

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 909**

51 Int. Cl.:

**C08F 8/12**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2012 PCT/US2012/044404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13003463**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2012 E 12733376 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021 EP 2723777**

54 Título: **Procedimiento para la conversión de un éster polimérico a un ácido polimérico**

30 Prioridad:

**27.06.2011 US 201161501625 P**

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

**23.02.2022**

73 Titular/es:

**VIFOR PHARMA TECHNOLOGY LTD. (100.0%)  
Rechenstrasse 37  
9014 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**CONNOR, ERIC y  
SALAYMEH, FALEH**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

ES 2 895 909 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para la conversión de un éster polimérico a un ácido polimérico

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a procedimientos para convertir un grupo éster en un grupo ácido para polímeros que tienen un éster pendiente de un grupo ácido. Este procedimiento se realiza generalmente usando una base fuerte acuosa.

10

## Antecedentes de la invención

En general, se sabe que la hiperpotasemia se puede tratar con varios polímeros de intercambio catiónico que incluyen ácido polifluoroacrílico (poliFAA) como se describe en los documentos WO 2005/097081, WO 2010/022381, WO 2010/022382 y WO 2010/022383.

15

En los métodos anteriores de fabricación de estos polímeros, sin embargo, se utilizaron tiempos de reacción más largos bajo aire atmosférico. Estos procedimientos no son adecuados para la producción comercial debido al aumento de los costos y la presencia de impurezas. El documento US4307211 describe la preparación de un terpolímero de etileno-acrilato de etilo-ácido acrílico mediante hidrólisis de copolímero de etileno-acrilato de etilo en una atmósfera inerte, a una temperatura de 150 °C a 450 °C y una presión de 3 a 300 kg/cm<sup>2</sup>.

20

El documento US2010111891 describe la hidrólisis de partículas de polimetil-2-fluoroacrilato reticuladas con divinilbenceno en presencia de una base fuerte.

25

Se ha encontrado que cuando los polímeros se hidrolizan en forma de perlas, es difícil hidrolizar completamente los grupos éster a grupos ácidos porque es difícil hidrolizar los grupos éster en el interior de la perla.

## Resumen de la invención

30

La presente invención proporciona un procedimiento para convertir un grupo éster de un polímero en un grupo ácido, comprendiendo: formar una mezcla de reacción que tiene una atmósfera que tiene una concentración de oxígeno de menos de 5 ppm, comprendiendo la mezcla de reacción una solución acuosa de base fuerte y un polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido que se hidroliza para producir un polímero que comprende el grupo ácido pendiente o una sal del mismo y un alcohol, el polímero se produce en cantidades en escala de kilogramos.

35

## Descripción de las realizaciones preferidas

Los polímeros que tienen un grupo éster pendiente pueden ser más difíciles de convertir en grupos ácidos mediante hidrólisis con una base acuosa debido a los efectos estéricos del grupo éster que se une a la cadena principal del polímero. El polímero que tiene un grupo éster pendiente tiene la forma de una perla y los grupos éster unidos al polímero en el interior de la perla son más difíciles de convertir en grupos ácidos que los grupos éster en el exterior de la perla. Además, el procedimiento descrito en este documento proporciona una forma mejorada de controlar la capacidad de intercambio catiónico del polímero producto que tiene un grupo ácido pendiente al controlar de cerca la conversión del polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido en el polímero que tiene un grupo ácido pendiente.

40

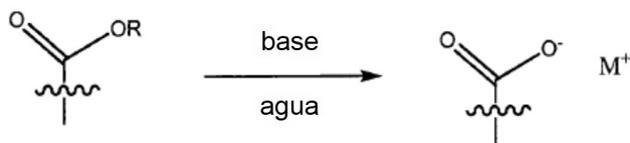
45

Además, se ha descubierto que la presencia de oxígeno en la reacción puede provocar impurezas en el polímero que tiene un grupo ácido tras la hidrólisis del polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido. También se ha encontrado que un tiempo de reacción relativamente largo junto con la exposición a altas temperaturas también puede resultar en más impurezas en el polímero que tiene un grupo ácido. Cuando la reacción de hidrólisis se realiza como una reacción a mayor escala, se generan más impurezas en el polímero producto. La presencia de impurezas se puede minimizar en el polímero resultante, incluso cuando el polímero se produce en cantidades en escala de kilogramos, realizando la reacción de hidrólisis con una solución acuosa de base fuerte en una atmósfera sustancialmente libre de oxígeno (por ejemplo, inerte) y / o disminuyendo el tiempo de reacción. El procedimiento de hidrólisis descrito en este documento proporciona un polímero que tiene un grupo ácido pendiente que tiene un color más uniforme y minimiza las diferencias de color entre los lotes de polímero.

50

El polímero que tiene un grupo éster pendiente puede sufrir una reacción con una base fuerte acuosa en la que el grupo éster se convierte en un grupo ácido y se produce un alcohol. Generalmente esta reacción se describe como sigue:

60



donde R es un grupo hidrocarbilo tal como alquilo y  $M^+$  es un catión monovalente.  $M^+$  se puede seleccionar del grupo de  $H^+$ ,  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$  o una combinación de los mismos. En varias reacciones preferidas,  $M^+$  es  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$  o una combinación de los mismos. La reacción se produce en el grupo éster pendiente que está unido al polímero; la unión del polímero se produce en la unión ondulada.

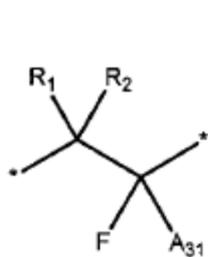
El polímero que tiene un grupo éster pendiente puede ser un polímero hidrófobo. Este polímero hidrofóbico tiende a repeler, a no combinarse o a no disolverse en agua. Por tanto, dado que la solución de base acuosa contiene agua, la hidrólisis de los polímeros hidrófobos es más difícil debido a esta tendencia a repeler, no combinarse o no disolverse en agua.

El grupo ácido puede ser un grupo ácido carboxílico, un grupo ácido fosfónico, un grupo ácido fosfórico, un grupo ácido sulfónico, un grupo ácido sulfúrico, un grupo ácido sulfámico o una sal del mismo. Preferiblemente, el grupo ácido es un grupo ácido carboxílico.

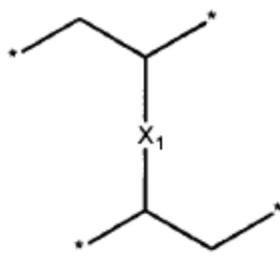
El polímero hidrófobo que tiene un éster pendiente de un grupo ácido comprende un éster metílico de ácido poli- $\alpha$ -fluoroacrílico. Preferiblemente, el éster metílico del ácido poli- $\alpha$ -fluoroacrílico está reticulado con un monómero reticulante.

Cuando el éster metílico del ácido poli- $\alpha$ -fluoroacrílico se reticula con un monómero reticulante, el monómero reticulante es preferiblemente divinilbenceno, 1,7-octadieno o una combinación de los mismos.

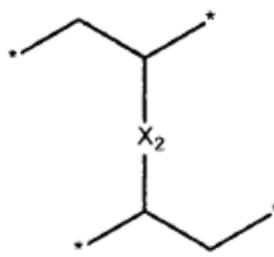
El polímero hidrófobo reticulado que tiene un éster pendiente de un grupo ácido puede comprender unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1 y 2, fórmulas 1 y 3 o fórmulas 1, 2 y 3, en las que la fórmula 1, la fórmula 2 y la fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 1



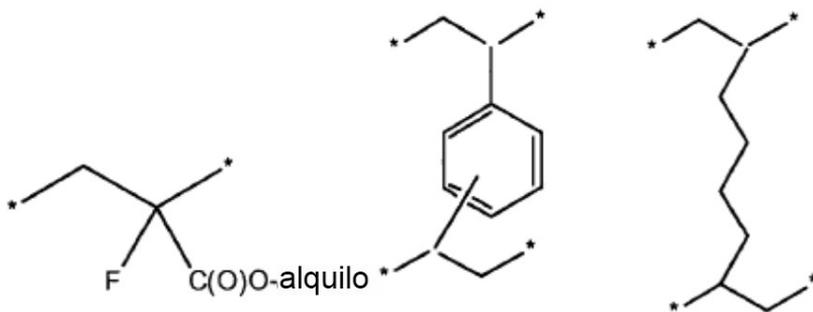
Fórmula 2



Fórmula 3

donde  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_{31}$  es un éster de un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, un resto éter o un resto amida.

En algunas de las realizaciones preferidas, el polímero hidrófobo reticulado está representado por las fórmulas 1A, 2A y 3A:

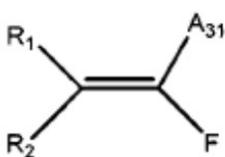


Fórmula 1A

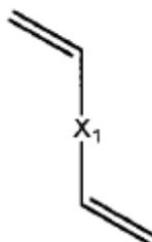
Fórmula 2A

Fórmula 3A

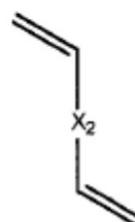
5 El polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de (i) fórmulas 11 y 22, (ii) fórmulas 11 y 33, o (iii) fórmulas 11, 22 y 33, donde la fórmula 11, la fórmula 22 y la fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 11



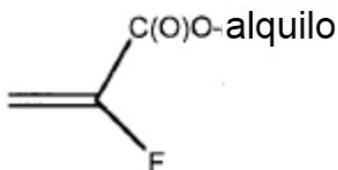
Fórmula 22



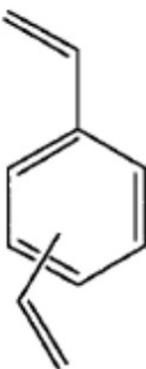
Fórmula 33

10 y donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo; A<sub>31</sub> es un éster de un grupo de ácido carboxílico, fosfónico o fosfórico; X<sub>1</sub> es arileno; y X<sub>2</sub> es alquileno, un resto éter o un resto amida.

15 Un polímero preferido puede comprender un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de fórmulas 11A, 22A y 33A:



Fórmula 11A



Fórmula 22A

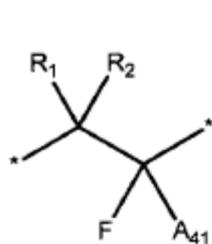


Fórmula 33A

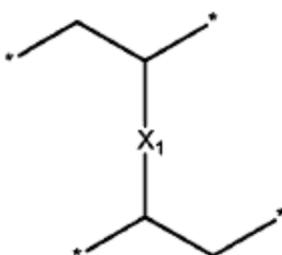
20 El grupo alquilo del éster comprende metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1,1-dimetil-1-propilo, n-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo, 2,3-dimetil-2-butilo o 2-etil-1-butil éster. Preferiblemente, el grupo alquilo del éster es metilo.

Para el procedimiento de esta invención, la mezcla de reacción puede ser una suspensión acuosa que comprende el polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido y una solución de base acuosa. En esta suspensión acuosa, el contenido de sólidos del polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido es de aproximadamente 15% en peso a aproximadamente 30% en peso; preferiblemente, del 20% en peso a aproximadamente el 30% en peso; más preferiblemente, 20% en peso basado en la cantidad total de polímero en la suspensión.

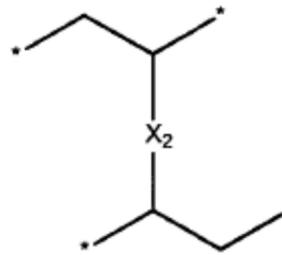
El polímero producto que comprende un grupo ácido o una sal del mismo puede comprender unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 15 y 25, fórmulas 15 y 35 o fórmulas 15, 25 y 35, en las que la fórmula 15, la fórmula 25 y la fórmula 35 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 15



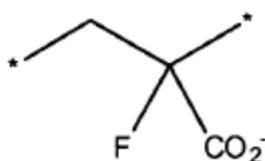
Fórmula 25



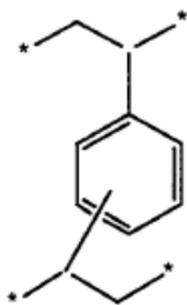
Fórmula 35

donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo; A<sub>41</sub> es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico; X<sub>1</sub> es arileno; y X<sub>2</sub> es alquileno, un resto éter o un resto amida.

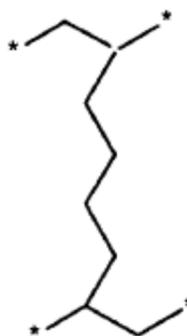
Preferiblemente, el polímero producto que tiene un grupo ácido está representado por unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 15A, 25A y 35A:



Fórmula 15A



Fórmula 25A



Fórmula 35A

Como se describió anteriormente, el polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido se hace reaccionar con una base fuerte acuosa para formar el polímero que tiene un grupo ácido pendiente. La base fuerte acuosa puede ser hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, hidróxido de calcio, hidróxido de estroncio, hidróxido de bario o una combinación de los mismos. Preferiblemente, la base fuerte acuosa es hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una combinación de los mismos; más preferiblemente, la base fuerte acuosa comprende hidróxido de sodio.

La concentración de la solución acuosa de base fuerte puede oscilar entre aproximadamente el 15% en peso y el 50% en peso; preferiblemente del 20% en peso a aproximadamente el 30% en peso. Más preferiblemente, la concentración de la solución acuosa de base fuerte es de aproximadamente 25% en peso. La concentración de la solución acuosa de base fuerte también se puede expresar en unidades de porcentaje en moles; por ejemplo, la concentración de la solución acuosa de base fuerte puede oscilar entre aproximadamente un 10% en moles y aproximadamente un 20% en moles. Preferiblemente, la concentración de la solución acuosa de base fuerte es de aproximadamente el 15% en moles.

La relación molar de la solución de base fuerte al polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,5; preferiblemente, la relación es de aproximadamente 1,22.

Existen varios métodos para determinar la relación molar de la base fuerte al polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido. En el primer método, el equivalente molar de base fuerte (por ejemplo, NaOH) se calcula considerando solo la cantidad de polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido (por ejemplo, éster metílico

de poli- $\alpha$ -fluoroacrilato). Este cálculo da como resultado una relación molar de NaOH a éster metílico de poli- $\alpha$ -fluoroacrilato de 1,22. El segundo método calcula la relación molar de base (por ejemplo, NaOH) asumiendo que la composición del polímero de partida es la misma que la cantidad del monómero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido (por ejemplo, éster metílico de poli- $\alpha$ -fluoroacrilato) que se añadió a la mezcla de reacción de polimerización para preparar el polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido. Dado que el  $\alpha$ -fluoroacrilato, metil éster comprende 89% en peso de la mezcla de reacción, la relación molar de NaOH a éster metílico de poli- $\alpha$ -fluoroacrilato es 1,086: 1.

La solución de base fuerte puede comprender además alcohol. El alcohol puede ser metanol, etanol, propanol o una combinación de los mismos; preferiblemente, el alcohol comprende metanol.

La concentración del alcohol en la solución de base acuosa puede oscilar entre el 5% en peso y el 25% en peso de la masa total de la solución de base; preferiblemente, la concentración de alcohol puede ser del 10% en peso.

La solución de reacción puede comprender además alcohol. El alcohol puede ser metanol, etanol, propanol o una combinación de los mismos; preferiblemente, el alcohol comprende metanol.

La concentración del alcohol en la solución de reacción acuosa puede ser del 5% en peso al 15% en peso basado en la masa de reacción total final después de la adición de la solución de base; preferiblemente, la concentración de alcohol puede ser del 7% en peso.

La atmósfera de la mezcla de reacción tiene una concentración de oxígeno de menos de 5 ppm. La atmósfera sustancialmente inerte de la mezcla de reacción se obtiene purgando la solución de base acuosa con un gas inerte antes de añadirla a la mezcla de reacción. La suspensión de polímero también se puede purgar con un gas inerte antes de añadir la solución de base acuosa a la suspensión de polímero. El gas inerte puede ser helio, neón, nitrógeno, argón, criptón, xenón o una combinación de los mismos; preferiblemente, el gas inerte es nitrógeno, argón o una combinación de los mismos.

El tiempo de reacción puede ser de hasta aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 horas. En procedimientos preferidos, el tiempo de reacción puede ser de hasta 5 horas. El tiempo de reacción se puede optimizar midiendo la concentración de ion sodio en las perlas y la cantidad de ion sodio consumida por gramo de polímero en la mezcla de reacción.

La mezcla de reacción puede contener al menos 1 kg, al menos 5 kg, al menos 10 kg o más del polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido.

La temperatura de reacción puede oscilar entre aproximadamente 55 °C y la temperatura de reflujo (por ejemplo, 85 °C); preferiblemente, de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C. La mezcla de reacción se puede calentar a aproximadamente 83 °C y la base acuosa fuerte se puede añadir durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas; preferiblemente, durante aproximadamente 2 horas. Una vez que se completa la adición de la base fuerte acuosa, la mezcla de reacción se calienta durante al menos 2 horas más a una temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C; preferiblemente, a aproximadamente 83 °C. La mezcla de reacción se puede calentar durante al menos 3, al menos 4 o al menos 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se puede enfriar a aproximadamente 60 °C y, si la concentración de ion sodio en la parte líquida de la mezcla de reacción es menor o igual al 3% en peso, la reacción está completa. Alternativamente, si la mezcla de reacción tiene una concentración de iones de sodio superior al 3% en peso, la mezcla de reacción se calienta de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 85 °C y se mantiene a esa temperatura durante una hora más y luego se enfría a aproximadamente 60 °C y se determina que la concentración de ion sodio en la parte líquida de la mezcla de reacción es menor o igual al 3% en peso o la diferencia entre los dos valores de titulación es menor o igual al 0,5% en peso, la reacción está completa.

La temperatura de reacción puede oscilar entre aproximadamente 55 °C y la temperatura de reflujo (por ejemplo, 85 °C); preferiblemente, aproximadamente 85 °C. La mezcla de reacción se puede calentar a aproximadamente 85 °C y la base fuerte acuosa se puede añadir durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas; preferiblemente, durante aproximadamente 2 horas. Una vez que se completa la adición de la base fuerte acuosa, la mezcla de reacción se calienta durante al menos 30 minutos adicionales a aproximadamente 85 °C. La mezcla de reacción se puede calentar durante al menos 30 minutos adicionales o al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o al menos 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se puede enfriar a aproximadamente 60 °C y si la concentración de ion sodio en la parte líquida de la mezcla de reacción es menor o igual al 3% en peso, la reacción está completa. Alternativamente, si la mezcla de reacción tiene una concentración de iones de sodio superior al 3% en peso, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 85 °C y se mantiene a esa temperatura durante una hora más y luego se enfría a aproximadamente 60 °C y la concentración de que el ion sodio en la parte líquida de la mezcla de reacción se

determina y es menor o igual al 3% en peso o la diferencia entre los dos valores de titulación es menor o igual al 0,5% en peso, la reacción está completa.

5 La reacción de hidrólisis se puede controlar para determinar cuándo se ha alcanzado la conversión deseada, incluida la conversión sustancialmente completa. Un control en procedimiento permite el control de los parámetros de reacción, incluidos el tiempo de reacción y la temperatura, para controlar la conversión. Por ejemplo, la reacción de hidrólisis se puede controlar tomando una muestra de una alícuota de la mezcla de reacción y titulándola frente a ácido clorhídrico 0,05M. Si dos valores de titulación consecutivos tienen una diferencia menor al 0,55% en peso, preferiblemente menor al 0,5% en peso, se puede tomar como una indicación de que el consumo de base en la mezcla de reacción alcanzó  
10 una meseta y la concentración de la base permanece constante. Además, puede ser una indicación de que sustancialmente todos los grupos éster metílico del polímero se han convertido en grupos carboxilato. El tiempo de reacción necesario para que la concentración de la base alcance un valor constante se puede utilizar como indicación de haber alcanzado el punto final de la reacción de hidrólisis.

15 Cuando el contenido de polímero sólido de la reacción de hidrólisis es de aproximadamente 18% en peso a aproximadamente 22% en peso, preferiblemente 20% en peso, la mezcla de reacción se titula con ácido clorhídrico y la reacción se considera completa cuando la concentración de base es menor que, o igual a, aproximadamente 4% en peso, preferiblemente 3% en peso.

20 Cuando el contenido de polímero sólido de la reacción de hidrólisis es de aproximadamente 28% en peso a aproximadamente 32% en peso, preferiblemente 30% en peso, la mezcla de reacción se titula con ácido clorhídrico y la reacción se considera completa cuando la concentración de base es menor que, o igual a, aproximadamente 6% en peso, preferiblemente 5% en peso.

25 Cuando el contenido de sólidos de la reacción de hidrólisis es de aproximadamente 24% en peso a aproximadamente 28% en peso, preferiblemente 24% en peso, la mezcla de reacción se titula con ácido clorhídrico y la reacción se considera completa cuando la concentración de base es menor que o igual a aproximadamente 5% en peso, preferiblemente 4,5% en peso.

30 La reacción de hidrólisis también se puede controlar tomando una muestra de una pequeña porción del polímero, lavándolo con una cantidad de agua en exceso para eliminar la base residual y extrayéndolo con ácido clorhídrico débil. La solución extraída contendrá el catión correspondiente de la base unida al polímero. La concentración de cationes en el extracto se analiza mediante cromatografía iónica y se calcula frente al peso de la muestra. La concentración de peso catiónico calculada es una medida directa del grado de progreso de la reacción de hidrólisis.  
35 El cálculo teórico del catión unido al polímero completamente hidrolizado es de aproximadamente 16% en peso a aproximadamente 19% en peso, preferiblemente 19% en peso, del peso total del polímero.

Los polímeros que tienen un grupo éster pendiente usados en la invención están en forma de partículas sustancialmente esféricas (es decir, perlas o en forma de perlas). Como se usa en el presente documento, el término  
40 "sustancialmente" significa partículas generalmente redondeadas que tienen una relación de aspecto promedio de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0. La relación de aspecto es la relación entre la dimensión lineal más grande de una partícula y la dimensión lineal más pequeña de la partícula. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las relaciones de aspecto. Esta definición incluye partículas esféricas, que por definición tienen una relación de aspecto de 1,0. En algunas realizaciones, las partículas tienen una relación de aspecto promedio de  
45 aproximadamente 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 o 2,0. Las partículas pueden ser redondas o elípticas cuando se observan con un aumento en el que el campo de visión es al menos dos veces el diámetro de la partícula.

Las partículas de polímero tienen un diámetro medio de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . Los intervalos específicos son aquellos en los que las partículas de polímero tienen un diámetro medio de  
50 aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 125  $\mu\text{m}$ . Otros intervalos incluyen desde aproximadamente 35  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , desde aproximadamente 35  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 125  $\mu\text{m}$ , o desde aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 125  $\mu\text{m}$ . Los tamaños de partículas, incluidos los diámetros medios y las distribuciones, se pueden determinar usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la Farmacopea de Estados Unidos (U.S. Pharmacopeia USP) <429> describe métodos para determinar tamaños de  
55 partículas.

Las partículas de polímero también pueden tener menos de aproximadamente 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; en particular, menos de aproximadamente  
60 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; más particularmente, menos de aproximadamente 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ ; e incluso más particularmente, menos de aproximadamente 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ . Los intervalos específicos

para el tamaño de partícula pueden ser menores de aproximadamente 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ ; menos de aproximadamente 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ ; o menos de aproximadamente 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$ .

El polímero que tiene un grupo éster pendiente puede tener una distribución de tamaño de partícula en la que no más de aproximadamente 5% en volumen de las partículas tienen un diámetro menor de aproximadamente 30  $\mu\text{m}$  (es decir,  $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$ ), no más de aproximadamente 5% en volumen de las partículas tiene un diámetro superior a aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  (es decir,  $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$ ), y al menos aproximadamente el 50% en volumen de las partículas tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ .

La distribución de partículas del polímero se puede describir como la extensión. La extensión de la distribución de partículas se define como  $(D(0,9) - D(0,1)) / D(0,5)$ , donde  $D(0,9)$  es el valor para el que el 90% de las partículas tienen un diámetro por debajo de ese valor,  $D(0,1)$  es el valor para el que el 10% de las partículas tienen un diámetro por debajo de ese valor, y  $D(0,5)$  es el valor para el que el 50% de las partículas tienen un diámetro por encima de ese valor y el 50% de las partículas tienen un diámetro por debajo de ese valor como medido por difracción láser. La extensión de la distribución de partículas es típicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,95, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,90, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,85. Las distribuciones de tamaño de partícula se pueden medir usando el Método Niro No. A 8 d (revisado en septiembre de 2005), disponible en GEA Niro, Dinamarca, usando el Mastersizer Malvern.

El polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido se puede sintetizar en una reacción de polimerización en suspensión preparando una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica contiene típicamente un monómero de fórmula 11, un monómero de fórmula 22, un monómero de fórmula 33 y un iniciador de polimerización. La fase acuosa contiene un estabilizador de suspensión, una sal soluble en agua, agua y opcionalmente un búfer. A continuación, la fase orgánica y la fase acuosa se combinan y se agitan bajo nitrógeno. La mezcla se calienta generalmente de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 horas, se deja subir hasta 95 °C después de que se inicia la polimerización y luego se enfría a temperatura ambiente. Después de enfriar, se elimina la fase acuosa. Se agrega agua a la mezcla, la mezcla se agita y el sólido resultante se filtra. El sólido se lava con agua, alcohol o mezclas de alcohol / agua.

Se pueden usar estabilizadores de suspensión de polimerización, tales como alcohol polivinílico, para prevenir la coalescencia de partículas durante el procedimiento de polimerización. Además, se ha observado que la adición de cloruro de sodio en la fase acuosa disminuyó la coalescencia y la agregación de partículas. Otras sales adecuadas para este propósito incluyen sales que son solubles en la fase acuosa. Preferiblemente, estas sales solubles en agua se añaden a una concentración de aproximadamente 0,1% en peso a aproximadamente 10% en peso, particularmente de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 5% en peso e incluso más particularmente de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 4 % en peso.

Preferiblemente, se prepara una fase orgánica de 2-fluoroacrilato de metilo (90% en peso), 1,7-octadieno (5% en peso) y divinilbenceno (5% en peso) y se añade 0,5% en peso de peróxido de lauroilo para iniciar la reacción de polimerización. Además, se prepara una fase acuosa de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. Bajo nitrógeno y mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 30 °C, se mezclan las fases acuosa y orgánica. Una vez mezcladas completamente, la mezcla de reacción se calienta gradualmente bajo agitación continua. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se deja que la temperatura de la mezcla de reacción se eleve hasta aproximadamente 95 °C. Una vez que se completa la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se elimina la fase acuosa. El sólido se puede aislar por filtración después de agregar agua a la mezcla. El producto resultante es un terpolímero de (2-fluoroacrilato de metilo) -divinilbenceno-1,7-octadieno reticulado.

Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

## Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar más la presente invención.

## 5 Procedimiento de hidrólisis 1

La hidrólisis del polímero de metilfluoroacrilato reticulado (Muestra 1-Me) se realizó en formato de biblioteca. El polímero de metilfluoroacrilato reticulado (Muestra 1-Me) se preparó mediante polimerización de 2-fluoroacrilato de metilo con 1,7-octadieno y divinilbenceno, como se describe en el documento US 12 / 545.810 (publicado como publicación de solicitud de patente de EE. UU. No. 2010/0111891), por ejemplo, como en el Ejemplo 8, Parte A hasta la etapa de hidrólisis en el párrafo [0133]. La muestra 1-Me (1,3 g, 11,1 mmol) se cargó en viales de 8 ml. Se dispensaron agua disolvente (3,5 g) e hidróxido de sodio (NaOH, 2,1 g, 13,6 mmol, 25% en peso en agua) usando robots dispensadores de líquido automatizados. Los viales se colocaron en un reactor Biotage (serie Endeavour) y se sellaron. La mezcla de reacción se agitó con un agitador de cabeza y se purgó con gas inerte durante 15 minutos antes de calentarla a 83 °C durante un tiempo de reacción particular. A continuación, se recogieron las muestras mediante filtración paralela. Se recogió la solución sobrenadante de la reacción individual y se lavó la torta de filtración con agua destilada hasta que se eliminó toda la base residual. La solución sobrenadante se tituló frente a ácido clorhídrico 0,05 M para medir el hidróxido de sodio residual que queda en la mezcla de reacción. Un valor porcentual en peso de titulación de menos del 3% en peso de hidróxido de sodio fue una indicación de hidrólisis completa. El polímero hidrolizado se extrajo con una solución ácida para medir la cantidad de sodio (Na<sup>+</sup>) incorporado en el polímero como una medida del grado de hidrólisis completa. Una medición del 17-18% en peso de Na<sup>+</sup> en el polímero fue indicativa de una hidrólisis completa. Las muestras 2-A1 a 2-A8 informan de los resultados de estos experimentos.

## 25 Procedimiento de hidrólisis 2

La hidrólisis del polímero de metilfluoroacrilato (Muestra 1-Me) se realizó en formato de biblioteca. Se cargó polímero de metilfluoroacrilato (Muestra 1-Me) (1,3 g, 11,1 mmol) en viales de 8 ml. Se dispensaron agua disolvente (3,0 g), metanol (0,51 g, d: 0,791) e hidróxido de sodio (NaOH, 2,1 g, 13,6 mmol, 25% en peso en agua) usando robots dispensadores de líquido automatizados. Los viales se colocaron en un reactor Biotage (serie Endeavour) y se sellaron. La mezcla de reacción se agitó con un agitador de cabeza y se purgó con gas inerte durante 15 minutos antes de calentarla a 83 °C durante un tiempo de reacción particular. A continuación, se recogieron las muestras mediante filtración paralela. Se recogió la solución sobrenadante de la reacción individual y se lavó la torta de filtración con agua destilada hasta que se eliminó toda la base residual. La solución sobrenadante se tituló frente a ácido clorhídrico (HCl) 0,05 M para medir el hidróxido de sodio residual que queda en la mezcla de reacción. Un valor porcentual en peso de titulación de menos del 3% en peso de hidróxido de sodio fue una indicación de hidrólisis completa. El polímero hidrolizado se extrajo con una solución ácida para medir la cantidad de sodio (Na<sup>+</sup>) incorporado en el polímero como una medida del grado de hidrólisis completa. Una medición del 17-18% en peso de Na<sup>+</sup> en el polímero fue indicativa de una hidrólisis completa. Las muestras 3-A1 a 3-A8 informan de los resultados de estos experimentos.

## 40 Procedimiento de hidrólisis 3

La hidrólisis del polímero de metilfluoroacrilato (Muestra 1-Me) se realizó en formato de biblioteca. Se cargó polímero de metilfluoroacrilato (Muestra 1-Me) (1,3 g, 11,1 mmol) en viales de 8 ml. Se dispensaron agua disolvente (2,2 g), metanol (0,30 g, d: 0,791) e hidróxido de sodio (NaOH, 1,1 g, 13,6 mmol, 50% en peso en agua) usando robots dispensadores de líquido automatizados. Los viales se colocaron en un reactor Biotage (serie Endeavour) y se sellaron. La mezcla de reacción se agitó con un agitador de cabeza y se purgó con gas inerte durante 15 minutos antes de calentarla a 83 °C durante un tiempo de reacción particular. A continuación, se recogieron las muestras mediante filtración paralela. Se recogió la solución sobrenadante de la reacción individual y se lavó la torta de filtración con agua destilada hasta que se eliminó toda la base residual. La solución sobrenadante se tituló frente a ácido clorhídrico (HCl) 0,05 M para medir el NaOH residual que queda en la mezcla de reacción. Un valor porcentual en peso de titulación de menos del 5% en peso de hidróxido de sodio fue una indicación de hidrólisis completa. El polímero hidrolizado se extrajo con una solución ácida para medir la cantidad de sodio (Na<sup>+</sup>) incorporado en el polímero como una medida del grado de hidrólisis completa. Una medición del 17-18% en peso de Na<sup>+</sup> en el polímero fue indicativa de una hidrólisis completa. Las muestras 4-A1 a 4-A8 informan los resultados de estos experimentos.

## Procedimiento de hidrólisis 4

La hidrólisis del polímero de metilfluoroacrilato (Muestra 1-Me) se realizó en formato de biblioteca. Se cargó polímero de metilfluoroacrilato (Muestra 1-Me) (1,3 g, 11,1 mmol) en viales de 8 ml. Se dispensaron agua disolvente (3,0 g), metanol (0,51 g, d: 0,791) e hidróxido de sodio (NaOH, 2,1 g, 13,6 mmol, 25% en peso en agua) usando robots dispensadores de líquido automatizados. Los viales se colocaron en un reactor Biotage (serie Endeavour) y se sellaron. La mezcla de reacción se agitó con un agitador de cabeza y se purgó con gas inerte durante 15 minutos

antes de calentar. Los viales de esta biblioteca se calentaron a una temperatura diferente (de 60 °C a 90 °C) durante un tiempo de reacción particular. A continuación, se recogieron las muestras mediante filtración paralela. Se recogió la solución sobrenadante de las reacciones individuales y se lavó la torta de filtración con agua destilada hasta que se eliminó toda la base residual. La solución sobrenadante se tituló frente a ácido clorhídrico (HCl) 0,05 M para medir el hidróxido de sodio residual que queda en la mezcla de reacción. Un valor porcentual en peso de titulación de menos del 3% en peso de hidróxido de sodio fue una indicación de hidrólisis completa. El polímero hidrolizado se extrajo con una solución ácida para medir la cantidad de sodio (Na<sup>+</sup>) incorporado en el polímero como una medida del grado de hidrólisis completa. Una medición del 17-18% en peso de Na<sup>+</sup> en el polímero fue indicativa de una hidrólisis completa. Las muestras 5-A1 a 5-A8 informan de los resultados de estos experimentos.

Muestra	1-Me (g)	Agua solvente (g)	Co-solvente MeOH (g)	NaOH 25% peso en solución (g)	NaOH 50% peso en solución (g)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura de reacción (°C)	NaOH % en peso en sobrenadante	Na <sup>+</sup> % en peso en polímero tras hidrólisis
2-A1	1,3	3,5	0	2,1		5	83	7,62	8,35
2-A2	1,3	3,5	0	2,1		7	83	5,77	11,88
2-A3	1,3	3,5	0	2,1		9	83	4,18	16,16
2-A4	1,3	3,5	0	2,1		11	83	3,29	16,63
2-A5	1,3	3,5	0	2,1		13	83	2,75	17,93
2-A6	1,3	3,5	0	2,1		15	83	2,66	17,83
2-A7	1,3	3,5	0	2,1		17	83	2,45	17,56
2-A8	1,3	3,5	0	2,1		20	83	2,64	17,57
3-A1	1,3	3,0	0,51	2,1		1	83	6,88	8,56
3-A2	1,3	3,0	0,51	2,1		2	83	2,89	16,72
3-A3	1,3	3,0	0,51	2,1		3	83	3,01	16,87
3-A4	1,3	3,0	0,51	2,1		4	83	2,63	17,22
3-A5	1,3	3,0	0,51	2,1		5	83	2,53	17,12
3-A6	1,3	3,0	0,51	2,1		6	83	2,40	17,12
3-A7	1,3	3,0	0,51	2,1		7	83	2,62	17,43
3-A8	1,3	3,0	0,51	2,1		8	83	2,45	17,4
4-A1	1,3	2,2	0,3		1,1	1	83	12,024	7,26
4-A2	1,3	2,2	0,3		1,1	2	83	5,278	16,77
4-A3	1,3	2,2	0,3		1,1	3	83	4,956	16,92
4-A4	1,3	2,2	0,3		1,1	4	83	4,627	17,19
4-A5	1,3	2,2	0,3		1,1	5	83	4,31	17,18
4-A6	1,3	2,2	0,3		1,1	6	83	4,452	17,50
4-A7	1,3	2,2	0,3		1,1	7	83	4,202	17,53
4-A8	1,3	2,2	0,3		1,1	8	83	4,353	17,24
5-A1	1,3	3,0	0,51	2,1		8	60	8,99	2,48
5-A2	1,3	3,0	0,51	2,1		8	65	8,48	3,50
5-A3	1,3	3,0	0,51	2,1		8	70	7,79	5,43
5-A4	1,3	3,0	0,51	2,1		8	75	4,85	15,58
5-A5	1,3	3,0	0,51	2,1		8	80	2,68	17,18
5-A6	1,3	3,0	0,51	2,1		8	85	2,35	17,52
5-A7	1,3	3,0	0,51	2,1		14	75	5,06	12,09
5-A8	1,3	3,0	0,51	2,1		20	75	4,54	13,62

#### Procedimiento de hidrólisis 5

En un reactor equipado con un agitador superior y un condensador, se cargaron 20 kg de polímero de la Muestra 1-Me en forma de éster metílico. A continuación, se añadieron metanol (7,91 kg) y agua (46,3 kg) a la muestra Muestra 1-Me. La mezcla resultante se agitó a 180 rpm y se purgó con gas nitrógeno durante 30-45 minutos antes de calentar. El conjunto de reacción se calentó a 83 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 83 °C, se añadió lentamente hidróxido de sodio (NaOH, 26,53 L, 0,208 moles, 25% en peso en agua, d, 1,26) durante un período de 2 horas. La relación molar de la base al monómero de éster metílico en el polímero de la Muestra 1-Me fue de 1,22. El calentamiento continuó después de la adición de solución de hidróxido de sodio durante 2,5 horas más. Así, el tiempo total de calentamiento fue de 4,5 horas, posteriormente se enfrió el reactor a 60 °C en 2 horas, para alcanzar el primer punto de control en procedimiento (CEP).

5 El punto final de la reacción se determinó tomando muestras de una alícuota de 200 µl de la mezcla de reacción en la marca de 4,5 horas y 60 minutos después. La muestra extraída pasó a través de un disco de filtro de 1,0 µm y luego se tituló frente a una solución de HCl 0,05 M. Se encontró que el contenido de hidróxido de sodio en el sobrenadante, determinado por titulación, era inferior al 3% en peso (medido 2,6% en peso). Cuando dos muestras sucesivas estaban dentro del 0,5% en peso de contenido de iones sodio entre sí, se determinó que la reacción estaba completa.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto hidrolizado se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con agua destilada hasta que el pH fue 7. La torta de filtración se liofilizó durante 48 horas.

10 Procedimiento de hidrólisis 6

En un reactor equipado con un agitador superior y un condensador, se cargaron 20 g de polímero de la Muestra 1-Me en forma de éster metílico. A continuación, se añadieron metanol (4,56 g) y agua (32,69 g) a la muestra Muestra 1-Me. La mezcla resultante se agitó a 180 rpm y se purgó con gas nitrógeno durante 30-45 minutos antes de calentar. 15 El conjunto de reacción se calentó a 83 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Cuando la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 83 °C, se añadió lentamente hidróxido de sodio (NaOH, 11,03L, 0,208 mmol, 50% en peso, d, 1,51) durante un período de 2 horas. La relación molar de base a monómero de éster metílico en el polímero 1-Me fue 1,22. El calentamiento continuó después de la adición de solución de hidróxido de sodio durante 2,5 horas más. Por tanto, 20 el tiempo total de calentamiento fue de 4,5 horas. Posteriormente, el reactor se enfrió a 60 °C en 2 horas, para alcanzar el primer punto de CEP.

25 El punto final de la reacción se determinó tomando muestras de una alícuota de 200 µl de la mezcla de reacción en la marca de 4,5 horas y 60 minutos después. La muestra extraída pasó a través de un disco de filtro de 1,0 µm y luego se tituló frente a una solución de HCl 0,05 M. Se encontró que el contenido de hidróxido de sodio en el sobrenadante, determinado por titulación, era inferior al 5% en peso (medido 4,65% en peso). Cuando dos muestras sucesivas estaban dentro del 0,5% en peso de contenido de iones sodio entre sí, se determinó que la reacción estaba completa.

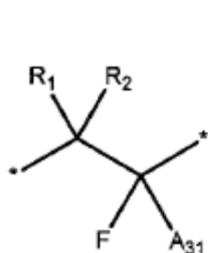
30 La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto hidrolizado se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con agua destilada hasta que el pH fue 7. La torta de filtración se liofilizó durante 48 horas.

En vista de lo anterior, se verá que se logran los diversos objetos de la invención y se obtienen otros resultados ventajosos.

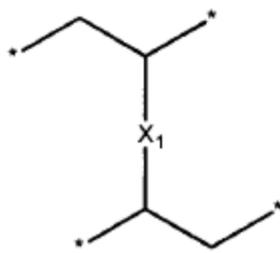
35 Como se podrían realizar varios cambios en los polímeros, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior se interprete como ilustrativa y no en un sentido limitante.

**REIVINDICACIONES**

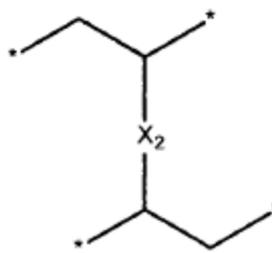
1. Un procedimiento para convertir un grupo éster de un polímero en un grupo ácido que comprende:  
 5 formar una mezcla de reacción que tiene una atmósfera que tiene una concentración de oxígeno de menos de 5 ppm, comprendiendo la mezcla de reacción una solución acuosa de base fuerte y un polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido que se hidroliza para producir un polímero que comprende el grupo ácido pendiente o una sal del mismo y un alcohol, el polímero se produce en cantidades en escala de kilogramos.
- 10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la reacción se realiza a una temperatura de desde 55°C hasta la temperatura de reflujo, y / o la mezcla de reacción se deja reaccionar durante 14 horas como máximo.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la temperatura de reacción es de 55°C a 85°C.
- 15 4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la mezcla de reacción comprende al menos 1 kg de un polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido es un polímero hidrófobo.
- 20 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido está en forma de perlas.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido está reticulado.
- 25 8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el polímero hidrófobo que tiene un éster pendiente de un grupo ácido comprende unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1 y 2, fórmulas 1 y 3, o fórmulas 1, 2 y 3, donde  
 30 la fórmula 1, la fórmula 2 y la fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 1



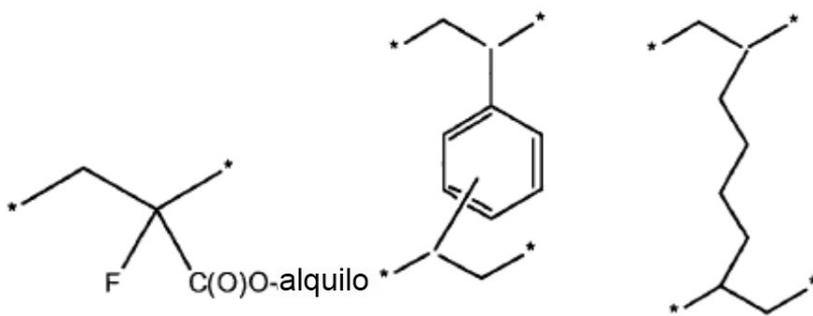
Fórmula 2



Fórmula 3

donde

- 35 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  
 A<sub>31</sub> es un éster de un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;  
 X<sub>1</sub> es arileno; y  
 X<sub>2</sub> es alquileno, un resto éter o un resto amida.
- 40 9. El procedimiento de la reivindicación 8, donde el polímero hidrófobo que tiene un éster pendiente de un grupo ácido comprende unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1, 2 y 3 y las unidades estructurales representadas por las fórmulas 1, 2 y 3 están representadas por las siguientes estructuras:

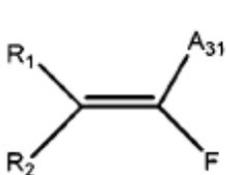


Fórmula 1A

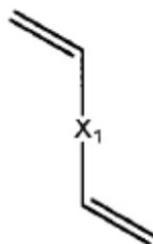
Fórmula 2A

Fórmula 3A

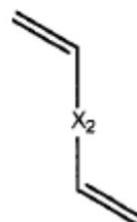
- 5 10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el polímero hidrófobo que tiene un éster pendiente de un grupo ácido comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de bien (i) fórmulas 11 y 22, (ii) fórmulas 11 y 33, o (iii) fórmulas 11, 22 y 33, donde la fórmula 11, la fórmula 22 y la fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 11



Fórmula 22

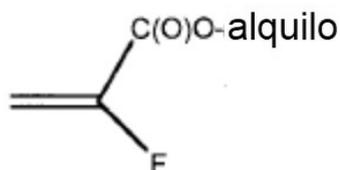


Fórmula 33

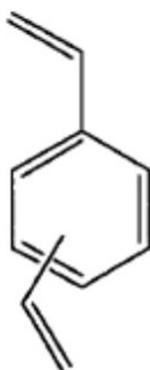
y donde

- 15  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  
 $A_{31}$  es un éster de un grupo de ácido carboxílico, fosfónico o fosfórico;  
 $X_1$  es arileno; y  
 $X_2$  es alquileno, un resto éter o un resto amida.

- 20 11. El procedimiento de la reivindicación 10, donde el polímero hidrófobo tiene un éster pendiente de un grupo ácido que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de fórmulas 11, 22 y 33 y las fórmulas 11, 22 y 33 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 11A



Fórmula 22A



Fórmula 33A

25

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, donde el polímero hidrófobo que tiene un éster pendiente de un grupo ácido comprende un éster metílico de ácido poli- $\alpha$ -fluoroacrílico se reticula con un monómero reticulante y el monómero reticulante es divinilbenceno, 1, 7-octadieno o una combinación de los mismos.
- 5 13. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 3 y 5 a 12, en el que la mezcla de reacción comprende al menos 5 kg del polímero que tiene un éster pendiente de un grupo ácido.
14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde la solución acuosa de base fuerte o la solución de reacción acuosa comprende además un alcohol.
- 10 15. El procedimiento de la reivindicación 14, donde la solución de reacción acuosa comprende de 5% en peso a 15% en peso de alcohol basado en la masa de reacción total final después de la adición de la solución de base.
- 15 16. El procedimiento de la reivindicación 14 o 15, donde el alcohol es metanol.
17. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que la atmósfera comprende un gas inerte y el gas inerte es helio, neón, nitrógeno, argón, criptón, xenón o una combinación de los mismos.