

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6013318号
(P6013318)

(45) 発行日 平成28年10月25日 (2016. 10. 25)

(24) 登録日 平成28年9月30日 (2016. 9. 30)

(51) Int. Cl.	F I
C O 8 B 37/16 (2006. 01)	C O 8 B 37/16
C O 8 G 65/06 (2006. 01)	C O 8 G 65/06
C O 8 J 3/12 (2006. 01)	C O 8 J 3/12 1 O 1

請求項の数 5 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2013-504516 (P2013-504516)	(73) 特許権者	000195661
(86) (22) 出願日	平成23年12月5日 (2011. 12. 5)		住友精化株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2011/078019		兵庫県加古郡播磨町宮西 3 4 6 番地の 1
(87) 国際公開番号	W02012/124217	(73) 特許権者	505136963
(87) 国際公開日	平成24年9月20日 (2012. 9. 20)		アドバンスト・ソフトマテリアルズ株式会
審査請求日	平成26年11月10日 (2014. 11. 10)		社
(31) 優先権主張番号	特願2011-55503 (P2011-55503)		千葉県柏市柏の葉 5 丁目 4 番地 6
(32) 優先日	平成23年3月14日 (2011. 3. 14)	(74) 代理人	110000914
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		特許業務法人 安富国際特許事務所
		(72) 発明者	山崎 智朗
			日本国兵庫県姫路市飾磨区入船町 1 番地
			住友精化株式会社内
		(72) 発明者	岡崎 慎哉
			日本国兵庫県姫路市飾磨区入船町 1 番地
			住友精化株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【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噴霧し、加熱した気流中で乾燥する乾燥工程とを有する

ことを特徴とする粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。

10

【請求項 2】

ポリエチレングリコールの重量平均分子量が、1 0 0 0 ～ 5 0 万である請求項 1 記載の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。

【請求項 3】

乾燥工程は噴霧乾燥装置を用いて行い、該噴霧乾燥装置の入口温度が 7 0 ～ 2 0 0 ℃、出口温度が 5 5 ～ 1 0 5 ℃である請求項 1 または 2 記載の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。

【請求項 4】

乾燥工程は、少なくとも 2 種の温度の異なる熱風を噴霧乾燥装置の入口に吹き込んで行われる請求項 1、2 または 3 記載の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。

20

【請求項 5】

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、3 または 4 記載の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、粉末状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。

10

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】

20

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。

30

【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】

40

【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、水や水系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碎により粉末状にし、分級などにより適切な粒子径に調整

50

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粉末状の親水性修飾ポリロタキサンを得る粉末状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噴霧し、加熱した気流中で乾燥する乾燥工程とを有する粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法である。

10

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。

20

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噴霧し、加熱した気流中で乾燥する方法を用いれば、保存安定性に優れた粉末状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】

本発明の粉末状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性親水性修飾ポリロタキサンとすることが出来る。

30

【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。

40

【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

50

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。

10

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。

20

【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。

30

【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℃、好ましくは 60～90℃、より好ましくは 70～80℃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が得られる。

40

【0017】

前記混合溶液を冷却する際、冷却後の到達温度は、0～30℃であることが好ましく、1～20℃であることがより好ましく、1～15℃であることがさらに好ましい。0℃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℃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。

50

【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、5～25重量%であることが好ましく、5～20重量%がより好ましく、10～20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、70～200℃であることが好ましく、70～180℃であることがより好ましく、70～170℃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℃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℃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。

10

【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。

20

【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。

30

【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、乾燥工程で噴霧することが難しくなる場合がある。

40

【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、噴霧し、加熱した気流中で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。

50

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）、ジエチ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、ローズマリン酸（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。

10

【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。

20

【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】

本発明の粉末状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噴霧し、加熱した気流中で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。本発明の粉末状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噴霧して微細な液滴とし、加熱した気流中で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。

30

さらに、棚段式真空乾燥機などによる乾燥では、得られた親水性修飾ポリロタキサンが乾燥機内のトレイに固着し、極めて取り出しが困難であるばかりでなく、塊状物となる。そのため、水や水性溶剤にマッコを生じず、効率よく溶解させるためには、粉碎により粉末状にし、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ったが、本発明の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法によれば、乾燥工程において粉末状の親水性修飾ポリロタキサンが直接得られるため、工程が煩雑とならない。

40

【0031】

前記乾燥工程において、親水性修飾ポリロタキサン溶液を噴霧する方法としては、例えば、圧力ノズル、二流体ノズル、四流体ノズル、超音波ノズルなどを用いるノズル法や、回転ディスク法などが挙げられる。

【0032】

前記ノズル法は、親水性修飾ポリロタキサン溶液の粘度が低い場合に好適に用いることができる。

前記ノズル法に用いられる噴霧乾燥装置としては、例えば、ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置などが挙げられる。前記ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置では、熱風の吹き出し方向に対向して親水性修飾ポリロタキサン溶液を噴霧する並向流式、熱風の吹き出し方向と

50

同一方向に親水性修飾ポリロタキサン溶液を噴霧する並流式に大別され、並向流式では噴霧した親水性修飾ポリロタキサン溶液の滞留時間を長く、並流式では噴霧した親水性修飾ポリロタキサン溶液の滞留時間を短くすることが出来る。ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置では、ノズル径を変化させるなどにより、噴霧する液滴径を調整し、得られる粉末状親水性修飾ポリロタキサンの粒子径を任意に調整することが出来る。

【0033】

前記回転ディスク法は、親水性修飾ポリロタキサン溶液の粘度が高い場合に好適に用いることができる。

前記回転ディスク法に用いられる噴霧乾燥装置としては、例えば、ロータリーアトマイザー式噴霧乾燥装置が挙げられる。前記ロータリーアトマイザー式噴霧乾燥装置では、ディスクの回転数を変化させることにより、噴霧する液滴径を調整し、得られる粉末状親水性修飾ポリロタキサンの粒子径を任意に調整することが出来る。

10

【0034】

前記乾燥工程において、気流には空気、または窒素などのガスを使用することが出来る。また、前記乾燥工程は、前記噴霧乾燥装置の入口温度を70～200℃、出口温度を55～105℃となるようにして行われることが好ましい。

前記噴霧乾燥装置の入口温度が70℃未満であると、乾燥が不十分となる場合がある。前記噴霧乾燥装置の入口温度が200℃を超えると、乾燥の過程で親水性修飾ポリロタキサンが分解し、包接率が低下する場合があります、分解せずに粉末状親水性修飾ポリロタキサンが得られたとしても、保存中に経時的に分解し、修飾シクロデキストリンが遊離するおそれがある。前記噴霧乾燥装置における入口温度は70～180℃であることがより好ましく、70～170℃であることがさらに好ましい。

20

前記噴霧乾燥装置の出口温度が55℃未満であると、乾燥が不十分となる場合がある。前記噴霧乾燥装置の出口温度が105℃を超えると、親水性修飾ポリロタキサンが分解し、包接率が低下する場合があります、分解せずに粉末状親水性修飾ポリロタキサンが得られたとしても、保存中に経時的に分解し、修飾シクロデキストリンが遊離するおそれがある。前記噴霧乾燥装置における出口温度は60～100℃であることがより好ましく、70～100℃であることがさらに好ましい。

【0035】

前記乾燥工程において、噴霧乾燥装置の入口より、少なくとも2種の温度の異なる熱風を吹き込み、入口温度を制御することもできる。例えば、2種の温度の異なる熱風を吹き込む場合、噴霧乾燥装置の入口温度は、2種の温度の異なる熱風の流量比率を変化させることにより、制御することができる。

30

入口温度は、以下の計算式により便宜上算出することができる。

入口温度＝（高温側熱風温度×（高温側熱風の流量／総熱風流量））＋（低温側熱風温度×（低温側熱風の流量／総熱風流量））

【0036】

前記乾燥工程において、親水性修飾ポリロタキサン溶液を噴霧する際、第1の高温側熱風中に噴霧され、概ね乾燥された親水性修飾ポリロタキサン粒子が、引き続き第2の低温側熱風に接触し乾燥されることが好ましい。

40

本発明における乾燥工程において、噴霧乾燥装置の入口より、少なくとも2種の温度の異なる熱風を吹き込む場合の一例を図1に示す。図1（a）は、噴霧乾燥装置の入口上面の模式図であり、図1（b）は噴霧乾燥装置の入口側面の模式図である。図1に示すように、噴霧乾燥装置の入口部10は円柱状であり、円柱上部の円の中心に噴霧ノズル1を有する。親水性修飾ポリロタキサン溶液6は噴霧ノズル1により円錐状に噴霧される。このとき、高温側熱風を入口円柱部の中央部（高温側熱風吹き込み部3）から高温側熱風の吹き込み方向5の方向に吹き込み、低温側熱風を外周部（低温側熱風吹き込み部2）から低温側熱風の吹き込み方向4の方向に吹き込んで乾燥する。

【0037】

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

50

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。

【0038】

噴霧した親水性修飾ポリロタキサン溶液の滞留時間は、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、3分以下であることが好ましく、2分以下であることがより好ましい。また、噴霧した親水性修飾ポリロタキサン溶液の滞留時間が短すぎると、乾燥が不十分となる。

【0039】

親水性修飾ポリロタキサン溶液を噴霧する際の液滴の直径は、1～2000 μm であることが好ましく、5～500 μm であることがより好ましい。上記液滴の直径が1 μm 未満であると、気流との同伴により乾燥収率が低下する場合がある。上記液滴の直径が2000 μm を超えると、全液滴の総表面積が小さくなり、乾燥速度が遅くなる場合がある。

10

【0040】

本発明の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法により得られる粉末状親水性修飾ポリロタキサンの体積平均粒子径は1～1000 μm であることが好ましく、5～500 μm であることがより好ましく、10～100 μm であることがさらに好ましい。得られる粉末状親水性修飾ポリロタキサンの体積平均粒子径が1 μm 未満であると、気流との同伴により乾燥収率が低下する場合がある。得られる粉末状親水性修飾ポリロタキサンの体積平均粒子径が1000 μm を超えると、乾燥が不十分となりやすく、乾燥装置内に付着が生じるおそれがあり、かつ、粉末状親水性修飾ポリロタキサンを溶解する際に長時間を要する場合がある。

20

なお、本明細書において前記体積平均粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置により分析することが出来る。

【0041】

本発明の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法によれば、得られる粉末状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、得られる粉末状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。

30

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。

【0042】

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、 DM SO-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・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。

40

【0043】

本発明の粉末状親水性修飾ポリロタキサンの製造方法により得られる粉末状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。前記粉末状親水性修飾ポリロ

50

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。前記粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は、DMSO-d₆に粉末状親水性修飾ポリロタキサンを溶解し、NMR測定装置（パリアン・テクノロジー・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。

10

【発明の効果】

【0044】

本発明によれば、保存安定性に優れた粉末状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粉末状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。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1】本発明における乾燥工程において、噴霧乾燥装置の入口より、少なくとも2種の温度の異なる熱風を吹き込む場合の一例を示した（a）噴霧乾燥装置の入口上面および（b）噴霧乾燥装置の入口側面の模式図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0046】

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。

【0047】

（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。

30

【0048】

（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。

40

【0049】

（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400kg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50kgを得た。

【0050】

（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

500L容の反応槽内で、室温にてジメチルホルムアミド（DMF）170Lにアダマン

50

タンアミン500gを溶解させた後、それを上記粉末状擬ポリロタキサン50kg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-1-イル-オキシトリス（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）1.3kgをDMF80L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500mLをDMF80L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300L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30kgを精製した。

【0051】

10

（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

500L容の反応槽内に、水180L、水酸化ナトリウム10kg、精製したポリロタキサン30kgを溶解し、プロピレンオキシド60kgを添加した後、窒素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。1mol/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400kgを得た。

【0052】

（6）親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥

ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置（大川原化工機社製）の入口に170℃の熱風を吹き込み、入口温度170℃、出口温度105℃にて、調製した親水性修飾ポリロタキサン水溶液100kgを噴霧乾燥し、体積平均粒子径35μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.3kg（乾燥減量1重量%）を得た。得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの包接率は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。

20

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粉末状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 [%] = ((粉末状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) / (粉末状親水性修飾ポリロタキサンの重量)) × 100

粉末状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。

30

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。

【0053】

（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、ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置の入口温度を150℃、出口温度を90℃とした以外は実施例1と同様にして、体積平均粒子径42μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.5kg（乾燥減量1.5重量%）を得た。得られた粉末状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。

40

【0054】

（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、ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置の入口温度を110℃、出口温度を70℃とした以外は実施例1と同様に、体積平均粒子径26μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.4kg（乾燥減量5重量%）を得た。得られた粉末状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は検出されなかった。また、得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

【0055】

50

(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、ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置の入口に190℃と120℃の熱風を、図1と同様の方法で吹き込み、入口温度を170℃、出口温度を105℃とした以外は実施例1と同様にして、体積平均粒子径33μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.4kg（乾燥減量0.8重量%）を得た。得られた粉末状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は検出されなかった。また、得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

【0056】

(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、ノズルアトマイザー式噴霧乾燥装置の入口に160℃と30℃の熱風を、図1と同様の方法で吹き込み、入口温度を90℃、出口温度を55℃とした以外は実施例1と同様にして、体積平均粒子径29μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.4kg（乾燥減量2重量%）を得た。得られた粉末状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は検出されなかった。また、得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

【0057】

(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、噴霧乾燥を行う前に、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、体積平均粒子径35μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.5kg（乾燥減量1重量%）を得た。得られた粉末状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は検出されなかった。また、得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

【0058】

(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、噴霧乾燥を行う前に、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、体積平均粒子径35μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.5kg（乾燥減量1重量%）を得た。得られた粉末状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は検出されなかった。また、得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

【0059】

(実施例 8)

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、噴霧乾燥を行う前に、EDTAを、親水性修飾ポリロタキサンに対して0.1重量%添加した以外は、実施例1と同様にして、体積平均粒子径35μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.5kg（乾燥減量1重量%）を得た。得られた粉末状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は検出されなかった。また、得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

【0060】

(実施例 9)

親水性修飾ポリロタキサン水溶液の乾燥において、噴霧乾燥を行う前に、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0.1重量%添加した以外は、実施例1と同様にして、体積平均粒子径35μmの粉末状親水性修飾ポリロタキサン9.5kg（乾燥減量1重量%）を得た。得られた粉末状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は検出されなかった。また、得られた粉末状親水性修飾ポリロタキサンの修飾度は0.5であった。

5であった。

【0061】

(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。

【0062】

(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1kgを減圧乾燥機を使用して20℃にて96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94g(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23%、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。

【0063】

(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1kgを減圧乾燥機を使用し60℃にて48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94g(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23%、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。

【0064】

(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1kgを熱風乾燥機を使用し、常圧下で60℃にて24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94g(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23%、遊離修飾シクロデキストリン含有率は48重量%、修飾度は0.5であった。

【0065】

<評価>

実施例および比較例で得られた粉末状または塊状の親水性修飾ポリロタキサンを40℃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2695」)により30日目、および、120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表1に示した。

【0066】

10

20

30

【表 1】

	作製直後	30日目	120日目
実施例1	0.1重量%	3重量%	9重量%
実施例2	0.1重量%	3重量%	7重量%
実施例3	検出されず	1.7重量%	3重量%
実施例4	検出されず	2重量%	4重量%
実施例5	検出されず	0.9重量%	2重量%
実施例6	検出されず	検出されず	1重量%
実施例7	検出されず	検出されず	1重量%
実施例8	検出されず	0.7重量%	1重量%
実施例9	検出されず	0.5重量%	1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%

10

【産業上の利用可能性】

20

【0067】

本発明によれば、保存安定性に優れた粉末状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粉末状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。

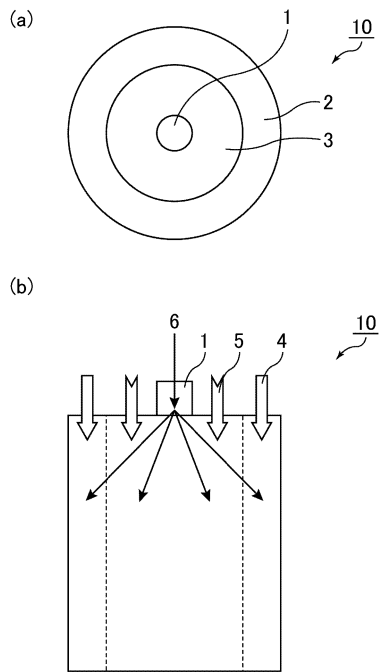
【符号の説明】

【0068】

- 1 親水性修飾ポリロタキサン溶液の噴霧ノズル
- 2 低温側熱風吹き込み部
- 3 高温側熱風吹き込み部
- 4 低温側熱風の吹き込み方向
- 5 高温側熱風の吹き込み方向
- 6 親水性修飾ポリロタキサン溶液
- 10 噴霧乾燥装置の入口部

30

【図 1】



フロントページの続き

- (72)発明者 岡崎 宏紀
日本国兵庫県姫路市飾磨区入船町1番地 住友精化株式会社内
- (72)発明者 濱本 茂生
日本国兵庫県姫路市飾磨区入船町1番地 住友精化株式会社内
- (72)発明者 林 佑樹
日本国千葉県柏市柏の葉5丁目4番地6 アドバンスト・ソフトマテリアルズ株式会社内
- (72)発明者 岩田 実
日本国千葉県柏市柏の葉5丁目4番地6 アドバンスト・ソフトマテリアルズ株式会社内

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 特開2007-063412 (JP, A)
特表2002-508401 (JP, A)
特開平03-237103 (JP, A)
国際公開第2007/040262 (WO, A1)
化学大辞典編集委員会編, 「化学大辞典2」, 共立出版株式会社, 1960年, 初版, 658~659
頁, 「乾燥装置」の項
化学大辞典編集委員会編, 「化学大辞典8」, 1962年, 初版, 214~215頁, 「噴霧乾燥」の
項

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C08B 37/
C08G 65/
C08J 3/
CAplus/REGISTRY (STN)