施例1と同様にして親水性修飾ポリロタキサン6.0 kg（乾燥減量1.8重量%）を得た。乾燥させる際のドラムに付着した親水性修飾ポリロタキサン水溶液の膜厚は0.3 mmであった。得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例1と同様にして測定したところ、包接率は23%、遊離修飾シクロデキストリン含有率は0.1重量%、修飾度は0.5であった。

[0050]（実施例3）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、ドラム表面温度を90℃、ドラム回転数を0.5 rpm（乾燥時間80秒）とした以外は、実施例1と同様にして親水性修飾ポリロタキサン6.0 kg（乾燥減量4.0重量%

）を得た。乾燥させる際のドラムに付着した親水性修飾ポリロタキサン水溶液の膜厚は0.1 mmであった。得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例1と同様にして測定したところ、包接率は28%であり、遊離修飾シクロデキストリンは検出されなかった。また、得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

[0051]（実施例4）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、ダブルドラム型ドラムドライヤーを用いて乾燥を行う前に、ロズマリン酸（ローズマリー抽出物、三菱化学フーズ社製、「RM-21ベース」）を、親水性修飾ポリロタキサンに対して0.01重量%添加した以外は、実施例1と同様にして親水性修飾ポリロタキサン6.0 kg（乾燥減量2.8重量%）を得た。乾燥させる際のドラムに付着した親水性修飾ポリロタキサン水溶液の膜厚は0.5 mmであった。得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例1と同様にして測定したところ、包接率は28%であり、遊離修飾シクロデキストリンは検出されなかった。また、得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

[0052]（実施例5）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、ダブルドラム型ドラムドライヤーを用いて乾燥を行う前に、没食子酸を、親水性修飾ポリロタキサンに対して0.01重量%添加した以外は、実施例1と同様にして親水性修飾ポリロタキサン6.0 kg（乾燥減量2.8重量%）を得た。乾燥させる際のドラムに付着した親水性修飾ポリロタキサン水溶液の膜厚は0.5 mmであった。得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例1と同様にして測定したところ、包接率は28%であり、遊離修飾シクロデキストリンは検出されなかった。また、得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

[0053]（実施例6）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、ダブルドラム型ドラムド

ライヤーを用いて乾燥を行う前に、EDTAを、親水性修飾ポリロタキサンに対して0.01重量%添加した以外は、実施例1と同様にして親水性修飾ポリロタキサン6.0kg（乾燥減量2.8重量%）を得た。乾燥させる際のドラムに付着した親水性修飾ポリロタキサン水溶液の膜厚は0.5mmであった。得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例1と同様にして測定したところ、包接率は28%であり、遊離修飾シクロデキストリンは検出されなかった。また、得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

[0054]（実施例7）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、ダブルドラム型ドラムドライヤーを用いて乾燥を行う前に、ジエチレントリアミン五酢酸を、親水性修飾ポリロタキサンに対して0.01重量%添加した以外は、実施例1と同様にして親水性修飾ポリロタキサン6.0kg（乾燥減量2.8重量%）を得た。乾燥させる際のドラムに付着した親水性修飾ポリロタキサン水溶液の膜厚は0.5mmであった。得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例1と同様にして測定したところ、包接率は28%であり、遊離修飾シクロデキストリンは検出されなかった。また、得られた乾燥親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

[0055]（比較例1）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、親水性修飾ポリロタキサン水溶液1kgを凍結乾燥（-10～20℃にて48時間乾燥）した以外は、実施例1と同様にして、塊状の親水性修飾ポリロタキサン95g（乾燥減量5重量%）を得た。得られた塊状の親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例1と同様にして測定したところ、包接率は23%であり、遊離修飾シクロデキストリン含有率は0.1重量%であった。また、得られた塊状の親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

[0056]（比較例2）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、親水性修飾ポリロタキサ

ン水溶液 1 k g を減圧乾燥機を使用して 2 0 °C にて 9 6 時間減圧乾燥した以外は、実施例 1 と同様にして、塊状の親水性修飾ポリロタキサン 9 4 g（乾燥減量 4 重量%）を得た。得られた塊状の親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例 1 と同様にして測定したところ、包接率は 2 3 %、遊離修飾シクロデキストリン含有率は 1. 5 重量%、修飾度は 0. 5 であった。

[0057]（比較例 3）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、親水性修飾ポリロタキサン水溶液 1 k g を減圧乾燥機を使用し 6 0 °C にて 4 8 時間減圧乾燥した以外は、実施例 1 と同様にして、塊状の親水性修飾ポリロタキサン 9 4 g（乾燥減量 3 重量%）を得た。得られた塊状の親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例 1 と同様にして測定したところ、包接率は 2 3 %、遊離修飾シクロデキストリン含有率は 2 重量%、修飾度は 0. 5 であった。

[0058]（比較例 4）

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、親水性修飾ポリロタキサン水溶液 1 k g を熱風乾燥機を使用し、常圧下で 6 0 °C にて 2 4 時間乾燥した以外は、実施例 1 と同様にして、塊状の親水性修飾ポリロタキサン 9 4 g（乾燥減量 2 重量%）を得た。得られた塊状の親水性修飾ポリロタキサンについて、実施例 1 と同様にして測定したところ、包接率は 2 3 %、遊離修飾シクロデキストリン含有率は 4 8 重量%、修飾度は 0. 5 であった。

[0059] <評価>

実施例および比較例で得られた親水性修飾ポリロタキサンを 4 0 °C の恒温槽に保管し、高速液体クロマトグラフ（ウォーターズ社製、「アライアンス 2 6 9 5」）により 3 0 日目、および、1 2 0 日目の遊離修飾シクロデキストリン含有率を測定した。結果を作製直後のものとともに表 1 に示した。

[0060]

[表1]

	作製直後	30日目	120日目
実施例1	検出されず	2重量%	5重量%
実施例2	0.1重量%	3重量%	8重量%
実施例3	検出されず	1重量%	2重量%
実施例4	検出されず	0.4重量%	0.8重量%
実施例5	検出されず	0.4重量%	0.8重量%
実施例6	検出されず	0.8重量%	1.5重量%
実施例7	検出されず	0.6重量%	1.2重量%
比較例1	0.1重量%	3重量%	11重量%
比較例2	1.5重量%	8重量%	17重量%
比較例3	2重量%	22重量%	42重量%
比較例4	48重量%	85重量%	90重量%

産業上の利用可能性

[0061] 本発明によれば、保存安定性に優れた乾燥親水性修飾ポリロタキサンを工業的に優位な方法で得ることができる親水性修飾ポリロタキサンの製造方法を提供することができる。

請求の範囲

- [請求項1] シクロデキストリンと、該シクロデキストリンの開口部に串刺し状に貫通して包接されたポリエチレングリコールと、該ポリエチレングリコールの両末端に配置され、シクロデキストリンの脱離を防止する封鎖基とを有するポリロタキサンのシクロデキストリンに由来する水酸基の全部または一部を親水性の修飾基で修飾して得られる親水性修飾ポリロタキサン溶液を調製する親水性修飾工程と、調製した親水性修飾ポリロタキサン溶液を薄膜状にして乾燥する乾燥工程とを有することを特徴とする親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。
- [請求項2] ポリエチレングリコールの重量平均分子量が、1000～50万である請求項1記載の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。
- [請求項3] 乾燥工程における乾燥温度が70～200℃である請求項1または2記載の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。
- [請求項4] 乾燥工程における系の圧力が大気圧以下である請求項1、2または3記載の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。
- [請求項5] 乾燥工程における乾燥時間が2分以下である請求項1、2、3または4記載の親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/078020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C08B37/16(2006.01)i, C08G65/06(2006.01)i, C08J3/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C08B37/16, C08G65/06, C08J3/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-63412 A (Nissan Motor Co., Ltd.), 15 March 2007 (15.03.2007), cited in the specification of the present application as "patent document 1"; pages 11 to 14; examples 1 to 4 & US 2009/0131588 A1 & EP 1921105 A1 & WO 2007/026594 A1 & KR 10-2008-0031478 A & CN 101253220 A	1-5
Y	Edited by Kagaku Daijiten Henshu Iinkai, 'Kagaku Daijiten 2', 1st edition, Kyoritsu Shuppan Co., Ltd., 1960, pages 658 to 659, paragraph of 'Kanso Sochi'	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 January, 2012 (25.01.12)

Date of mailing of the international search report
07 February, 2012 (07.02.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08B37/16(2006.01)i, C08G65/06(2006.01)i, C08J3/12(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C08B37/16, C08G65/06, C08J3/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2007-63412 A (日産自動車株式会社) 2007.03.15, 本願明細書中で「特許文献 1」として引用, 第 11~14 頁, 実施例 1~4, & US 2009/0131588 A1 & EP 1921105 A1 & WO 2007/026594 A1 & KR 10-2008-0031478 A & CN 101253220 A	1~5
Y	化学大辞典編集委員会編, 「化学大辞典 2」, 初版, 共立出版株式 会社, 1960, 第 658~659 頁, 「乾燥装置」の項	1~5

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 5 . 0 1 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

0 7 . 0 2 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

井上 典之

4 P

9 3 6 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2