



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0621193-3 B1

(22) Data do Depósito: 03/02/2006

(45) Data de Concessão: 02/05/2017



(54) Título: MÉTODO PARA FAZER UMA COMPOSIÇÃO DE POLIALQUILENO GLICOL E COMPOSIÇÃO DE POLIALQUILENO GLICOL

(51) Int.Cl.: C08G 65/30

(73) Titular(es): DOW GLOBAL TECHNOLOGIES INC.

(72) Inventor(es): ROBERT KIRK THOMPSON; PIERRE THOMAS VARINEAU; BRUCE ARMIN BARNER; DAVID ALAN WILSON

"MÉTODO PARA FAZER UMA COMPOSIÇÃO DE POLIALQUILENO GLICOL E COMPOSIÇÃO DE POLIAQUILENO GLICOL"

Campo da invenção

[0001] A invenção refere-se geralmente a composições de polialquileno glicol e métodos para fazer tais composições. Mais particularmente, as composições de polietileno glicol descritas aqui têm uma concentração reduzida de oligômeros de baixo peso molecular.

Antecedentes da invenção

[0002] Polietileno glicol (PEG) é usado em uma ampla variedade de aplicações incluindo, mas não limitadas a, excipientes, plastificantes, amaciantes, umectantes, pomadas, polidores, revestimentos para papel, lubrificantes, bases para cosméticos e farmacêuticos, solventes, ligantes, processamento de metal e borracha, e aditivos para alimentos e rações animais. Alguns usos particulares de PEG em aplicações farmacêuticas incluem, por exemplo, a formação de conjugados de PEG-fármaco, síndrome de angústia respiratória do recém-nascido, tratamento de constipação, tratamento de encoprese em crianças, e diagnóstico e terapia de doenças gastrintestinais.

[0003] O polietileno glicol é tipicamente produzido por polimerização de abertura de anel de óxido de etileno catalisado por base. A reação é iniciada adicionando-se óxido de etileno a um diol na presença de um catalisador. Este processo resulta em uma mistura polidispersa de polímeros de polietileno glicol com uma distribuição de Poisson centrada no peso molecular alvo. Por exemplo, o PEG 400 tem um peso molecular médio numérico de cerca de 400, mas contém uma distribuição de oligômeros de etileno glicol para pesos

moleculares muito mais altos; entretanto, quando esses pesos moleculares forem examinados em agregado, o peso molecular médio numérico será de cerca de 400. É geralmente esperado que o peso molecular médio numérico esteja dentro de cinco por cento do valor nominal rotulado para polietileno glicóis com um valor rotulado de menos que 1000 g/mol, dentro de 10% para valores rotulados entre 1000 g/mol e 7000 g/mol e dentro de 12,5% para valores rotulados maiores que 7000 g/mol. Enquanto a maioria dos oligômeros em uma composição de polietileno glicol particular tem um peso molecular próximo do peso molecular médio dimérico, composições também contêm tipicamente concentrações significativas de espécies com peso molecular mais baixo. E, enquanto moléculas de polietileno glicol de pesos moleculares mais altos aparentam ser inertes no corpo, polímeros de polietileno glicol de pesos moleculares mais baixos poderão interagir com o corpo humano, especialmente o fígado. Conseqüentemente, a concentração de espécies de baixo peso molecular tais como etileno glicol e dietileno glicol é especificada na Farmacopéia Norte-Americana a 0,25% (2.500 ppm) ou menos com relação aos polietileno glicóis tendo um peso molecular de 1000 g/mol ou menos, para uso em campos com aplicação a um corpo vivente. Devido a essas moléculas de polietileno glicol de baixo peso molecular poderem interagir com o corpo, polietileno glicóis tendo concentrações reduzidas de espécies de baixo peso molecular seriam úteis.

Sumário da invenção

[0004] Concretizações da invenção descritas aqui incluem métodos para fazer uma composição de polialquilenos glicol tendo oligômeros de baixo peso molecular reduzidos. Em

algumas concretizações, o método inclui prover um catalisador e um iniciador; prover um óxido de alquilenos; e manter a temperatura de reação e a concentração de água em um nível suficiente para prover uma composição de polialquilenos glicol tendo uma faixa de peso molecular médio numérico de cerca de 3000 a 10.000 g/mol, sendo que a composição tem uma primeira concentração de oligômero total de menos cerca de 400 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol. Em outras concretizações, o método inclui prover um catalisador e um iniciador, prover um óxido de alquilenos, e manter a concentração de água em um nível suficiente para prover uma composição de polialquilenos glicol tendo um peso molecular médio numérico na faixa de cerca de 3000 a cerca de 10.000 g/mol, e compreendendo uma primeira concentração de oligômero de cerca de 90 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, sendo que a composição é obtida sem processamento adicional para remover oligômeros tendo um peso molecular de menos que cerca de 460 g/mol.

[0005] Outras concretizações da invenção são direcionadas a composições de polietileno glicol tendo concentrações de oligômeros de baixo peso molecular reduzidas. Em algumas concretizações, as composições têm um peso molecular médio numérico na faixa de cerca de 4000 a cerca de 10.000 g/mol e compreendem uma primeira concentração de oligômero total de cerca de 400 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol e uma segunda concentração de oligômero total de cerca de 50 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol.

[0006] Em ainda uma outra concretização, é provida uma composição tendo uma densidade bruta de mais que cerca de $0,50 \text{ g/cm}^3$ tendo um peso molecular médio numérico na faixa de cerca de 3000 a cerca de 10.000 g/mol, particularmente de cerca de 3000 g/mol a cerca de 4000 g/mol, compreendendo uma primeira concentração de oligômero total de menos cerca de 400 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol e uma segunda concentração de oligômero total de cerca de 50 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol.

[0007] Algumas composições descritas aqui são polietileno glicóis tendo um peso molecular médio numérico na faixa de cerca de 3000 a cerca de 10.000 g/mol sendo que a composição tem uma primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 400 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol e uma segunda concentração de oligômero total de cerca de 50 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol e compreende mais que 0,1 g de água por 1,0 g de polietileno glicol.

[0008] Em outras concretizações, as composições de polialquileno glicol têm um peso molecular médio numérico na faixa de cerca de 3000 a cerca de 10.000 g/mol, particularmente 4000 g/mol a 9000 g/mol e compreendem uma primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 90 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol sendo que a composição é obtida sem processamento adicional para remover oligômeros tendo um peso molecular de menos que cerca de 460 g/mol.

[0009] Em alguns métodos e composições descritos aqui, a

composição tem um peso molecular médio numérico na faixa de cerca de 3000 a cerca de 4000 g/mol. Em outras concretizações, o peso molecular médio numérico varia de cerca de 4000 a cerca de 5000 g/mol. Em ainda outras concretizações, a faixa de peso molecular médio numérico é de cerca de 5000 a cerca de 7000 g/mol. Em ainda outras concretizações, a faixa de peso molecular médio numérico é de cerca de 7000 a cerca de 9000 g/mol.

[0010] Alguns métodos e composições também poderão ser caracterizados por uma ou mais outras características descritas aqui. Por exemplo, em algumas concretizações, as composições produzidas pelos métodos descritos aqui poderão compreender um produto sólido que tenha um tamanho de partícula médio de menos que cerca de 1 mm. Algumas concretizações são caracterizadas pela ausência de ou falta de necessidade de um antioxidante. Algumas composições providas aqui são particularmente adequadas para uso em aplicações farmacêuticas.

Breve descrição dos desenhos

[0011] Concretizações da invenção poderão ser entendidas a partir da seguinte descrição detalhada quando lida acompanhada das Figuras, Referência é feita agora às seguintes descrições tomadas em conjunto com os desenhos acompanhantes, nos quais:

[0012] A figura 1 compara um perfil de concentração de oligômero de baixo peso molecular de polietileno glicol com um peso molecular de cerca de 3350 produzido por métodos convencionais e aquele de um polietileno glicol com um peso molecular de cerca de 3350, composição de uma concretização da invenção.

[0013] A figura 2 compara uma porção maior do perfil de concentração de oligômero de baixo peso molecular de polietileno glicol com um peso molecular de cerca de 3350 produzido por métodos convencionais e aquele de um polietileno glicol com um peso molecular de cerca de 3350, composição de uma concretização da invenção.

Descrição de concretizações da invenção

Definições

[0014] Na descrição a seguir, todos os números divulgados aqui são valores aproximados, independentemente de a palavra "cerca de" ou "aproximadamente" ser usada com relação aos mesmos. Eles poderão variar de 1%, 2%, 5% e, às vezes, 10 a 20%. Sempre que for divulgada uma faixa numérica com um limite inferior, R^L , e um limite superior, R^U , qualquer número caindo dentro da faixa estará especificamente divulgado. Em particular, os seguintes números dentro da faixa estarão especificamente divulgados: $R = R^L + k * (R^U - R^L)$, onde k é 1% a 100%, com incremento de 1%, i. é, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, ..., 50%, 51%, 52%, ..., 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou 100%. Ademais, qualquer faixa numérica definida por dois números R conforme definido acima também estará especificamente divulgada.

[0015] Em um aspecto, a invenção provê composições de polietileno glicol tendo baixas concentrações de oligômeros de polietileno glicol de baixo peso molecular. Oligômeros de polietileno glicol de baixo peso molecular são moléculas que são membros da família do polietileno glicol, porém têm um baixo peso molecular. Por exemplo, dietileno glicol e trietileno glicol são oligômeros de polietileno glicol de baixo peso molecular que são às vezes referidos como 2-mero e

3-mero do polietileno glicol, respectivamente. Oligômeros são geralmente referidos aqui pelo seu peso molecular característico. por exemplo o pentâmero e o decâmero poderão ser identificados como os oligômeros de peso molecular 238 g/mol e 458 g/mol, respectivamente.

[0016] Quando o termo peso molecular é aplicado a composições tendo uma distribuição de peso molecular ele deverá ser entendido que o peso molecular médio numérico esteja dentro de cinco por cento do valor nominal reportado para polietileno glicóis com um valor reportado de menos que 1000 g/mol, dentro de 10% dos valores reportados entre 1000 e 7000 g/mol e dentro de 12,5% para valores reportados maiores que 7000 g/mol. Por exemplo, uma composição de polímero descrita como tendo um peso molecular médio numérico de 3350 g/mol deverá ser entendida como literalmente cobrindo composições com pesos moleculares numéricos variando de 3015 g/mol até cerca de 3685 g/mol.

[0017] Em algumas concretizações, a invenção provê uma composição de polialquileno glicol uma composição de polialquileno glicol, tal como um polietileno glicol, tendo um peso molecular na faixa de 3000 g/mol a cerca de 10.000 g/mol, compreendendo uma primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 400 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol. Em algumas concretizações, a primeira concentração de oligômero total é de menos que 350 ppm, 275 ppm, 200 ppm, ou 100 ppm. Em outras composições, a primeira concentração total de oligômeros poderá ser ainda mais baixa.

[0018] Tais composições poderão também ser caracterizadas por uma segunda concentração de oligômero total. Em algumas

composições, há menos que cerca de 50 ppm de todos os oligômeros tendo peso molecular de 240 g/mol ou menos. Outras composições têm concentrações ainda mais baixas de tais oligômeros. Por exemplo, algumas composições poderão ter ainda menos que cerca de 40 ppm, menos que cerca de 30 ppm, menos que cerca de 20 ppm, menos que cerca de 10 ppm, ou menos que cerca de 5 ppm, de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol.

[0019] As composições também poderão ser caracterizadas por uma terceira concentração de oligômero total. Daí, algumas composições compreendem menos que cerca de 1500 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de 1472 g/mol ou menos. Em algumas concretizações, a composição compreende menos que cerca de 1400 ppm, menos que cerca de 1250 ppm, menos que cerca de 1000 ppm, menos que cerca de 750 ppm, menos que cerca de 500 ppm, ou menos que cerca de 100 ppm de tais oligômeros.

[0020] Composições particulares compreendem combinações desejáveis da primeira, segunda ou terceira concentrações de oligômero totais. Por exemplo, algumas composições compreendem uma primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 400 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de 812 g/mol ou menos, uma segunda concentração de oligômero total de menos que cerca de 50 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de 240 g/mol ou menos, e uma terceira concentração de oligômero total de menos que 1500 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de 1472 g/mol ou menos. Algumas composições têm uma primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 275 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de

812 g/mol ou menos e uma segunda concentração de oligômero total de menos que cerca de 50 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de 240 g/mol ou menos.

[0021] Em um outro aspecto, algumas composições providas aqui são obtidas sem uma ou mais etapas de processamento ou pós-reação destinadas a remover oligômeros tendo um peso molecular de 460 g/mol ou menos. Daí, algumas composições de polietileno glicol obtidas com uma ou mais de tais etapas têm a primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 90 ppm de todos os tais oligômeros. Outras composições compreendem menos que cerca de 85 ppm, menos que cerca de 80 ppm, menos que cerca de 75 ppm, menos que cerca de 60, menos que cerca de 50, menos que cerca de 40, menos que cerca de 30, menos que cerca de 30, menos que cerca de 10 ou menos que cerca de 5 ppm de todos os oligômeros de 460 g/mol ou menos.

[0022] Composições particulares que são obtidas sem processamento adicional para remover oligômeros de baixo peso molecular compreendem baixas concentrações de outros oligômeros também. Por exemplo, algumas composições obtidas sem processamento adicional também compreendem uma segunda concentração de oligômero total de menos que cerca de 50 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de 240 g/mol ou menos. Em algumas composições, a concentração total de oligômeros com um peso molecular de 240 g/mol ou menos poderá ser de menos que cerca de 40 ppm, menos que cerca de 30 ppm, menos que cerca de 20 ppm, menos que cerca de 10 ppm, ou menos que cerca de 5 ppm. Outras composições de polietileno glicol obtidas sem processamento adicional são caracterizadas pelos baixos níveis de oligômeros com um peso molecular de 1472 g/mol ou menos. Daí, algumas composições com uma

primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 90 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de 460 g/mol ou menos também terão uma terceira concentração total de oligômeros com menos que cerca de 1500 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de 1472 g/mol ou menos. Em algumas composições, a concentração total de todos os oligômeros tendo um peso molecular de 1472 g/mol é de menos que cerca de 1400 ppm, menos que cerca de 1250 ppm, menos que cerca de 1000 ppm, ou menos que cerca de 750 ppm. Em algumas concretizações, a concentração total de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol é de menos que cerca de 500 ppm, menos que cerca de 250 ppm, ou menos que cerca de 100 ppm.

[0023] Enquanto as composições aqui podem ter um peso molecular desejável na faixa de 3.000 a cerca de 10.000 g/mol, composições particulares descritas acima têm um peso molecular médio numérico variando de cerca de 3000 g/mol a cerca de 4000 g/mol, preferivelmente cerca de 3350 g/mol. Algumas composições têm um peso molecular variando de 4000 g/mol a 7000 g/mol. Em algumas concretizações, composições tendo as concentrações de oligômero totais descritas acima também têm um peso molecular médio numérico variando de cerca de 4000 g/mol a cerca de 5000 g/mol, mais particularmente 4000 g/mol a cerca de 4400 g/mol. Em outras concretizações, o peso molecular médio numérico varia de cerca de 5000 g/mol a cerca de 7000 g/mol, particularmente de cerca de 4750 g/mol a cerca de 6000 g/mol, mais particularmente cerca de 4750 g/mol a cerca de 5250 g/mol, ainda mais particularmente cerca de 5000 g/mol. Em ainda outras concretizações, o peso molecular médio numérico da composição varia de cerca de 7000 g/mol a

cerca de 9000 g/mol, particularmente cerca de 7500 g/mol a cerca de 8500 g/mol. Algumas composições preferidas têm um peso molecular médio numérico de cerca de 8000 g/mol.

[0024] O peso molecular médio numérico e a concentração de oligômero poderão ser determinados usando o método descrito no United States Pharmacopeia 28/National Formulary 23, publicado pela United States Pharmacopeia, Inc., para a medição do peso molecular médio do polietileno glicol. A concentração dos oligômeros de baixo peso molecular poderá ser determinada por análise de derivados de cloreto de 3,5-dinitrobenzoíla do polietileno glicol. As amostras derivadas poderão ser injetadas sobre um sistema de HPLC (Cromatografia Líquida de Alto Desempenho) para a separação e subsequente detecção por espectroscopia de UV. A resposta cromatográfica, peso(s) molecular(es) e tempos de retenção de padrões de etileno glicol, di(etileno glicol), tri(etileno glicol), tetra(etileno glicol), e penta (etileno glicol) são usados para calcular o fator de resposta molar para esta análise.

[0025] Independentemente do peso molecular e da concentração total de oligômero, algumas composições de polietileno glicol da invenção poderão compreender partículas sólidas tendo um tamanho de partícula médio de menos que cerca de 1 mm. o limite inferior do tamanho de partícula em algumas concretizações poderá ser de cerca de 1 micron, cerca de 5 micra, cerca de 20 micra, cerca de 50 micra, 100 micra, 500 micra, ou cerca de 1000 micra. Em certas concretizações, o limite superior do tamanho de partícula médio poderá ter um valor de cerca de 100 micra, 200 micra, 500 micra, ou cerca de 1000 micra. Tamanhos de partícula médios poderão ser determinados a partir de dispositivos de difração de laser

comercialmente disponíveis, tais como o analisador de tamanho de partícula Malvern S®.

[0026] As partículas também poderão ser caracterizadas pela sua distribuição de tamanho. Conforme usado aqui, os termos "D₁₀", "D₅₀", e "D₉₀" dos respectivos percentis da distribuição de tamanho de partícula normal logarítmica determinada por meio do analisador de tamanho de partícula Malvern S® usado para analisar partículas secas.

[0027] Algumas composições da invenção poderão compreender partículas tendo um valor de D₅₀ variando de cerca de 1 micron a cerca de 1.000 micra, apesar de que em algumas concretizações o valor de D₅₀ poderá cair fora desta faixa. Em algumas concretizações, D₅₀ poderá ser entre cerca de 50 micra e cerca de 500 micra. Em outras concretizações, o valor de D₅₀ poderá ser de cerca de 100 micra, cerca de 200 micra, cerca de 300 micra, ou cerca de 400 micra. Em ainda outras concretizações, o valor de D₅₀ poderá ser de cerca de 10 micra, cerca de 25 micra, cerca de 50 micra, ou cerca de 75 micra.

[0028] A largura ou estreiteza de uma distribuição de tamanho de partícula poderá ser descrita pelo seu intervalo ("span"). O intervalo é descrito como $(D_{90}-D_{10})/(D_{50})$. Algumas composições poderão compreender partículas tendo um intervalo de cerca de 0,8 a cerca de 3,0. Em algumas concretizações, o intervalo poderá ser de cerca de 1,2, cerca de 1,3, cerca de 1,4, ou cerca de 1,5. Em outras concretizações, o intervalo das partículas poderá ser de cerca de 1,6, de cerca de 1,8, de cerca de 2,0. de cerca de 2,2, ou de cerca de 2,5. Em ainda outras concretizações, as partículas poderão ter um intervalo de menos que cerca de 2,0, menos que cerca de 1,8,

ou menos que cerca de 1,6. Outras composições poderão ser preparadas onde as partículas tenham um intervalo de menos que cerca de 1,5, cerca de 1,3, ou cerca de 1,1. O intervalo desejável varia com aplicação.

[0029] Alternativamente ou adicionalmente, algumas composições sólidas descritas aqui têm uma densidade bruta desejável. A densidade bruta de algumas das composições sólidas de polietileno glicol descritas aqui é maior que cerca de 0,50, tipicamente maior que cerca de 0,52, ou 0,55 g/cm³. Em outras concretizações, a densidade bruta poderá ser de cerca de 0,60, cerca de 0,65, cerca de 0,68, cerca de 0,70, cerca de 0,75 ou cerca de 0,80 g/cm³. Tipicamente, a densidade bruta não excede cerca de 1,1 g/cm³. Em algumas concretizações, a densidade é de menos que cerca de 0,95 g/cm³, menos que cerca de 0,90 g/cm³, menos que g/cm³, menos que 0,85 g/cm³, menos que g/cm³, menos que 0,80 g/cm³, menos que 0,75 g/cm³, menos que 0,70 g/cm³, ou menos que 0,65 g/cm³. Tipicamente, a densidade bruta varia de cerca de 0,50 a cerca de 0,75 g/cm³. A densidade bruta de composições de polietileno glicol poderá ser medida de acordo com United States Pharmacopeia, Método 616 intitulado "Bulk Density and Tapped Density". Conseqüentemente, se aglomerados estiverem presentes no material, a quantidade de material suficiente para completar o teste deverá ser passada por uma peneira de 1,00 mm (nº 18) para romper os aglomerados que possam ter-se formado durante o armazenamento. A densidade bruta é determinada adicionando aproximadamente 100 g do material de ensaio, M, com precisão de 0,1% sem compactar despejando ou cuidadosamente transferindo usando uma espátula a um cilindro de 250 mL. Para a composição aqui, tipicamente cerca de 80 a

90 gramas são adequados para encher o cilindro. O pó deverá ser cuidadosamente nivelado sem compactar, caso necessário, sendo lido o volume aparente, V_o , até a unidade graduada mais próxima. Calcular a densidade bruta, em g por mL, pela fórmula $(M)/(V_o)$. Geralmente, determinações replicadas e métodos estatísticos típicos são desejáveis para a determinação desta propriedade.

[0030] As composições descritas aqui poderão ser feitas por qualquer método adequado. Um tal método compreende prover um catalisador e um iniciador; prover um óxido de alquilenos; e manter a temperatura de reação e a concentração de água em um nível suficiente para prover uma composição de polietileno glicol tendo uma faixa de peso molecular médio numérico de cerca de 3000 a cerca de 10.000 g/mol, compreendendo uma primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 400 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de 812 g/mol ou menos e uma segunda concentração de oligômero total de menos que cerca de 50 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol.

[0031] Em uma outra concretização, o método para fazer uma composição de polialquilenos glicol tendo oligômeros de baixo peso molecular reduzidos compreende prover um catalisador e um iniciador; prover um óxido de alquilenos; e manter a temperatura de reação e a concentração de água em um nível suficiente para prover uma composição de polietileno glicol tendo uma faixa de peso molecular médio numérico de cerca de 3000 a cerca de 10.000 g/mol, compreendendo uma primeira concentração de oligômero total de menos que cerca de 90 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de 460 g/mol sendo que o método é isento de etapas de processamento pós-

reação para remover oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a cerca de 460 g/mol.

[0032] Sem quererem-se prender a nenhuma teoria, os requerentes acreditam que a presença de água nos reagentes promova a formação de oligômeros de baixo peso molecular. A água que é introduzida no iniciador através do catalisador ou alguma outra forma de contaminação é etoxilada para formar oligômeros de baixo peso molecular. Em particular, acredita-se que a presença de água em iniciadores de peso molecular mais alto (ou nos estágios finais as etoxilação) tenha um impacto significativo na distribuição de oligômeros de baixo peso molecular.

[0033] Surpreendentemente, o impacto de água como uma impureza no iniciador de diol aumenta à medida que o peso molecular do iniciador se aproxima do peso molecular do produto final. Daí, em concretizações dos métodos aqui, a introdução de água em iniciadores de pesos moleculares mais altos deve ser controlada cuidadosamente. Em concretizações particulares, a água, tal como água da solução de catalisador deverá ser adicionada quando o iniciador tiver um peso molecular relativamente baixo. O peso molecular relativamente baixo é determinado com relação ao peso molecular da composição final. Daí, os pontos de reação onde água deva ser controlada serão diferentes quando o peso molecular da composição desejada for, por exemplo, de 3350 g/mol, ao invés de 8000 g/mol.

[0034] Adicionalmente a ser provida com o catalisador, água também poderá estar presente como uma impureza em óxidos de alquilenos, particularmente óxido de etileno. Da mesma forma que a água introduzida do catalisador, água presente no

óxido de alquilenos resulta em oligômeros de baixo peso molecular nos estágios finais da etoxilação. Daí, em algumas concretizações, prover um óxido de alquilenos inclui prover um óxido de alquilenos tendo menos que cerca de 100 ppm de água. Em outras concretizações, o óxido de alquilenos compreende menos que cerca de 50 ppm, particularmente menos que cerca de 10 ppm de água.

[0035] De acordo com algumas concretizações da invenção, o nível de água é mantido abaixo de um ou mais dos níveis indicados na tabela 1. Por exemplo, quando o polietileno glicol estiver com um peso molecular de 1000 g/mol, o nível de água no reator ou mistura reagente é mantido abaixo de 0,14 por cento em peso caso o peso molecular desejado da composição final seja de 3350 g/mol. Da mesma maneira, caso o peso molecular desejado da composição final seja de 8000 g/mol, a quantidade de água no reator ou mistura reagente é mantida abaixo de 1,5 por cento quando a composição estiver com um peso molecular de 1000 g/mol.

Tabela 1

Peso molecular de PEG durante Etoxilação	PEG 3350 (PM Alvo Final)	PEG 4000 (PM Alvo Final)	PEG 6000 (PM Alvo Final)	PEG 8000 (PM Alvo Final)
106	5,5	8,8	22	37
200	2,5	4	10	16,7
300	1,4	2,3	5,7	9,7
400	0,89	1,5	3,8	6,5
500	0,61	1	2,7	4,6
600	0,43	0,71	1,9	3,5
700	0,32	0,53	1,5	2,7
800	0,24	0,4	1,2	2,2
900	0,18	0,31	0,92	1,8
1000	0,14	0,24	0,74	1,5
1200	0,09	0,16	0,5	1,1
1400	0,055	0,1	0,35	0,74
1600	0,36	0,067	0,26	0,56
2000	0,016	0,032	0,14	0,33
2400	0,008	0,016	0,08	0,21
2800	0,004	0,009	0,048	0,14
3350	0,002	0,004	0,025	0,076
3750	0,001	0,003	0,016	0,052
4000		0,002	0,012	0,042
4400		0,001	0,0072	0,029
5000			0,0038	0,017
6000			0,0013	0,007
6600			0,0007	0,005
7000				0,004
8000				0,002
9000				0,001

[0036] De acordo com os valores da tabela 1, em algumas concretizações a concentração de água no reator está relacionada com o peso molecular de um polímero de polietileno glicol intermediário, M_w^{int} , no reator a uma ou mais tempos intermediários, t_i , e o peso molecular final desejado da composição de polietileno glicol, M_w^{fin} , segue a fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Wt\%H}_2\text{O} \leq & a_1 - a_2 \left(M_w^{\text{fin}} \right) - a_3 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right) - a_4 \left(M_w^{\text{fin}} - a_5 \right) \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} - a_6 \right) + \\ & a_7 \left(M_w^{\text{fin}} \right)^2 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right) - a_8 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^2 + a_9 \left(M_w^{\text{fin}} \right) \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^2 - a_{10} \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^3 - a_{11} \left(M_w^{\text{fin}} - a_{12} \right) \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^3 - a_{13}; \end{aligned}$$

onde a_i são constantes derivadas de dados empíricos reportados na tabela 1. Valores para as constantes " a_n " para casos onde a composição intermediária tem um peso molecular de menos que 2000 g/mol e onde a composição intermediária tem um peso molecular de mais que 2000 g/mol estão registrados na tabela 2.

[0037] Em algumas concretizações, são desejadas concentrações mais baixas de água. Por exemplo, os valores calculados usando as equações acima servem para definir um limite superior para a concentração de água para algumas concretizações. Em outras concretizações, a concentração de água no reator a um dado tempo poderá variar de 0 a 99 por cento do valor dado pela fórmula acima. Em concretizações particulares, a concentração de água no reator a um dado tempo poderá ser de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, ou 90 por cento do valor produzido pela fórmula. Contanto que a concentração de água e a temperatura sejam mantidas na faixa desejada, o polietileno glicol poderá ser feito em conjunto com qualquer processo adicional. Por exemplo, vide processos descritos nas patentes U.S. nºs 6372927, 6620976, 7721816, bem como na publicação de pedido de patente U.S. nº 2002161267, e pedido publicado nº WO200481082, a divulgação de cada uma das quais referências é aqui integralmente incorporada por referência.

Tabela 2: Constantes de Concentração de Água no Reator

Constante	$M_w^{int} < 2000$ g/mol	$M_w^{int} > 2000$ g/mol	Constante	$M_w^{int} < 2000$ g/mol	$M_w^{int} > 2000$ g/mol
a_1	1,92	0,404	a_8	$2,25 \times 10^5$	$6,20 \times 10^5$
a_2	$3,8 \times 10^{-4}$	$5,9 \times 10^{-5}$	a_9	98,8	353
a_3	260	1070	a_{10}	$1,86 \times 10^7$	0
a_4	0,0427	0,19	a_{11}	5380	0
a_5	5590	6040	a_{12}	5590	0
a_6	$1,54 \times 10^{-3}$	$2,6 \times 10^{-4}$	a_{13}	$4,78 \times 10^{-8}$	0
a_7	$2,8 \times 10^{-5}$	$1,49 \times 10^{-5}$			

[0038] Em algumas concretizações, um nível suficientemente baixo de água no reator significa que há menos que 1,5 por cento em peso p/p no reator quando o peso molecular M_w do polietileno glicol no reator for de 1000 g/mol ou menos. Em algumas concretizações, a faixa de concentração de água no reator varia de 1,0 por cento p/p ou menos, 0,8 por cento p/p ou menos, 0,7 por cento p/p ou menos, 0,5 por cento p/p ou menos, ou 0,3 por cento p/p ou menos, ou 0,1 por cento p/p ou menos quando o peso molecular M_w do polietileno glicol no reator é de 1000 g/mol ou menos. Deve ser reconhecido que o polietileno glicol tendo um peso molecular de 1000 g/mol não necessita ser isolado ou usado como um iniciador na subsequente preparação da composição desejada. Diferentemente, em tais concretizações, o teor de água da composição quando ela tem um peso molecular de 1000 g/mol é determinante. Por exemplo, é vislumbrado que um polietileno glicol inicial tendo um peso molecular de mais que 1000 g/mol possa ser preparado e adicionalmente usado para preparar uma desejada composição de peso molecular mais alta. Independentemente do peso molecular do polietileno glicol inicial, o nível de água poderá ser determinado quando a composição atingir um peso molecular de 1000 g/mol, ou o

tão próximo quanto praticamente possível de 1000 g/mol.

[0039] Qualquer iniciador adequado para preparar polialquileno glicóis poderá ser usado. Iniciadores particulados incluem compostos de poli(oxietileno). Outros iniciadores adequados incluem dióis tendo de 2 a 4 átomos de carbono ou iniciadores de hidrogênio ativo. Em algumas concretizações, um iniciador de dietileno glicol ou etileno glicol é particularmente preferido.

[0040] Prover o óxido de alquileno poderá ser realizado de diversas maneiras. O óxido de alquileno poderá ser qualquer tal composto adequado. Tipicamente, o óxido de alquileno tem de 2 a 10 átomos de carbono, particularmente óxido de etileno ou óxido de propileno. Evidentemente, que onde seja desejado polietileno glicol, óxido de etileno deverá ser usado.

[0041] Qualquer catalisador já conhecido ou que venha a ser descoberto poderá ser usado. Alguns catalisadores adequados incluem hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, catalisadores de óxidos metálicos, óxidos alcalino-terrosos, hexafluoreto de antimônio, e hexacloreto de antimônio. Em concretizações particulares, o catalisador inclui hidróxido de sódio, preferivelmente na forma de uma solução a 50% em água. Entretanto, cuidado deverá ser tomado para minimizar a presença de água na reação, especialmente naquelas concretizações onde uma porção inicial de polietileno glicol de baixo peso molecular for formada e adicionalmente reagida para prover uma composição de polietileno glicol de peso molecular mais elevado desejada. Outros catalisadores amplamente usados incluem Na, K, NaH, KH, KOMe, NaOMe, NaOEt, e Na metálico. Catalisadores de diversos óxidos metálicos, sais metálicos, compostos de

fosfazênio, terras raras e cianeto metálico duplo (DMC) foram usados como catalisadores de alcoxilação. Outros catalisadores são descritos nas patentes U.S. nºs 6303832, 5120697, 5026923, 5104987, 5466523, 5844115, 4727199, 4946984, 4721816, 6207794, 6018017, 6429342, 6376721, 5023224, 5057628, e 5102849 bem como os pedidos publicados WO2004081082, WO2001014456, e na patente romena RO62314B, a divulgação de cada uma destas referências sendo integralmente aqui incorporada por referência.

[0042] Os componentes poderão ser combinados e deixados reagir em qualquer configuração de reator ou processo adequado. Preferivelmente, após o catalisador ser adicionado ao iniciador de diol, óxido de etileno ou outro alcóxido é adicionado. Esses alcoxilatos são adicionados até ser alcançado o desejado peso molecular. Em algumas concretizações, os alcoxilatos têm concentrações de água de menos que cerca de 50 ppm, menos que cerca de 25 ppm, ou menos que cerca de 10 ppm de água. Tipicamente, reações de alcoxilação são realizadas em batelada aquecendo o iniciador na presença do catalisador e adicionando o alcoxilato. Alguns projetos de reator e processos adequados são divulgados nas patentes U.S. nºs 6372927, 4721816, publicação de patente U.S. nº 2002161267, e pedido internacional WO2004081082 cada um dos quais é aqui integralmente incorporado por referência. Alguns esquemas de reator incluem reatores tanque agitados, reatores de fluxo pistonar, reatores de leito fixo, ou reatores de laço. Em algumas concretizações, um processo de batelada única é usado. Em alguns processos, dois ou mais reatores são usados. Naquelas concretizações onde dois ou mais reatores forem usados, os reatores poderão ser

conectados serialmente. Em outras concretizações, os reatores poderão ser reatores de batelada isolados. Em outras concretizações, composições poderão ser feitas formando uma primeira composição de polietileno glicol de peso molecular mais baixo. Em seguida, alguma ou toda a composição de polietileno glicol de peso molecular mais baixo é adicionalmente reagida para produzir uma composição de polietileno glicol de peso molecular mais alto. Preferivelmente nenhum catalisador adicional é acrescentado à reação em concretizações onde pelo menos uma porção de uma primeira composição de polietileno glicol de peso molecular mais baixo é adicionalmente reagida para formar a desejada composição de polietileno glicol de peso molecular mais alto, especialmente aquelas onde o catalisador usado para formar a porção de peso molecular mais baixo inclua água ou reaja com o iniciador para formar água.

[0043] Independentemente do projeto particular, a temperatura da reação deverá ser cuidadosamente controlada. Em algumas concretizações, o método adicionalmente inclui manter a reação a uma temperatura de menos que cerca de 165°C. Temperaturas de reação de cerca de 120°C a cerca de 160°C, de cerca de 130°C a cerca de 155°C, ou de 135°C a cerca de 150°C são adequadas para algumas concretizações.

[0044] Métodos da invenção também poderão incluir neutralizar o catalisador uma vez tendo a composição de polietileno glicol sido formada. Tipicamente, o catalisador é neutralizado com um ácido, tal como, mas não limitado a, ácidos minerais e ácidos orgânicos. Ácido fosfórico e ácido acético são particularmente adequados para neutralizar catalisadores básicos tais como NaOH e KOH. Outros

procedimentos adequados para neutralização de catalisador estão descritos nas patentes U.S. n^{os} 4110268, 4430490, 4521548, 5.468.839, 4426301, e 6191315. O uso de dióxido de carbono é divulgado nas patentes U.S. n^{os} 3833669, 4129718, e 4127398. A divulgação de cada uma destas referências é aqui integralmente incorporada por referência e poderá ser usada de acordo com alguns métodos da invenção.

[0045] Concretizações da invenção também poderão incluir remover todo ou algum do catalisador da composição de polietileno glicol. Qualquer meio adequado poderá ser usado contanto que ele não afete deletariamente a composição, tal como aumentando a concentração de oligômeros de baixo peso molecular de polietileno glicol na composição. Remover o catalisador usando um ou mais ácidos é divulgado nas patentes U.S. n^{os} 3299151, 4306943, 4507475, 4967017, 5012013, 5464840, 6410676, e pedidos internacionais WO2001088015, e WO2004000914. O catalisador também poderá ser removido por centrifugação, filtração, ou outros meios químicos conforme divulgado nas patentes U.S. n^{os} 4254287, 4482750, 4528364, 4855509, 4877906, 4721818, 4987271, 5344996, 5811566, patente européia n^o EP1370600, e patente chinesa n^o CN1044472. Cada uma destas divulgações é aqui integralmente incorporada por referência.

[0046] As composições de polietileno glicol também poderão ser tratadas por um ou mais dos seguintes processos. Em algumas concretizações, a composição poderá ser submetida à extração de água conforme descrito na patente U.S. n^o 6504062 ou troca iônica conforme descrito na patente U.S. n^o 2812360. Em algumas concretizações, uma destilação reativa poderá ser usada para tratar as composições, conforme descrito na

patente U.S. nº 5268510 e patente européia EP982341. Caso desejado, as composições poderão ser passadas através de uma membrana conforme descrito nas patentes U.S. nºs 4946939 e 5434315. Em algumas concretizações, o processo inclui remover voláteis da composição, conforme descrito na patente U.S. nº 4443634. A remoção de componentes insaturados usando ultra-filtração é descrito na patente U.S. nº 5767324 e por hidrogenação na patente japonesa JP53046907. Em algumas concretizações, poderá ser desejável remover cores indesejáveis das composições usando um agente alvejante conforme descrito na publicação de pedido de patente U.S. nº 2005009695, por troca catiônica conforme descrito em JP61043629. Em outras concretizações, as composições poderão ser tratadas com silicato e óxido de alumínio conforme descrito em JP55108823. Peróxido de hidrogênio também poderá ser usado conforme descrito em R0114124. Em algumas concretizações, a cor é removida aquecendo a composição na presença de água e ar conforme descrito em US4751331. Cada uma destas divulgações é integralmente incorporada aqui por referência.

[0047] Os polietileno glicóis descritos aqui poderão ser preparados para uso em uma variedade de aplicações. Algumas composições são adequadas para uso como laxativos ou lavagens. Algumas composições poderão ser usadas para tratar distúrbios gastrintestinais crônicos selecionados do grupo consistindo de colite ulcerativa, mal de Crohn, síndrome de intestino irritável, conforme descrito na patente U.S. nº 5443826 e WO2005007170. Algumas composições de polietileno glicol descritas aqui poderão ser úteis para tratar ou prevenir gases intestinais, cólicas ou irritações anorretais.

Algumas composições são adequadas para uso como um agente de suspensão conforme descrito na patente U.S. nº 4942042. Em concretizações particulares, as composições poderão ser usadas como um laxativo ou isoladamente ou juntamente com eletrólitos conforme descrito na patente U.S. nº 6645481, WO2005049040, WO8700745. O uso de composições de polietileno glicol e eletrólitos também é descrito nas patentes U.S. nºs 5274001, 5124144, 5077048, pedido de patente U.S. nº 20030202957, WO2003037298, WO2004006833, patente alemã DE3807712, e patente japonesa JP04198126. Algumas composições poderão ser adequadas para uso conforme descrito no pedido de patente U.S. nº 2001051659. Algumas composições poderão ser usadas conforme descrito nas patentes U.S. nºs 5074842, 5710183, 3495010, 6444198, e patentes russas nºs RU2144823 e RU2111741. Cada uma destas divulgações é integralmente incorporada aqui por referência.

[0048] Ensinou-se que algumas composições são úteis como aditivos para alimentos, particularmente em formulações de calorias reduzidas, conforme descrito na patente U.S. nº 6955812. Composições de polietileno glicol de algumas concretizações da invenção poderão ser usadas como agente amaciante, particularmente em formulações cosméticas ou como um portador ou carga em aplicações farmacêuticas. Aquele entendido no assunto concluirá que composições de grau técnico, ou composições não preparadas para alcançar padrões farmacêuticos, não serão adequadas para tais usos.

Exemplos

Exemplo Comparativo A

[0049] Primeiro, um iniciador de polietileno glicol com um peso molecular de 1000 é feito provendo 44,2 gramas de

iniciador de dietileno glicol, 0,4 grama de solução a 50% de NaOH e 410 gramas de óxido de etileno tendo menos que cerca de 100 ppm de água. A reação é realizada entre cerca de 155°C e 170°C para produzir um intermediário de polietileno glicol com um peso molecular médio numérico de cerca de 1000.

[0050] Uma porção de 115 gramas do material acima é reagida com 339 gramas de óxido de etileno de alta pureza e 0,2 g de solução a 50% de NaOH enquanto a temperatura é mantida entre 155°C e 170°C, seguido de neutralização até um pH de 4,5-7,5, tipicamente usando ácido fosfórico, ácido acético ou uma mistura destes. O polietileno glicol resultante tem um peso molecular de cerca de 3350 g/mol.

[0051] A análise dos oligômeros de baixo peso molecular mostra que uma tal composição tem uma concentração total de 59 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 948 ppm de todos os oligômeros com peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol, e 3965 ppm de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo Comparativo B

[0052] O procedimento do exemplo comparativo A foi repetido, exceto que uma quantidade aumentada de catalisador, 1,0 grama de uma solução a 50% de NaOH, foi usada e o iniciador de dietileno glicol foi secado até <0,4% p/p de água antes da etoxilação do polietileno glicol intermediário que tinha um peso molecular médio numérico de cerca de 1000 g/mol e a subsequente etoxilação a 3350 g/mol foi sem recatálise com NaOH.

[0053] A análise de oligômeros de baixo peso molecular

mostra que uma tal composição tem uma concentração total de 72 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 208 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 644 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 2313 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo Comparativo C

[0054] O procedimento do exemplo comparativo A foi repetido, exceto que a temperatura foi reduzida de 155-170°C para 145-155°C. análise dos oligômeros de baixo peso molecular mostra que uma tal composição tem uma concentração total de 28 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 151 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 668 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 2994 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo Comparativo D

[0055] Polietileno glicol tendo um peso molecular alvo de 8000 g/mol é preparado formando um polietileno glicol de 1000 g/mol provendo 44,2 gramas de iniciador de dietileno glicol, 0,4 grama de solução a 50% de NaOH e 410 gramas de óxido de etileno tendo menos que cerca de 100 ppm de água. A reação é realizada entre 1500 e 170°C para prover uma amostra de polietileno glicol de peso molecular relativamente baixo.

[0056] Uma porção de 44,3 gramas do material acima é

reagida com 413 gramas de óxido de etileno de alta pureza e 0,2 g de solução a 50% de NaOH enquanto a temperatura é mantida entre 155 e 170°C seguido de neutralização até um pH de 4,5-7,5, tipicamente usando ácido fosfórico, ácido acético ou uma mistura destes. O polietileno glicol resultante tem um peso molecular de 8000 g/mol.

[0057] A análise de oligômeros de baixo peso molecular mostra que uma tal composição tem uma concentração total de 74 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 235 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 679 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 2693 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo 1

[0058] Polietileno glicol tendo um peso molecular alvo de 3350 g/mol é preparado formando um polietileno glicol de 1000 g/mol provendo 44,2 gramas de iniciador de dietileno glicol e 1 grama de solução a 50% de NaOH. A solução de iniciador catalisado é então secada até menos que 0,4% em peso de água e 356 gramas de óxido de etileno tendo menos que cerca de 100 ppm de água são adicionados. A reação é realizada entre 1500 e 170°C para prover uma amostra de polietileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 1000 g/mol.

[0059] Uma porção de 135 gramas do material acima é reagida com 339 gramas de óxido de etileno de alta pureza e 0,0 g de solução a 50% de NaOH enquanto a temperatura é mantida entre 155 e 170°C seguido de neutralização até um pH de 4,5-7,5, tipicamente usando ácido fosfórico, ácido acético

ou uma mistura destes. O polietileno glicol resultante tem um peso molecular de 3350 g/mol. A densidade bruta solta deste material é de 0,69 g/cm³.

[0060] A análise de oligômeros de baixo peso molecular mostra que uma tal composição tem uma concentração total de 25 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 75 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 246 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 1009 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo 2

[0061] Polietileno glicol tendo um peso molecular alvo de 3350 g/mol é preparado formando um polietileno glicol de 1000 g/mol provendo 44,2 gramas de iniciador de dietileno glicol e 1 grama de solução a 50% de NaOH. A solução de iniciador catalisado é então secada até menos que 0,4% em peso de água e 356 gramas de óxido de etileno tendo menos que cerca de 100 ppm de água são adicionados. A reação é realizada entre 1500 e 170°C para prover uma amostra de polietileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 1000 g/mol.

[0062] Uma porção de 50 gramas do material acima é reagida com 370 gramas de óxido de etileno de alta pureza e 0,0 g de solução a 50% de NaOH enquanto a temperatura é mantida entre 135 e 145°C seguido de neutralização até um pH de 4,5-7,5, tipicamente usando ácido fosfórico, ácido acético ou uma mistura destes. O polietileno glicol resultante tem um peso molecular de 8000 g/mol. A densidade bruta solta deste material é de 0,61 g/cm³.

[0063] A análise de oligômeros de baixo peso molecular mostra que uma tal composição tem uma concentração total de 18 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 64 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 193 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 450 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo Comparativo E

[0064] Um polietileno glicol comercialmente disponível tendo um peso molecular reportado de 3350 g/mol foi obtido e a sua distribuição de oligômeros de baixo peso molecular foi medida. A análise dos oligômeros de baixo peso molecular mostrou que este material tinha uma concentração total de 69 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 204 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 617 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 2014 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo Comparativo F

[0065] Outro polietileno glicol comercialmente disponível tendo um peso molecular reportado de 3350 g/mol foi obtido e a sua distribuição de oligômeros de baixo peso molecular foi medida. A análise dos oligômeros de baixo peso molecular mostrou que este material tinha uma concentração total de 81 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 300 ppm de todos os oligômeros com um

peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 1076 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 4590 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Exemplo Comparativo G

[0066] Um polietileno glicol comercialmente disponível tendo um peso molecular reportado de 8000 g/mol é analisado. A análise dos oligômeros de baixo peso molecular mostrou que este material tinha uma concentração total de 70 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 240 g/mol, 218 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 460 g/mol, 738 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol; e 3719 ppm de todos os oligômeros com um peso molecular de menos que ou igual a 1472 g/mol. Para comparação, estes valores estão registrados na tabela 3.

Tabela 3

Exemplo	Concentração total de oligômeros <PM 240	Concentração total de oligômeros <PM 460	Concentração total de oligômeros <PM 812	Concentração total de oligômeros <PM 1472
Exemplo 1	25 ppm	75 ppm	246 ppm	1009 ppm
Exemplo 2	18 ppm	64 ppm	193 ppm	450 ppm
Exemplo Comparativo A	59 ppm	248 ppm	948 ppm	3965 ppm
Exemplo Comparativo B	72 ppm	208 ppm	644 ppm	2314 ppm
Exemplo Comparativo C	28 ppm	151 ppm	668 ppm	2994 ppm
Exemplo Comparativo D	74 ppm	235 ppm	679 ppm	2693 ppm
Exemplo Comparativo E	69 ppm	204 ppm	617 ppm	2014 ppm
Exemplo Comparativo F	81 ppm	300 ppm	1076 ppm	4590 ppm
Exemplo Comparativo G	70 ppm	218 ppm	738 ppm	3719 ppm

[0067] Conquanto a invenção tenha sido descrita com um número limitado de concretizações, estas concretizações específicas não são pretendidas para limitar a abrangência da invenção diferentemente de como aqui descrita e reivindicada. Ademais, variações e modificações da mesma existem. Por exemplo, diversos aditivos, não enumerados aqui, poderão também ser usados para adicionalmente intensificar uma ou mais propriedades das composições de polietileno glicol descritas aqui. Por exemplo, poderá ser desejável adicionar sais ou outros eletrólitos da algumas composições. Daí, é prevista a misturação das composições descritas aqui com sais, sabores, antioxidantes, ou um ou mais outros aditivos. Em outras concretizações, as composições não incluem, ou estão essencialmente isentas de, quaisquer componentes não mencionados aqui. Conforme usado aqui, o termo

"essencialmente isento de" significa que tais componentes não estão presentes a mais que quantidades vestígio, tais como cerca de 5 a 10 ppm, ou não são propositadamente adicionados à composição. A remoção de sais até um nível desejável por filtração ou outros meios também poderá ser usada em conjunto com algumas concretizações dos processos descritos aqui para prover composições tendo teores de sais reduzidos. Também, composições que consistam dos ou consistam essencialmente dos componentes descritos deverão ser considerados como divulgados aqui. A partir da divulgação provida aqui, deverá ser reconhecido que a quantidade de água e assim os níveis de oligômeros de baixo peso molecular são afetados pela quantidade de água nos reagentes, particularmente o iniciador e o óxido de alquilenos. Daí, à medida que reagentes tendo teores de água reduzidos tornem-se disponíveis, a presente divulgação poderá ser usada para prover composições com concentrações ainda mais baixas de oligômeros de baixo peso molecular. Pelo menos algumas concretizações dos métodos descritos aqui possuem a característica de serem capazes de produzir polímeros tendo os mencionados oligômeros de baixo peso molecular sem a necessidade de etapas processuais adicionais, tais como, mas não limitadas a técnicas de filtração, projetadas para remoer tais oligômeros de baixo peso molecular. Igualmente, as composições descritas aqui geralmente não requerem etapas de purificação para reduzir a concentração de oligômeros de baixo peso molecular aos níveis divulgados. Tais métodos e composições são contemplados por concretizações da invenção.

[0068] Conquanto o processo tenha sido descrito como compreendendo uma ou mais etapas, estas etapas poderão ser

combinadas ou separadas conforme seja conveniente ou de outro modo desejável. Qualquer etapa não especificamente mencionada não está incluída. Finalmente, qualquer número divulgado aqui deverá ser entendido como aproximado, independentemente de a palavra "cerca de" ou "aproximadamente" ser usada ao descrever o número. Finalmente, porém de igual importância, as composições reivindicadas não estão limitadas aos processos descritos aqui. Elas poderão ser preparadas por qualquer processo adequado. As reivindicações apenas pretendem cobrir todas as tais variações e modificações como estando incluídas na abrangência da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para fazer uma composição de polialquileno glicol, tendo reduzidos oligômeros de baixo peso molecular, caracterizado pelo fato de compreender:

- prover um catalisador, um iniciador, e um óxido de alquileno; e
- reagir o óxido de alquileno do mesmo para prover uma composição de polialquileno glicol tendo um número médio de peso molecular variando de 3.000 a 10.00 g/mol;

Sendo que a temperatura e a concentração de água na reação são mantidas para prover uma composição total de todos os oligômeros tendo um peso molecular de menos que ou igual a 812 g/mol na composição resultante menor que 400 ppm, sendo que a temperatura é mantida em menos que 165°C; e sendo que a concentração de água no reator é menor que ou igual a 1,5 por cento em peso em um período que o peso molecular, M_w , de polietileno glicol no reator é 1000 g/mol ou menor.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a concentração de água (% em peso) no reator em um ou mais tempos, t_i , durante a reação satisfazer a desigualdade:

$$\begin{aligned} \text{Wt \% H}_2\text{O} \leq & a_1 - a_2 \left(M_w^{\text{fin}} \right) - a_3 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right) - a_4 \left(M_w^{\text{fin}} - a_5 \right) \left(\left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right) - a_6 \right) + \\ & a_7 \left(M_w^{\text{fin}} \right)^2 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right) - a_8 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^2 + a_9 \left(M_w^{\text{fin}} \right) \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^2 - a_{10} \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^3 - a_{11} \left(M_w^{\text{fin}} - a_{12} \right) \left(\left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^3 - a_{13} \right); \end{aligned}$$

onde

M_w^{int} é o peso molecular da composição no tempo t_i e M_w^{int} é menor que ou igual a 2000 g/mol;

M_w^{fin} representa o peso molecular desejado final da

composição;

a_1 ter um valor de 1,92, a_2 tem um valor de $3,8 \times 10^{-4}$, a_3 ter um valor de 260, a_4 ter um valor de 0,0427, a_5 ter um valor de 5590, a_6 ter um valor de $1,54 \times 10^{-3}$, a_7 ter um valor de $2,8 \times 10^{-5}$, a_8 ter um valor de $2,25 \times 10^5$, a_9 ter um valor de 98,8, a_{10} ter um valor de $1,86 \times 10^7$, a_{11} ter um valor de 5380, a_{12} ter um valor de $4,78 \times 10^{-8}$.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de a concentração de água no reator em um ou mais tempos seguir a desigualdade:

$$\begin{aligned} \text{Wt\%H}_2\text{O} \leq & a_1 - a_2 \left(M_w^{\text{fin}} \right) - a_3 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right) - a_4 \left(M_w^{\text{fin}} - a_5 \right) \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} - a_6 \right) + \\ & a_7 \left(M_w^{\text{fin}} \right)^2 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right) - a_8 \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^2 + a_9 \left(M_w^{\text{fin}} \right) \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^2 - a_{10} \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^3 - a_{11} \left(M_w^{\text{fin}} - a_{12} \right) \left(\frac{1}{M_w^{\text{int}}} \right)^3 - a_{13}; \end{aligned}$$

onde:

M_w^{int} é o peso molecular da composição no tempo t_i e M_w^{int} é maior que 2000 g/mol;

M_w^{fin} representa o peso molecular desejado final da composição;

a_1 ter um valor de 0,404, a_2 ter um valor de $5,9 \times 10^{-5}$, a_3 ter um valor de 1070, a_4 ter um valor de 0,19, a_5 ter um valor de 6040, a_6 ter um valor de $2,6 \times 10^{-4}$, a_7 ter um valor de $1,49 \times 10^{-5}$, a_8 ter um valor de $6,20 \times 10^5$, a_9 ter um valor de 353, e cada a_{10} - a_{13} ter um valor de 0.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de a temperatura e a concentração de água na reação serem mantidas para prover a concentração total de todos os oligômeros tendo um peso molecular menor que ou igual a 240 g/mol na composição resultante sendo menor que 50 ppm.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de o iniciador ser um diol e o catalisador compreender um hidróxido alcalino ou alcalino-terroso e usar óxido de etileno de alta pureza com menos que 100 ppm de água.
6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de o catalisador ser selecionado do grupo consistindo de hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de amônio, catalisadores de óxidos metálicos, hidróxidos alcalinos e alcalino-terrosos, hexafluoreto de antimônio, hexacloreto de antimônio, Na, K, e metóxidos alcalinos e alcalino-terrosos.
7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de o iniciador ser escolhido dentre água, etileno glicol, dietileno glicol, ou qualquer composto de poli(oxietileno) ou outro diol.
8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de o polialquileno glicol ser um polietileno glicol e a concentração de água no reator ser mantida menor que ou igual a 1,5 por cento em peso no tempo onde o peso molecular, M_w , do polietileno glicol no reator for de 1000 g/mol ou menos.
9. Composição de polialquileno glicol, caracterizada pelo fato de ter um peso molecular médio numérico de 4000 a 10.000 g/mol, sendo que a concentração total de todos os oligômeros tendo um peso molecular menor que ou igual a 812 g/mol é menor que 400 ppm e a concentração de todos os oligômeros tendo um peso molecular menor que ou igual a 240 g/mol ser menor que 50 ppm.
10. Composição, de acordo com a reivindicação 9,

caracterizada pelo fato de a composição de polialquileno glicol ser uma composição de polietileno glicol.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 ou 10, caracterizada pelo fato de a concentração de todos os oligômeros tendo um peso molecular menor que ou igual a 1472 g/mol ser menor que 1500 ppm.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, caracterizada pelo fato de a concentração total de todos os oligômeros tendo um peso molecular menor que ou igual a 812 g/mol ser menor que 275 ppm.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, caracterizada pelo fato de a concentração total de todos os oligômeros tendo um peso molecular menor que ou igual a 1472 g/mol ser menor que 1500 ppm.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 13, caracterizada pelo fato de uma forma de produto sólida e uma densidade bruta de mais que 0,50 g/cm³.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 14, caracterizada pelo fato de ter uma forma de produto sólida e ter um tamanho médio de partícula de menos que 1 mm.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 15, caracterizada pelo fato de a composição ser essencialmente livre de antioxidantes.

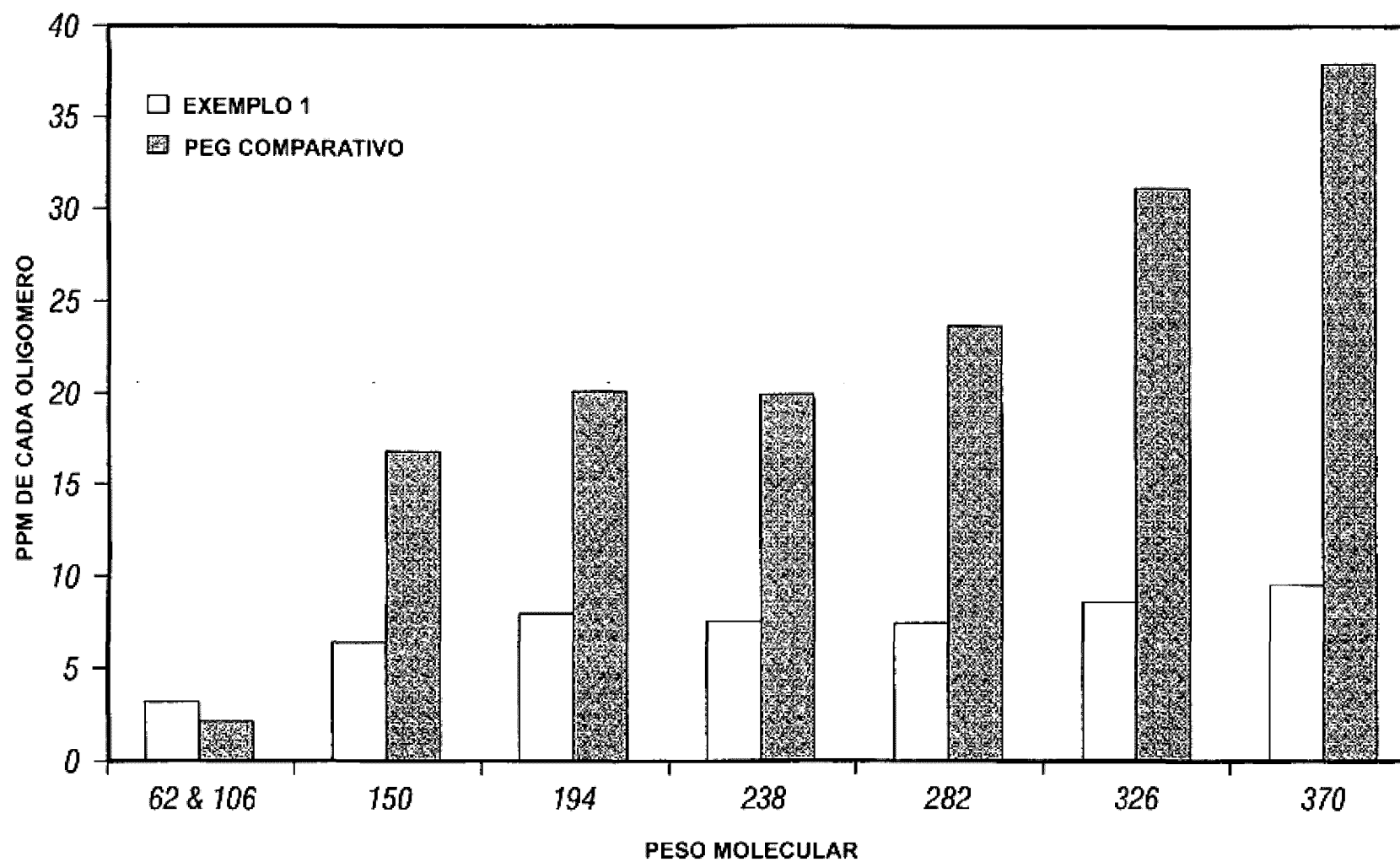


FIG.1

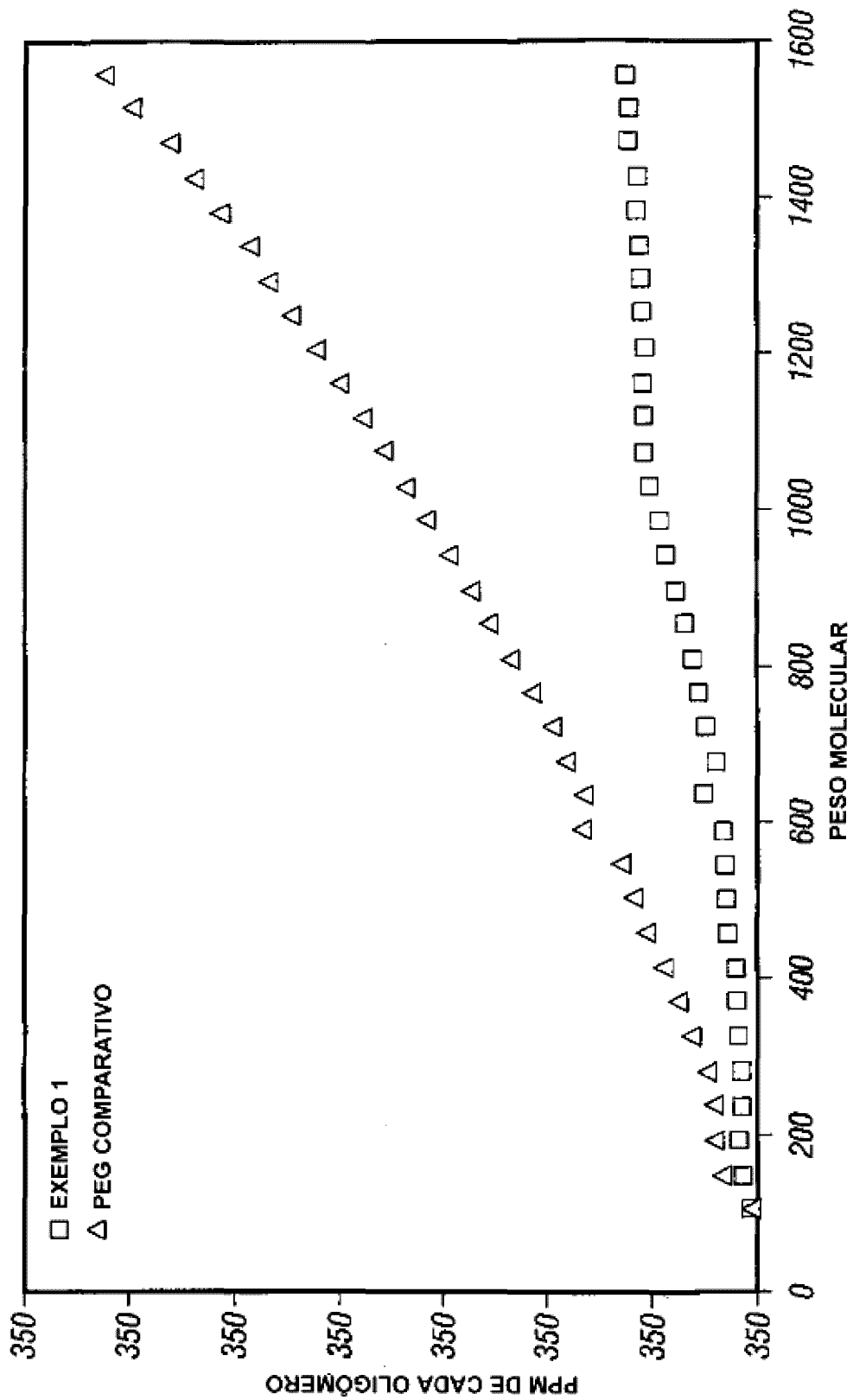


FIG.2