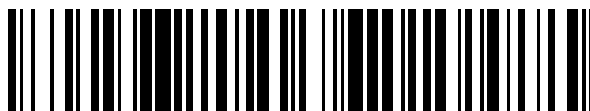


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 759**

51 Int. Cl.:

C08F 220/06 (2006.01)

C08F 290/06 (2006.01)

C08G 65/337 (2006.01)

C08G 65/332 (2006.01)

C08F 222/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2014** **PCT/US2014/042951**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014** **WO14205084**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2014** **E 14737465 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017** **EP 3010946**

54 Título: **Síntesis de poloxámeros y poloxaminas etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres**

30 Prioridad:

18.06.2013 US 201361836471 P

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

19.03.2018

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
1400 North Goodman Street
Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

**AWASTHI, ALOK KUMAR;
KUNZLER, JAY F.;
SATYANARAYANA, GANUGAPATI y
RAI NOOJI, SATHEESHA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 659 759 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).

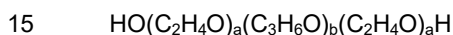
DESCRIPCIÓN

Síntesis de poloxámeros y poloxaminas etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres

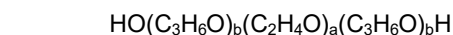
5 Antecedentes de la invención

Los copolímeros en bloque de poloxámero F127 son compuestos conocidos y están generalmente disponibles con la marca comercial PLURONIC. Estos copolímeros de bloques consisten en bloques de poli(óxido de etileno) (PEO) hidrofílicos y poli(óxido de propileno) (PPO) hidrofóbicos dispuestos en una estructura de bloque triple A-B-A: PEO-PPO-PEO con grupos hidroxilo terminales de extremo. En algunos casos, el poloxámero no modificado se puede usar en dispositivos sanitarios tal como lentes oftálmicas.

Los poloxámeros tienen la siguiente fórmula general:



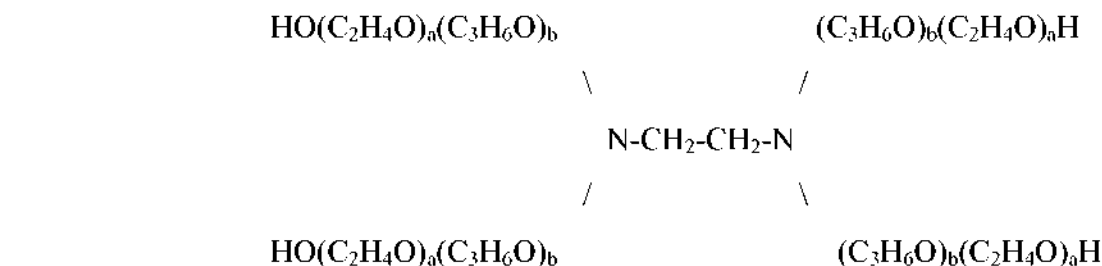
Los poloxámeros inversos también se conocen como copolímeros de bloques y tienen la siguiente fórmula general:



donde a y b pueden ser iguales o diferentes y tienen diferentes longitudes.

Los poloxámeros y los poloxámeros inversos tienen grupos hidroxilo terminales de extremo que pueden funcionalizarse para que sean grupos de extremo etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres. Un ejemplo de un poloxámero funcionalizado de extremo terminal etilénicamente insaturado polimerizable por radical libre es el dimetacrilato de poloxámero (por ejemplo, el dimetacrilato PLURONIC F-127) como se divulgó en la Publicación de Patente de los Estados Unidos N° 2003/0044468 a Cellesi y col. La Patente de Estados Unidos N° 6.517.933 divulga copolímeros terminados en glicidilo de polietilenglicol y polipropilenglicol. La Provisional de Estados Unidos 8.377.464 desvela tensioactivos polimerizables y un método para prepararlos.

Los poloxámeros y los poloxámeros inversos son tensioactivos con valores de HLB variables basados en los valores variables de a y b, representando a el número unidades de poli(óxido de etileno) (PEO) hidrofílico que están presentes en la molécula y representando b el número de unidades de poli(óxido de propileno) (PPO) que están presentes en la molécula. Mientras que los poloxámeros y los poloxámeros inversos se consideran ser moléculas difuncionales (basadas en los grupos hidroxilo terminales), también están disponibles en una forma tetrafuncional conocida como poloxaminas, nombre comercial TETRONIC. Para las poloxaminas, las moléculas son copolímeros de bloques tetrafuncionales en grupos de hidroxilo primarios y están unidos por una diamina central. Las poloxaminas tienen la siguiente estructura general:



Las poloxaminas inversas también se conocen y tienen valores de HLB variables basándose en las relaciones relativas de a a b donde a y b son como se definieron anteriormente.

45 Los poliéteres, tales como los copolímeros de bloques de poloxámeros y poloxaminas, que están presentes en la superficie de los sustratos se sabe desde hace tiempo que inhiben la adhesión bacteriana y reducen la cantidad de deposición de lípidos y proteínas (superficie no ensuciable). En la presente invención, se proporciona una síntesis mejorada de copolímeros de bloque de poloxámero y/o poloxamina funcionalizados de extremo terminal etilénicamente polimerizable por radicales libres (BASF Corp.). La síntesis mejorada de copolímeros de bloques de poloxámero y/o poloxamina funcionalizados de extremo terminal insaturados etilénicamente polimerizables por radicales libres proporciona un rendimiento del dispositivo global mejorado cuando los copolímeros de bloques preparados de acuerdo con la invención descrita en el presente documento se incluyen en formulaciones formadoras de dispositivos oftálmicos.

55 Se sabe que los grupos hidroxilo terminales de PLURONIC F-127 se pueden funcionalizar para proporcionar la reactividad/propósito deseado como parte de la mezcla total de monómeros, antes/después de la polimerización. La

mayoría de los materiales descritos en la literatura que corresponden a estímulos externos son moléculas que contienen grupos acrílicos. Por tanto, por ejemplo, el PLURONIC F-127 acrilatado es importante en algunas formulaciones de lentes.

El acrilato de los grupos hidroxilo terminales en poloxámeros puede determinarse por el grupo funcional de las otras moléculas reactivas en la mezcla de monómeros. La acrilación puede lograrse por la reacción de poloxámeros y poloxaminas (sin modificar) tales como PLURONIC F-127 con cloruro de metacrililo o anhídrido de metacrililo en presencia de una base adecuada. Dado que el PLURONIC F-127 es un copolímero de bloques EO-PO, se sabe que es susceptible a la posible degradación al entrar en contacto con radicales libres; produciendo así subproductos de reacción no deseados tales como impurezas de alto peso molecular cuando producidas bajo condiciones de fabricación comerciales. Asimismo, el(los) disolvente(s) de reacción residual, los inhibidores, las sales inorgánicas y el ácido metacrílico (MAA) también pueden permanecer en los poloxámeros funcionalizados de extremo terminal etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres y los poloxámeros inversos. Un ejemplo de un poloxámero funcionalizado de extremo terminal etilénicamente insaturado polimerizable por radicales libres es el dimetacrilato de poloxámero (por ejemplo, dimetacrilato PLURONIC F-127). El PLURONIC F-127 DM, (significando DM dimetacrilato), fabricados por métodos de síntesis a escala comercial previamente conocidos dieron como resultado en una calidad del material que estaba rutinariamente fuera de las especificaciones de fabricación para uso en la formación de ciertos dispositivos sanitarios. Esto es importante porque estos subproductos pueden ser nocivos para la polimerización deseada de PLURONIC F-127 DM, en particular, cuando se usan en una mezcla de monómero para producir lentes de contacto. Cualquier impureza no deseada y/o de peso molecular alto puede interferir en gran medida con el procesamiento de la lente, así como las propiedades y/o rendimiento de las lentes de contacto comercializadas. Por lo tanto, es deseable que los copolímeros de bloques funcionalizados tales como el PLURONIC F-127 DM preparados en cantidades a escala comercial estén libres de cualquier impureza de alto peso molecular que esté más allá de los límites establecidos en las especificaciones.

En la síntesis a escala comercial de PLURONIC F-127 DM, 2,6-diterc-butil-4-metilfenol (BHT) se añade como inhibidor de radicales libres para minimizar la formación de estos productos no deseados. Sin embargo, esta síntesis es aún incapaz de prevenir la formación de impurezas de alto peso molecular y sales inorgánicas. Estas impurezas presentan un riesgo de fabricación durante la filtración de una mezcla de monómeros para fabricar lentes de contacto hidrófilas que las contengan al ralentizar considerablemente el proceso de filtración; y, como resultado, la curación prematura, es decir, la polimerización, de la mezcla de monómero comienza antes de que la mezcla de monómeros se introduzca en el molde.

La curación prematura (polimerización) de los materiales monómeros no es deseable ya que hace que la mezcla de monómeros sea inadecuada para preparar el producto final deseado, por ejemplo, lentes de contacto, y puede obstruir las máquinas utilizadas para fabricar tales productos. En particular, cuando la mezcla de monómeros comienza a polimerizarse prematuramente, forma lentamente un gel, normalmente desde la parte inferior del vaso hacia arriba. Algunas mezclas de monómeros, sin embargo, se aceleran automáticamente y pueden reaccionar de manera bastante violenta.

Por lo tanto, todavía existe una necesidad de un proceso sintético a escala comercial mejorado para proporcionar copolímeros de bloques funcionalizados de alta pureza, tales como PLURONIC F-127 DM.

Sumario de la invención

Esta invención describe un nuevo método sintético para formar poloxámeros y poloxaminas funcionalizadas de extremo terminal polimerizables por radicales libres en lotes a escala comercial que usa un sistema binario de inhibidores para eliminar la formación de impurezas de alto peso molecular. También se ha descubierto sorprendentemente que las impurezas inorgánicas formadas durante el proceso sintético a escala comercial se retiran mediante el uso de materiales de resina.

Para minimizar las impurezas de alto peso molecular previamente formadas durante la síntesis a escala comercial de poloxámero 407 DM y desarrollar diferentes sistemas binarios de inhibidores para evitar estas impurezas durante la síntesis de poloxámero 407 DM, se divulga un nuevo proceso sintético a escala comercial en el presente documento.

En el presente documento se divulga un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de poloxámero o poloxamina con un primer agente metacrilante en presencia de un disolvente estabilizado con un primer inhibidor de radicales libres para formar un primer producto de reacción y, además, hacer reaccionar el primer producto de reacción con una base orgánica y un segundo agente metacrilante estabilizado con un segundo inhibidor de radicales libres para formar un segundo producto de reacción, donde el primer inhibidor de radicales libres es un compuesto diferente al segundo inhibidor de radicales libres.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es el Espectro de CIM del producto del Ejemplo 1;

la figura 2 a la figura 9 son cromatogramas de HPLC que muestra los cálculos del producto del Ejemplo 1;

la figura 10 a la figura 13 son cromatogramas de GC que muestran los cálculos del producto del Ejemplo 1;

5 la figura 14 es el cromatograma de HPLC que muestra la identificación del componente de peso molecular alto del producto del Ejemplo 1;

la figura 15 es el cromatograma de GPC del producto del Ejemplo 1;

10 la figura 16 es el Espectro de RMN del producto del Ejemplo Comparativo 1 cuando la reacción se realiza sin usar ningún inhibidor;

la figura 17 a la figura 24 son cromatogramas de HPLC que muestran los cálculos del producto del Ejemplo Comparativo 1 cuando la reacción se realiza sin usar ningún inhibidor;

15 la figura 25 a la figura 29 son cromatogramas GC que muestran los cálculos del producto del Ejemplo Comparativo 1 cuando la reacción se realiza sin usar ningún inhibidor;

20 la figura 30 es el cromatograma de HPLC que muestra la identificación de componentes de peso molecular alto del producto del Ejemplo Comparativo 1 cuando la reacción se realiza sin usar ningún inhibidor;

la figura 31 es el cromatograma de GPC del producto del Ejemplo Comparativo 1 cuando la reacción se realiza sin usar ningún inhibidor;

25 la figura 32 es el Espectro de RMN del lote FS-09903-070 cuando la reacción se realiza usando BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis a gran escala mejorada optimizada de Poloxámero 407DM del Ejemplo 3;

30 la figura 33 a la figura 39 son cromatogramas HPLC que muestra los cálculos del lote FS-09903-070 cuando la reacción se realiza usando BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis a gran escala mejorada optimizada de Poloxámero 407DM del Ejemplo 3;

35 la figura 40 es un cromatograma de GC del lote FS-09903-070 cuando la reacción se realiza usando BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis a gran escala mejorada optimizada de Poloxámero 407DM del Ejemplo 3. No hay residuos de disolventes detectables, MAA, BHT y MEHQ en el producto final.

la figura 41 es el cromatograma de HPLC que muestra la identificación de componentes de peso molecular alto del lote FS-09903-070 cuando la reacción se realiza usando BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis a gran escala mejorada optimizada de Poloxámero 407DM del Ejemplo 3;

40 la figura 42 y la figura 43 son cromatogramas de GPC del lote FS-09903-070 cuando la reacción se realiza usando BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis a gran escala mejorada optimizada de Poloxámero 407DM del Ejemplo 3. No hay impurezas detectables de alto peso molecular.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

45 Un poloxámero o compuesto de poloxamina se hace reaccionar con un primer agente metacrilante en presencia de un disolvente estabilizado con un primer inhibidor de radicales libres para formar un primer producto de reacción y, el primer producto de reacción, además, se hace reaccionar con una base orgánica y un segundo agente metacrilante estabilizado con un segundo inhibidor de radicales libres para formar un segundo producto de reacción, donde el
50 primer inhibidor de radicales libres es un compuesto diferente al segundo inhibidor de radicales libres. En diversas realizaciones de la invención, el primer y el segundo agente metacrilante puede ser iguales o diferentes. En una realización específica, el primer y el segundo agente metacrilante es cloruro de metacrililo. En las formas de realización donde el poloxámero o compuesto de poloxamina es un compuesto de poloxámero, el primer producto de reacción puede ser un compuesto de poloxámero monometacrilado y, el segundo producto de reacción puede ser
55 un compuesto de poloxámero dimetacrilado. En las realizaciones donde el poloxámero o el compuesto de poloxamina es un compuesto de poloxamina, el primer producto de reacción puede ser un compuesto de poloxamina monometacrilado y, el segundo producto de reacción puede ser un compuesto de poloxamina polimetacrilada (por ejemplo, di-, tri-, o tetrametacrilada). El poloxámero o compuesto de poloxamina puede hacerse reaccionar con el primer agente metacrilante en presencia de la base orgánica o, la base orgánica puede añadirse al primer producto
60 de reacción tras la reacción del mismo.

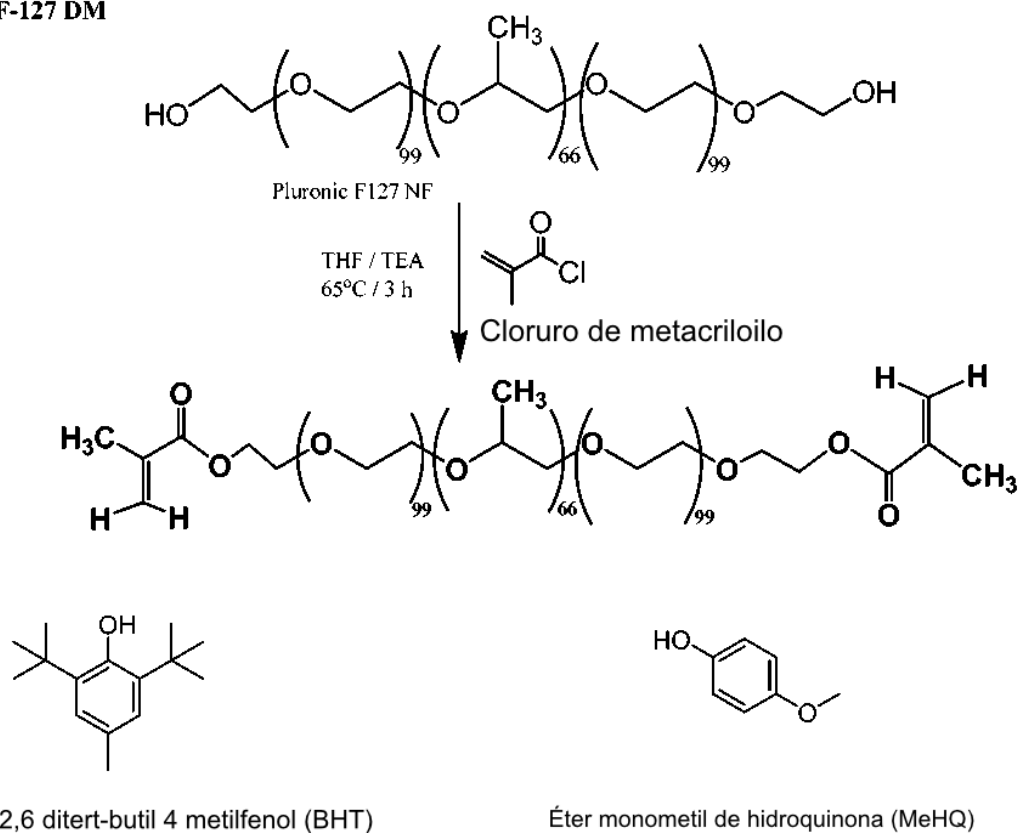
Los copolímeros de bloques que contienen PEO y PPO son actualmente que contienen PEO- y PPO son actualmente preferentes. Un tal copolímero que se puede usar con el método de la invención, es PLURONIC® F127, un copolímero de bloques que tiene la estructura [(óxido de polietileno)₉₉-(óxido de polipropileno)₆₆-(óxido de polietileno)₉₉]. Los grupos hidroxilo terminales del copolímero se funcionalizan con grupos de extremo etilénicamente insaturados polimerizables por radicales libres para permitir la reacción del copolímero de bloques que contiene

PEO- y PPO- con otros monómeros formadores de dispositivo.

Un compuesto de poloxámero tal como el PLURONIC F 127 se hace reaccionar con un agente metacrilante tal como cloruro de metacrililo mientras se cubre con gas nitrógeno en presencia de un disolvente, tal como tetrahidrofurano anhidro (THF) estabilizado con un inhibidor de radicales libres tal como 2,6 di terc-butil-4-metil fenol (BHT). Después de que esta parte de la síntesis haya reaccionado, una base orgánica, tal como trietilamina (TEA) se agrega a la solución anterior con mezcla continua. Como alternativa, la base orgánica puede estar presente durante la primera reacción de metacrilación. A esta mezcla de reacción se añade entonces cloruro de metacrililo que se estabilizó con éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) con agitación continua bajo gas nitrógeno. Inmediatamente después de que la reacción anterior se haya completado, la masa de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente (RT) y se procesó para dar el producto funcionalizado deseado como se muestra en el Esquema de Reacción-1.

Esquema de Reacción 1:

Pluronic F-127 DM



Se determinó que las mediciones de turbidez de PLURONIC F-127DM tanto en agua como en tetrahidrofurano fueron indicativas de la presencia de sales inorgánicas e impurezas de peso molecular alto. Con el fin de recopilar los datos analíticos y determinar la pureza del producto deseado, la conversión del % de dimetacrilación se comprobó mediante RMN y HPLC; se usó GPC para determinar los pesos moleculares MW y MN y se usó GC para determinar los disolventes residuales y el ácido metacrílico.

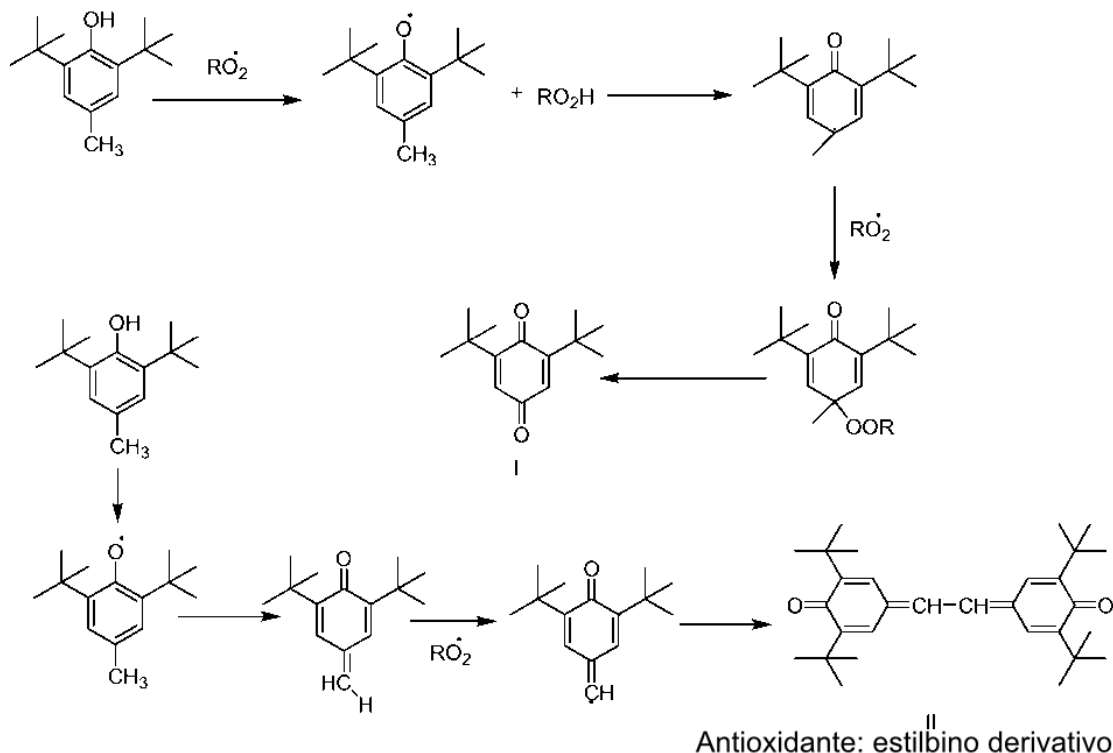
Se cree que la formación de impurezas de Alto Peso Molecular en PLURONIC F-127DM se debe a la reticulación inadvertida provocada por la presencia de radicales indeseables. Los radicales formados en cadenas de PLURONIC F-127DM pueden reaccionar para formar gel o impurezas de Alto Peso Molecular. Esto se puede evitar añadiendo BHT como inhibidor de radicales libres. Cualquier radical indeseable formado reaccionará con BHT y dará como resultado un radical estabilizado incapaz de reaccionar adicionalmente, evitando así la formación de gel. Los dos grupos donantes de electrones (t-butilo) en BHT también sirven para activar los grupos hidroxilo terminales de extremo del copolímero de bloques que contiene PEO-PPO en dando como resultado un aumento de la eficacia de la reacción de la invención.

Aunque no completamente con seguridad, los inventores creen que la eficacia de BHT es limitada para suprimir los radicales formados en solo unidades de repetición de óxido de propileno de copolímero de bloques de Poloxámero. La razón para esta limitación podría deberse a los radicales estabilizados estéricamente obstaculizados formados a

partir de BHT. Se ha descubierto sorprendentemente que el uso de una combinación de MEHQ con BHT en el esquema sintético de la presente invención puede estabilizar eficazmente los radicales formados en tanto unidades de óxido de etileno como unidades de óxido de etileno como de óxido de propileno del copolímero de bloque de poloxámero.

Además, los radicales que se generaron en el medio de reacción debido al uso de disolventes altamente polares como THF en condiciones de reacción a gran escala se estabilizaron eficazmente mediante el uso de estos dos inhibidores.

10 Mecanismo (acción del inhibidor): Uso de BHT



La oxidación efectiva de BHT da lugar a la mezcla de compuestos que se llaman compuestos quinoides. 3,5,3',5'-tetraterc-butilstilbieno-4,4'-quinona y 2,6-diterc-butyl-1,4-benzoquinona.

Ejemplos:

Ejemplo 1. Proceso Modificado para la Fabricación de Poloxámero 407 DM (FS09458-036): Con sistema inhibidor Individual (BHT como inhibidor). Observaciones: Cuando se usó 2,6 diterc-butyl 4 metil fenol (BHT) como inhibidor, el componente de Alto Peso Molecular se minimizó y la Turbidez del producto en THF y Agua se redujo en gran medida.

Procedimiento Típico: se colocaron 500 g de PLURONIC F-127 en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 3500 ml) estabilizado con 5250 mg de 2,6 diterc-butyl-4-metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 68 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 47,5 ml de cloruro de metacrililo recién destilado a 30 - 32 °C a través un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 250 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 250 g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 1165 ml de THF para obtener 2335 ml de masa. La masa se precipitó en 16000 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Caracterización Analítica

% de conversión por ¹H-RMN: el espectro de ¹H-NMR de FS09458-036 se registró en DMSO-d6 en un Bruker

Avance 400 MHz. La conversión fue 82,3 % (figura 1)

Cálculo: N° de protones a 6,1 ppm 1,63 + N° de protones a 5,6 ppm 1,67/4 = 3,3/4X100 = 82,3

- 5 **% de conversión por HPLC: Determinación de Dimetacrilato de poloxámero 407** (FS09458-036): El análisis HPLC se llevó a cabo con el sistema HPLC de la serie Agilent 1200 con columna SHODEX KB-804(300 x 8) mm usando un TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO como Fase Móvil.

Cálculo: % de conversión por HPLC (figura 2 a figura 9)

10

Producto: Estudio de dimetacrilato Poloxámero 407:			
% de conversión (por HPLC)			
B. N° : FS09458-036 AR N°: A529453			
Comprobar el peso estándar (mg) = 203,4			
Peso estándar (mg) = 198,0			
% de conversión para estándar = 84,7			
	Pico-1	Pico-2	Área de pico total
Comprobar estándar	2350798	1555236	3906034
Estándar	2226408	1329009	3555417
	% Acuerdo		106,94

Precisión del sistema:

S. N°	Pico-1	Pico-2	Área de pico total
1	2226408	1329009	3555417
2	2329288	1391799	3721087
3	2329679	1444988	3774667
4	2315375	1467507	3782882
5	2286721	1361211	3647932
6	2297159	1503218	3800377
Promedio	2297438,3	1416288,7	3713727,0
Des.Típ	38822,245	66715,38316	95340,99627
% de RSD	1,69	4,71	2,57

% de conversión

S. N°	Peso de muestra (g)	Pico-1	Pico-2	Área de pico total	% de conversión
1	198,9	2593651	1595599	4189250,0	95,11
2	199,0	2614811	1693300	4308111,0	97,76
Promedio		2604231,00	1644449,50	4248680,50	96,44
Des.Típ		14962,38	69085,04	84047,42	1,87
% de RSD		0,57	4,2	1,98	1,94

% de conversión

=
$$\frac{\text{Área de muestra total} \times \text{peso estándar (mg)} \times \% \text{ Conversión del estándar}}{\text{Área estándar total media} \times \text{Peso de muestra (mg)}}$$

Tabla 1

El análisis de GC se llevó a cabo usando la serie GC 6890N de Agilent equipada con la muestra automática de espacio en el cabezal G188. El nitrógeno fue el gas portador con detector ionizado de llama.

Cálculo GC (figura 10 a figura 13):

5

IIINFORME DE MONÓMERO RESIDUAL					
Producto: Poloxámero Nº de Lote: FS09458-036 Nº A.R. : A529453					
Idoneidad del sistema:					
S. Nº	Monómero	Peso	Peso de la muestra (g) 0,0918		
1	THF	0,0923			
2	IPA	0,102			
3	MAA	0,2198			
4	BHT	0,092			
	THF	IPA	MAA	BHT	
STD-1	78,607	81,421	168,016	134,286	
STD-2	79,75	80,485	164,034	133,905	
STD-3	77,716	77,771	172,812	127,356	
Promedio	78,691	79,89233333	168,2873333	131,849	
Des.Típ	1,02	1,90	4,40	3,90	
% de RSD	1,30	2,37	2,61	2,95	
Monómero	Área de		% Residual		Residual Total
	Muestra de prueba-1	Muestra de prueba-2	Muestra de prueba-1	Muestra de prueba-2	
THF	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
IPA	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
MAA	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
BHT	71,403	73,102	0,271365585	0,277822599	0,274594

Tabla 2

Se identificó el Componente de Alto Peso Molecular usando el sistema HPLC: El cromatograma se proporciona a continuación. Se descubrió que el componente HMW es 0,35 % estaba presente en esta muestra (figura 14).

10

GPC: El GPC de FS-09458-036 se realizó utilizando Agilent 1200 Series con el software Addon GPC. Se usó PEG-PPg como los estándares de GPC (figura 15).

15

Medición de la turbidez del Poloxámero 407 DM se midió en unidades NTU utilizando el medidor de Turbidez Científica HF (Make): Medidor de Turbidez Model-Micro 100. Se preparó la solución en 10 % de agua y THF. La turbidez se midió en agua (3 NTU) y en THF (6 NTU).

Contenido de ácido metacrílico: El método de titulación fue seguido.

20

Ejemplo Comparativo 1. Proceso Antiguo para la Fabricación de Poloxámero 407 DM: Sin ningún inhibidor. Observaciones: El componente de Alto Peso Molecular se observó y la Turbidez del producto en THF y Agua en gran medida fue muy alto.

Procedimiento Típico: se colocaron 500 g de **PLURONIC F-127** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 3500 ml) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que formó una solución transparente. Se añadieron 68 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 47,5 ml de cloruro de metacrililo a 30 - 32 °C a través un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C tras la agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 250 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró para eliminar 1165 ml de THF para obtener 2335 ml de masa. La masa se precipitó en 16000 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Caracterización Analítica

% de conversión por ¹H-RMN: el espectro de ¹H-NMR de FS-09458-037 se registró en DMSO-d₆ en un Bruker Avance 400 MHz. La conversión fue 87,7 %. **Cálculo:** N° de protones a 6,1 ppm 1,75 + N° de protones a 5,6 ppm 1,76 = 3,51/4X100 = 87,7 (figura 16)

% de conversión por HPLC: Determinación de Dimetacrilato de Poloxámero 407: El análisis HPLC de FS-09458-037 se llevó a cabo usando el sistema HPLC de la serie Agilent 1200 con columna SHODEX KB-804(300 x 8) mm usando un TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO como Fase Móvil.

Cálculo: % de conversión por HPLC (figura 17 a figura 24)

Producto	: Estudio de dimetacrilato Poloxámero 407		
	: % de conversión (por HPLC)		
B. N°	: FS09458-037		
ARN°	: A532877		

Comprobar el peso estándar (mg)	=	202,1
Peso estándar (mg)	=	199,2
% de conversión para estándar	=	84,7

	Pico-1	Pico-2	Pico total área
Comprobar estándar	2243804	1652655	3896459
Estándar	2242333	1744509	3986842
	% Acuerdo		96,33

Precisión del sistema:

S. N°	Pico-1	Pico-2	Área de pico total
1	2242333	1744509	3986842
2	2184706	1632958	3817664
3	2156436	1714115	3870551
4	2176410	1687458	3863868
5	2159765	1581961	3741726
6	2107640	1637102	3744742
Promedio	2171215,0	1666350,5	3837565,5
Des.Típ	43950,124	59879,62368	91935,65117
% de RSD	2,02	3,59	2,4

% de conversión					
S. N°	Peso de muestra (mg)	Pico-1	Pico-2	Área de pico total	% de conversión
1	198,2	2234443	1709801	3944244,0	87,49
2	199,4	2213491	1619436	3832927,0	84,51
Promedio		2223967,00	1664618,50	3888585,5	86,00
% de conversión					
= $\frac{\text{Área de muestra total} \times \text{peso estándar (mg)} \times \% \text{ Conversión del estándar}}{\text{Área estándar total media} \times \text{Peso de muestra (mg)}}$					
=					

Tabla 3

El análisis de GC se llevó a cabo usando la serie GC 6890N de Agilent equipada con la muestra automática de espacio en el cabezal G188. El nitrógeno fue el gas portador con detector ionizado de llama.

5

Cálculo GC (figura 25 a figura 29):

IIINFORME DE MONÓMERO RESIDUAL					
Poloxámero de Producto					
Lote: FS09458-					
N° 037					
N° A.R. : A532877					
Idoneidad del sistema:					
S. N°	Monómero	Peso	Peso de muestra (g)= 0,0984		
1	THF	0,1142			
2	IPA	0,1146			
3	MAA	0,2013			
4	BHT	0,0923			
	THF	IPA	MAA	BHT	
STD-1	96,264	185,868	139,706	119,094	
STD-2	98,787	86,458	145,900	123,176	
STD-3	97,908	86,339	142,939	128,183	
Promedio	97,653	86,399	142,848	123,484	
Des.Típ	1,28	0,08	3,10	4,55	
% de RSD	1,31	0,10	2,17	3,69	
Monómero	Área de		% Residual		Resultados
	Muestra de prueba-1	Muestra de prueba-2	Muestra de prueba-1	Muestra de prueba-2	
THF	10,626	10,825	0,0631	0,0643	0,0637
IPA	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
MAA	16,737	17,311	0,1198	0,1240	0,1219
BHT	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
Disolvente Residual Total (%)			0,1830	0,1883	0,19

Tabla 4

- 10 **Se identificó el Componente de Alto Peso Molecular usando el sistema HPLC:** El cromatograma se proporciona a continuación. Se descubrió que el componente HMW es 0,55 % estaba presente en esta muestra (figura 30).

- 15 **Medición de la turbidez** del Poloxámero 407 DM se midió en unidades NTU utilizando el medidor de Turbidez Científica HF (Make): Medidor de Turbidez Model-Micro 100. Se preparó la solución en 10 % de agua y THF. La turbidez en el agua mostró 5 NTU y en THF 200 NTU.

GPC: El GPC se realizó utilizando Agilent 1200 Series con el software Addon GPC. Se usaron PEG-PPg como los estándares de GPC (figura 31).

Contenido de ácido metacrílico: El método de titulación fue seguido. El contenido de ácido metacrílico: 0,002 % (para esta muestra).

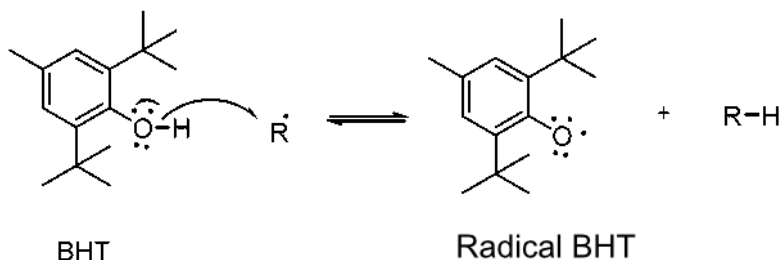
Tabla: 5 La reacción se llevó a cabo usando BHT como un inhibidor para la síntesis de Poloxámero 407 DM

Compilación de Poloxámero 407 DM con diferentes concentraciones de BHT										
CONJUNTO-1										
Nº de SL	Nº de Lote	Tamaño del lote (g)	BHT usado por proceso (ppm)	Calidad THF	% de conversión por NMR	% de conversión por HPLC	Nivel BHT por método GC (ppm)	% de GPC de HMW	Turbidez en THF (NTU)	Rendimiento (g)
1	FS09458-032	500	0	Secado	80	99,8	0	0,3	25,1	455
2	FS09458-033	500	500	Secado	83,5	92,3	10	0,2	125	460
3	FS09458-036	500	1500	Secado	85,77	96,4	40	0,4	10	455
4	FS09458-035	500	0	Comercial	85,0	94,4	5	0,1	57,4	460
CONJUNTO-2										
1	FS09458-037	500	0	Secado	83,6	86	0	0,6	340	465
2	FS09458-038	500	500	Secado	81,7	87,1	15	0,8	50	460
3	FS09458-040	500	1500	Secado	81,9	93,01	60	0,7	12,7	470
4	FS09458-039	500	0	Comercial	85,6	89,7	10	0,4	500	475
CONJUNTO-3										
1	FS09458-042	500	0	Secado	80,7	89,5	0	1,3	410	470
2	FS09458-043	500	500	Secado	80,7	84,3	10	0,6	832	475
3	FS09458-041	500	1500	Secado	82,4	92,5	120	0,5	22	475
4	FS09458-044	500	0	Comercial	83	88,8	0	0,6	82,3	470

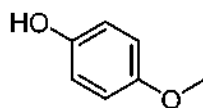
Ventaja de BHT: la formación de contaminante de Alto Peso Molecular se minimiza y el inhibidor no se transporta con el producto de reacción cuando se usa como parte de un dispositivo que forma una mezcla de monómeros.

Desventaja de BHT: no detuvo completamente la formación de contaminante de Alto Peso Molecular.

Limitaciones de BHT: Como el radical BHT es estable y se obstruye estéricamente no puede reaccionar más con los radicales



La actividad del radical BHT es limitada, lo que no puede detener por sí solo la formación de impurezas de alto peso molecular, combinación de sistema inhibidor se realizó. El nuevo inhibidor es MEHQ.



Éter monometílico de hidroquinona

Mecanismo (acción del inhibidor): Uso de MEHQ

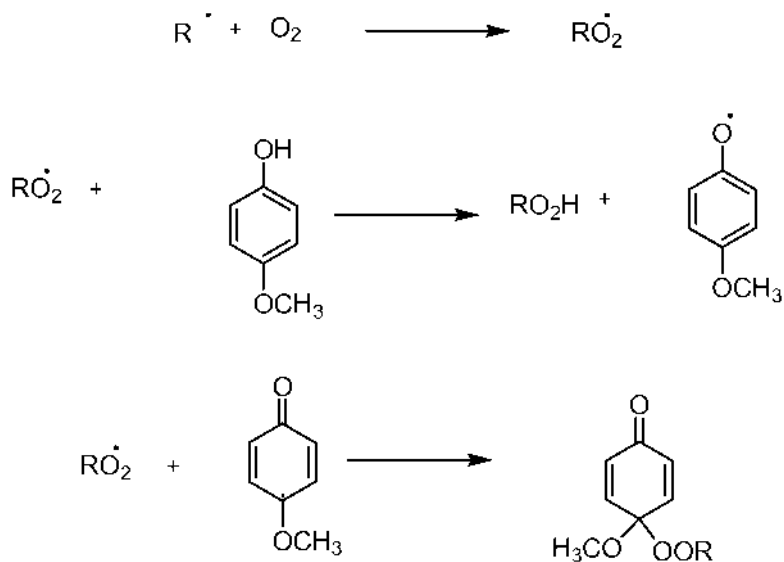


Tabla: 6 Reacción realizada usando BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis de Poloxámero 407 DM.

Nº de SL	Descripción	Nº de Lote	Inhibidor		GPC	GPC	NMR	GPC
			MeHQ	BHT	% de HMW	% de HMW		
1	Conjunto-1	FS09903-023	1000 ppm	0	ND	ND	72,5	ND
2		FS09903-024		500	ND	ND	66	ND
3		FS09903-025		1000	ND	ND	71,25	ND
4		FS09903-026		1500	ND	ND	73,75	ND
1	Conjunto-2	FS09903-030	2000 ppm	0			87,5	ND
2		FS09903-031		500	0,06	0,03	83,5	0,09
3		FS09903-032		1000	0,04	ND	75,25	ND
4		FS09903-033		1500	ND		67,5	ND

Nº de SL	Descripción	Nº de Lote	Inhibidor		GPC		NMR	GPC
			MeHQ	BHT	% de HMW	% de HMW		
1	Conjunto-3	FS09903-034	3000 ppm	0	ND	ND	93	0,04
2		FS09903-035		500	ND	ND	92	ND
3		FS09903-036		1000	ND	ND	81	ND
4		FS09903-037		1500	ND	0,06	95	ND
1	Conjunto-4	FS09903-038	4000 ppm	0	ND	ND	85	ND
2		FS09903-039		500		ND	73	ND
3		FS09903-040		1000	ND	ND	61	ND
4		FS09903-041		1500	ND	ND	79,25	ND
1	Conjunto-5	FS09903-042	5000 ppm	0	ND		91	ND
2		FS09903-043		500	ND		95	ND
3		FS09903-044		1000	ND		89,7	ND
4		FS09903-045		1500	ND		94,5	ND

El uso de MEHQ junco con BHT no mostró impureza de Alto Peso Molecular en Poloxámero 407 DM

Tabla: 7 Datos comparativos: BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis de Poloxámero 407 DM

Nivel de MEHQ (ppm)	BHT			
	0 ppm	500 ppm	1000 ppm	1500 ppm
	% de conversión	% de conversión	% de conversión	% de conversión
1000	73	66	71	74
2000	88	84	75	68
3000	93	92	81	95
4000	84	73	61	79
5000	91	95	90	95

Tabla: 8 Reacción realizada usando BHT y MEHQ como inhibidores para la síntesis de Poloxámero 407 DM

N° SI.	% de conversión			GPC				GC (ppm)			Turbidez THF	Valoración		
	N° de Lote	NMR	HPLC	Pm	Mn	Área de Pico Principal (nRlu)	Área Máxima de APM (nRlu)	% APM (nRlu)	THF	BHT+MeHQ			n-Heptano	IPA
1	FS09903-010	94	92,29	8815	7224	682531,68	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3,69	0,0051
2	FS09903-011	91	90,58	8855	7447	805058,96	658,05	0,08	ND	ND	2779	ND	No realizado	0,0034
3	FS09903-015	96	87,98	8842	7447	732759,25	ND	ND	ND	ND	2323	ND	7,05	0,0085
4	FS09903-016	87	94,59	8893	7461	799899,87	ND	ND	ND	ND	ND	ND	No realizado	0,0032
5	FS09903-017	92	92,16	8784	7362	790396,46	ND	ND	ND	ND	ND	1062	No realizado	0,0034
6	FS09903-018	92	93,31	8930	7443	805179,62	ND	ND	ND	ND	ND	ND	23,7	0,005
7	FS09903-019	100	90,98	9033	7579	700435,68	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8,76	0,0052
8	FS09903-020	89	90,9	8930	7597	708862	ND	ND	ND	ND	ND	ND	29	0,0051

Ejemplo 2 Síntesis mejorada de tensioactivos funcionalizados. se colocaron 100 g de PLURONIC F 127 en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF) (700 ml) estabilizado con 1500 ppm de 2,6 terc-butil 4-metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 13,6 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 9,5 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 3000 ppm de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA. La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar un tercer volumen de THF. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío. El análisis de RMN del polímero final mostró una conversión superior al 89 %.

Ejemplo 3. Proceso a Gran Escala Mejorado Optimizado para la Fabricación de Poloxámero 407 DM: Con doble sistema de doble inhibidor (BHT y MeHQ como inhibidores).

Observaciones: Cuando se usó 2,6 diterc-butil 4 metil fenol (BHT) y éter monometílico de hidroquinona (MeHQ) como inhibidor, el componente de Alto Peso Molecular se eliminó y la Turbidez del producto en THF y Agua se redujo drásticamente

Procedimiento Típico: se colocaron 1200 g de **PLURONIC F-127** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 8400 ml) estabilizado con 12600 mg de 2,6 diterc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 163,2 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 114 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 342 mg de éter monometílico de hidroquinona (MeHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 600 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 600g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 2800 ml de THF para obtener 5600 ml de masa. La masa se precipitó en 32000 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Caracterización Analítica

% de conversión por ¹H-RMN: el espectro de ¹H-NMR de FS09903-070 se registró en DMSO-d6 en un Bruker Avance 400 MHz. La conversión fue 82,3 % (figura 32). Cálculo: N° de protones a 6,1 ppm 1,89 + N° de protones a 5,6 ppm 1,92/4 = 3,81/4X100 = 95,2

% de conversión por HPLC: Determinación de Dimetacrilato de poloxámero 407 (FS09903-070): El análisis HPLC se llevó a cabo sobre el sistema Agilent 1200 series HPLC con columna SHODEX KB-804(300 x 8) mm usando un TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO como Fase Móvil.

Cálculo: % de conversión por HPLC (figura 33 a figura 39)

Producto: Dimetacrilato de Poloxámero 407			
Estudio: % de conversión (por HPLC)			
B. N° : FS09903-070			
N° AR: A576683			
Peso estándar (mg)	=	200,5	
% de conversión para estándar	=	84,7	
Precisión del sistema:			
S. N°	Pico-1	Pico-2	Área de pico total
1	5941334	2720732	8662066
2	6069470	2866854	8936324
3	5992173	2775991	8768164
4	5989656	2704351	8694007
5	6070184	2792707	8862891
6	6069636	2822317	8891953
Promedio	6022075,5	2780492,0	8802567,5
Des.Típ	55293,83487	61230,54855	111560,8785
% de RSD	0.92	2.2	1.27

% de conversión					
S. N°	Peso de muestra (mg)	Pico-1	Pico-2	Área de pico total	% de conversión
1	200,4	6389350	3407932	9797282,0	94,32
2	200,3	6407197	3519536	9926733,0	95,61
Promedio		6398273,50	3463734,00	9862007,5	94,97
% de conversión					
= $\frac{\text{Área de muestra total} \times \text{peso estándar (mg)} \times \% \text{ Conversión del estándar}}{\text{Área estándar total media} \times \text{Peso de muestra (mg)}}$					
=					

Tabla 9

El análisis de GC se llevó a cabo usando la serie GC 6890N de Agilent equipada con la muestra automática de espacio en el cabezal G188. El nitrógeno fue el gas portador con detector ionizado de llama.

5

INFORME DE MONÓMERO RESIDUAL

Producto: Poloxámero

Nº de Lote: FS09903-070

Nº A.R. : A576683

Idoneidad del sistema:

S. Nº	Monómero	Peso
1	HEPTANE	0,0218
2	THF	0,0187
3	IPA	0,0187
4	MAA	0,0186
4	BHT	0,0194
5	MEHQ	0,0201

Peso de la muestra de prueba-1 (g) = 0,1001

Peso de la muestra de prueba-2 (g) = 0,1005

	HEPTANE	THF	IPA	MAA	BHT	MEHQ
STD-1	66,441	33,875	28,533	28,222	54,747	32,643
STD-2	66,139	33,923	28,318	27,711	54,686	35,663
STD-3	66,529	34,366	29,157	27,212	56,565	33,533
STD-4	65,676	33,979	28,818	27,631	56,005	37,052
STD-5	64,806	33,774	28,489	27,215	55,321	31,885
STD-6	64,033	33,563	28,329	26,93	55,382	34,797
Promedio	65,604	33,91333	28,60733	27,48683	55,451	34,262
Des.Típ	1,00	0,27	0,32	0,46	0,73	1,941
% de RSD	1,52	0,78	1,14	1,68	1,31	5,66

RESIDUALES	ÁREA DE		% de RESIDUALES	
	TS-1	TS-2	TS-1	TS-2
HEPTANE	N.D	N.D	N.D	N.D
THF	N.D	N.D	N.D	N.D
IPA	N.D	N.D	N.D	N.D
MAA	N.D	N.D	N.D	N.D
BHT	N.D	N.D	N.D	N.D
MEHQ	N.D	N.D	N.D	N.D
Residuos totales			N.D	N.D
Promedio			N.D	

*Muestra de la prueba TS

**N.D-No detectado

Tabla 10

Cálculo GC (figura 40):

- 10 **Se identificó el Componente de Alto Peso Molecular usando el sistema HPLC:** El cromatograma se proporciona a continuación. Se descubrió que el componente HMW no se detectó en esta muestra (figura 41).

GPC: El GPC se realizó utilizando Agilent 1200 Series con el software Addon GPC. Se usó PEG-PPg como los estándares de GPC (figura 42 y figura 43).

15

Medición de la turbidez del Poloxámero 407 DM se midió en unidades NTU utilizando el medidor de Turbidez Científica HF (Make): Medidor de Turbidez Model-Micro 100. Se preparó la solución en 10 % de agua y THF. La

turbidez en el agua mostró 5 NTU y en THF 4 NTU.

Contenido de ácido metacrílico: El método de titulación fue seguido. El contenido de ácido metacrílico: 0,001 % (para esta muestra).

- 5 **Ejemplo Comparativo 3** (Síntesis de la técnica anterior de tensioactivos funcionalizados). Se colocaron 6,00 g de PLURONIC F127 en un matraz de fondo redondo y se secó minuciosamente mediante destilación azeotrópica de tolueno (100 ml). El matraz de fondo redondo se equipó entonces con un condensador y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF) (60 ml) al matraz y la reacción se enfrió a 5 °C con 15 equivalentes (basándose en los grupos hidroxilo terminales) de trietilamina (TEA) se añadió (2,0 ml). Se vertieron 10 1,4 ml de cloruro de metacrililo (15 equivalentes) en la mezcla de reacción a través un embudo de adición y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se calentó después a 65 °C durante 3 horas. La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a un volumen de alrededor de 355 ml y se precipitó en heptano frío. Se llevaron a cabo 15 otras dos precipitaciones adicionales para reducir la cantidad de sal TEA-HCl a menos del 0,2 % en peso. El análisis RMN del polímero final mostró una conversión superior al 90 % de los grupos de hidroxilo terminales a los grupos metacrilados terminales.

- Ejemplo 4:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-108** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado 20 con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 11,5 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 8,01 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 24 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró 25 durante 12 h a TA.

- Elaboración:** La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con 30 agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- Ejemplo 5:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-108** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado 35 con 1050 mg de hidroquinona (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 11,5 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 8,01 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 24 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró 40 durante 12 h a TA.

- Elaboración:** La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con 45 agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- Ejemplo 6:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-127** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado 50 con 1050 mg de fenotiazina (PTZ) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 13,6 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 9,5 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 28,5 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró 55 durante 12 h a TA.

- Elaboración:** La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con 60 agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- Ejemplo 7:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-68** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado 65 con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 19,78 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A

esto se añadieron gota a gota 13,95 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 41,8 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 8: se colocaron 100 g de **PLURONIC P-105** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 25,73 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 18 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 54 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 9: se colocaron 100 g de **PLURONIC F-108** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de fenotiazina (PTZ) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 11,5 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 8,01 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 24 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 10: se colocaron 100 g de **PLURONIC L-101** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 43,9 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 30,84 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 92,5 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 11: se colocaron 100 g de **PLURONIC F-108** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de fenotiazina (PTZ) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 11,5 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 8,01 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 24 mg de hidroquinona (HQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con

agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- 5 **Ejemplo 12:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-127** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 13,6 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 9,5 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 28,5 mg de hidroquinona (HQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

15 **Elaboración:** La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- 20 **Ejemplo 13:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-127** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de fenotiazina (PTZ) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 13,6 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 9,5 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 28,5 mg de hidroquinona (HQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

30 **Elaboración:** La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- 35 **Ejemplo 14:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-38** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 35,54 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 24,93 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 74,8 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

45 **Elaboración:** La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- 50 **Ejemplo 15:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-127** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de hidroquinona (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 13,6 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 9,5 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 28,5 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

60 **Elaboración:** La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

- 65 **Ejemplo 16:** se colocaron 100 g de **PLURONIC F-108** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que

se formó una solución transparente. Se añadieron 11,5 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 8,01 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 24 mg de fenotiazina (PTZ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 17: se colocaron 100 g de **PLURONIC F-108** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 11,5 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 8,01 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 24 mg de hidroquinona (HQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 18: se colocaron 100 g de **PLURONIC F-127** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 13,6 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 9,5 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 28,5 mg de fenotiazina (PTZ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 19: se colocaron 100 g de **PLURONIC P-123** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 28,99 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 20,78 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 61,14 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 20: se colocaron 100 g de **PLURONIC F-87** en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 terc-butil 4 metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 21,57 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 15,21 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 45,6 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

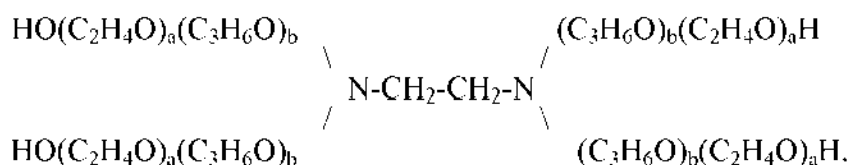
Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

Ejemplo 21: se colocaron 100 g Tetronic 1107 (Poloxamina) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflejo y la reacción se cubrió con gas nitrógeno. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (THF; 700 ml) estabilizado con 1050 mg de 2,6 diterc-butil-4-metil fenol (BHT) al matraz y se calentó a 30 °C bajo agitación hasta que se formó una solución transparente. Se añadieron 11,21 ml de trietilamina (TEA) a la solución anterior en agitación continua. A esto se añadieron gota a gota 7,81 ml de cloruro de metacrililo recién destilado que se estabilizó con 23,42 mg de éter monometílico de hidroquinona (MEHQ) a 30 - 32 °C a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó a 63 °C durante agitación con gas nitrógeno durante 3 horas. Después, la masa de reacción se refrigeró durante 12 h a TA.

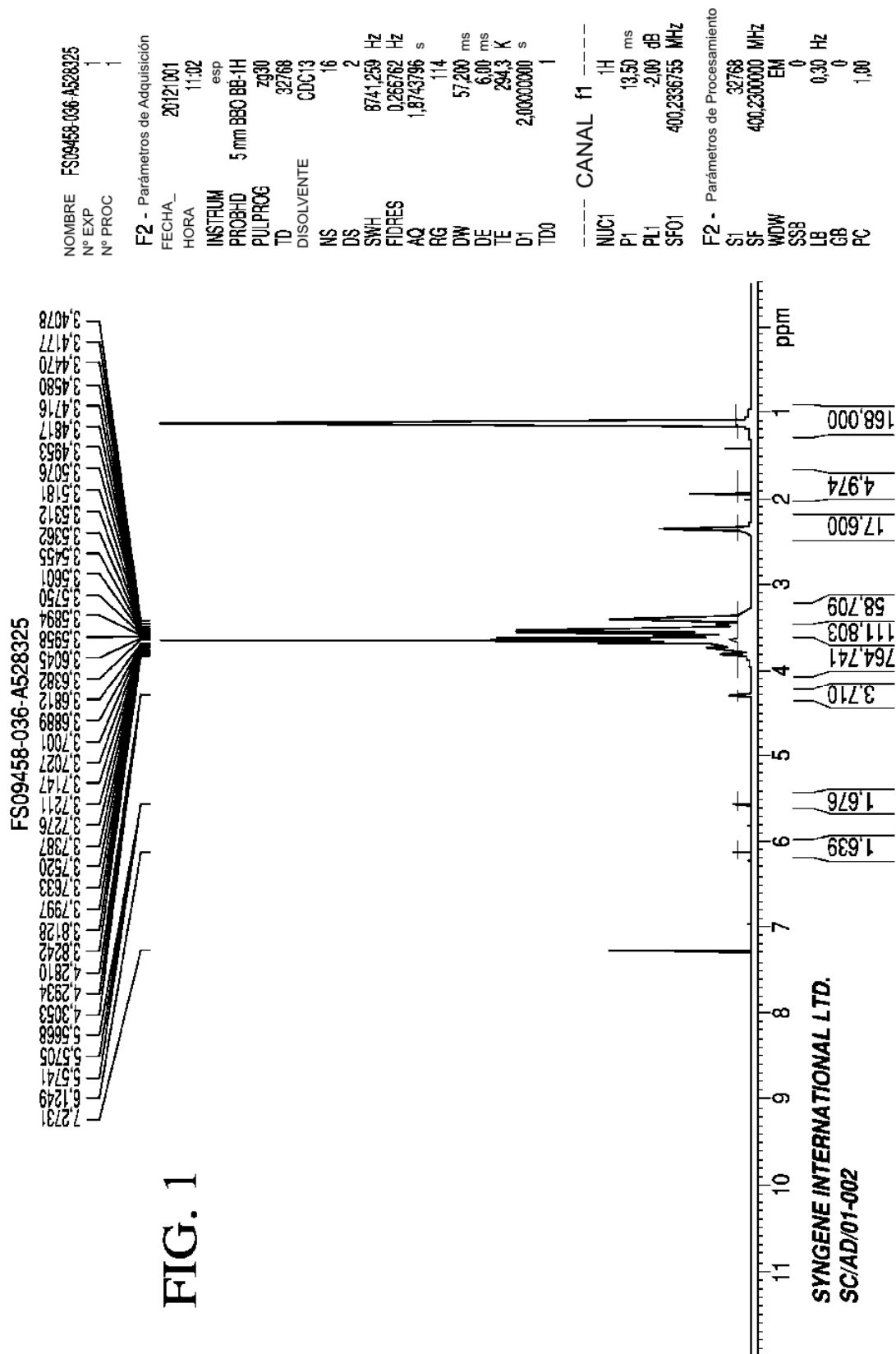
Elaboración: La sal precipitada (TEA-HCl) se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se trató con 50 g de alúmina básica con agitación durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se trató con 50g de resina básica (PUROLITE) con agitación durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para eliminar 233 ml de THF para obtener 467 ml de masa. La masa se precipitó en 3200 ml de n-heptano. El precipitado se filtró y se secó a 45 °C a alto vacío.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende hacer reaccionar un compuesto de poloxámero, poloxámero inverso, poloxamina o poloxamina inversa que comprende bloques de poli(óxido de etileno) (PEO) y poli(óxido de propileno) (PPO) y que
 5 tiene grupos hidroxilo terminales de extremo con un primer agente metacrilante en presencia de un disolvente estabilizado con un primer inhibidor de radicales libres para formar un primer producto de reacción y hacer reaccionar adicionalmente el primer producto de reacción con una base orgánica y un segundo agente metacrilante estabilizado con un segundo inhibidor de radicales libres para formar un segundo producto de reacción, donde el
 10 primer inhibidor de radicales libres es un compuesto diferente al segundo inhibidor de radicales libres, donde los poloxámeros tienen la siguiente fórmula general $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ y los poloxámeros inversos tienen la siguiente fórmula general $\text{HO}(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b\text{H}$, donde a y b pueden ser iguales o diferentes y tienen longitudes variables y donde el compuesto de poloxamina o poloxamina inversa es una poloxamina de fórmula



- 15 2. El método de la reivindicación 1, donde el primer y el segundo agente metacrilante son iguales.
3. El método de la reivindicación 2, donde el agente metacrilante es cloruro de metacrililo.
- 20 4. El método de la reivindicación 3, donde el primer inhibidor de radicales libres es 2,6 di-terc-butil-4-metil fenol (BHT).
5. El método de la reivindicación 4, donde el segundo inhibidor de radicales libres es hidroquinona monometil éter (MEHQ). HG:BC:ajo
- 25 6. El método de la reivindicación 5, donde la base orgánica es trietilamina (TEA).
7. El método de la reivindicación 1, donde el primer inhibidor de radicales libres es 2,6 diterc-butil-4-metil fenol (BHT).
- 30 8. El método de la reivindicación 7, donde el segundo inhibidor de radicales libres es hidroquinona monometil éter (MEHQ).
9. El método de la reivindicación 1, donde el segundo inhibidor de radicales libres es hidroquinona monometil éter (MEHQ).
- 35 10. El método de la reivindicación 1, donde la base orgánica es trietilamina (TEA).
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto de poloxámero, poloxámero inverso, poloxamina o poloxamina inversa es un compuesto de poloxámero o poloxámero inverso, donde el primer producto de reacción es un compuesto de poloxámero o poloxámero inverso monometacrilado y donde el segundo producto de reacción es un compuesto de poloxámero o poloxámero inverso dimetacrilado.
- 40 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde el compuesto de poloxámero, poloxámero inverso, poloxamina o poloxamina inversa es un compuesto de poloxamina o poloxamina inversa, donde el primer producto de reacción es un compuesto de poloxamina o poloxamina inversa monometacrilada y donde el segundo producto de reacción es un compuesto de poloxamina o poloxamina inversa polimetacrilada.
- 45 13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde el compuesto de poloxámero, poloxámero inverso, poloxamina o poloxamina inversa se hace reaccionar con el primer agente metacrilante en presencia de la base orgánica.
- 50

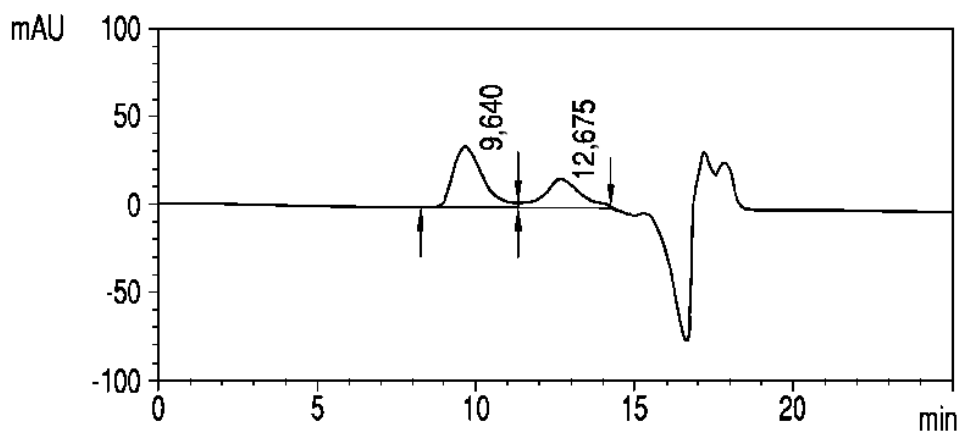


Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\STD-1 .lcd

Nombre de la Muestra	: ESTÁNDAR	Volumen de inyección:	100µl
ID de Muestra	: STD-1	Nº de bandeja:	1
Nombre de Archivo de:	STD-1 .lcd	Nº de vial:	3
Datos			
Nombre de Archivo de			
Método	: C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm		
Datos Adquiridos	: 13Oct12 1:09:39 PM		

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm
 Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO
 Flujo: 0,7 ml/min
 Horno de columna: 35°C
 VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl
 TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,640	2226408	62,620
2	12,675	1329009	37,380
Total		3555417	100,000

FIG. 2

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\STD-2.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR

Volumen de inyección: 100µl

ID de Muestra : STD-2

Nº de bandeja: 1

Nombre de Archivo de Datos : STD-2.lcd

Nº de vial: 3

Nombre de Archivo de: C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm

Método

Datos Adquiridos :130ct121:35:16 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

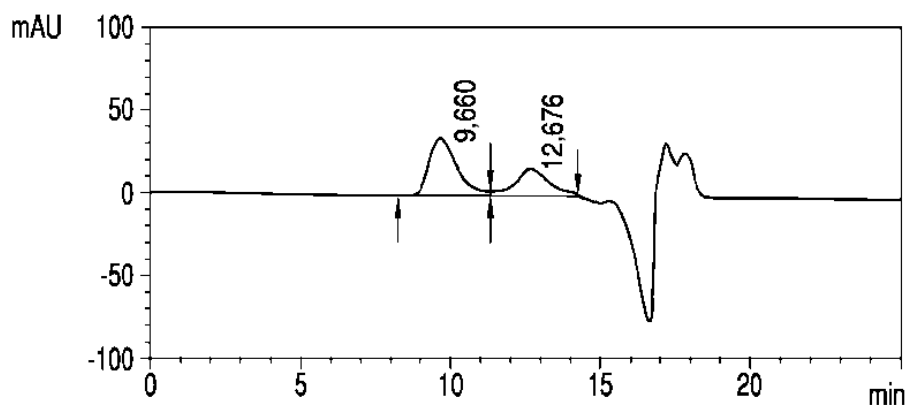
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,660	2329288	62,597
2	12,676	1391799	37,403
Total		3721087	100,000

FIG. 3

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\STD-3.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR

Volumen de inyección: 100µl

ID de Muestra : STD-3

Nº de bandeja: 1

Nombre de Archivo de Datos : STD-3.lcd

Nº de vial: 3

Nombre de Archivo de Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm

Datos Adquiridos : 13Oct12 2:00:53 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

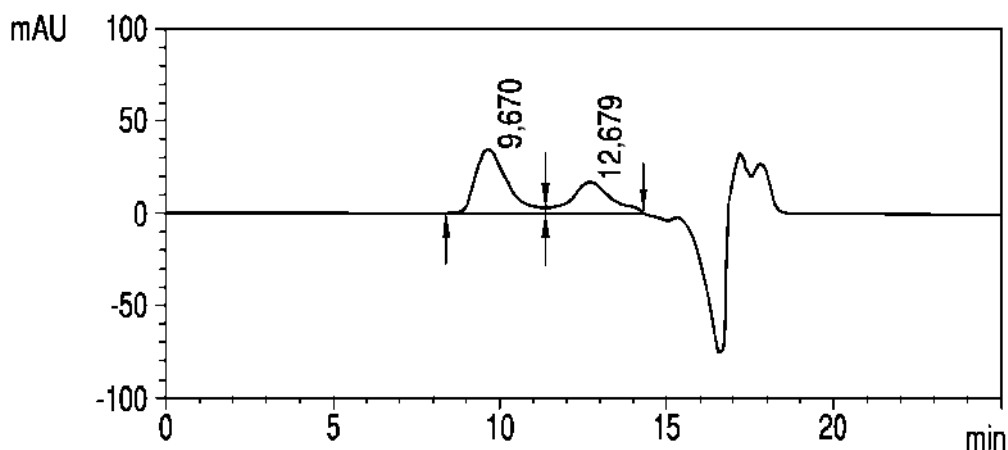
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,670	2329679	61,719
2	12,679	1444988	38,281
Total		3774667	100,000

FIG. 4

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\STD-4.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR Volumen de inyección: 100µl
 ID de Muestra : STD-4 N° de bandeja: 1
 Nombre de Archivo de Datos : STD-4.lcd N° de vial: 3
 Nombre de Archivo de Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm
 Datos Adquiridos : 13Oct12 2:26:31 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

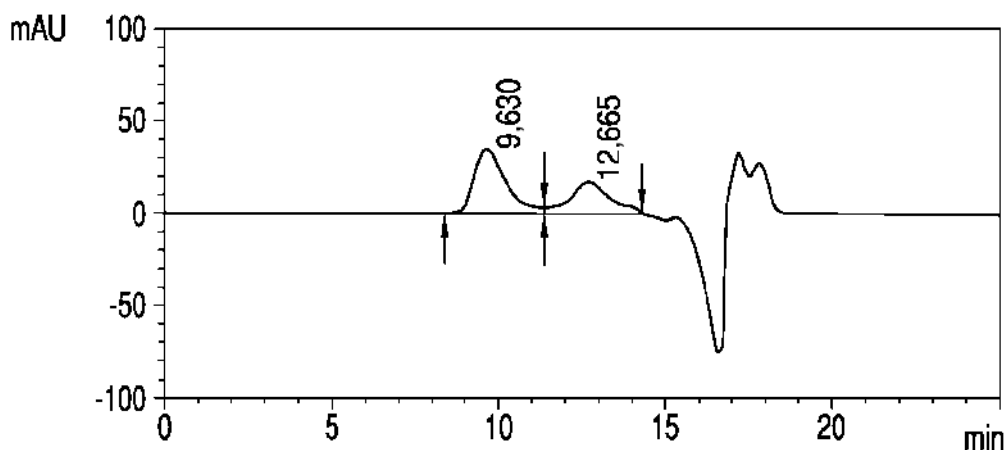
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,630	2315375	61,207
2	12,665	1467507	38,793
Total		3782881	100,000

FIG. 5

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\STD-5.lcd

Nombre de la Muestra	: ESTÁNDAR	Volumen de inyección: 100µl
ID de Muestra	: STD-5	Nº de bandeja: 1
Nombre de Archivo de Datos	: STD-5.lcd	Nº de vial: 3
Nombre de Archivo de Método	: C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm	
Datos Adquiridos	: 13Oct12 2:52:09 PM	

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

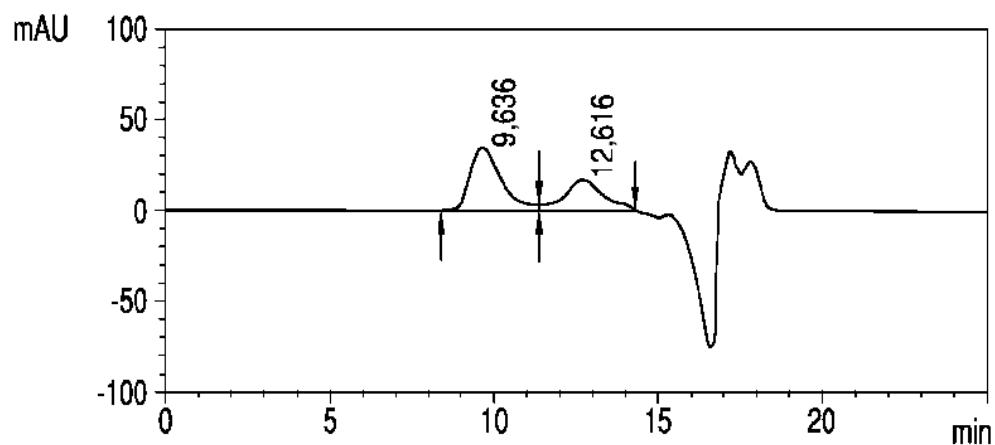
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	%	Σa
1	9,636	2286721	62,685	
2	12,616	1361211	37,315	
Total		3647932	100,000	

FIG. 6

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\STD-6.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR Volumen de inyección: 100µl
 ID de Muestra : STD-6 N° de bandeja: 1
 Nombre de Archivo de Datos : STD-6.lcd N° de vial: 3
 Nombre de Archivo de Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm
 Datos Adquiridos : 13Oct12 3:17:46 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

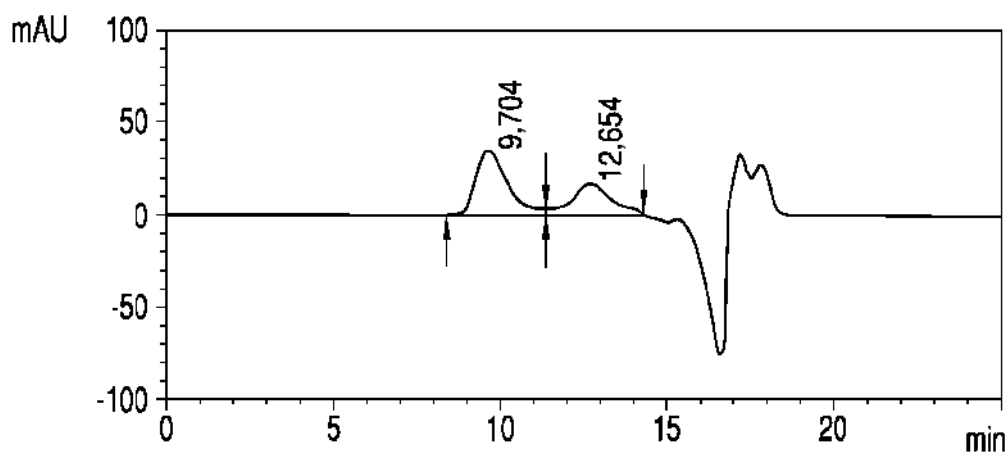
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,704	2297159	60,446
2	12,654	1503218	39,554
Total		3800377	100,000

FIG. 7

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\A529453.lcd

Nombre de la

Muestra : FS09458-036

ID de Muestra : A529453

Volumen de inyección: 100µl

Bandeja N°

Nombre de Archivo: A529453.lcd

N° de vial: 10

de Datos

Nombre de Archivo

de Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm

Datos Adquiridos : 12Oct12 9:55:12 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

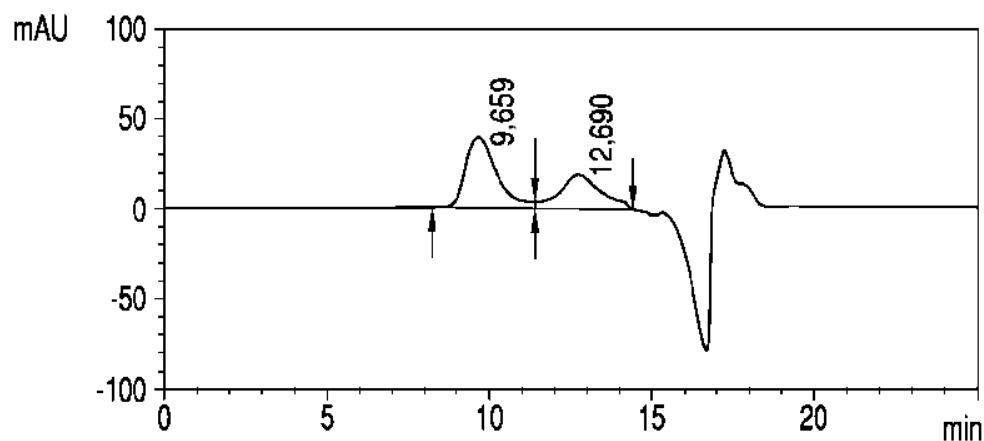
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,659	2593651	61,912
2	12,690	1595599	38,088
Total		4189250	100,000

FIG. 8

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER\A529453A.lcd

Nombre de la Muestra : FS09458-036

Volumen de inyección: 100µl

ID de Muestra : A529453

Bandeja N°

Nombre de Archivo de Datos : A529453A.lcd

N° de vial: 11

Nombre de Archivo de Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm

Datos Adquiridos : 12Oct12 10:20:46 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

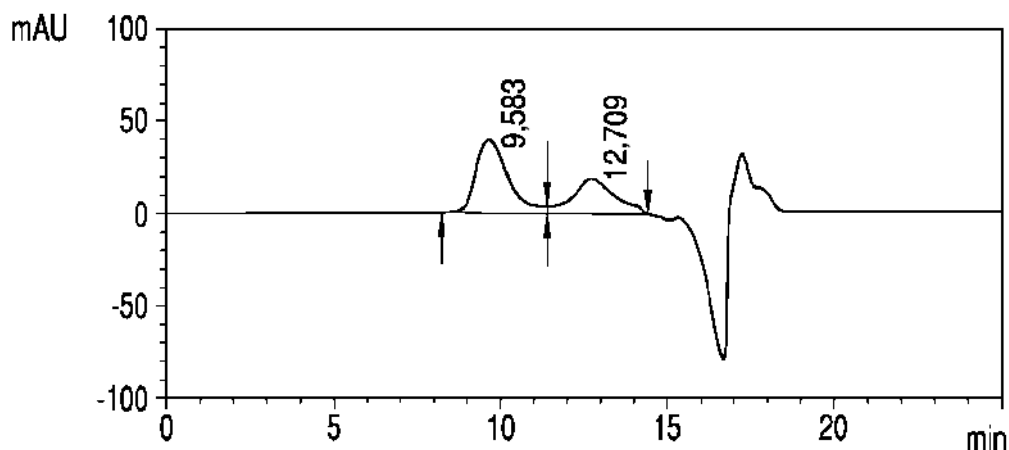
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,583	2614811	60,695
2	12,709	1693300	39,305
Total		4308111	100,000

FIG. 9

Syngene

Informe GC

SC/AD/02-003

Nombre de archivo de
datos

: C:\HPCHEM\1\DATA\10OCT12A\STD-1.D

Método de adquisición

: FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS

: 11/Oct/12 7:57:18 PM Operario: JEEVAN

Nombre de la Muestra

: ESTÁNDAR-1 N° de vial: Vial 2

Información de muestra

: DMF Volumen de Inyección: 1,0 µl

Columna

: FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

Flujo

: 2,0 ml/min

Temperatura de entrada

: 150 °C

Temperatura del detector

: 260 °C

Proporción Dividida

: 5:1

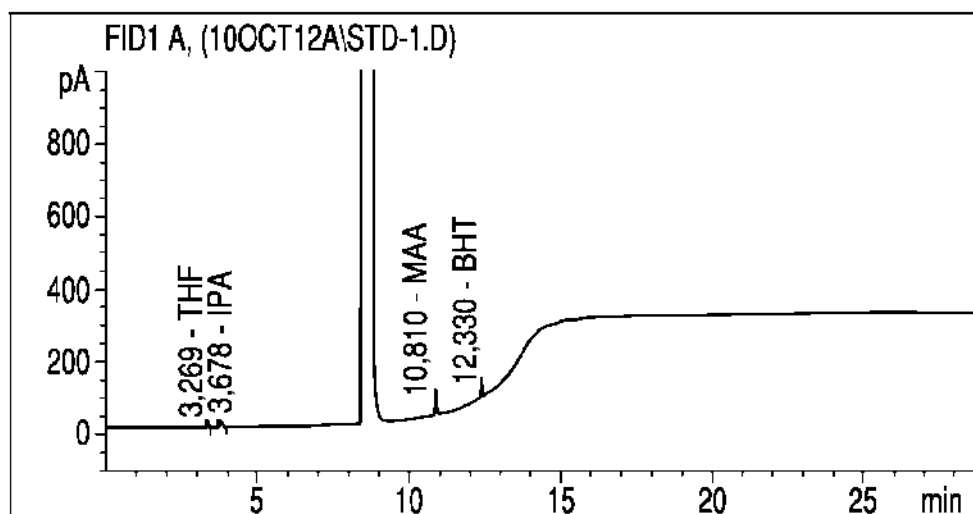
Volumen de inyección

: 1,0 µl

Temperatura del horno

: 50 °C inicial (mantener durante 2 minutos)

Rampa 15 °C hasta 230 °C (mantener durante 15 minutos)



Nº	Tiempo Ret. Med.	Nombre del Compuesto	Área	% de Área
1	3,269	THF	78,607	17,002
2	3,678	IPA	81,421	17,611
3	10,810	MAA	168,016	36,341
4	12,330	BHT	134,286	29,045

FIG. 10

Syngene

Informe GC SC/AD/02-003

Nombre de archivo de datos : C:\HPCHEM\1\DATA\10OCT12A\STD-2A.D

Método de adquisición : FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS : 11/Oct/12 8:34:26 PM Operario: JEEVAN

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-2 N° de vial: Vial 3

Información de muestra : DMF Volumen de Inyección: 1,0 µl

Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

Flujo : 2,0 ml/min

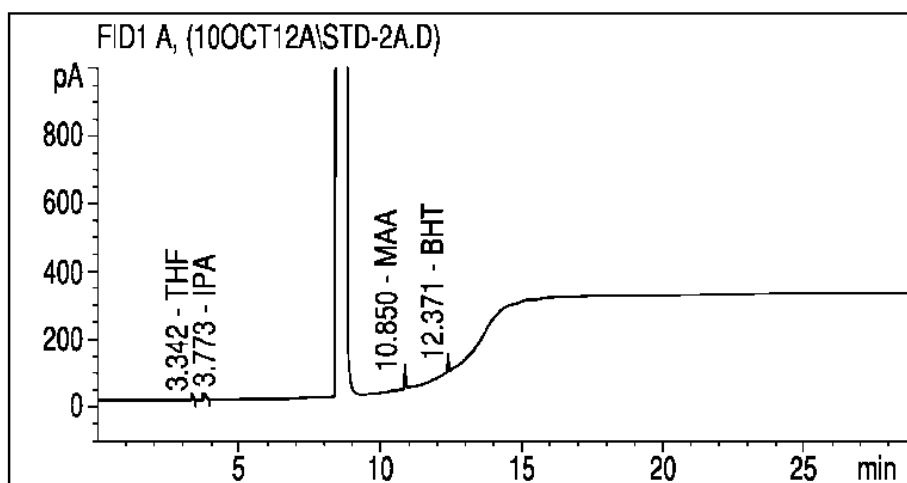
Temperatura de entrada : 150 °C

Temperatura del detector : 260 °C

Proporción Dividida : 5:1

Volumen de inyección : 1.0µl

Temperatura del horno : 50 °C inicial (mantener durante 2 minutos)
Rampa 15 °C hasta 230 °C (mantener durante 15 minutos)



#	Meas. Ret. Time	Compound Name	Area	Area %
1	3.342	THF	79.750	17.406
2	3.773	IPA	80.485	17.566
3	10.850	MAA	164.034	35.802
4	12.371	BHT	133.905	29.226

FIG. 11

Syngene

Informe GC

SC/AD/02-003

=====

Nombre de archivo de datos : C:\HPCHEM\1\DATA\10OCT12A\STD-3A.D

Método de adquisición : FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS : 11/Oct/12 9:11:46 PM Operario: JEEVAN

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-3 N° de vial: Vial 4

Información de muestra : DMF Volumen de Inyección: 1,0 µl

=====

Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

Flujo : 2,0 ml/min

Temperatura de entrada : 150 °C

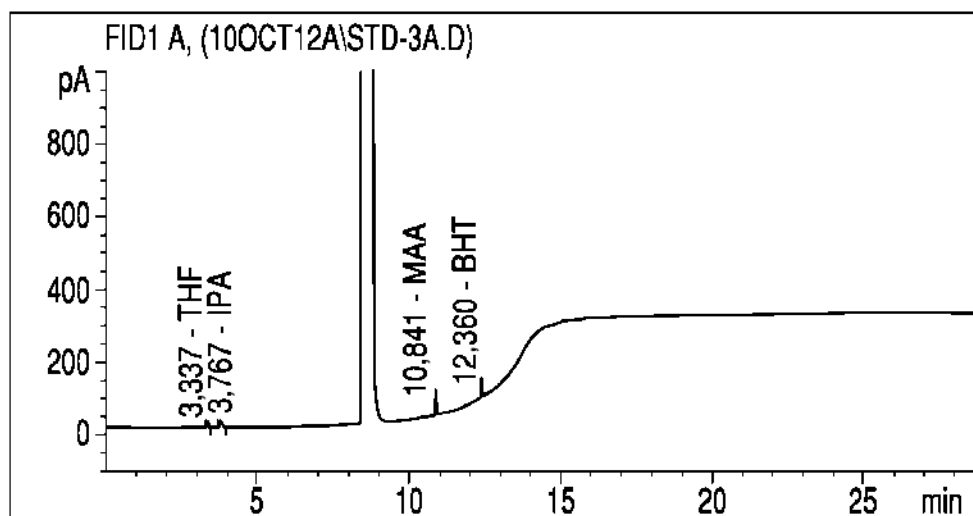
Temperatura del detector : 260 °C

Proporción Dividida : 5:1

Volumen de inyección : 1.0µl

Temperatura del horno : 50 °C inicial (mantener durante 2 minutos)

Rampa 15 °C hasta 230 °C (mantener durante 15 minutos)



N°	Tiempo Ret. Med.	Nombre del Compuesto	Área	% de Área
1	3,337	THF	77,716	17,056
2	3,767	IPA	77,771	17,068
3	10,841	MAA	172,812	37,926
4	12,360	BHT	127,356	27,950

FIG. 12

Syngene

Informe GC

SC/AD/02-003

=====

Nombre de archivo de datos : C:\HPCHEM\1\DATA\10OCT12A\A529453.D

Método de adquisición : FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS : 12/Oct/12 1:32:07 AM Operario : JEEVAN

Nombre de la Muestra : FS09458-036 N° de Vial : Vial 11

Información de muestra : A529453 Volumen de Inyección MUESTRA DE : 1.0µl
PRUEBA-1

=====

Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

Flujo : 2,0 ml/min

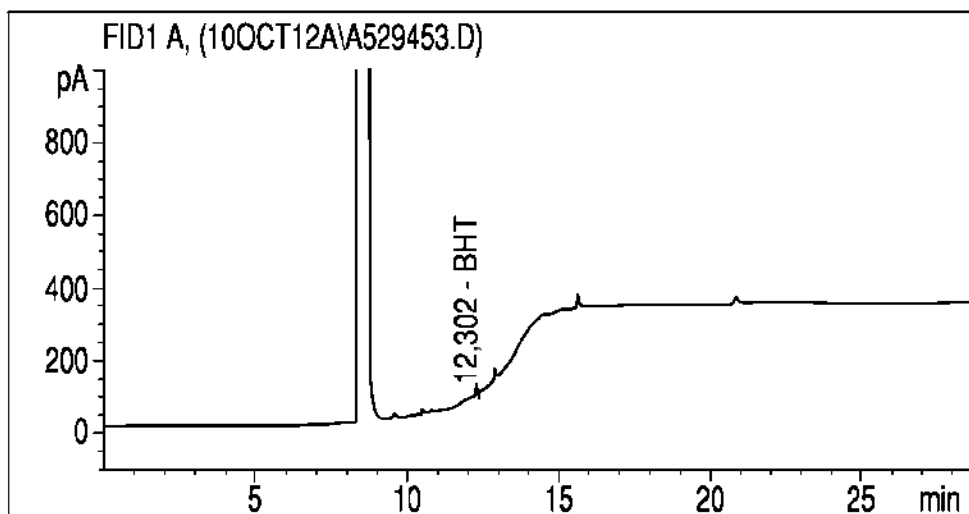
Temperatura de entrada : 150 °C

Temperatura del detector : 260 °C

Proporción Dividida : 5:1

Volumen de inyección : 1.0µl

Temperatura del horno : 50 °C inicial (mantener durante 2 minutos)
Rampa 15 °C hasta 230 °C (mantener durante 15 minutos)



N°	Tiempo Ret. Med.	Nombre del Compuesto	Área	% de Área
1	10,000	THF	10,000	10,000
2	10,000	IPA	10,000	10,000
3	10,000	MAA	10,000	10,000
4	12,302	BHT	173,102	100,000

FIG. 13

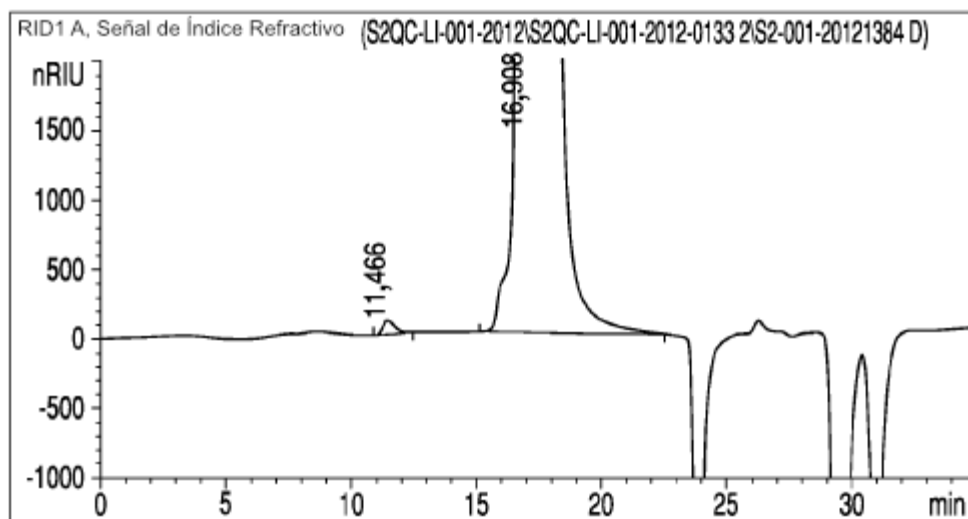
SYNGENE

QC

Archivo de datos: C:\CHEM32\1\DATA\S2QC-LI-001-2012\S2QC-LI-001-2012-0133 2\S2-001-20121384.D

Nombre de muestra	:FS09458-036; A542101	Operario de adq.	:Jeevanantham
Ubicación	:Vial 21	Fecha de Inyección	:31/10/2012 5:20:55 PM
Volumen de iny.	:100.0 μ L	Fecha de Impresión	:31/10/2012
Inyección	:1	Formato de Informe	:SYNGENE
Método de adq.	:C:\CHEM32\1\METHODS\POLY (HEMA-NVP) .M		
Método de aná.	:C:\CHEM32\1\METHODS\POLY (HEMA-NVP) .M		

Info. de Muestra : DMF



Nº	TA	Altura	Área	% Área	Nombre de Compuesto
1	11,466	96,931	3344,594	0,352	
2	16,908	2,142e4	946478,938	99,648	

FIG. 14

Muestra: FS09458-036; A534706

Fecha de Inyección: 18-Oct-12, 21:28:25

Archivo de Calibrado: C:\Chem32\GPC\calib\2010\2012\PEG003.CAL

Fecha de Calibrado: miércoles 24/10/12 08:51:24

Línea base desde: 0,000 min

Integración desde: 15,552 min

MHK-A (CaL): 0.000000E+0

Eluyente: DMF

Concentración: 1,000 g/l

Columna 1: 2 x Resipore

Detector 1: RID A, Señal de Índice Refractivo

Operario: Pradeepa

Línea de base hasta: 34,015 min

Integración hasta: 21,561 min

MHK-K (CaL): 1,000000E+0 ml/g

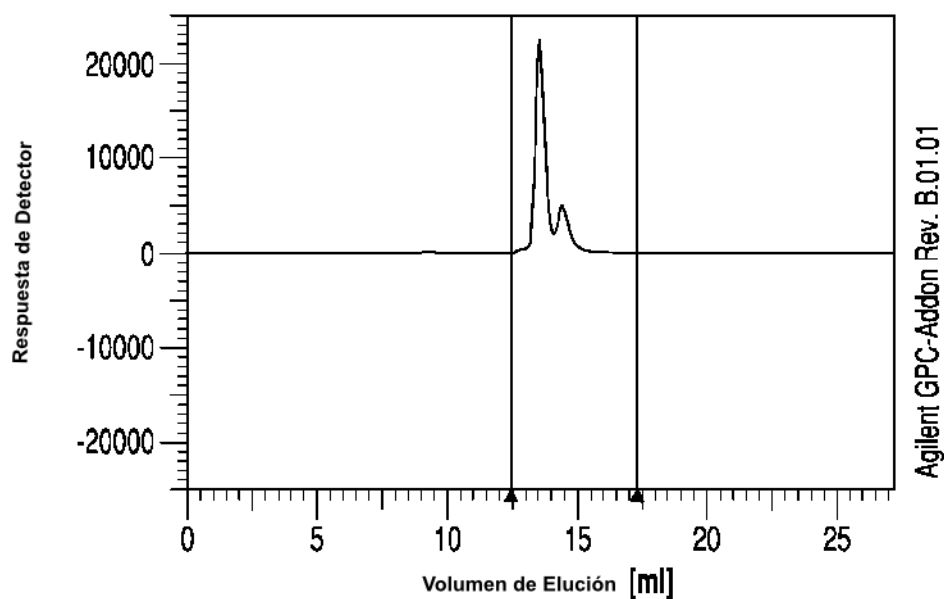
Caudal: 0,800 ml/min

Volumen de inyección: 50,000 µl

Temperatura: 49,980 °C

Volumen de retraso: 0,000 ml

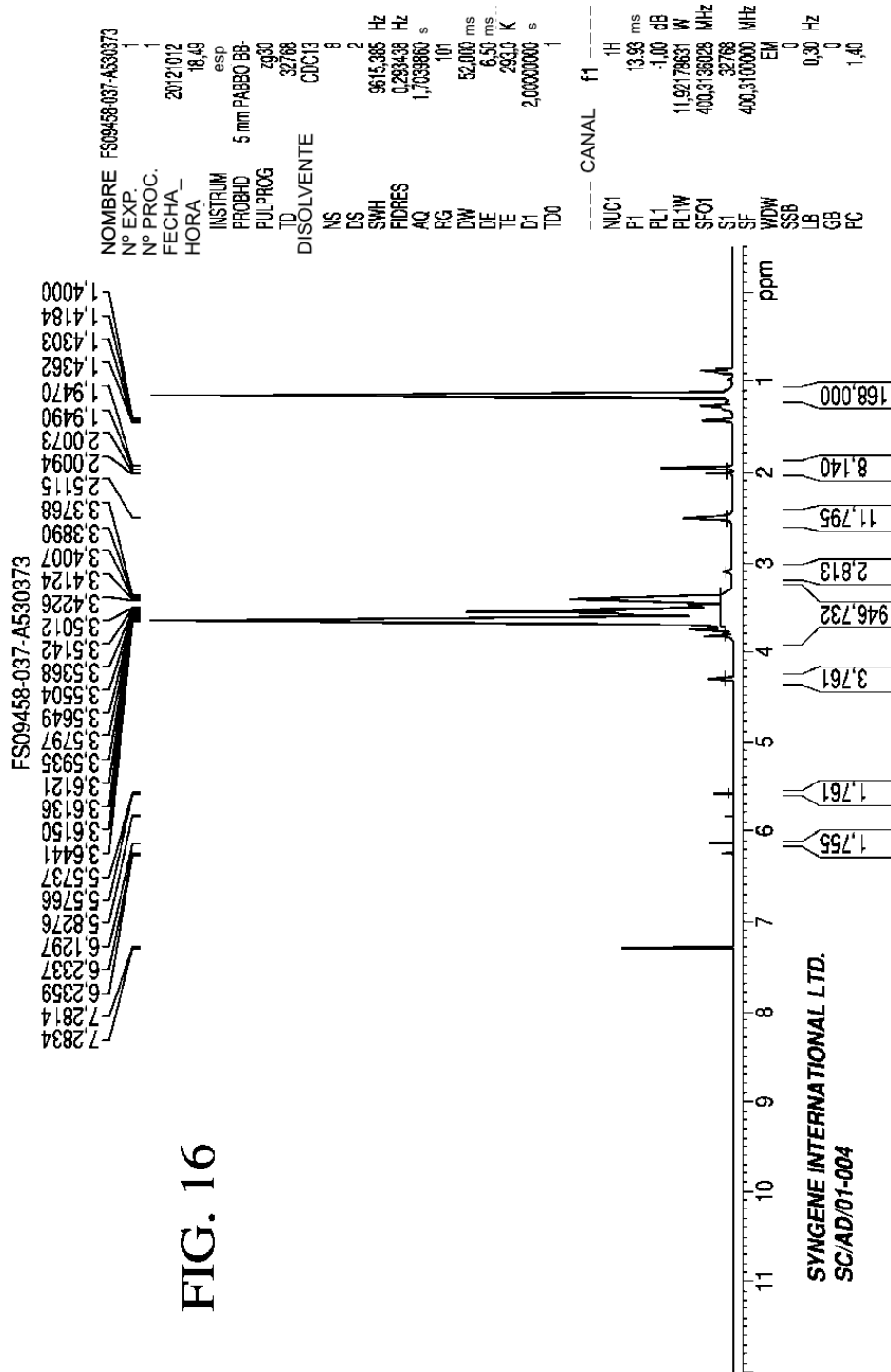
Intervalo de adquisición: 0,430 s



rid1A

Mn :	7,5050e3	g/mol
Mw :	9,0164e3	g/mol
Mz :	1,0045e4	g/mol
Mv :	0,000000	g/mol
D :	1,2014e0	
[n] :	0,000000	ml/g
Vp :	1,3547e1	ml
Mp :	1,0199e4	g/mol
A :	1,2787e4	ml*V
10% :	4,9691e3	g/mol
30% :	8,0057e3	g/mol
50% :	9,4282e3	g/mol
70% :	1,0457e4	g/mol
90% :	1,1957e4	g/mol

FIG. 15



Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\005.lcd

Nombre de la Muestra : STD-1

Volumen de inyección:
100µl

ID de Muestra

Nº de bandeja: 1

Nombre de Archivo de
Datos : 005. lcd

Nº de vial: 3

Nombre de Archivo de
Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm

Datos Adquiridos : 170ct12 10:34:05 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

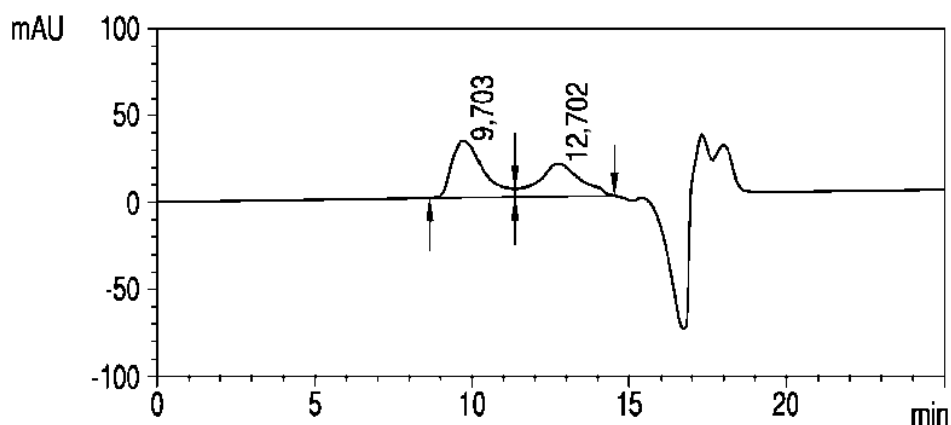
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9.703	2242333	56.243
2	12.702	1744509	43.757
Total		3986841	100.000

FIG. 17

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\006.lcd

Nombre de la Muestra	: STD-2	Volumen de inyección:	100µl
ID de Muestra	:	Nº de bandeja:	1
Nombre de Archivo de Datos	: 006. lcd	Nº de vial:	3
Nombre de Archivo de Método	: C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm		
Datos Adquiridos	: 170ct12 10:59:42 PM		

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

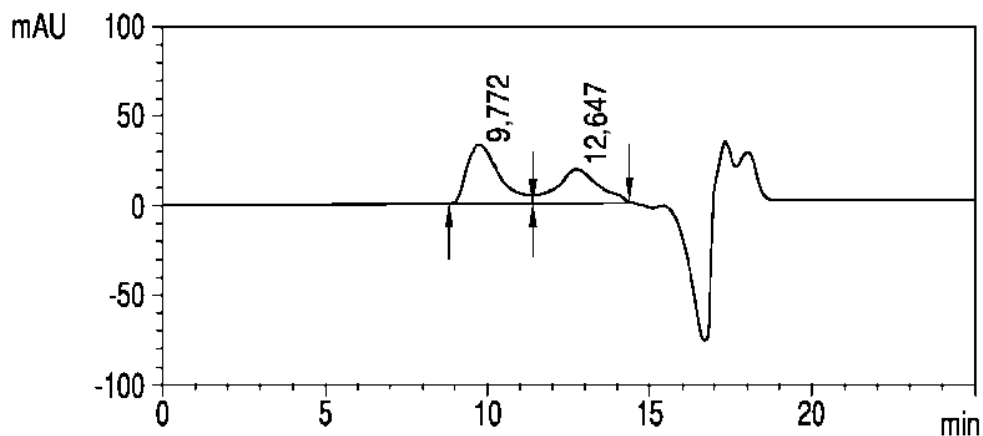
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,722	2184706	57,226
2	12,647	1632958	42,774
Total		3817663	100,000

FIG. 18

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\007.lcd

Nombre de la Muestra : STD-3

Volumen de inyección:
100µl

ID de Muestra :

Nº de bandeja: 1

Nombre de Archivo de
Datos : 007. lcd

Nº de vial: 3

Nombre de Archivo de
Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm

Datos Adquiridos : 170ct12 11:25:20 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

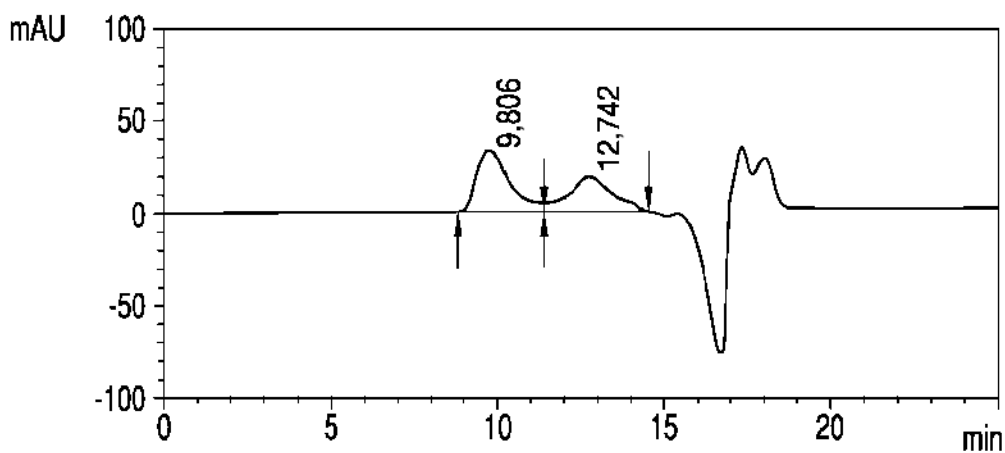
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,806	2156436	55,714
2	12,742	1714115	44,286
Total		3870551	100,000

FIG. 19

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\008.lcd

Nombre de la Muestra : STD-4

Volumen de inyección:
100µl

ID de Muestra :

Nº de bandeja: 1

Nombre de Archivo de
Datos : 008. lcd

Nº de vial: 3

Nombre de Archivo de
Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm

Datos Adquiridos : 17Oct12 11:50:57 PM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

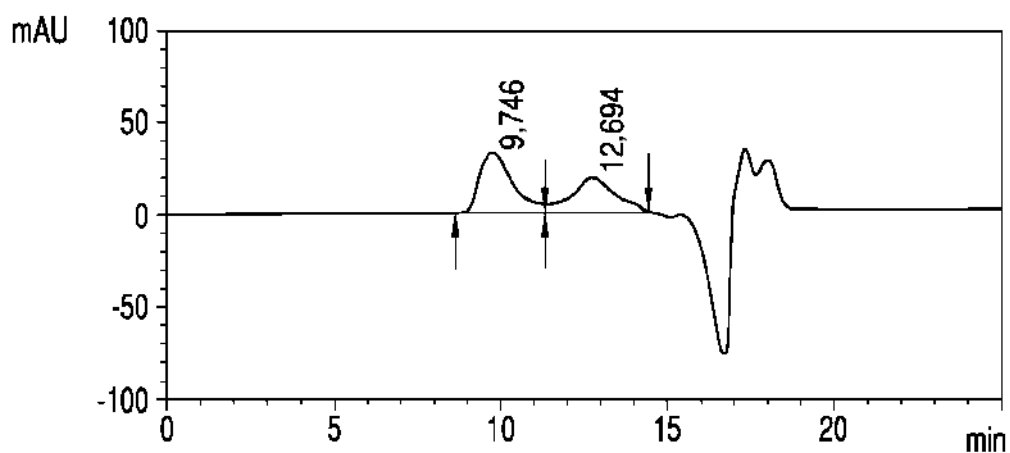
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,746	2176410	56,327
2	12,694	1687458	43,673
Total		3863868	100,000

FIG. 20

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\009.lcd

Nombre de la Muestra : STD-5 Volumen de inyección: 100µl
 ID de Muestra : N° de bandeja: 1
 Nombre de Archivo de Datos : 009. lcd N° de vial: 3
 Nombre de Archivo de Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm
 Datos Adquiridos : 18oct12 12:16:35 AM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

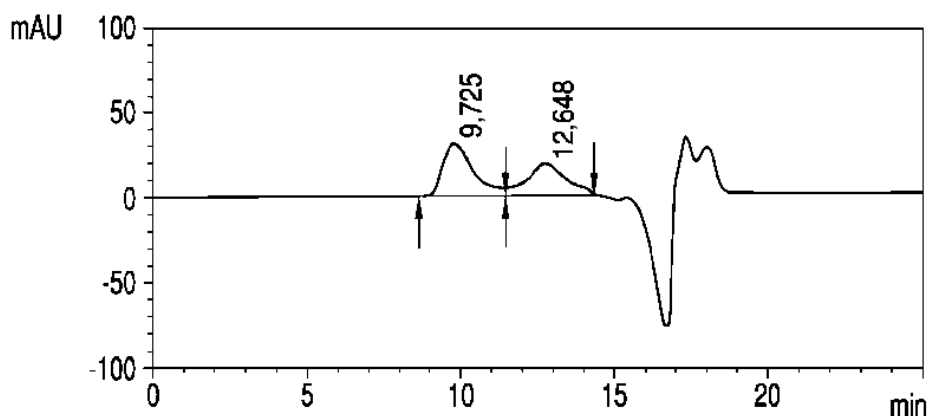
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9.725	2159765	57,721
2	12.648	1581961	42,279
Total		3741726	100,000

FIG. 21

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\010.lcd

Nombre de la Muestra : STD-6 Volumen de inyección: 100µl
ID de Muestra : N° de bandeja: 1
Nombre de Archivo de Datos : 010. lcd N° de vial: 3
Nombre de Archivo de Método : C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm
Datos Adquiridos : 18oct12 12:42:12 AM

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

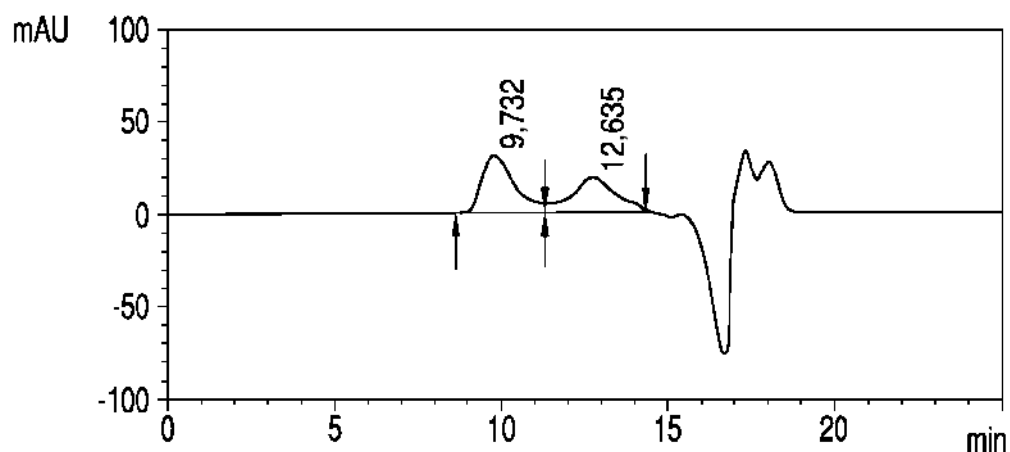
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,732	2107640	56,283
2	12,635	1637102	43,717
Total		3744742	100,000

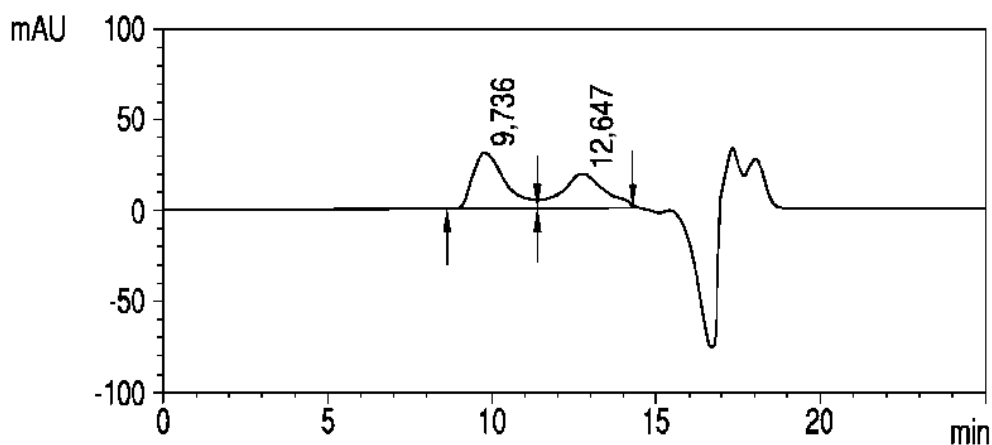
FIG. 22

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\022.lcd

Nombre de la Muestra	: FS09458-037	Volumen de inyección:	100µl
ID de Muestra	: A532877	Nº de bandeja:	
Nombre de Archivo de Datos	: 022. lcd	Nº de vial:	15
Nombre de Archivo de Método	: C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm		
Datos Adquiridos	: 180ct12 5:49:54 AM		

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm
 Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO
 Flujo: 0,7 ml/min
 Horno de columna: 35°C
 VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl
 TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,736	2213491	57,749
2	12,647	1619436	42,251
Total		3832927	100,000

FIG. 23

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\Data\Y2012\OCT2012\POLOXAMER_002\021 .lcd

Nombre de la Muestra	: FS09458-037	Volumen de inyección:	100µl
ID de Muestra	: A532877	Nº de bandeja:	
Nombre de Archivo de Datos	: 021.lcd	Nº de vial:	14
Nombre de Archivo de Método	: C:\LabSolutions\Methods\POLOXAMER.lcm		
Datos Adquiridos	: 180ct12 5:24:18 AM		

Información del método: SHODEX KB-804(300 x 8)mm

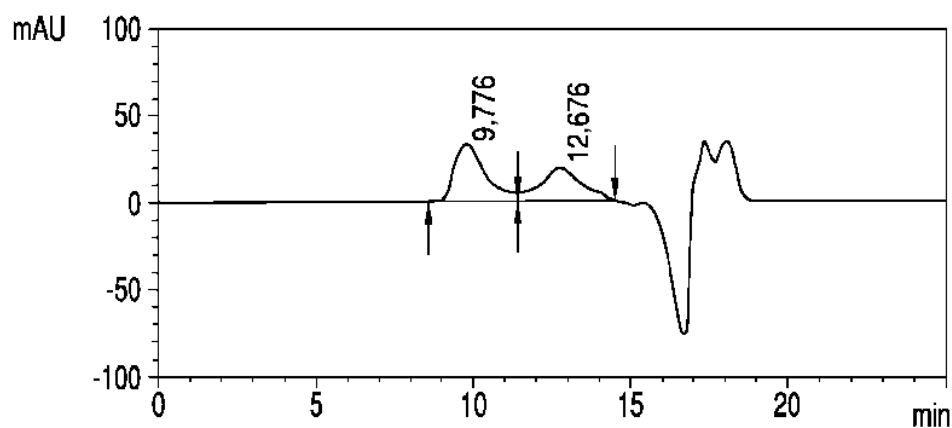
Fase Móvil D: TAMPÓN DE ACETATO DE SODIO

Flujo: 0,7 ml/min

Horno de columna: 35°C

VOLUMEN DE INYECCIÓN: 100µl

TIEMPO DE EJECUCIÓN = 25 minutos



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

Nº Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,776	2234443	56,651
2	12,676	1709801	43,349
Total		3944243	100,000

FIG. 24

Syngene

Informe GC

SC/AD/02-003

Nombre de archivo de
datos

: C:\HPCHEM\1\DATA\17OCT12\STD-1.D

Método de adquisición : FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS : 18/Oct/12 12:01:20 AM

Operario

: JEEVAN

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-1
Información de: DMF
muestra

Nº de Vial
Volumen
inyección

: Vial 3
de: 1.0µl

Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

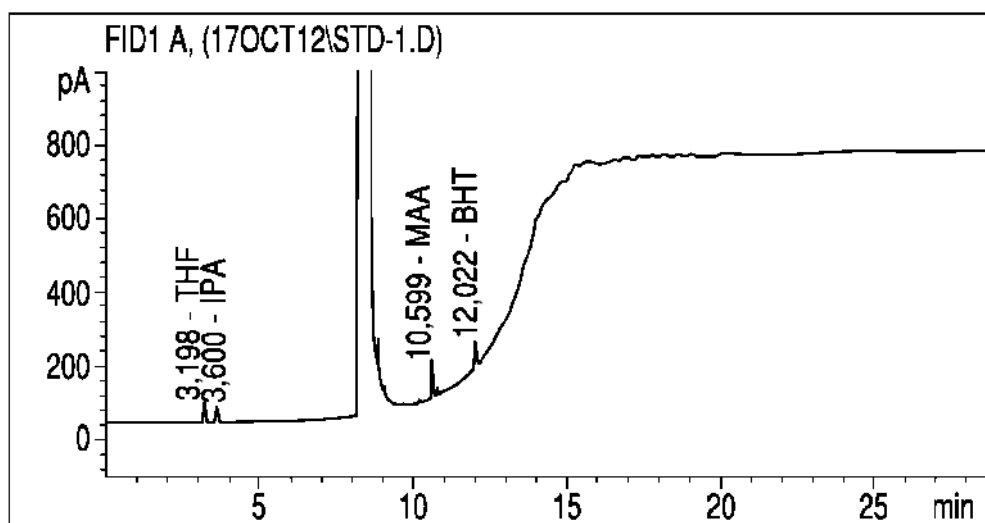
Flujo : 2,0 ml/min

Temperatura de entrada : 150 °C

Temperatura del detector : 260 °C

Temperatura del horno : 50 °C (mantener durante 2
minutos)

15 ° hasta 230 °C (mantener durante 15 minutos)



Nombre del Compuesto	Nº	Tiempo Ret. Med.	Área	% de Área
THF	1	3,198	96,264	21,832
IPA	2	3,600	85,868	19,474
MAA	3	10,599	139,706	31,684
BHT	4	12,022	119,094	27,010

FIG. 25

Syngene

Informe GC

SC/AD/02-003

Nombre de archivo de : C:\HPCHEM\1\DATA\17OCT12\A532877.D

datos

Método de : FFAP-3.M

adquisición

DATOS DE ANÁLISIS : 18/Oct/12 8:01:15 AM Operario

: JEEVAN

Nombre de la Muestra : FS09458-037 N° de Vial

: Vial 16

Información de
muestra: A532877 MUESTRA DE PRUEBA-1 Volumen de : 1,0 µl
Inyección

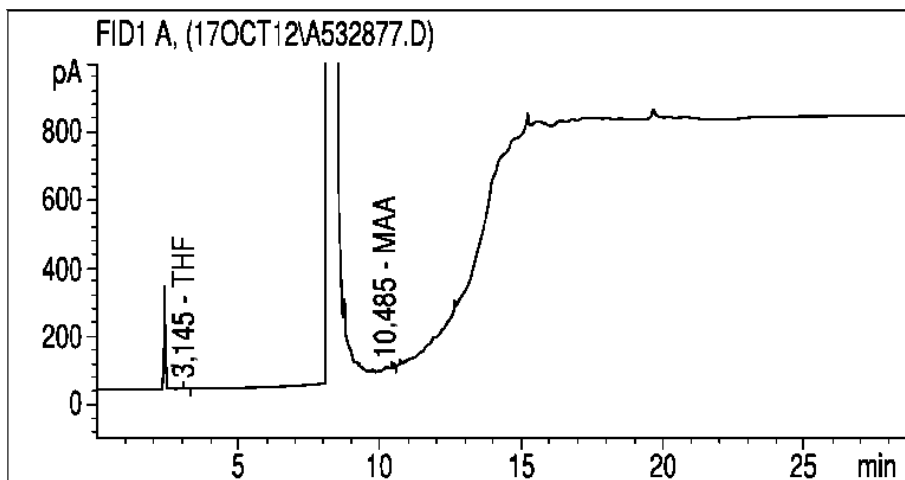
Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

Flujo : 2,0 ml/min

Temperatura de
entrada : 150 °CTemperatura del
detector : 260 °C

Temperatura del : 50 °C (mantener durante 2 minutos)

horno : 15 ° - 230 °C (mantener durante 15 minutos)



Nombre del Compuesto	N°	Tiempo Ret. Med.	Área	% de Área
THF	1	3,145	10,626	38,832
IPA	2	0,000	0,000	0,000
MAA	3	10,485	16,737	61,168
BHT	4	0,000	0,000	0,000

FIG. 26

Syngene

Informe GC

SC/AD/02-003

Nombre de archivo de
datos

: C:\HPCHEM\1\DATA\17OCT12\STD-2.D

Método de adquisición : FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS : 18/Oct/12 12:38:21 AM

Operario

: JEEVAN

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-2

Información de: DMF
muestra

Nº de Vial

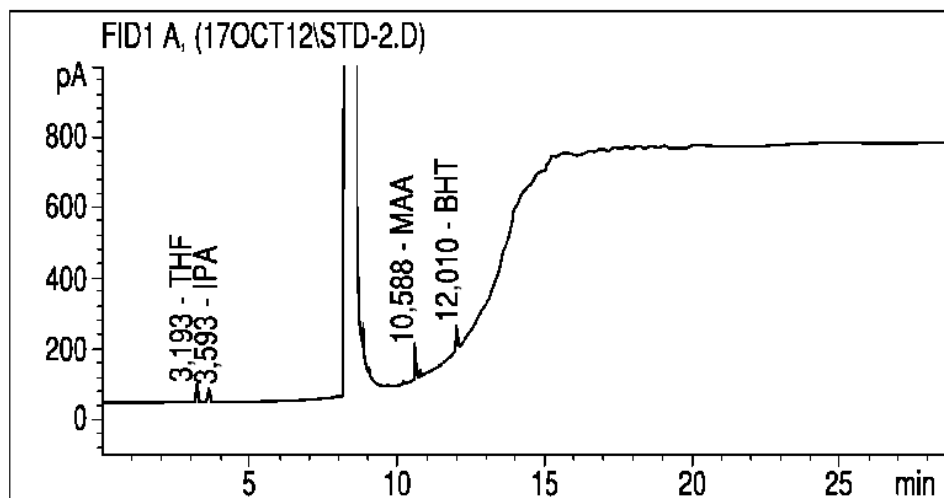
: Vial 4

Volumen
inyección

de: 1,0 µl

Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

Flujo : 2,0 ml/min

Temperatura de: 150 °C
entradaTemperatura del
detector : 260 °CTemperatura del horno : 50 °C (mantener durante 2
minutos)
15 ° hasta 230 °C (mantener durante 15 minutos)

Nombre del Compuesto	Nº	Tiempo Ret. Med.	Área	% de Área
THF	1	3,193	98,787	21,744
IPA	2	3,593	86,458	19,030
MAA	3	10,588	145,900	32,114
BHT	4	12,010	123,176	27,112

FIG. 27

Syngene

Informe GC

SC/AD/02-003

Nombre de archivo de : C:\HPCHEM\1\DATA\17OCT12\STD-3.D
datos

Método de adquisición : FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS : 18/Oct/12 1:15:24 AM

Operario : JEEVAN

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-3

Nº de Vial : Vial 5

Información de muestra : DMF

Volumen de inyección : 1,0 µl

Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

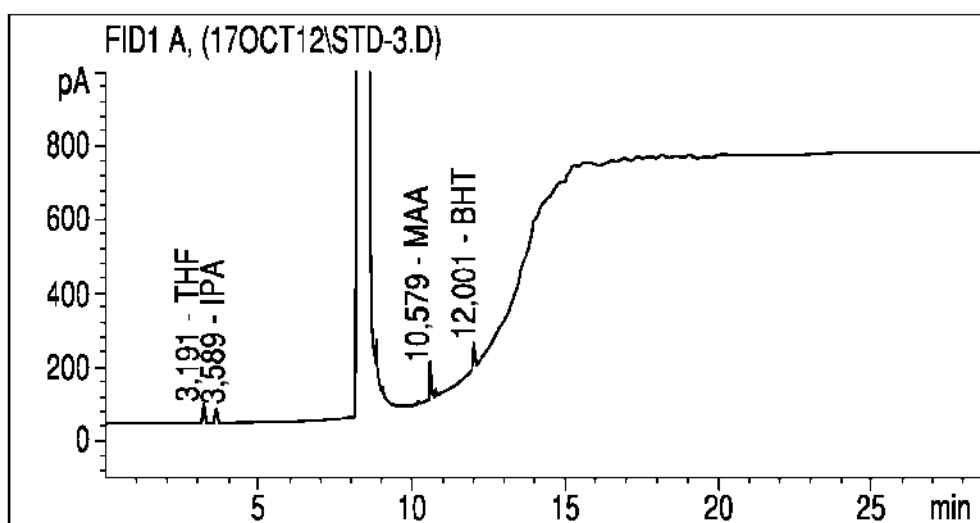
Flujo : 2,0 ml/min

Temperatura de entrada : 150 °C

Temperatura del detector : 260 °C

Temperatura del horno : 50 °C (mantener durante 2 minutos)

15 ° hasta 230 °C (mantener durante 15 minutos)



Nombre del Compuesto	Nº	Tiempo Ret. Med.	Área	% de Área
THF	1	3,191	97,908	21,501
IPA	2	3,589	86,339	18,960
MAA	3	10,579	142,939	31,390
BHT	4	12,001	128,183	28,149

FIG. 28

Syngene

Informe GC SC/AD/02-003

Nombre de archivo de : C:\HPCHEM\1\DATA\17OCT12\A532877A.D

datos

Método de adquisición : FFAP-3.M

DATOS DE ANÁLISIS : 18/Oct/12 8:38:04 AM Operario : JEEVAN

Nombre de la Muestra : FS09458-037 N° de Vial : Vial 17

Información de muestra : A532877 MUESTRA DE PRUEBA-2 Volumen de Inyección : 1,0 µl

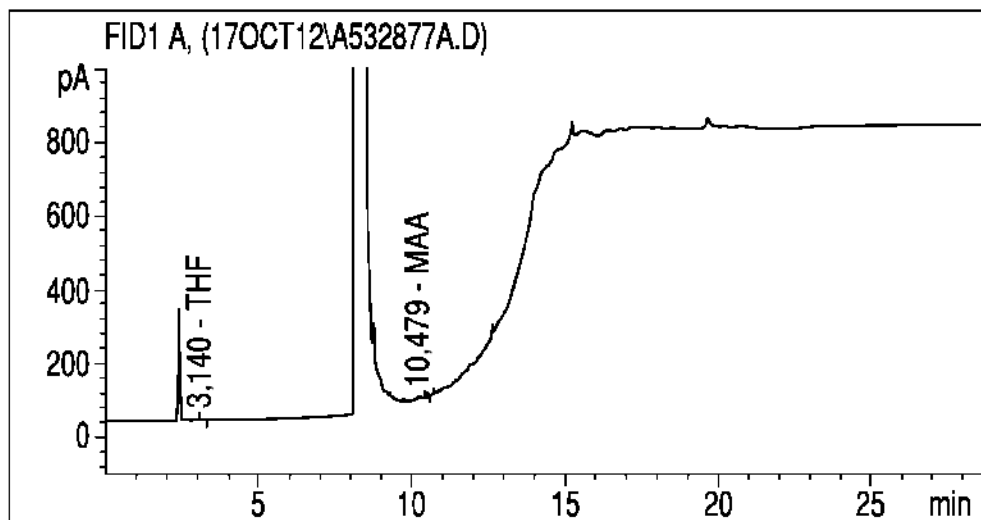
Columna : FFAP 30 m x 0,53 mm x 1 micra

Flujo : 2,0 ml/min

Temperatura de entrada : 150 °C

Temperatura del detector : 260 °C

Temperatura del horno: 50 °C (mantener durante 2 minutos)
15 ° - 230 °C (mantener durante 15 minutos)



Nombre del Compuesto	Nº	Tiempo Ret. Med.	Área	% de Área
THF	1	3,140	10,825	38,473
IPA	2	0,000	0,000	0,000
MAA	3	10,479	17,311	61,527
BHT	4	0,000	0,000	0,000

FIG. 29

SYNGENE

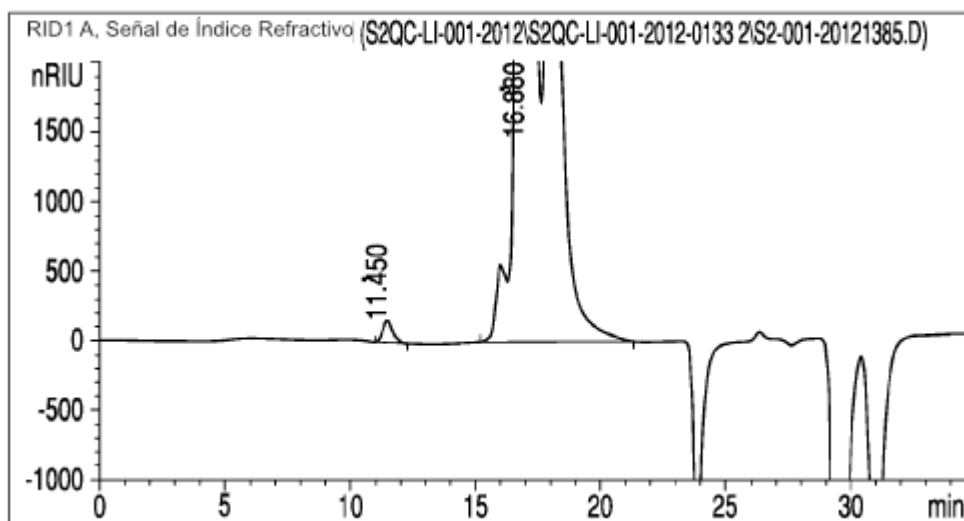
QC

Archivo
de
datos:

C:\CHEM32\1\DATA\S2QC-LI-001-2012\S2QC-LI-001-2012-0133 2\S2-
001-20121385.D

Nombre de muestra	:FS09458-037; A542110	Operario de adq.	: Jeevanantham
Ubicación	:Vial 22	Fecha de Inyección	: 31-Oct-12->31-Oct-12,->
Volumen de iny.	:Actua->	Fecha de Impresión	: 31-Oct-12, 17:59->
Inyección	:1	Formato de Informe	: SYNGENE
Método de adq.	:C:\CHEM32\1\METHODS\POLY (HEMA-NVP) .M		
Método de aná.	:C:\CHEM32\1\METHODS\POLY (HEMA-NVP) .M		

Info. de Muestra : DMF



Nº	TA	Altura	Área	% Área	Nombre de Compuesto
1	11,450	156,344	4580,282	0,550	
2	16,880	1,871e4	828412,437	99,450	

FIG. 30

Muestra: FS09458-037; A534710

Fecha de Inyección: 18-Oct-12, 22:07:46

Archivo de Calibración: C:\Chem32\GPC\calib\2010\2012\PEG003.CAL

Fecha de Calibrado: miércoles 24/10/12

08:51:24

Línea base desde: 0,007 min

Integración desde: 15,228 min

MHK-A (Cal.): 0.000000E+0

Eluyente: DMF

Concentración: 1,000 g/l

Columna 1: 2 x Resipore

Detector 1: RID A, Señal de Índice Refractivo

Operario: Pradeepa

Línea de base hasta: 34,480 min

Integración hasta: 21,358 min

MHK-K (Cal.): 1.000000E+0

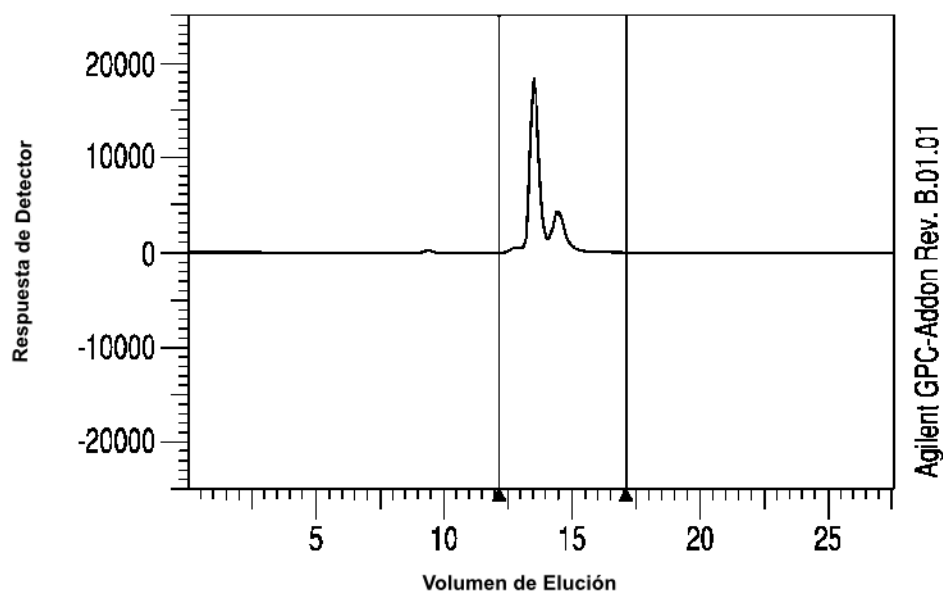
Caudal: 0,800 ml/min

Volumen de inyección: 50,000 µl

Temperatura: 50,000 °C

Volumen de retraso: 0,000 ml

Intervalo de adquisición: 0,430 s



rid1A

Mn :	7,5378e3	g/mol
Mw :	9,1880e3	g/mol
Mz :	1,0710e4	g/mol
Mv :	0,000000	g/mol
D :	1,2189e0	
[n] :	0,000000	ml/g
Vp :	1,3530e1	ml
Mp :	1,0357e4	g/mol
A :	1,0437e4	ml*V
10% :	4,8632e3	g/mol
30% :	7,9418e3	g/mol
50% :	9,5073e3	g/mol
70% :	1,0551e4	g/mol
90% :	1,2102e4	g/mol

FIG. 31

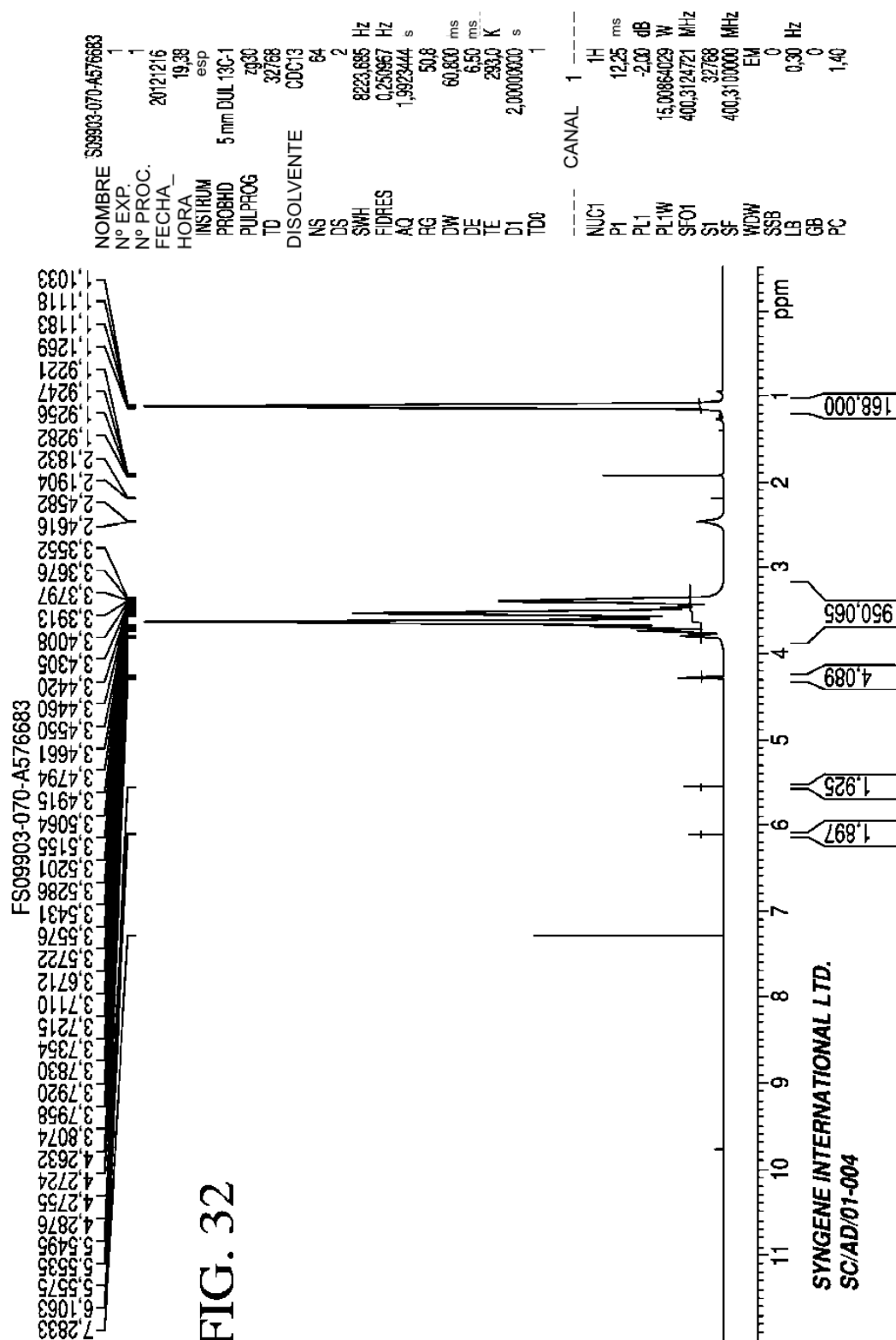


FIG. 32

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\LCsolution\Data\DEC12\18dec12\006.lcd

Nombre de la : ESTÁNDAR-1

Volumen de : 100µl

Muestra

ID de Muestra : ESTÁNDAR-1

Bandeja N° : 1

Nombre de Archivo : 006.lcd

N° de Vial : 3

de Datos

Nombre de Archivo : polox.lcm

de Método

Datos Adquiridos : 12/18/2012 4:53:11 PM

Información del método:

Columna: Shodex (300 X 8) mm, 5 µm,

Fase móvil: Tampón de acetato de sodio

Flujo: 0,7 ml/min

Tiempo de ejecución: 25 min

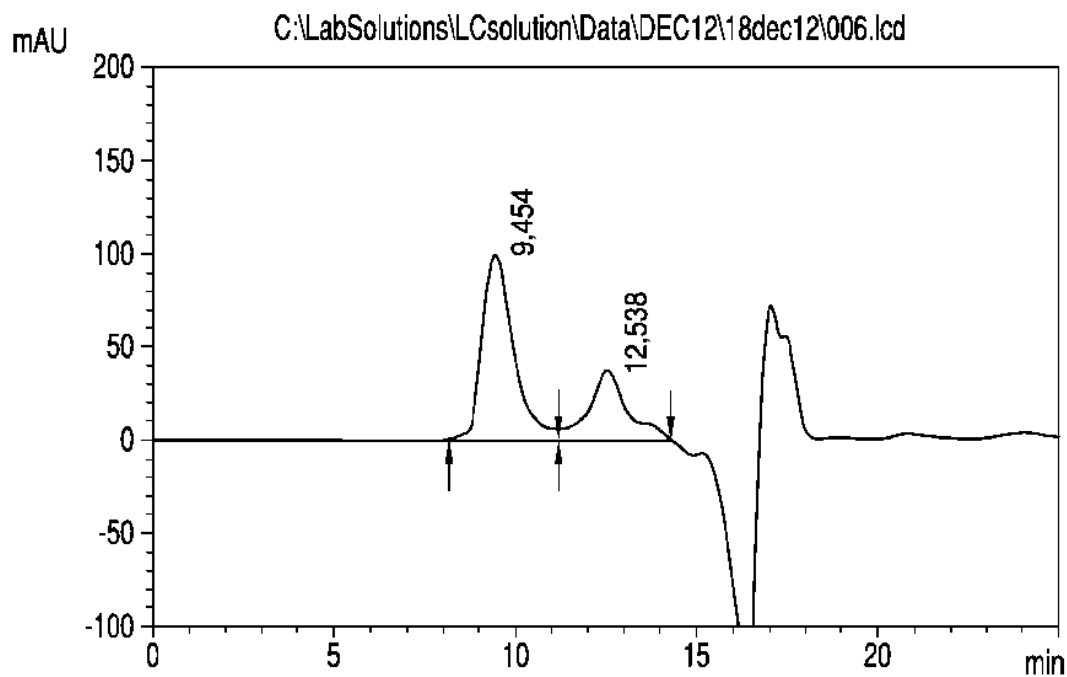


Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,454	5941334	68,590
2	12,538	2720732	31,410
Total		8662066	100,000

FIG. 33

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\LCsolution\Data\DEC12\18dec12\007.lcd

Nombre de la : ESTÁNDAR-2

Muestra

ID de Muestra : ESTÁNDAR-2

Nombre de Archivo : 007.lcd
de Datos

Nombre de Archivo : polox.lcm
de Método

Datos Adquiridos : 12/18/2012 5:18:51 PM

Volumen de : 100µl

inyección

Bandeja N° : 1

N° de Vial : 3

Información del método:

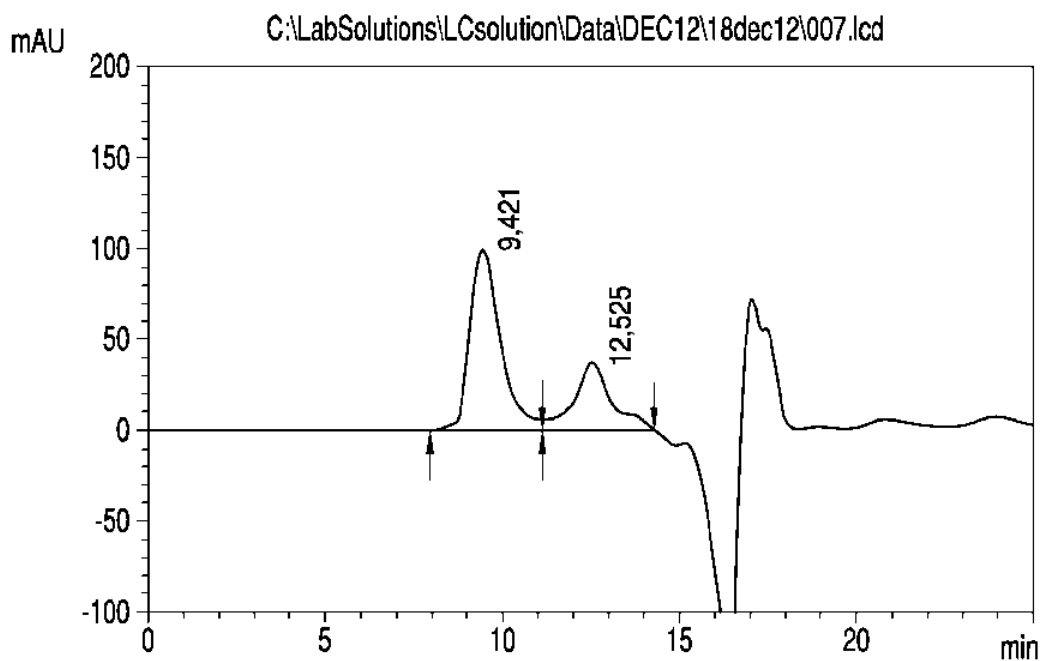
Columna: Shodex (300 X 8) mm, 5 µm,

Fase móvil: Tampón de acetato de sodio

Flujo: 0.7 ml/min

Tiempo de

Ejecución: 25 min



1/230nm 4nm

Multi PDA 1

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,421	6069470	67,919
2	12,525	2866854	32,081
Total		8936324	100,000

FIG. 34

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\LCsolution\Data\DEC12\18dec12\008.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-3
ID de Muestra : ESTÁNDAR-3
Nombre de Archivo de Datos : 008.lcd
Nombre de Archivo de Método : polox.lcm
Datos Adquiridos : 12/18/2012 5:44:31 PM

Volumen de inyección : 100µl
Bandeja N° : 1
N° de Vial : 3

Información del método:

Columna: Shodex (300 X 8) mm, 5 µm,
Fase móvil: Tampón de acetato de sodio

Flujo: 0,7 ml/min
Tiempo de ejecución: 25 min

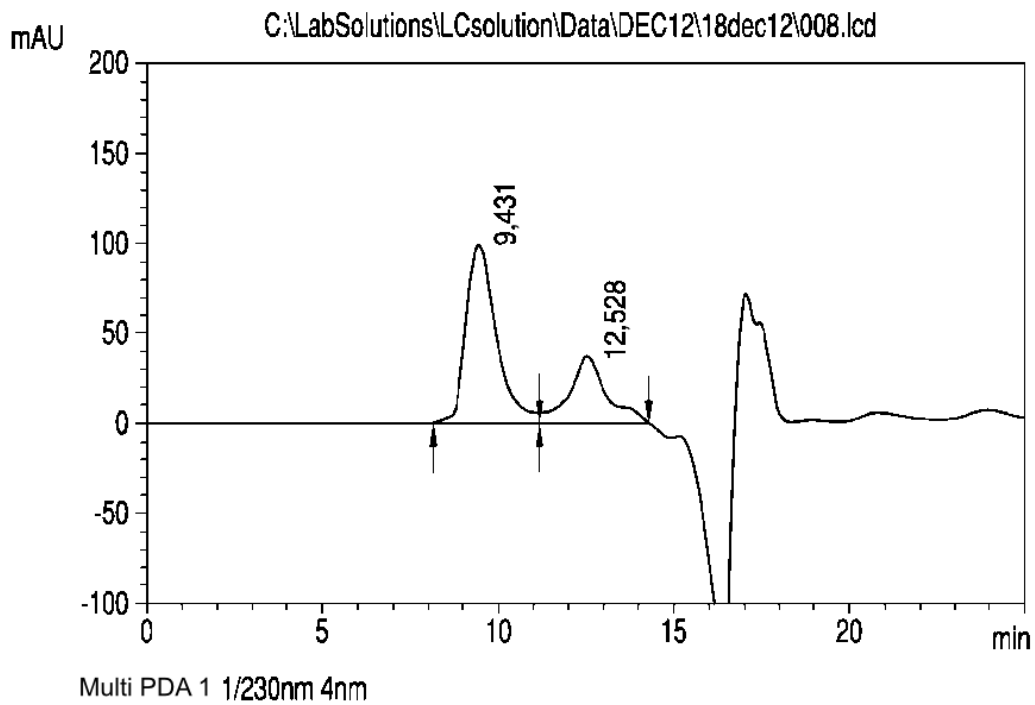


Tabla de Pico

PDA Ca 1 30nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,431	5992173	68,340
2	12,528	2775991	31,660
Total		8768164	100,000

FIG. 35

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\LCsolution\Data\DEC12\18dec12\009.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-4
ID de Muestra : ESTÁNDAR-4
Nombre de Archivo de Datos : 009.lcd
Nombre de Archivo de Método : polox.lcm
Datos Adquiridos : 12/18/2012 6:10:12 PM

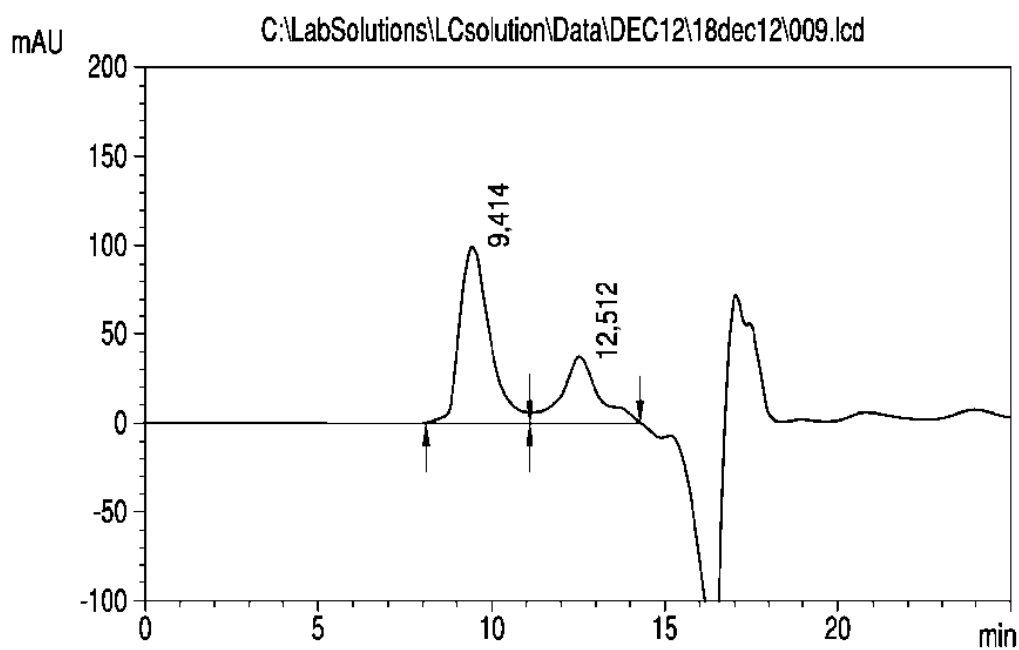
Volumen de inyección : 100µl
Bandeja N° : 1
N° de Vial : 3

Información del método:

Columna: Shodex (300 X 8) mm, 5 µm,
Fase móvil: Tampón de acetato de sodio

Flujo: 0,7 ml/min

Tiempo de ejecución: 25 min



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,414	5989656	68,894
2	12,512	2704351	31,106
Total		8694006	100,000

FIG. 36

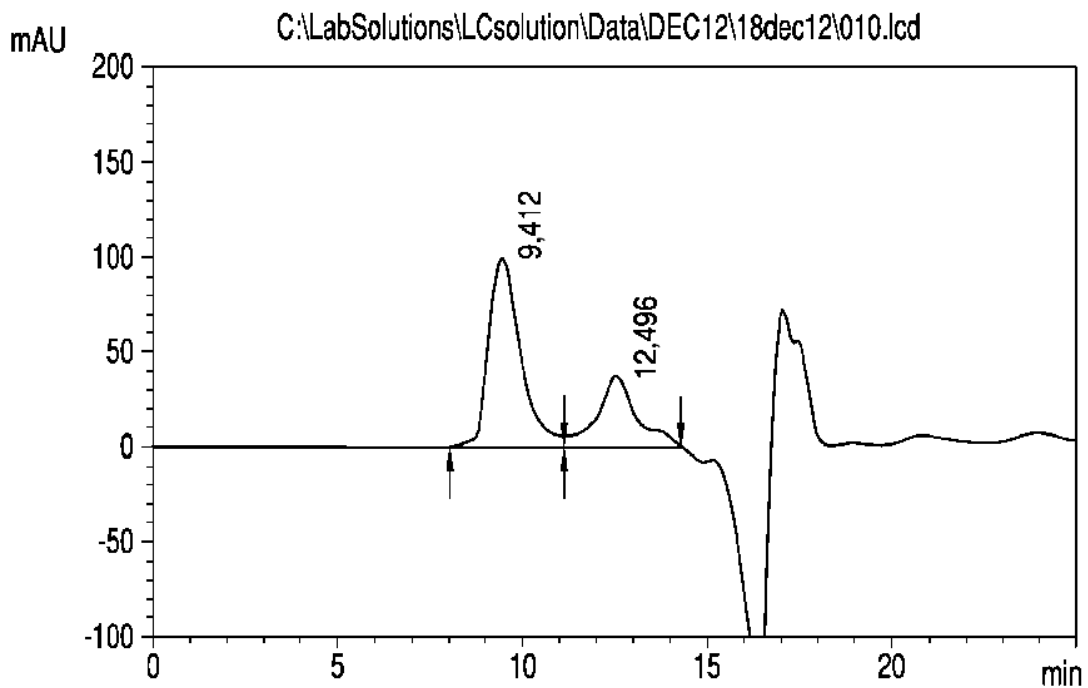
Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\LCsolution\Data\DEC12\18dec12\010.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-5
ID de Muestra : ESTÁNDAR-5
Nombre de Archivo de Datos : 010.lcd
Nombre de Archivo de Método : polox.lcm
Datos Adquiridos : 12/18/2012 6:35:53 PM

Volumen de inyección : 100µl
Bandeja N° : 1
N° de Vial : 3

Información del método:
Columna: Shodex (300 X 8) mm, 5 µm,
Fase móvil: Tampón de acetato de sodio
Flujo: 0.7 ml/min
Tiempo de Ejecución: 25 min



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de Pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° Pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,412	6070184	68,490
2	12,496	2792707	31,510
Total		8862891	100,000

FIG. 37

Syngene International Ltd

C:\LabSolutions\LCsolution\Data\DEC12\18dec12\011.lcd

Nombre de la Muestra : ESTÁNDAR-6

ID de Muestra : ESTÁNDAR-6

Nombre de Archivo de : 011.lcd

Datos

Nombre de Archivo de : polox.lcm

Método

Datos Adquiridos : 12/18/2012 7:01:33 PM

Volumen de inyección : 100µl

Bandeja N° : 1

N° de Vial : 3

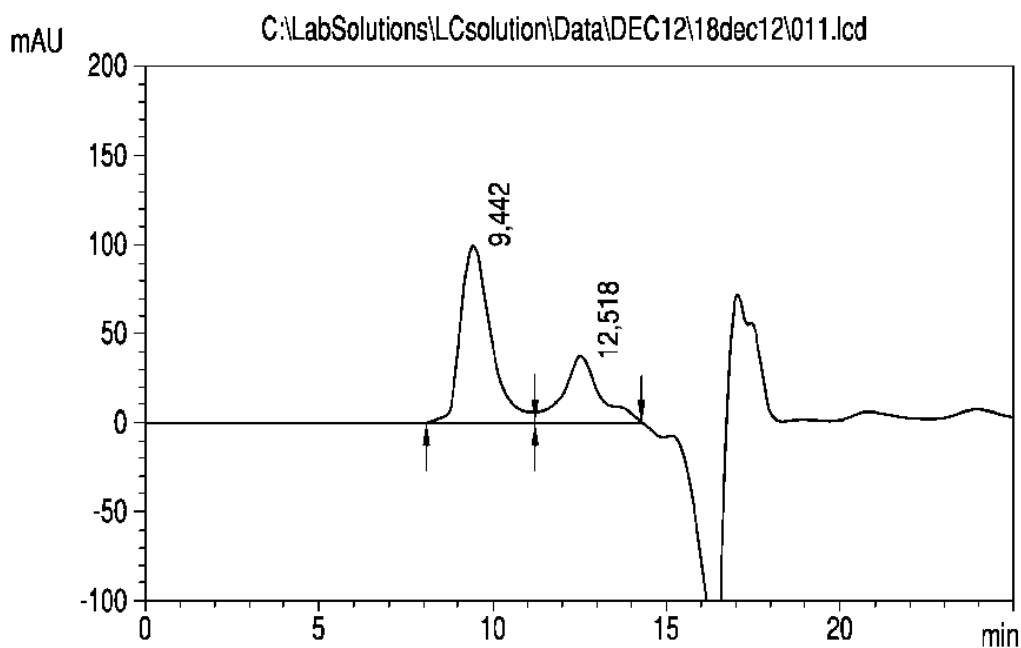
Información del método:

Columna: Shodex (300 X 8) mm, 5 µm,

Fase móvil: Tampón de acetato de sodio

Flujo: 0,7 ml/min

Tiempo de ejecución: 25 min



Multi PDA 1 1/230nm 4nm

Tabla de pico

PDA Ca 1 230nm 4nm

N° de pico	Tiempo Ret.	Área	% de Área
1	9,442	6069636	68,260
2	12,518	2822317	31,740
Total		8891953	100,000

FIG. 38

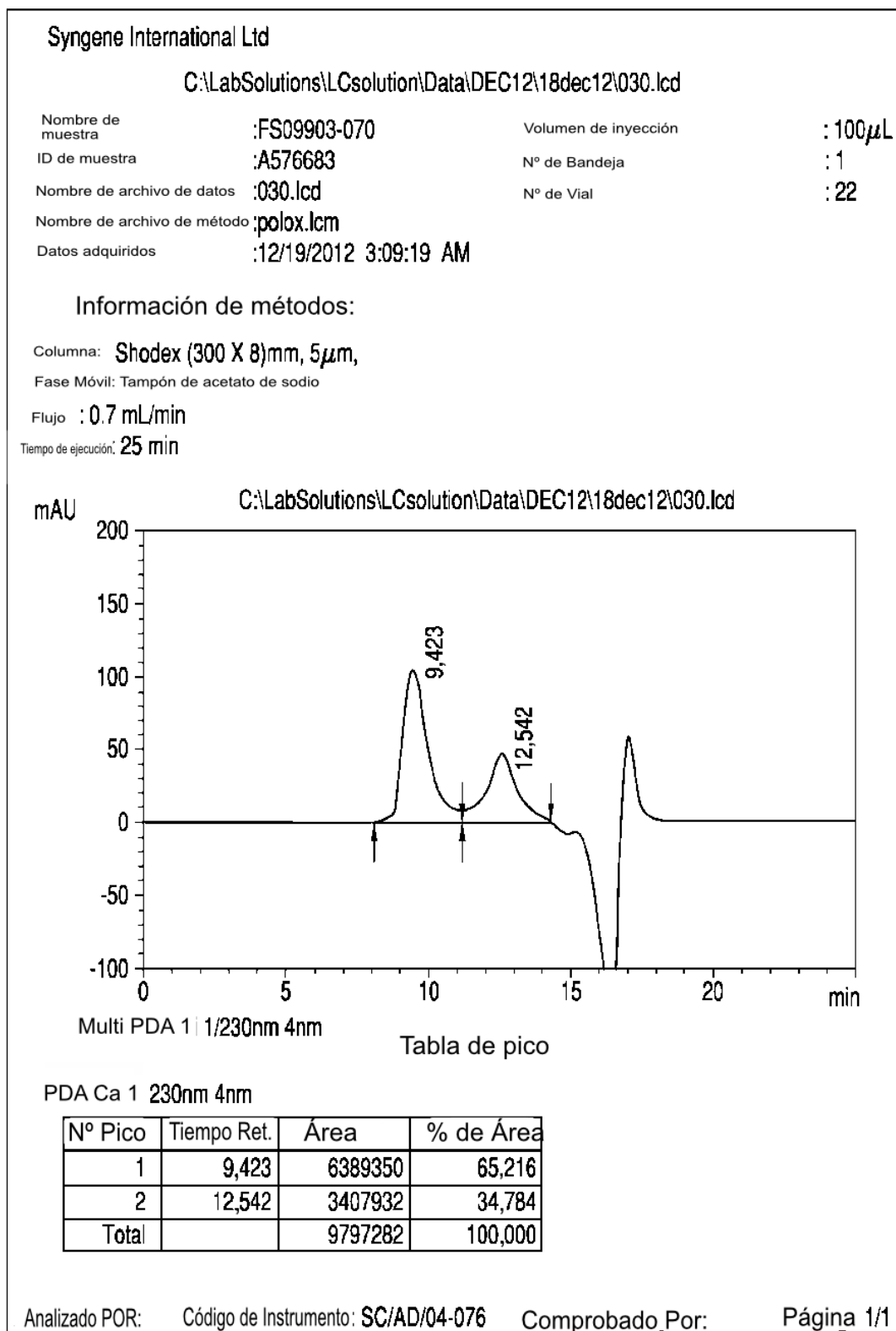


FIG. 39

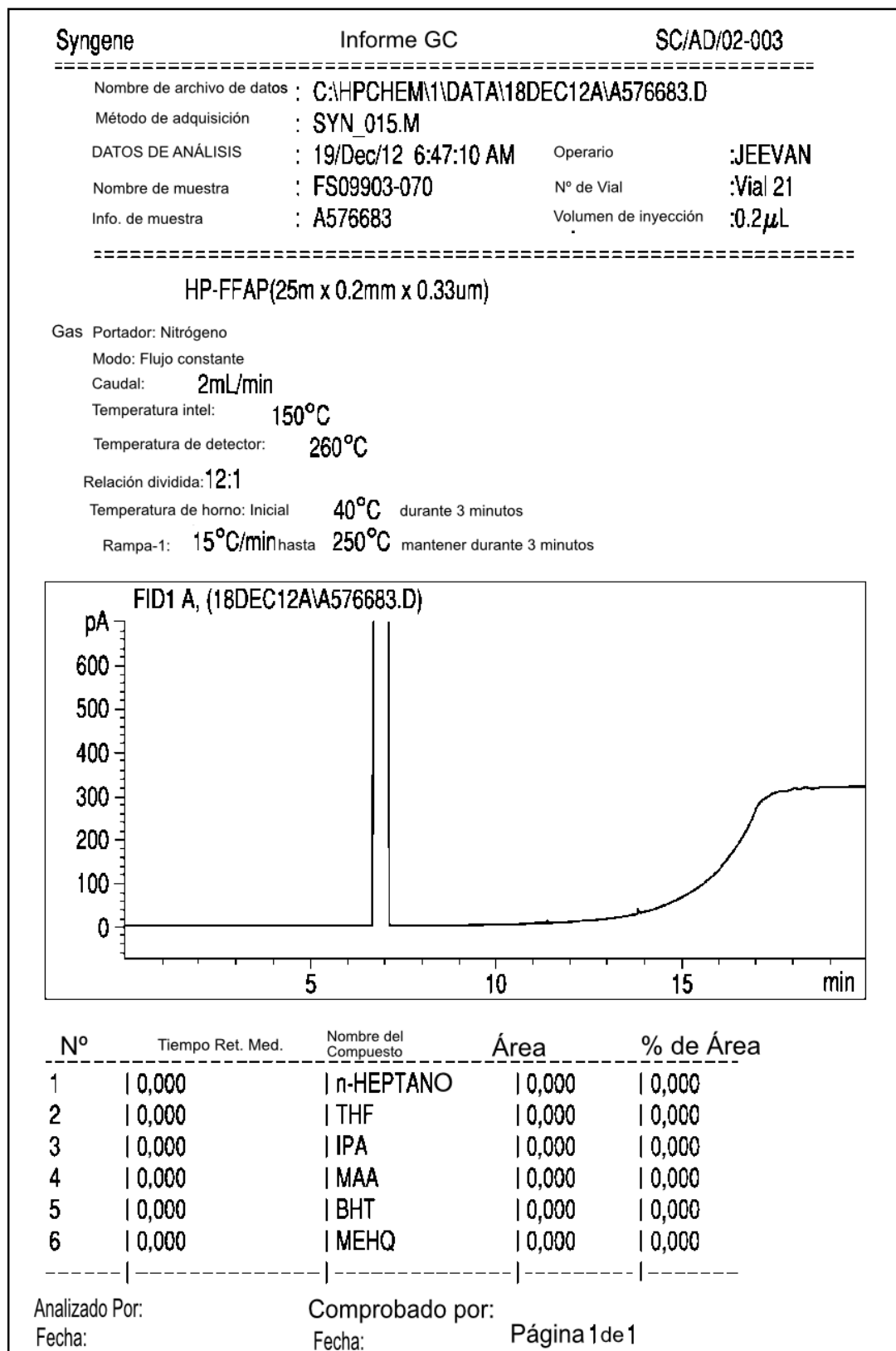


FIG. 40

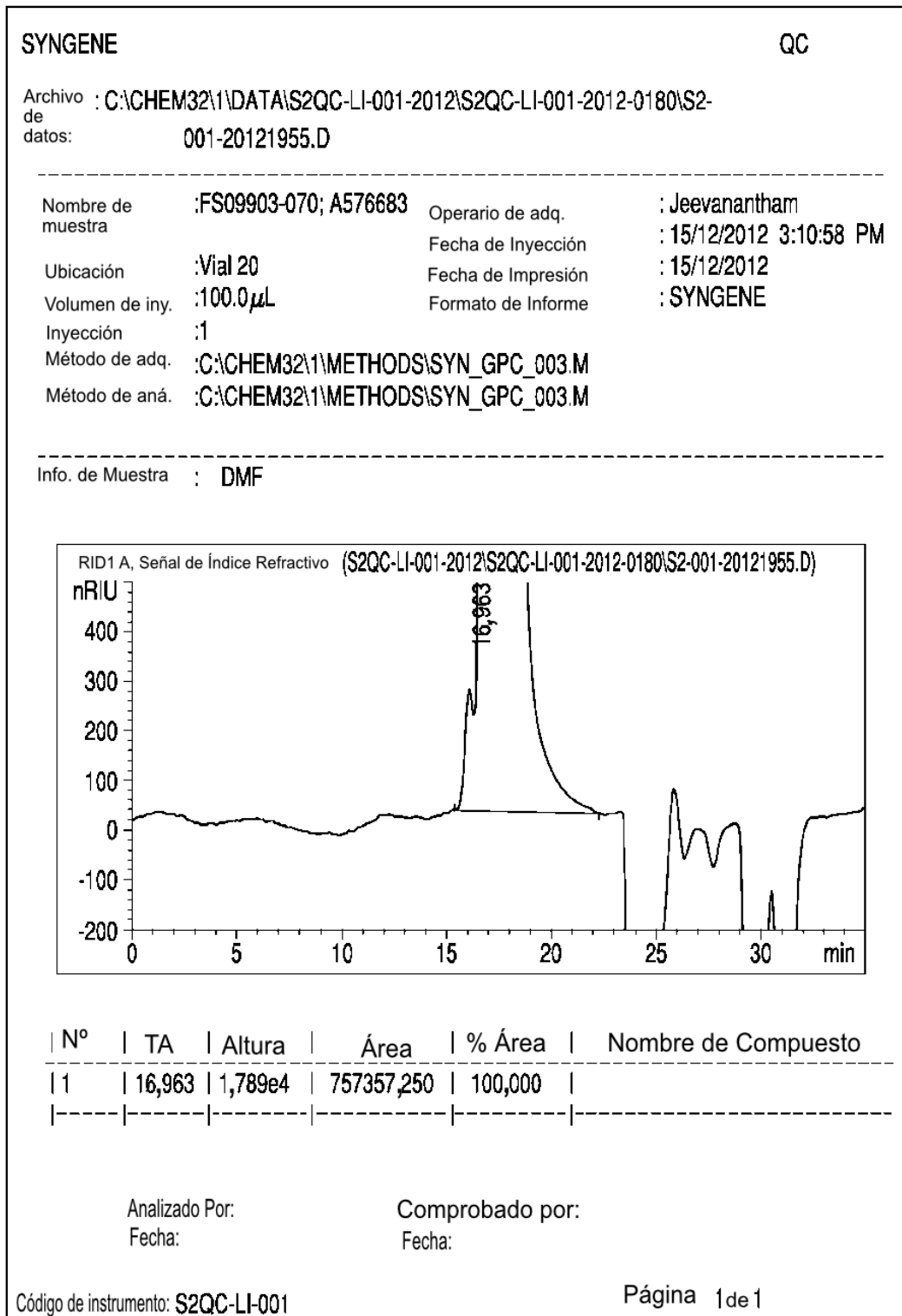
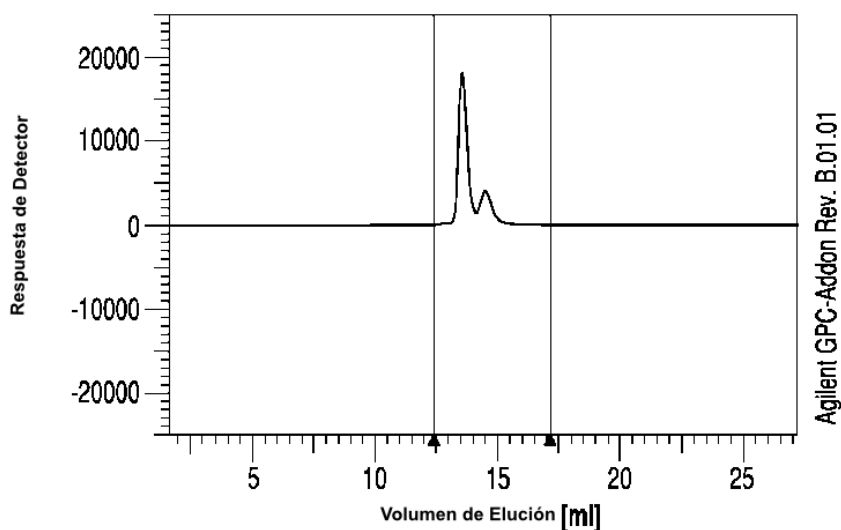


FIG. 41

Muestra: FS09903-070; A576683
Fecha de Inyección: 15-Dic-12, 15:10:58
Archivo: de C:\Chem32\GPC\calib\2010\2012\peg006.CAL
Calibrado:
Fecha de Calibrado: de Lunes 17/12/12 09:02:18
Línea desde: base 2,015 min **Línea de base hasta:** 34,007 min
Integración desde: 15,507 min **Integración hasta:** 21,451 min
MHK-A (Cal.): 0.000000E+0 **MHK-K (Cal.):** 1,000000E+0 ml/g
Eluyente: DMF **Caudal:** 0,800 ml/min
Concentración: 1,000 g/l **Volumen de inyección:** 100,000 µl
Columna 1: 2 x Resipore **Temperatura:** 49,980 °C
Detector 1: RID A, Señal de Índice Refractivo **Volumen de retraso:** 0,000 ml
Detector 1: RID D, Polaridad **Volumen de retraso:** 0,000 ml
Operario: Jeevanantham **Intervalo de adquisición:** 0,430 s

**rid1A**

Mn : 7,5472e3 g/mol
Mw : 9,5180e3 g/mol
Mz : 1,1032e4 g/mol
Mv : 0,000000 g/mol
D : 1,2611e0
[n] : 0,000000 ml/g
Vp : 1,3565e1 ml
Mp : 1,1355e4 g/mol
A : 1,0115e4 ml*V
10% : 4,1360e4 g/mol
30% : 8,0996e4 g/mol
50% : 1,0144e4 g/mol
70% : 1,1518e4 g/mol
90% : 1,3379e4 g/mol

FIG. 42

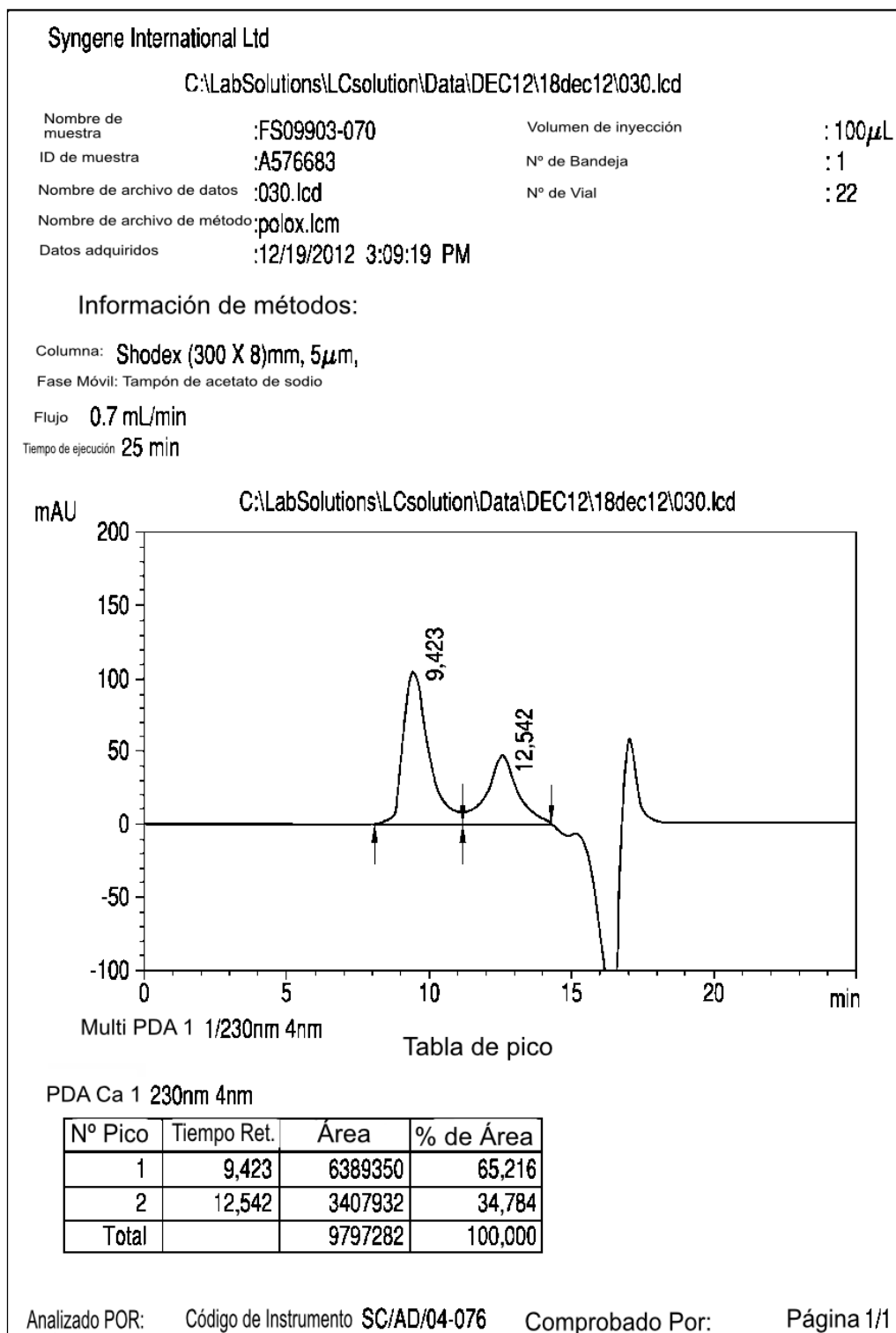


FIG. 43