



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103703033 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 02

(21) 申请号 201280035853. 8

(22) 申请日 2012. 06. 27

(30) 优先权数据

61/501, 625 2011. 06. 27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/044404 2012. 06. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/003463 EN 2013. 01. 03

(71) 申请人 瑞立普萨公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 E·康纳 F·萨雷梅

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51) Int. Cl.

C08F 8/12 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书10页

(54) 发明名称

用于将聚合酯转化为聚合酸的方法

(57) 摘要

本发明通常涉及用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法, 所述聚合物具有酸基团的侧酯。通常使用含水强碱进行该方法。

1. 一种用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法,其包括:

形成具有基本上不含氧气氛的反应混合物,所述反应混合物包含强碱水溶液和具有酸基团的侧酯的聚合物,所述具有酸基团的侧酯的聚合物水解以产生包含所述侧酸基团的聚合物或其盐及醇。

2. 一种用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法,其包括:

形成反应混合物,所述反应混合物包含强碱水溶液和具有酸基团的侧酯的聚合物,所述具有酸基团的侧酯的聚合物水解以产生包含所述侧酸基团的聚合物或其盐及醇,其中使得所述反应混合物反应达 14 小时。

3. 一种用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法,其包括:

形成反应混合物,所述反应混合物包含强碱水溶液和至少 1kg 具有酸基团的侧酯的聚合物,所述具有酸基团的侧酯的聚合物水解以产生包含所述侧酸基团的聚合物或其盐及醇。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法,其中所述聚合物是疏水性聚合物。

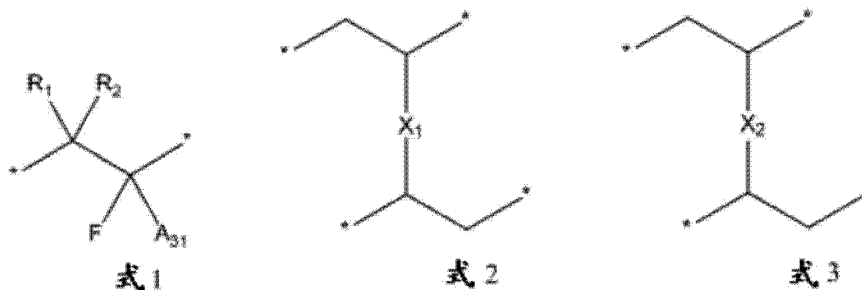
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的方法,其中所述酸基团是羧酸基团、膦酸基团、磷酸基团、磺酸基团、硫酸基团、氨基磺酸基团或其盐。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的方法,其中所述聚合物是珠的形式。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的方法,其中所述聚合物是交联的。

8. 根据权利要求 4 至 7 中任一项所述的方法,其中所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包含相应于式 1 和 2、式 1 和 3 或式 1、2 和 3 的结构单元,其中

式 1、式 2 和式 3 由以下结构表示:



其中

R_1 和 R_2 各自独立为氢、烷基、环烷基或芳基;

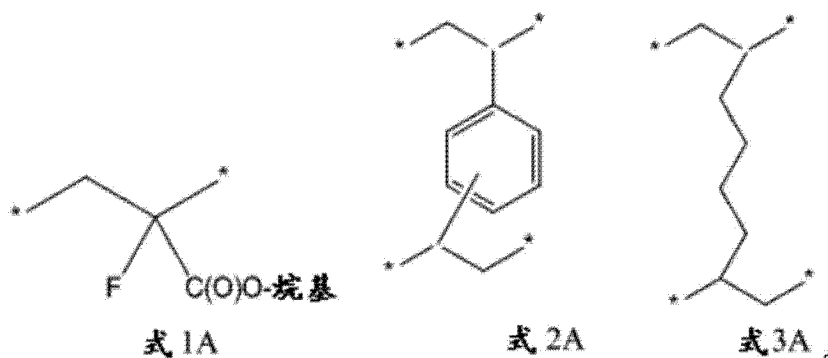
A_{31} 是羧酸、膦酸或磷酸基团的酯;

X_1 是亚芳基;并且

X_2 是亚烷基、醚部分或酰胺部分。

9. 根据权利要求 8 所述的方法,其中所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包含相应于式 1、2 和 3 的结构单元。

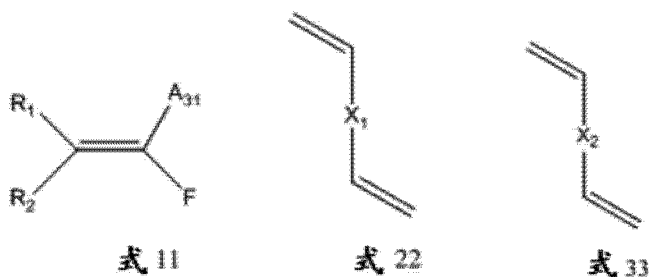
10. 根据权利要求 8 所述的方法,其中由式 1、2 和 3 表示的所述结构单元由以下结构表示:



11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包含相应于式 1A、2A 和 3A 的结构单元。

12. 根据权利要求 4 至 7 中任一项所述的方法,其中所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包括聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含以下任一组单体 (i) 式 11 和 22、(ii) 式 11 和 33 或 (iii) 式 11、22 和 33,其中

式 11、式 22 和式 33 由以下结构表示:



并且其中

R_1 和 R_2 各自独立为氢、烷基、环烷基或芳基;

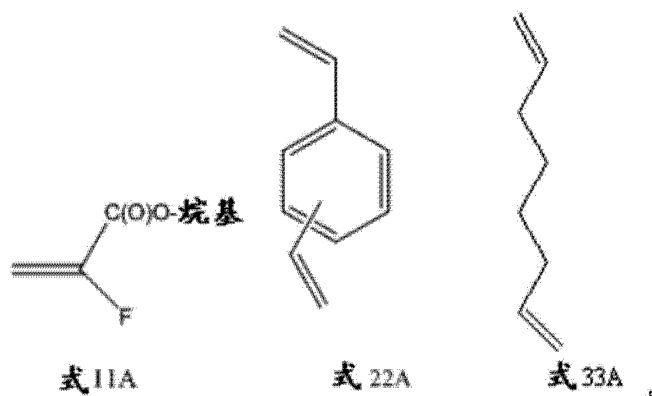
A_{31} 是羧酸、磷酸或磷酸基团的酯;

X_1 是亚芳基;并且

X_2 是亚烷基、醚部分或酰胺部分。

13. 根据权利要求 12 所述的方法,其中所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包括聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含式 11、22 和 33 的单体。

14. 根据权利要求 12 所述的方法,其中式 11、22 和 33 由以下结构表示:



15. 根据权利要求 14 所述的方法,其中所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包括聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含式 11A、22A 和 33A 的单体。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的方法,其中所述酯的烷基基团是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、1,1-二甲基-1-丙基、正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、2-甲基-3-戊基、3-甲基-1-戊基、3-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、4-甲基-1-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、2,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、2,3-二甲基-2-丁基或 2-乙基-1-丁酯。

17. 根据权利要求 16 所述的方法,其中所述酯的烷基基团是甲酯。

18. 根据权利要求 4 至 17 中任一项所述的方法,其中所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包含聚- α -氟丙烯酸甲酯。

19. 根据权利要求 18 所述的方法,其中所聚- α -氟丙烯酸甲酯与交联单体交联。

20. 根据权利要求 19 所述的方法,其中所述交联单体是二乙烯基苯、1,7-辛二烯或其组合。

21. 根据权利要求 1、2 和 4 至 20 中任一项所述的方法,其中所述反应混合物包含至少 1kg 所述具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物。

22. 根据权利要求 21 所述的方法,其中所述反应混合物包含至少 5kg 所述具有酸基团的侧酯的聚合物。

23. 根据权利要求 21 所述的方法,其中所述反应混合物包含至少 10kg 所述具有酸基团的侧酯的聚合物。

24. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的方法,其中加入至所述反应混合物的具有酸基团的侧酯的聚合物的含水悬浮液的聚合物含量为约 15 重量%至约 30 重量%。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中加入至所述反应混合物的具有酸基团的侧酯的聚合物的含水悬浮液的聚合物含量为约 20 重量%。

26. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的方法,其中所述强碱是氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯、氢氧化钙、氢氧化锶、氢氧化钡或其组合。

27. 根据权利要求 26 所述的方法,其中所述强碱是氢氧化钠或氢氧化钾。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中所述强碱是氢氧化钠。

29. 根据权利要求 1 至 28 中任一项所述的方法,其中加入至所述反应混合物的强碱水溶液的浓度是约 15 重量%至约 50 重量%。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,其中加入至所述反应混合物的所述强碱水溶液的浓度是约 25 重量%。

31. 根据权利要求 1 至 28 中任一项所述的方法,其中加入至所述反应混合物的强碱水溶液的浓度是约 10 摩尔%至约 20 摩尔%。

32. 根据权利要求 1 至 31 中任一项所述的方法,其中所述强碱与所述具有酸基团的侧酯的聚合物的摩尔比是约 0.8 至约 1.5。

33. 根据权利要求 32 所述的方法,其中所述强碱与所述具有酸基团的侧酯的聚合物的摩尔比是约 1.22。

34. 根据权利要求 1 至 33 中任一项所述的方法,其中所述强碱水溶液进一步包含醇。

35. 根据权利要求 1 至 33 中任一项所述的方法,其中所述反应水溶液进一步包含醇。

36. 根据权利要求 34 或 35 所述的方法,其中所述醇是甲醇、乙醇、丙醇或其组合。
37. 根据权利要求 1 至 36 中任一项所述的方法,其中使得所述反应混合物反应达约 14 小时。
38. 根据权利要求 37 所述的方法,其中使得所述反应混合物反应达约 10 小时。
39. 根据权利要求 37 所述的方法,其中使得所述反应混合物反应达约 8 小时。
40. 根据权利要求 37 所述的方法,其中使得所述反应混合物反应达约 6 小时。
41. 根据权利要求 37 所述的方法,其中使得所述反应混合物反应达约 5 小时。
42. 根据权利要求 37 所述的方法,其中使得所述反应混合物反应达约 4 小时。
43. 根据权利要求 34 至 42 中任一项所述的方法,其中所述强碱水溶液包含约 5 重量%至约 25 重量%的醇。
44. 根据权利要求 43 所述的方法,其中所述强碱水溶液包含约 10 重量%的醇。
45. 根据权利要求 35 至 42 中任一项所述的方法,其中所述反应水溶液包含约 5 重量%至约 15 重量%的醇。
46. 根据权利要求 45 所述的方法,其中所述反应水溶液包含约 7 重量%的醇。
47. 根据权利要求 2 至 46 中任一项所述的方法,其中所述反应混合物具有基本上不含氧气氛。
48. 根据权利要求 1 和 4 至 47 中任一项所述的方法,其中所述不含氧气氛包括惰性气体,并且所述惰性气体是氦、氖、氮、氩、氪、氙或其组合。
49. 根据权利要求 48 所述的方法,其中所述惰性气体是氮、氩或其组合。
50. 根据权利要求 1 和 4 至 49 中任一项所述的方法,其中所述反应混合物中氧的浓度小于约 5ppm。
51. 根据权利要求 1 至 50 中任一项所述的方法,其中在加入所述强碱水溶液至所述混合物之前,用惰性气体吹扫所述强碱水溶液。
52. 根据权利要求 1 至 51 中任一项所述的方法,其中所述反应混合物的温度是约 55℃至约 95℃。
53. 根据权利要求 52 所述的方法,其中所述反应混合物的温度是约 80℃至约 85℃。
54. 根据权利要求 1 至 53 中任一项所述的方法,其中经过 1 至 3 小时将所述强碱水溶液加入至所述反应混合物。
55. 根据权利要求 54 所述的方法,其中将所述强碱水溶液经过约 2 小时加入至所述反应混合物。
56. 根据权利要求 54 或 55 中任一项所述的方法,其中当所述反应混合物的温度是约 80℃至约 85℃时,将所述强碱水溶液加入至所述反应混合物。
57. 根据权利要求 1 至 56 中任一项所述的方法,其中通过用酸滴定来自所述反应混合物的样品,监测所述聚合物的酯基团转化为所述酸基团。

用于将聚合酯转化为聚合酸的方法

发明领域

[0001] 本发明通常涉及用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法,所述聚合物具有酸基团的侧酯。通常使用含水强碱进行该方法。

背景技术

[0002] 通常已知,可用各种阳离子交换聚合物治疗高钾血症,所述聚合物包括如在 W02005/097081、W02010/022381、W02010/022382 和 W02010/022383 中公开的聚氟丙烯酸 (polyFAA),各篇公开通过引用整体并入本文。

[0003] 然而,在之前生产这些聚合物的方法中,在大气下使用较长的反应时间。由于增加的成本和杂质的存在,此类方法不适于商业生产。已发现,当聚合物以珠的形式水解时,难于将酯基团完全水解为酸基团,因为难于水解珠的内部上的酯基团。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明提供通过形成反应混合物将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法,所述反应混合物包含强碱水溶液和具有酸基团的侧酯的聚合物,其中反应混合物 (i) 具有基本上惰性的气氛, (ii) 使得反应达 14 个小时,和 / 或 (iii) 含有至少 1kg 具有酸基团的侧酯的聚合物。另外的方面是聚合物是珠的形式。

[0006] 本方面的许多方面之一是用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法。该方法包括形成具有基本上惰性气氛的反应混合物,其中反应混合物包含强碱水溶液和具有酸基团的侧酯的聚合物,所述具有酸基团的侧酯的聚合物水解以产生包含侧酸基团的聚合物或其盐及醇。

[0007] 另一方面是用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法,其包括形成反应混合物,该反应混合物包含强碱水溶液和具有酸基团的侧酯的聚合物,所述具有酸基团的侧酯的聚合物水解以产生包含侧酸基团的聚合物或其盐及醇,其中使得反应混合物反应达 14 小时。

[0008] 又一方面是用于将聚合物的酯基团转化为酸基团的方法,其包括形成反应混合物,该反应混合物包含强碱水溶液和至少 1kg 具有酸基团的侧酯的聚合物,所述具有酸基团的侧酯的聚合物水解以产生包含侧酸基团的聚合物或其盐及醇。

[0009] 优选实施方案的描述

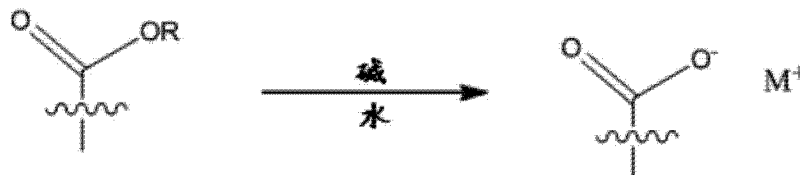
[0010] 由于连接至聚合物主链的酯基团的空间效应,具有侧酯基团的聚合物可更难于通过用含水碱水解转化酸基团。具有侧酯基团的聚合物是珠的形式,并且在珠内部上的连接至聚合物的酯基团,比在珠外部上的酯基团,更难于转化酸基团。此外,本文所述的方法提供改进的控制具有侧酸基团的产物聚合物的阳离子交换容量的方式,所述方法通过密切控制具有酸基团的侧酯的聚合物转化为具有侧酸基团的聚合物进行。

[0011] 此外,已发现,当水解具有酸基团的侧酯的聚合物时,反应中氧的存在可引起在具有酸基团的聚合物中的杂质。还已发现,相对长的反应时间连同暴露至高温还可在具有酸基团的聚合物中产生更多杂质。当以较大反应规模进行水解反应时,更多杂质产生产物聚

合物。可通过与强碱水溶液在基本上不含氧（如，惰性）气氛下进行水解反应和/或通过降低反应时间，在甚至当以千克的规模量产生聚合物时，将所得聚合物中杂质的存在最小化。本文所述的水解方法提供具有侧酸基团的聚合物，其具有更一致的颜色并且将聚合物批次之间的颜色差异最小化。

[0012] 当将酯基团转化为酸基团并且产生醇时，具有侧酯基团的聚合物可与含水强碱进行反应。通常该反应如下所述：

[0013]



[0014] 其中R是烃基基团诸如烷基，并且 M^+ 是单价阳离子。 M^+ 可选自以下组： H^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+} 或其组合。在各种优选的反应中， M^+ 是 H^+ 、 Ca^{2+} 或其组合。反应发生在连接至聚合物的侧酯基团上；聚合物连接发生在波浪形键上。

[0015] 具有侧酯基团的聚合物可以是疏水性聚合物。该疏水性聚合物倾向于排斥水而非与水结合或溶解于水中。因此，既然碱水溶液含有水，则由于这一排斥水、不结合水或溶不溶解于水的趋势，疏水性聚合物更难水解。

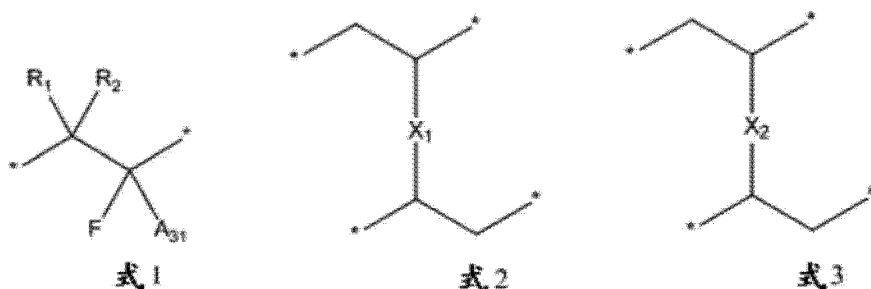
[0016] 酸基团可以是羧酸基团、膦酸基团、磷酸基团、磺酸基团、硫酸基团、氨基磺酸基团或其盐。优选地，酸基团是羧酸基团。

[0017] 具有酸基团的侧酯的疏水性聚合物包括聚- α -氟丙烯酸甲酯。优选地，聚- α -氟丙烯酸甲酯与交联单体交联。

[0018] 当聚- α -氟丙烯酸甲酯与交联单体交联时，交联单体优选为二乙烯基苯、1,7-辛二烯或其组合。

[0019] 具有酸基团的侧酯的交联的疏水性聚合物可包含相应于式1和2、式1和3或式1、2和3的结构单元，其中式1、式2和式3由以下结构表示：

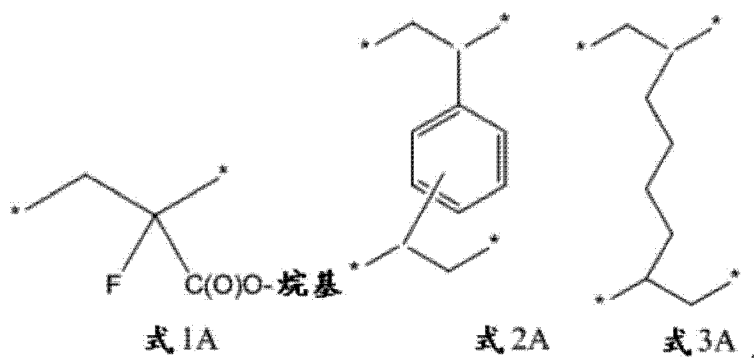
[0020]



[0021] 其中 R_1 和 R_2 各自独立为氢、烷基、环烷基或芳基； A_{31} 是羧酸、膦酸或磷酸基团的酯； X_1 是亚芳基；并且 X_2 是亚烷基、醚部分或酰胺部分。

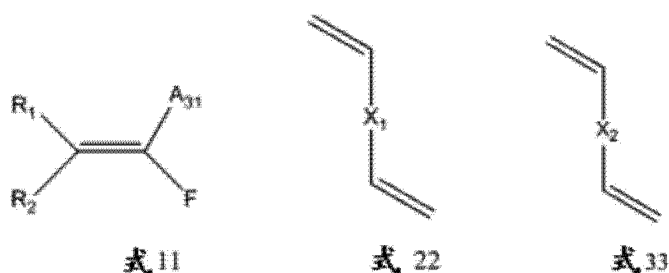
[0022] 在一些优选的实施方案中，交联的疏水性聚合物由式1A、2A和3A表示：

[0023]



[0024] 具有酸基团的侧酯的聚合物可包括聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含以下任一组单体 (i) 式 11 和 22, (ii) 式 11 和 33 或 (iii) 式 11、22 和 33,其中式 11、式 22 和式 33 由以下结构表示:

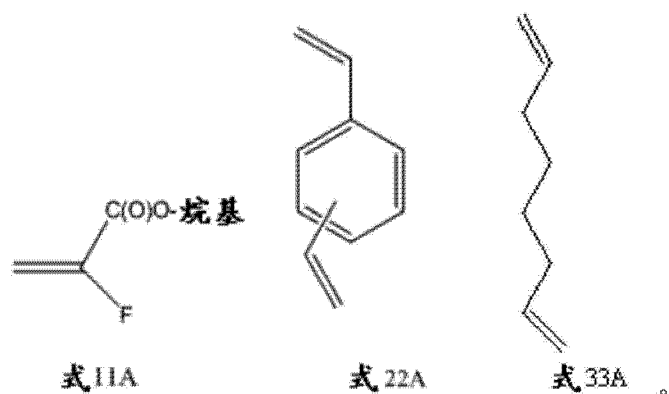
[0025]



[0026] 并且其中 R_1 和 R_2 各自独立为氢、烷基、环烷基或芳基; A_{31} 是羧酸、膦酸或磷酸基团的酯; X_1 是亚芳基; 并且 X_2 是亚烷基、醚部分或酰胺部分。

[0027] 优选的聚合物可包括聚合混合物的反应产物,所述聚合混合物包含式 11A、22A 和 33A 的单体:

[0028]



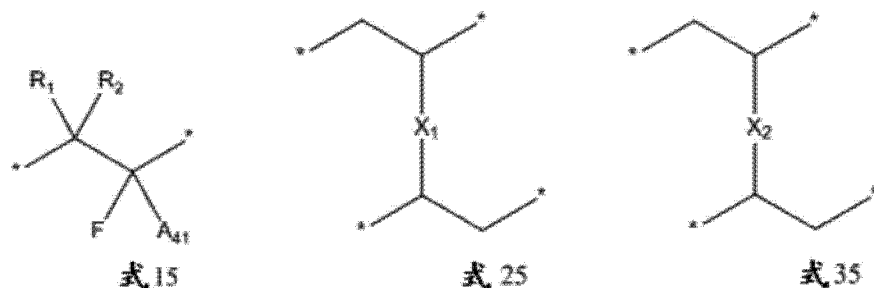
[0029] 酯的烷基基团包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、1,1-二甲基-1-丙基、正己基、2-己基、3-己基、2-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、2-甲基-3-戊基、3-甲基-1-戊基、3-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、4-甲基-1-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、2,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、2,3-二甲基-2-丁基或 2-乙基-1-丁酯。优选地,酯的烷基基团是甲基。

[0030] 对于本发明的方法,反应混合物可以是含水悬浮液,所述含水悬浮液包含具有酸

基团的侧酯的聚合物和碱水溶液。在该含水悬浮液中,基于悬浮液中聚合物的总量,具有酸基团的侧酯的聚合物的固体含量是约 15 重量%至约 30 重量%;优选为 20 重量%至约 30 重量%;更优选为 20 重量%。

[0031] 包含酸基团或其盐的产物聚合物可包含相应于式 15 和 25、式 15 和 35 或式 15、25 和 35 的结构单元,其中式 15、式 25 和式 35 由以下结构表示:

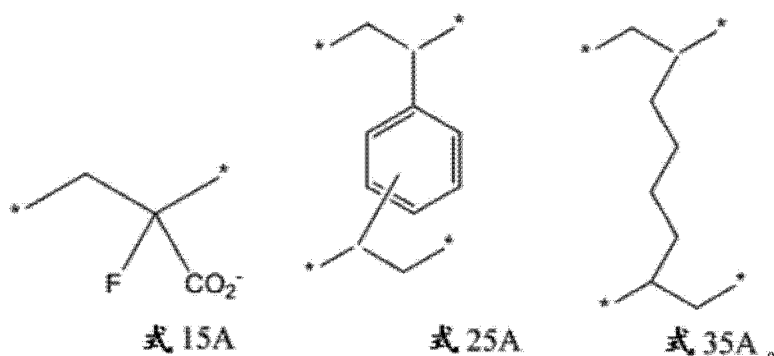
[0032]



[0033] 其中 R_1 和 R_2 各自独立为氢、烷基、环烷基或芳基; A_{41} 是羧酸、膦酸或磷酸基团; X_1 是亚芳基;并且 X_2 是亚烷基、醚部分或酰胺部分。

[0034] 优选地,具有酸基团的产物聚合物由相应于式 15A、25A 和 35A 的结构单元表示

[0035]



[0036] 如上所述,具有酸基团的侧酯的聚合物与含水强碱反应,以形成具有侧酸基团的聚合物。含水强碱可以是氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铷、氢氧化铯、氢氧化钙、氢氧化锶、氢氧化钡或其组合。优选地,含水强碱是氢氧化钠、氢氧化钾或其组合;更优选地,含水强碱包括氢氧化钠。

[0037] 强碱水溶液的浓度范围可以是约 15 重量%至 50 重量%;优选地,20 重量%至约 30 重量%。更优选地,强碱水溶液的浓度是约 25 重量%。强碱水溶液的浓度还可以以摩尔百分比的单位表示;例如,强碱水溶液的浓度范围可以是约 10 摩尔%至约 20 摩尔%。优选地,强碱水溶液的浓度是约 15 摩尔%。

[0038] 强碱溶液与具有酸基团的侧酯的聚合物的摩尔比是约 0.8 至约 1.5;优选地,比率是约 1.22。

[0039] 存在几种用于确定强碱与具有酸基团的侧酯的聚合物的摩尔比的方法。在第一种方法中,通过仅考虑具有酸基团的侧酯的聚合物(如,聚- α -氟丙烯酸甲酯)的量来计算强碱(如,NaOH)的摩尔当量。该计算导致 NaOH 与聚- α -氟丙烯酸甲酯的摩尔比为 1.22。第二种方法通过假设起始聚合物组成与具有酸基团的侧酯(如,聚- α -氟丙烯酸甲酯)的单体的量相同,来计算碱(如,NaOH)的摩尔比,所述具有酸基团的侧酯的单体被加入至聚

合反应混合物以制备具有酸基团的侧酯的聚合物。由于 α -氟丙烯酸酯、甲酯包含 89 重量%的反应混合物, NaOH 与聚- α -氟丙烯酸甲酯的摩尔比是 1.086:1。

[0040] 强碱溶液可进一步包括醇。醇可以是甲醇、乙醇、丙醇或其组合;优选地,醇包括甲醇。

[0041] 醇在碱水溶液中的浓度可以是总碱溶液质量的约 5 重量%至约 25 重量%;优选地,醇浓度可以是约 10 重量%。

[0042] 反应溶液可进一步包含醇。醇可以是甲醇、乙醇、丙醇或其组合;优选地,醇包括甲醇。

[0043] 醇在反应水溶液中的浓度可以是基于加入碱溶液之后的最终总反应质量的 5 重量%至约 15 重量%;优选地,醇浓度可以是约 7 重量%。

[0044] 反应混合物的气氛基本上可以是不含氧气氛或惰性气氛。基本上惰性的气氛具有小于约 5ppm 的氧浓度。通过在加入碱水溶液至反应混合物之前,用惰性气体吹扫碱水溶液,来提供反应混合物的基本上惰性的气氛。还可以在加入碱水溶液至聚合物悬浮液之前,用惰性气体吹扫聚合物悬浮液。惰性气体可以是氦、氖、氮、氩、氪、氙或其组合;优选地,惰性气体是氮、氩或其组合。

[0045] 反应时间可达约 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 小时。在优选的方法中,反应时间可达 5 小时。可通过测量珠中钠离子的浓度和反应混合物中每克聚合物消耗的钠离子的量,将反应时间最优化。

[0046] 反应混合物可含有至少约 1kg、至少约 5kg、至少约 10kg 或更多的具有酸基团的侧酯的聚合物。

[0047] 反应温度范围可以是约 55°C 至回流温度(如,85°C);优选地,约 80°C 至约 85°C。可将反应混合物加热至约 83°C,并可经过约 1 小时至约 3 小时加入含水强碱;优选地,经过约 2 小时。一旦完成加入含水强碱,就将反应混合物在约 80°C 至约 85°C 加热至少额外的 2 小时;优选地,在约 83°C 加热。可将反应混合物加热额外的至少 3 小时、至少 4 小时或至少 5 小时。可将反应混合物冷却至约 60°C,并且如果在反应混合物的液体部分中钠离子的浓度小于或等于 3 重量%,则反应完成。可选地,如果反应混合物的钠离子浓度高于 3 重量%,则将反应混合物加热到约 80°C 至约 85°C,并在此温度保持额外一小时,并然后冷却至约 60°C,并且确定在反应混合物的液体部分中钠离子的浓度小于或等于 3 重量%,或者两次滴定值的差异小于或等于 0.5 重量%,则反应完成。

[0048] 反应温度范围可以是约 55°C 至回流温度(如,85°C);优选地,约 85°C。可将反应混合物加热至约 85°C,并且可经过约 1 小时至约 3 小时加入含水强碱;优选地,经过约 2 小时。一旦完成加入含水强碱,就将反应混合物在约 85°C 加热至少额外的 30 分钟。可将反应混合物加热至少额外的 30 分钟或额外的至少 1 小时、至少 2 小时、至少 3 小时、至少 4 小时或至少 5 小时。可将反应混合物冷却至约 60°C,并且如果在反应混合物的液体部分中钠离子的浓度小于或等于 3 重量%,则反应完成。可选地,如果反应混合物的钠离子浓度高于 3 重量%,则将反应混合物加热至约 85°C,并在此温度维持额外的一小时,并然后冷却至约 60°C,并且确定离子在反应混合物的液体部分中的浓度小于或等于 3 重量%,或者两次滴定值的差异小于或等于 0.5 重量%,则反应完成。

[0049] 可监测水解反应以确定何时达到所需的转化,包括基本上完全的转化。处理中的

控制使得控制反应参数（包括反应时间和温度）以控制转化。例如，可通过从反应混合物取等分样并用 0.05M 盐酸滴定来监测水解反应。如果两次连续滴定值具有小于 0.55 重量% 的差异，优选地小于 0.5 重量%，则可将在反应混合物中碱的消耗达到稳定水平并且碱的浓度保持恒定作为指标。此外，聚合物中基本上所有的甲酯基团已被转化为羧化物基团可以是指标。碱浓度达到稳定值所需的反应时间可用作为已达到水解反应终点的指标。

[0050] 当水解反应的固体聚合物含量为约 18 重量% 至约 22 重量%，优选为 20 重量% 时，用盐酸滴定反应混合物，并且当碱浓度小于或等于约 4 重量%，优选为 3 重量% 时，认为反应完成。

[0051] 当水解反应的聚合物固体含量为约 28 重量% 至约 32 重量%，优选为 30 重量% 时，用盐酸滴定反应混合物，并且当碱浓度小于或等于约 6 重量%，优选为 5 重量% 时，认为反应完成。

[0052] 当水解反应的固体含量为约 24 重量% 至约 28 重量%，优选为 24 重量% 时，用盐水滴定反应混合物，并且当碱浓度小于或等于约 5 重量%，优选为 4.5 重量% 时，认为反应完成。

[0053] 还可通过对聚合物小部分取样，用过量水洗涤以去除残余的碱，并用弱盐酸萃取，来监测水解反应。萃取的溶液将含有来自键合至聚合物的碱的相应的阳离子。通过离子色谱分析萃取物中的阳离子浓度并计算样品重量。计算的阳离子重量浓度是水解反应进展程度的直接测量。键合至完全水解的聚合物的阳离子的理论计算值等于总聚合物重量的约 16 重量% 至约 19 重量%，优选地 19 重量%。

[0054] 本发明所用的具有侧酯基团的聚合物是基本上球形颗粒的形式（即，珠 (beads) 或珠 (bead) 形式）。如本文所用，术语“基本上”通常意指具有约 1.0 至约 2.0 的平均纵横比的圆形颗粒。纵横比是颗粒的最大线性尺寸与颗粒的最小线性尺寸的比率。可由本领域技术人员确定纵横比。该定义包括球形颗粒，按定义其纵横比为 1.0。在一些实施方案中，颗粒的平均纵横比是约 1.0、1.2、1.4、1.6、1.8 或 2.0。当放大观察时（其中视野至少是粒径的两倍），颗粒可以是圆形或椭圆形的。

[0055] 聚合物颗粒的平均直径是约 20 μm 至约 200 μm 。特定范围是聚合物颗粒平均直径为约 20 μm 至约 200 μm 、约 20 μm 至约 150 μm 或约 20 μm 至约 125 μm 。其它范围包括约 35 μm 至约 150 μm 、约 35 μm 至约 125 μm 或约 50 μm 至约 125 μm 。可使用本领域技术人员已知的技术确定粒度（包括平均直径）分布等。例如，美国药典 (USP) <429> 公开了用于确定粒度的方法。

[0056] 聚合物颗粒还可具有小于约 4 体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 10 μm ；特别地，小于约 2 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 10 μm ；更特别地，小于约 1 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 10 μm ；并且甚至更特别地，小于约 0.5 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 10 μm 。粒度的特定范围可以是小于约 4 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 20 μm ；小于约 2 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 20 μm ；小于约 1 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 20 μm ；小于约 0.5 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 20 μm ；小于约 2 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 30 μm ；小于约 1 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 30 μm ；小于约 0.5 的体积百分比的颗粒，所述颗粒的粒径小于约 30 μm ；小于约 2 的体积百分比的

颗粒,所述颗粒的粒径小于约 $40\text{ }\mu\text{m}$;小于约 1 的体积百分比的颗粒,所述颗粒的粒径小于约 $40\text{ }\mu\text{m}$;或小于约 0.5 的体积百分比的颗粒,所述颗粒的粒径小于约 $40\text{ }\mu\text{m}$ 。

[0057] 具有侧酯基团的聚合物可具有以下粒度分布,其中不超过约 5 体积 % 的颗粒具有小于约 $30\text{ }\mu\text{m}$ 的直径 (即, $D(0.05) < 30\text{ }\mu\text{m}$),不超过约 5 体积 % 的颗粒具有超过约 $250\text{ }\mu\text{m}$ 的直径 (即, $D(0.05) > 250\text{ }\mu\text{m}$),并且至少约 50 体积 % 的颗粒的直径范围是约 $70\text{ }\mu\text{m}$ 至约 $150\text{ }\mu\text{m}$ 。

[0058] 可将聚合物的颗粒分布描述为跨度。将颗粒分布的跨度定义为 $(D(0.9) - D(0.1)) / D(0.5)$,其中如通过激光衍射测量, $D(0.9)$ 是其中 90% 的粒径低于此值的值, $D(0.1)$ 是其中 10% 的粒径低于此值的值,并且 $D(0.5)$ 是其中 50% 的粒径高于此值并且 50% 的粒径低于此值的值。颗粒分布的跨度通常为约 0.5 至约 1、约 0.5 至约 0.95、约 0.5 至约 0.90 或约 0.5 至约 0.85。可使用 Niro Method No. A8d (2005 年 9 月修订) 测量粒度分布,其可使用 Malvern Mastersizer 从 GEA Niro, Denmark 获得。

[0059] 可在悬浮聚合反应中,通过制备有机相和水相合成具有酸基团的侧酯的聚合物。有机相通常含有式 11 的单体、式 22 的单体、式 33 的单体及聚合引发剂。水相含有悬浮稳定剂、水溶性盐、水和任选的缓冲液。然后将有机相和水相合并,并在氮气下搅拌。通常将混合物加热到约 60°C 至约 80°C 约 2.5 至约 3.5 小时,使其在聚合引发之后升温至 95°C ,并然后冷却至室温。冷却后,去除水相。将水加入至混合物,搅拌混合物,并过滤所得固体。用水、醇或醇 / 水混合物洗涤固体。

[0060] 聚合悬浮稳定剂,诸如聚乙烯醇,可用于防止颗粒在聚合过程中凝聚。此外,已观察到在水相中加入氯化钠降低了凝聚和颗粒聚集。其它适用于该目的盐包括在水相中可溶的盐。优选地,以约 0.1 重量 % 至约 10 重量 %,特别是约 2 重量 % 至约 5 重量 % 的浓度,并且更特别是约 3 重量 % 至约 4 重量 % 的浓度加入这些水溶性盐。

[0061] 优选地,制备 2-氟丙烯酸甲酯 (90 重量 %)、1,7-辛二烯 (5 重量 %) 和二乙烯基苯 (5 重量 %) 的有机相,并且加入 0.5 重量 % 过氧化月桂酰以引发聚合反应。此外,制备水、聚乙烯醇、磷酸盐、氯化钠和亚硝酸钠的水相。在氮气下并同时保持温度低于约 30°C ,将水相和有机相混合在一起。一旦完全混合,就将反应混合物在持续搅拌下逐渐加热。在引发聚合反应之后,使得反应混合物的温度上升至约 95°C 。一旦聚合反应完成,就将反应混合物冷却至室温,并去除水相。可在加入水至混合物之后,通过过滤分离固体。所得产物是交联的 (2-氟丙烯酸甲酯)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三聚物。

[0062] 既然已经在本发明详细描述,将显而易见的是,在不背离随附权利要求中所定义的本发明范围下,修改和变化是可能的。

实施例

[0063] 以下提供非限制性实施例以进一步说明本发明。

[0064] 水解程序 1

[0065] 以文库形式进行交联的氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me) 的水解。如在 U. S. 12/545,810 (如在美国专利申请公布 No. 2010/0111891 中所公布的) 中所公开的,例如如在实施例 8 中,部分 A 至段落 [0133] 中的水解步骤,通过 2-氟丙烯酸甲酯与 1,7-辛二烯和二乙烯基苯的聚合,制备交联的氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me)。美国专利申请公布

No. 2010/0111891 为了所有目的通过引用并入。将样品 1-Me (1.3g, 11.1 毫摩尔) 装入至 8mL 小瓶内。使用自动液体分配器 (automated liquid dispensing robots) 分配溶剂水 (3.5g) 和氢氧化钠 (NaOH, 2.1g, 13.6 毫摩尔, 在水中为 25 重量%)。将小瓶置于 Biotage 反应器 (Endeavor 系列) 中并密封。将反应混合物用顶置式搅拌器搅拌, 并在加热至 83°C 一段特定反应时间之前, 用惰性气体吹扫 15 分钟。然后通过并行过滤收集样品。从单个反应收集上清液, 并用蒸馏水洗涤滤饼直至洗掉所有残余的碱。用 0.05M 盐酸滴定上清液以测量反应混合物中留下的残余氢氧化钠。滴定重量百分比的值小于 3 重量% 的氢氧化钠指示完全水解。用酸溶液萃取水解聚合物, 以测量掺入至聚合物的钠 (Na^+) 量以作为完全水解程度的测量。在聚合物中测量到 17-18 重量% 的 Na^+ 指示完全水解。样品 2-A1 至 2-A8 报道这些实验的结果。

[0066] 水解程序 2

[0067] 以文库的形式进行氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me) 的水解。将氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me) (1.3g, 11.1 毫摩尔) 装入 8mL 小瓶内。使用自动液体分配器分配溶剂水 (3.0g)、甲醇 (0.51g, d:0.791) 和氢氧化钠 (NaOH, 2.1g, 13.6 毫摩尔, 在水中为 25 重量%)。将小瓶置于 Biotage 反应器 (Endeavor 系列) 中并密封。将反应混合物用顶置式搅拌器搅拌, 并在加热至 83°C 一段特定反应时间之前, 用惰性气体吹扫 15 分钟。然后通过并行过滤收集样品。然后通过并行过滤收集样品。从单个反应收集上清液, 并用蒸馏水洗涤滤饼直至洗掉所有残余的碱。用 0.05M 盐酸 (HCl) 滴定上清液以测量反应混合物中留下的残余的氢氧化钠。滴定重量百分比的值小于 3 重量% 的氢氧化钠指示完全水解。用酸溶液萃取水解聚合物, 以测量掺入至聚合物的钠 (Na^+) 量以作为完全水解程度的测量。在聚合物中测量到 17-18 重量% 的 Na^+ 指示完全水解。样品 3-A1 至 3-A8 报道这些实验的结果。

[0068] 水解程序 3

[0069] 以文库的形式进行氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me) 的水解。将氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me) (1.3g, 11.1 毫摩尔) 装入 8mL 小瓶内。使用自动液体分配器分配溶剂水 (2.2g)、甲醇 (0.30g, d:0.791) 和氢氧化钠 (NaOH, 1.1g, 13.6 毫摩尔, 在水中为 50 重量%)。将小瓶置于 Biotage 反应器 (Endeavor 系列) 中并密封。将反应混合物用顶置式搅拌器搅拌, 并在加热至 83°C 一段特定反应时间之前, 用惰性气体吹扫 15 分钟。然后通过并行过滤收集样品。然后通过并行过滤收集样品。从单个反应收集上清液, 并用蒸馏水洗涤滤饼直至洗掉所有残余的碱。用 0.05M 盐酸 (HCl) 滴定上清液以测量反应混合物中留下的残余 NaOH。滴定重量百分比的值小于 5 重量% 的氢氧化钠指示完全水解。用酸溶液萃取水解聚合物, 以测量掺入至聚合物的钠 (Na^+) 量以作为完全水解程度的测量。在聚合物中测量到 17-18 重量% 的 Na^+ 指示完全水解。样品 4-A1 至 4-A8 报道这些实验的结果。

[0070] 水解程序 4

[0071] 以文库的形式进行氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me) 的水解。将氟丙烯酸甲酯聚合物 (样品 1-Me) (1.3g, 11.1 毫摩尔) 装入 8mL 小瓶内。使用自动液体分配器分配溶剂水 (3.0g)、甲醇 (0.51g, d:0.791) 和氢氧化钠 (NaOH, 2.1g, 13.6 毫摩尔, 在水中为 25 重量%)。将小瓶置于 Biotage 反应器 (Endeavor 系列) 中并密封。将反应混合物用顶置式搅拌器搅拌, 并在加热前用惰性气体吹扫 15 分钟。将该文库中的小瓶加热至不同的温度 (60°C 至 90°C) 一段特定的反应时间。然后通过并行过滤收集样品。收集来自单个反应的

上清液,并用蒸馏水洗涤滤饼直至洗掉所有残余的碱。用 0.05M 盐酸 (HCl) 滴定上清液以测量反应混合物中留下的残余的氢氧化钠。滴定重量百分比的值小于 3 重量%的氢氧化钠指示完全水解。用酸溶液萃取水解聚合物,以测量掺入至聚合物的钠 (Na^+) 量以作为完全水解程度的测量。在聚合物中测量到 17-18 重量%的 Na^+ 指示完全水解。样品 5-A1 至 5-A8 报道这些实验的结果。

样品	1-Me (g)	溶剂水(g)	共溶剂 MeOH (g)	NaOH 25 重量 % 溶液 (g)	NaOH 50 重量 % 溶液(g)	反应时间 (h)	反应温度 ($^{\circ}\text{C}$)	上清液中的 NaOH 重量 %	水解后聚合物中的 Na^+ 重量 %
[0072]	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
[0073]	4-A1	1.3	2.2	0.30	1.1	1	83	12.024	7.26
	4-A2	1.3	2.2	0.30	1.1	2	83	5.278	16.77
	4-A3	1.3	2.2	0.30	1.1	3	83	4.956	16.92
	4-A4	1.3	2.2	0.30	1.1	4	83	4.627	17.19
	4-A5	1.3	2.2	0.30	1.1	5	83	4.31	17.18
	4-A6	1.3	2.2	0.30	1.1	6	83	4.452	17.50
	4-A7	1.3	2.2	0.30	1.1	7	83	4.202	17.53
	4-A8	1.3	2.2	0.30	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	12.58
	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

[0074] 水解程序 5

[0075] 向装配有顶置式搅拌器和冷凝器的反应器,装入 20kg 甲酯形式的样品 1-Me 聚合物。然后加入甲醇 (7.91kg) 和水 (46.3kg) 至样品 1-Me 样品。将所得混合物以 180rpm 搅拌,并在加热前用氮气吹扫 30-45 分钟。将反应组件在氮气层下加热至 83°C 。当反应混合物的温度达到 83°C 时,经过 2 小时的时间缓慢加入氢氧化钠 (NaOH , 26.53L, 0.208 摩尔,在水中为 25 重量%, d, 1.26)。在样品 1-Me 聚合物中碱与甲酯单体的摩尔比是 1.22。在加

入氢氧化钠溶液之后,继续再加热 2.5 小时。因此,总加热时间为 4.5 小时。随后在 2 小时内将反应器冷却至 60℃以达到第一过程中 (in process) 控制 (IPC) 点。

[0076] 通过从 4.5 小时标志以及随后 60 分钟时的反应混合物取 200 μ l 等分样品确定反应终点。萃取的样品通过 1.0 μ m 滤片,并然后用 0.05M HCl 溶液滴定。发现如通过滴定确定的上清液中的氢氧化钠含量低于 3 重量% (测量为 2.6 重量%)。当两个连续样品的钠离子含量彼此在 0.5 重量%内时,确定反应完成。

[0077] 使得反应混合物冷却至环境温度,并通过过滤收集水解产物。用蒸馏水洗涤滤饼直至 pH 为 7。将滤饼冻干 48 小时。

[0078] 水解程序 6

[0079] 向装配有顶置式搅拌器和冷凝器的反应器,装入 20g 甲酯形式的样品 1-Me 聚合物。然后加入甲醇 (4.56g) 和水 (32.69g) 至样品 1-Me 样品。将所得混合物以 180rpm 搅拌,并在加热前用氮气吹扫 30-45 分钟。将反应组件在氮气层下加热至 83℃。当反应混合物的温度达到 83℃时,经过 2 小时的时间缓慢加入氢氧化钠 (NaOH, 11.03L, 0.208 毫摩尔,在水中为 50 重量%, d, 1.51)。在 1-Me 聚合物中碱与甲酯单体的摩尔比是 1.22。在加入氢氧化钠溶液之后,继续再加热 2.5 小时。因此,总加热时间为 4.5 小时。随后在 2 小时内将反应器冷却至 60℃以达到第一 IPC 点。

[0080] 通过从在 4.5 小时标志以及随后 60 分钟时的反应混合物取 200 μ l 等分样品,确定反应终点。萃取的样品通过 1.0 μ m 滤片,并然后用 0.05M HCl 溶液滴定。如通过滴定确定的上清液中的氢氧化钠含量被发现低于 5 重量% (测量为 4.65 重量%)。当两个连续样品的钠离子含量彼此在 0.5 重量%内时,确定反应完成。

[0081] 使得反应混合物冷却至环境温度,并通过过滤收集水解产物。用蒸馏水洗涤滤饼直至 pH 为 7。将滤饼冻干 48 小时。

[0082] 鉴于以上描述,可以看出,实现了本发明的多个目的并且获得了其它有利结果。

[0083] 由于可在上述聚合物、药物组合物和处理方法中进行各种改变而不偏离本发明的范围,所以上述描述中包含的所有内容意欲应被解释为说明性的且不是限定性的。