

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 979**

51 Int. Cl.:  
**C08G 65/30** (2006.01)  
**C08G 65/329** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05798703 .4**  
96 Fecha de presentación: **27.09.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1797131**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Procedimiento para preparar compuestos de polietilenglicol**

30 Prioridad:  
**28.09.2004 US 952198**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.07.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.07.2012**

73 Titular/es:  
**Dr. Reddy's Laboratories (EU) Limited**  
**Riverview Road**  
**Beverley East Yorkshire HU17 0LD, GB**

72 Inventor/es:  
**DAUGS, Edward D.;**  
**APPELL, Robert Bruce;**  
**HIPPLER, Jeffrey G. y**  
**KEEN, Brian T.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 384 979 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

Procedimiento para preparar compuestos de polietilenglicol

## Antecedentes

5 La presente invención se refiere a compuestos de polietilenglicol y a un procedimiento para preparar dichos compuestos. Más en particular, la presente invención se refiere a compuestos de polietilenglicol de alto peso molecular que tienen una distribución de pesos moleculares estrecha y a un procedimiento para hacer dichos compuestos. Los compuestos de polietilenglicol de la presente invención son útiles para la modificación química de materiales fisiológicamente activos, siendo dichos materiales modificados aplicables, por ejemplo, en sistemas de suministro de fármacos.

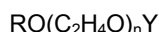
10 Los compuestos biológicamente activos conjugados con polioxialquilenos pueden proporcionar al compuesto una biocompatibilidad potenciada. Véase, por ejemplo, los documentos USP 5.366.735 y USP 6.280.745. Una revisión sobre este tema de Zalipsky, en *Bioconjugate Chem.*, 1995,6, p150- 165, identificaba el polietilenglicol como uno de los mejores polímeros biocompatibles para conjugar con un compuesto biológicamente activo (tal como un fármaco, una proteína, un péptido o una enzima) para producir un conjugado que tiene propiedades mejoradas, tales como características de solubilidad compatible, toxicidad reducida, compatibilidad de superficie mejorada, mayor tiempo en la circulación y menos inmunogenicidad.

15 El polietilenglicol (PEG) es un polioxialquileno lineal terminado en sus extremos con grupos hidroxilo y representado en general por la fórmula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ . Como discute Henmanson en el capítulo 15 de *Bioconjugate Techniques* (1996), el monometoxi-polietilenglicol (mPEG) representado en general por la fórmula:  $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ , normalmente se usa para preparar un polietilenglicol conjugado con un compuesto biológicamente activo, típicamente mediante una reacción de acoplamiento entre un grupo amina del compuesto biológicamente activo y un derivado receptor de amina (tal como mPEG activado con tricloro-s-triazina) formado por el grupo hidroxilo terminal restante del monometoxi-polietilenglicol.

20 Más recientemente, se ha desarrollado la llamada química de PEGilación de “segunda generación”, por ejemplo, para minimizar los problemas de la contaminación por impurezas de dioles del mPEG, para aumentar el peso molecular del mPEG y aumentar la estabilidad del conjugado, véase, Roberts et al., *Advanced Drug Delivery Reviews* 54 (2002) p459-4. La patente de Estados Unidos 6.455.639 (incorporada en la presente memoria en su totalidad por referencia) describía un mPEG de mayor peso molecular que tiene una distribución de pesos moleculares estrecha. Sin embargo, el peso molecular más alto descrito en la patente 6.455.639 era 20.861 (peso molecular medio ponderado). Sería un nuevo avance en la técnica si se descubriera un mPEG de incluso mayor peso molecular, de distribución estrecha de pesos moleculares junto con un procedimiento para producir dicho material.

## Resumen de la invención

25 La presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de polietilenglicol sustituido que tiene la fórmula



30 en la que R representa un grupo hidrocarburo  $\text{C}_{1-7}$ , n representa el número medio de moles de grupos  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ , que está en el intervalo de 600 a 2000 e Y representa hidrógeno o un metal alcalino, teniendo el compuesto de polietilenglicol sustituido una relación del peso molecular medio ponderado al peso molecular medio numérico en el intervalo de 1 a 1,1, determinándose el peso molecular medio ponderado y el peso molecular medio numérico del compuesto de polietilenglicol sustituido por cromatografía de permeabilidad en geles, que comprende las etapas de: (a) formar una mezcla de reacción que comprende un alcohol representado por la fórmula  $\text{R}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{0-20}\text{OH}$ , en la que R representa un grupo hidrocarburo  $\text{C}_{1-7}$ , un alcóxido del alcohol y un disolvente polar aprótico poliéter, estando la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C, siendo la concentración de agua de la mezcla de reacción menos de 10 partes por millón en peso, y estando la relación molar del alcóxido del alcohol al alcohol en el intervalo de 0,01 a 100; (b) poner en contacto la mezcla de reacción con óxido de etileno de modo que el óxido de etileno reacciona en la misma para formar el compuesto de polietilenglicol sustituido.

35 El peso molecular medio ponderado y el peso molecular medio numérico del compuesto de polietilenglicol sustituido se determinan por cromatografía de permeabilidad en geles. Debe entenderse que los pesos moleculares medios ponderado y numérico anteriores se determinan basándose en todos los picos del polímero en el cromatograma y no una parte seleccionada del mismo. Cuando R es metilo, entonces el compuesto es mPEG. n está en el intervalo de 600 a 2000. Más preferiblemente, n está en el intervalo de 700 a 1000.

40 Preferiblemente, la cantidad de polietilenglicol es menor de 5 por ciento en moles de los moles totales de polietilenglicol y el compuesto de polietilenglicol sustituido. Más preferiblemente, la cantidad de polietilenglicol es menor de 2,5 por ciento en moles.

A continuación se describe un método de cromatografía de líquidos en condiciones críticas específicas para determinar el polietilenglicol.

El procedimiento de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de polietilenglicol sustituido que tiene la fórmula



en la que R representa un grupo hidrocarburo  $\text{C}_{1-7}$ , n representa el número medio de moles de grupos  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$ , que está en el intervalo de 600 a 2000 e Y representa hidrógeno o un metal alcalino, teniendo el compuesto de polietilenglicol sustituido una relación del peso molecular medio ponderado al peso molecular medio numérico en el intervalo de 1 a 1,1, determinándose el peso molecular medio ponderado y el peso molecular medio numérico del compuesto de polietilenglicol sustituido por cromatografía de permeabilidad en geles, que comprende las etapas de:  
10 (a) formar una mezcla de reacción que comprende un alcohol representado por la fórmula  $\text{R}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{0-20}\text{OH}$ , en la que R representa un grupo hidrocarburo  $\text{C}_{1-7}$ , un alcóxido del alcohol, y un disolvente polar aprótico poliéter, estando la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C, siendo la concentración de agua de la mezcla de reacción menor de 10 partes por millón en peso, y estando la relación molar del alcóxido del alcohol al alcohol en el intervalo de 0,01 a 100; (b) poner en contacto la mezcla de reacción con óxido de etileno de modo que el óxido de etileno reacciona en la misma para formar el compuesto de polietilenglicol sustituido.

Por definición, en la presente memoria un disolvente polar aprótico es un disolvente polar aprótico que es un disolvente poliéter tal como éter bis(2-metoxietílico). Preferiblemente, el alcohol es un éter metílico de un etilenglicol. Un alcohol particularmente adecuado en la presente invención es el éter metílico del dietilenglicol. Preferiblemente, la temperatura de la reacción en la presente invención está en el intervalo de aproximadamente 90 a aproximadamente 110°C (y más preferiblemente aproximadamente 100°C). Preferiblemente, el óxido de etileno se pone en contacto con la mezcla de reacción en forma de gas a una presión en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 atmósferas. Preferiblemente, la concentración del compuesto de polietilenglicol sustituido en la mezcla de reacción al final de la etapa (b) está en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 por ciento en peso de la mezcla de reacción. Más preferiblemente, la concentración del compuesto de polietilenglicol sustituido en la mezcla de reacción al final de la etapa (b), está en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 por ciento en peso de la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción al final de la etapa (b) es probable que contenga polietilenglicol. Sin embargo, en el procedimiento de la presente invención se prefiere que la mezcla de reacción al final de la etapa (b) contenga polietilenglicol en una concentración menor de 10 por ciento en moles de los moles totales de polietilenglicol y el compuesto de polietilenglicol sustituido. Más preferiblemente, dicha concentración de polietilenglicol es menor de 5 por ciento en moles de los moles totales de polietilenglicol y el compuesto de polietilenglicol sustituido. Más preferiblemente, dicha concentración de polietilenglicol es menor de 2,5 por ciento en moles de los moles totales de polietilenglicol y el compuesto de polietilenglicol sustituido. Otra vez, la concentración de polietilenglicol se determina por cromatografía de líquidos en condiciones críticas.

Como se ha discutido antes, al final de la etapa (b) del procedimiento de la presente invención, el compuesto de polietilenglicol sustituido tiene la fórmula  $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{Y}$  en la que Y es hidrógeno o un metal alcalino. Debe entenderse que  $\text{RO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{Y}$  es una fórmula empírica, que Y puede ser una mezcla de hidrógeno y un metal alcalino y que cuando Y es un metal alcalino el compuesto puede estar disociado.

40 Se especula (aunque debe entenderse que los autores de la invención no están ligados a dicha teoría) que el uso de disolventes polares apróticos poliéter preferidos (tales como el éter bis(2-metoxietílico)) y/o el uso de alcoholes poliéter preferidos (tales como éter metílico del dietilenglicol) promueven la disociación del alcóxido del alcohol en sus respectivos iones porque dichos disolventes y alcoholes tienden a formar complejo con el metal alcalino del alcóxido del alcohol. Un beneficio adicional del uso de los disolventes polares apróticos poliéter preferidos que creen los autores de la invención (sin estar ligados a dicha teoría) es la naturaleza similar del disolvente en relación con la cadena de polímero en crecimiento, promoviendo así más la obtención de polímero de mayor peso molecular.

En relación con la distribución de pesos moleculares, se cree (aunque de nuevo debe entenderse que los autores de la invención no están ligados a dicha teoría) que usando dichos disolventes y alcoholes en polimerizaciones aniónicas de óxido de etileno, la velocidad de iniciación se hace más rápida con respecto a la velocidad de propagación y que la velocidad de terminación es muy pequeña con respecto a la velocidad de propagación. En la polimerización aniónica de óxido de etileno típica, la velocidad de iniciación es más lenta que la velocidad de propagación, y se espera que la distribución de pesos moleculares se ensanche. Sin embargo, se especula que debido a su capacidad para formar complejos con cationes, un disolvente poliéter y un alcohol poliéter en el procedimiento de la presente invención, aumentan la velocidad de iniciación con respecto a la velocidad de propagación y por lo tanto promueven una distribución de pesos moleculares más estrecha del compuesto de polietilenglicol sustituido. Se desea una distribución de pesos moleculares estrecha del compuesto de polietilenglicol sustituido para las aplicaciones de PEGilación discutidas antes.

Puesto que el agua inicia la polimerización del óxido de etileno para formar polietilenglicol ("diol") y puesto que no se

desea diol en el compuesto de polietilenglicol sustituido de la presente invención, es beneficioso minimizar la concentración de agua de la mezcla de reacción durante la etapa (b) del procedimiento de la presente invención. Cuando el agua está presente al inicio de la reacción, el peso molecular del PEG será aproximadamente dos veces mayor que el peso molecular del compuesto de polietilenglicol sustituido. Hay varias fuentes potenciales de agua, que incluyen el agua en el disolvente, alcohol y óxido de etileno; el agua que entra en el reactor desde el exterior del reactor, hidróxido en la base; y el agua generada por la deshidratación del alcohol polietilenglicol.

El disolvente de la polimerización se puede secar, por ejemplo, por adición de tamices moleculares activados. Los tamices se separan por filtración antes de añadir el disolvente al reactor de polimerización. Alternativa o adicionalmente, el disolvente de polimerización se puede hacer pasar por una columna de alúmina activada para separar el agua y otras impurezas próticas. También se puede usar una columna adicional de tamices moleculares activados. Por definición en la presente memoria, el número de moles de alcóxido usado es el mismo que el número de moles de base (tal como metal alcalino o hidruro de metal alcalino) usados para producir el alcóxido. Se prefiere el uso de hidruro potásico para generar el alcóxido.

El óxido de etileno está disponible en el comercio con un contenido de agua menor de 5 ppm en peso. Cualquier nitrógeno dirigido al reactor preferiblemente se seca hasta un punto de rocío menor de  $-100^{\circ}\text{C}$ , usando, por ejemplo, un sistema de secado de gas Drierite. Las adiciones al reactor se deben hacer de una forma que excluya la contaminación por la humedad atmosférica. El mejor secado del sistema del reactor es llevando a cabo una reacción y descartando el primer lote. Después de un lavado con disolvente seco para separar el producto de reacción de dicho primer lote, el sistema del reactor se cierra herméticamente mientras se prepara el siguiente lote.

La temperatura durante la etapa (b) está en el intervalo de aproximadamente  $80$  a aproximadamente  $140^{\circ}\text{C}$ , y preferiblemente de aproximadamente  $90$  a aproximadamente  $110^{\circ}\text{C}$ . El metal alcalino del alcóxido preferiblemente es potasio. La presión del reactor se elige para adaptarse a la presión nominal del reactor, pero en general es de aproximadamente  $1$  a menos de aproximadamente  $7\text{ kg/cm}^2$ . La relación molar de óxido de etileno a alcóxido de metal alcalino se elige para producir un polímero del peso molecular deseado. El alcohol específico se elige para proporcionar el grupo terminal deseado, que típicamente es un grupo monometilo. El alcohol preferiblemente contiene unidades de etilenglicol, tal como éter metílico del dietilenglicol (Dowanol DM nombre comercial de The Dow Chemical Company), que, como se ha discutido antes, puede promover la velocidad de iniciación.

El disolvente de polimerización se elige de disolventes polares apróticos poliéter que preferiblemente se purifican fácilmente. Se prefieren los disolventes de éter glicólico tales como diglima (éter bis(2-metoxietílico)). La cantidad de disolvente usado se ajusta para controlar la viscosidad de la polimerización, y puede estar en el intervalo para proporcionar un compuesto de polietilenglicol sustituido que contiene de  $20$  a  $80\%$  en peso de disolvente, pero típicamente de  $40$  a  $60\%$  en peso de disolvente. Los compuestos de polietilenglicol sustituidos de peso molecular más alto de la presente invención, en general producen una disolución de viscosidad mayor para cualquier concentración dada en el disolvente.

Después de la etapa (b), la mezcla de reacción se mezcla, por ejemplo, con un disolvente de precipitación tal como un heptano o hexano, para precipitar el producto en una forma sólida y separar el disolvente de polimerización. Preferiblemente también se añade un ácido tal como ácido acético, para precipitar un producto neutro.

La cromatografía de líquidos en condiciones críticas se ha usado para determinar el polietilenglicol en el mPEG (véase, por ejemplo, Kazanskii et al., *Polymer Science*, Series A, Vol 42, No. 6 (2000), p585-595. Sin embargo, el grado de resolución de los picos del polietilenglicol y el mPEG normalmente es pobre (véase la Fig. 2 de la referencia de Kazanskii et al.). El grado de resolución de los picos del polietilenglicol y el mPEG en la cromatografía de líquidos en condiciones críticas se puede mejorar significativamente derivatizando el polietilenglicol y el mPEG, por ejemplo, con cloruro de dinitrobenzoilo.

La cantidad de polietilenglicol en la presente invención se determina por el siguiente procedimiento: (a) se mezclan  $0,1\text{ g}$  de compuesto con  $1\text{ ml}$  de acetonitrilo seco que contiene  $150$  microequivalentes de 4-dimetilaminopiridina y  $1\text{ ml}$  de acetonitrilo seco que contiene  $150$  microequivalentes de cloruro de dinitrobenzoilo, y la mezcla se calienta a  $100^{\circ}\text{C}$  durante  $15\text{ min}$ , y después se inactiva con  $3\text{ ml}$  de agua para producir una muestra para la inyección; (b) se inyectan  $5$  microlitros de la muestra para inyección en una fase móvil de  $52\%$  de A y  $48\%$  de B (en la que A es acetonitrilo al  $47\%$  en agua y B es acetonitrilo al  $43\%$  en agua), con un caudal de la fase móvil de  $0,75$  mililitros por minuto, y se hace fluir a través de una columna de fase inversa C18 Zoebax Brand SB300 de  $5\text{ }\mu\text{m}$  de diámetro de empaquetamiento, a una temperatura de la columna de  $32^{\circ}\text{C}$ , teniendo la columna un diámetro interno de  $4,6\text{ mm}$  y una longitud de  $150\text{ mm}$ , seguido de un detector de UV (absorbancia a  $230\text{ nm}$ ) para producir un cromatograma; (c) el cromatograma tiene un pico a aproximadamente  $2,5\text{ min}$  (relacionado principalmente con el exceso de cloruro de dinitrobenzoilo), un pico a aproximadamente  $4,5\text{ min}$  del compuesto de polietilenglicol sustituido derivatizado de la presente invención y un pico con buena resolución a aproximadamente  $9,5\text{ min}$  del polietilenglicol derivatizado (diol derivatizado). La cantidad en porcentaje en moles de polietilenglicol de los moles totales de polietilenglicol y compuesto de polietilenglicol sustituido de la presente invención, se define en la presente memoria como: la mitad del área del pico del polietilenglicol derivatizado dividido entre la suma de la mitad del área del pico del polietilenglicol derivatizado y el área del pico del compuesto de polietilenglicol sustituido derivatizado de la presente invención, multiplicado por  $100$ .

5 Debe entenderse que el procedimiento anterior se refiere a una columna de fase inversa específica que trabaja en condiciones críticas específicas y que, como se sabe bien en la técnica de la cromatografía de líquidos en condiciones críticas, probablemente será necesario determinar las condiciones críticas para otro sistema específico, cuyas condiciones críticas probablemente tendrán variaciones con las condiciones anteriores, pero cuyas condiciones críticas se pueden determinar mediante experimentación razonable.

### EJEMPLO

10 Un reactor de acero inoxidable de 19 litros, lavado dos veces con 10 kg de diglima después del lote previo, se carga con 28,02 g (0,233 mol) de éter metílico del dietilenglicol anhidro (Dowanol DM, conservado sobre tamices moleculares de 4 Å), 3,21 g (0,024 mol) de hidruro potásico al 30% y 7,32 Kg de diglima. El diglima se transfiere al reactor a través de una columna de 5,1 cm x 91,4 cm de alúmina activada, seguida de una columna de 5,1 cm x 91,4 cm de tamices moleculares activados de 3 angstroms de número de malla 8-12, a una velocidad de aproximadamente 0,08 Kg/min. El reactor se calienta a 100°C. Se determina que la concentración de agua de la mezcla de reacción es 6,3 ppm. Después de una prueba de presión del depósito de alimentación directa (AD) del óxido de etileno (EO), el depósito de AD se carga con 7,480 kg (170 mol) de EO (contenido de agua < 5 ppm). El reactor de 19 litros se ventila a menos de aproximadamente 2,45 kg/cm<sup>2</sup>, y se inicia la adición de EO. El EO se añade a una velocidad para mantener una presión menor de 7 kg/cm<sup>2</sup> a una temperatura de 100°C, y continúa durante 7 horas. Tras completarse la adición de EO, el reactor se enfría a 70°C y se aplica vacío. La presión se ajusta a 0,07-0,14 kg/cm<sup>2</sup> por adición de nitrógeno mediante un sifón invertido. Se continúa el purgado durante 1 h y después se cierra la válvula de vacío. El reactor se presuriza a aproximadamente 2,45 kg/cm<sup>2</sup>, y el producto se vacía a través de la válvula inferior a un bidón de acero inoxidable de 19 litros. El reactor se lava 2 veces con porciones de 10 kg de diglima. Después de un segundo lavado, el reactor vacío se calienta a 140°C con una purga de nitrógeno entre la válvula inferior y la válvula de ventilación en la parte superior del reactor durante aproximadamente 15 minutos. El reactor se cierra herméticamente y se enfría para una reacción posterior.

25 Se carga una porción de 5,0 kg del producto del reactor de mPEG en un recipiente de vidrio de 12 litros, con camisa y drenaje inferior, colocado encima de un matraz de fondo redondo de 50 litros, de vidrio y con drenaje inferior. La temperatura en el matraz de 12 litros se mantiene a 65°C usando un baño de agua de recirculación. La tubería de transferencia al recipiente de 50 litros se calienta a aproximadamente 70°C usando cinta térmica. El recipiente de 50 litros se carga con 17,3 kg de heptano y 1,3 g de ácido acético. La disolución de mPEG caliente se transfiere al matraz de 50 litros a lo largo de 63 min, formando un precipitado blanco. La temperatura en el recipiente de 50 litros aumenta de temperatura ambiente a 36°C durante la adición. La suspensión se agita durante la noche, después el sólido se aísla por filtración a vacío. La torta de filtración se recoge en embudos sinterizados de 3 litros y se lava con 8,5 kg de heptano reciente. La torta húmeda se transfiere a bandejas de secado y se seca a 30°C a vacío hasta un peso constante, en aproximadamente 44 horas. El producto mPEG resultante se caracteriza por análisis por GPC para determinar las características del polímero tales como el peso molecular y la polidispersidad (D). El peso molecular máximo (Mp) es 28.613. El peso molecular medio numérico (Mn) es 28.176. El peso molecular medio ponderado (Mw) es 28.910. La dispersión de pesos moleculares (Mw/Mn) es 1,026. El contenido de diol PEG se determina por cromatografía de líquidos en condiciones críticas.

### EJEMPLOS ADICIONALES

40 La siguiente tabla 1 lista diferentes recetas de reacción usando el sistema descrito en el ejemplo anterior (el lote 4046 es el ejemplo anterior). La siguiente tabla 2 lista los resultados de los análisis para diferentes lotes de la tabla 1

TABLA 1

Lote	Dowanol DM P, g	KH al 30% P, g	Eq Base	Diglima P, g	EO P, g	Polímero % en p	Tiempo Reac. (h)	Velocidad de adición del EO kg/h
3178	40,00	6,80	0,15	4800	7005	59,4	6,0	1,17
3179	40,10	6,70	0,15	4820	7000	59,3	5,1	1,37
3181	80,00	13,50	0,15	2400	3435	59,3	2,3	1,49
4006	40,05	4,52	0,10	4800	6860	58,9	7,4	0,92
4008	26,99	3,00	0,10	8100	6810	45,7	11,0	0,62
4012	40,01	4,45	0,10	4800	6860	58,9	10,0	0,69
4013	40,00	4,46	0,10	4800	7100	59,8	10,0	0,71
4018	40,01	4,46	0,10	4800	7110	59,8	5,8	1,24
4019	27,03	3,00	0,10	8120	7095	46,7	6,5	1,09
4024	15,01	1,68	0,10	9780	5060	34,2	5,5	0,92
4025	25,01	2,79	0,10	7500	6565	46,8	7,5	0,88
4028	18,04	2,01	0,10	8110	6760	45,5	10,0	0,68
4029	13,30	1,50	0,10	4840	5200	51,8	8,0	0,65
4034	80,02	8,91	0,10	2420	3490	59,5	4,5	0,78
4036	20,42	2,34	0,10	8020	7875	49,6	9,0	0,88
4039	40,02	4,54	0,10	4800	7120	59,8	8,0	0,89
4041	40,02	4,57	0,10	4820	7125	59,7	7,0	1,02
4042	20,01	2,35	0,11	8020	7875	49,6	12,0	0,66
4046	28,02	3,21	0,10	7320	7480	50,6	7,0	1,07
4047	20,00	2,35	0,11	8020	7870	49,6	9,5	0,83

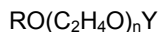
TABLA 2

Lote	PM teor.	Mn	Mw	Mp	D	Diol % mol	Agua total g	agua ppm
3181	5273	4619	4769	4739	1,032	0,54	0,065	10,9
4034	5354	4729	4884	4837	1,033	0,63	0,076	12,7
4006	20674	18735	19283	18852	1,029	2,89	0,174	14,9
4012	20695	19896	20389	20095	1,025	2,02	0,121	10,3
3179	21068	20125	20829	20515	1,035	2,44	0,147	12,4
3178	21135	16513	17350	16394	1,11	19,9	1,19	100,5
4013	21420	19479	20098	19763	1,032	1,88	0,113	9,46
4018	21445	23827	24501	24116	1,028	3,88	0,233	19,5
4039	21469	20551	21127	20748	1,028	2,54	0,152	12,7
4041	21484	19665	20046	20048	1,019	1,62	0,097	8,09
4008	30398	28870	29903	29373	1,036	2,95	0,119	7,97
4019	31618	28118	28976	28707	1,031	3,11	0,126	8,27
4025	31619	32227	33151	32837	1,029	3,60	0,134	9,51
4046	32154	28176	28910	28613	1,026	2,23	0,094	6,32
4024	40573	31945	32586	32469	1,02	3,37	0,076	5,12
4028	45087	38713	39678	39586	1,025	3,84	0,104	6,99
4036	46398	39574	40802	40506	1,031	5,19	0,159	9,99
4029	47037	39015	40244	39711	1,032	4,04	0,081	8,06
4047	47340	41996	43669	42756	1,040	3,42	0,103	6,45
4042	47346	40983	42457	41818	1,036	4,36	0,131	8,23

- 5 En las tablas anteriores, P es peso; g es gramos; KH es hidruro potásico; Eq es equivalente; EO es óxido de etileno; Tiempo Reac. es tiempo de reacción; kg es kilogramos; PM teor. es peso molecular teórico; Mn es el peso molecular medio numérico; Mw es el peso molecular medio ponderado; Mp es el peso molecular pico; D es la relación de distribución de pesos moleculares o Mw dividido entre Mn; % mol es el porcentaje en moles; y ppm es partes por millón en peso.
- 10 En conclusión, debe ser fácilmente evidente que aunque la invención se ha descrito antes en relación con sus realizaciones preferidas, debe entenderse que la presente invención no está limitada por las mismas sino que se pretende que cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que están incluidos en el alcance de la invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para preparar un compuesto de polietilenglicol sustituido que tiene la fórmula



- 5 en la que R representa un grupo hidrocarburo  $C_{1-7}$ , n representa el número medio de moles de grupos  $C_2H_4O$ , que está en el intervalo de 600 a 2000 e Y representa hidrógeno o un metal alcalino, teniendo el compuesto de polietilenglicol sustituido una relación del peso molecular medio ponderado al peso molecular medio numérico en el intervalo de 1 a 1,1, determinándose el peso molecular medio ponderado y el peso molecular medio numérico del compuesto de polietilenglicol sustituido por cromatografía de permeabilidad en geles, que comprende las etapas de:
- 10 (a) formar una mezcla de reacción que comprende un alcohol representado por la fórmula  $R(OCH_2CH_2)_{0-20}OH$ , en la que R representa un grupo hidrocarburo  $C_{1-7}$ , un alcóxido del alcohol y un disolvente polar aprótico poliéter, estando la mezcla de reacción a una temperatura en el intervalo de 80 a 140°C, siendo la concentración de agua de la mezcla de reacción menos de 10 partes por millón en peso, y estando la relación molar del alcóxido del alcohol al alcohol en el intervalo de 0,01 a 100; (b) poner en contacto la mezcla de reacción con óxido de etileno de modo que el óxido de etileno reacciona en la misma para formar el compuesto de polietilenglicol sustituido.
- 15 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente poliéter es el éter bis(2-metoxietílico).
- 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alcohol es el éter monometílico del dietilenglicol.
- 4.- El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el alcohol es el éter monometílico del dietilenglicol.
- 5.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la temperatura de la mezcla de reacción está en el intervalo de 90 a 110°C.
- 20 6.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la concentración del compuesto de polietilenglicol sustituido en la mezcla de reacción al final de la etapa (b) está en el intervalo de 20 a 80 por ciento en peso de la mezcla de reacción.
- 7.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la concentración del compuesto de polietilenglicol sustituido en la mezcla de la reacción al final de la etapa (b) está en el intervalo de 40 a 60 por ciento en peso de la mezcla de
- 25 reacción.
- 8.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la mezcla de reacción al final de la etapa (b) también contiene polietilenglicol, siendo la cantidad de polietilenglicol menor de 10 por ciento en moles de los moles totales de polietilenglicol y el compuesto de polietilenglicol sustituido, determinándose la cantidad de polietilenglicol por cromatografía de líquidos en condiciones críticas.
- 30 9.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la mezcla de reacción al final de la etapa (b) también contiene polietilenglicol, siendo la cantidad de polietilenglicol menor de 5 por ciento en moles de los moles totales de polietilenglicol y el compuesto de polietilenglicol sustituido, determinándose la cantidad de polietilenglicol por cromatografía de líquidos en condiciones críticas.
- 35 10.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la mezcla de reacción al final de la etapa (b) también contiene polietilenglicol, siendo la cantidad de polietilenglicol menor de 2,5 por ciento en moles de los moles totales de polietilenglicol y el compuesto de polietilenglicol sustituido, determinándose la cantidad de polietilenglicol por cromatografía de líquidos en condiciones críticas.
- 11.- El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende la etapa después de la etapa (b) de añadir un ácido a la mezcla de reacción de modo que Y es esencialmente hidrógeno.
- 40 12.- El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende la etapa después de la etapa (b) de mezclar la mezcla de reacción con un disolvente no polar para precipitar el compuesto de polietilenglicol sustituido.
- 13.- El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende la etapa después de la etapa (b) de mezclar la mezcla de reacción con una mezcla que comprende un disolvente no polar y un ácido para precipitar el compuesto de polietilenglicol sustituido, en el que Y es esencialmente hidrógeno.
- 45 14.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que n es al menos 700.
- 15.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alcohol es un alcohol poliéter.