



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I496841 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(21) 申請案號：101126098 (22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 07 月 19 日

(51) Int. Cl. : C09B62/00 (2006.01) G02B1/04 (2006.01)

(30) 優先權：2011/07/19 美國 61/509,388

(71) 申請人：古柏威順國際控股有限公司 (英國) COOPERVISION INTERNATIONAL  
HOLDING COMPANY, LP (GB)  
巴貝多

(72) 發明人：蘇原 XU, YUAN (US)；陳 查理 CHEN, CHARLIE (US)；法蘭西斯 查爾斯 A  
FRANCIS, CHARLES A. (US)；茂 宣 MAO, SHANE (US)；薛宏 XUE, HONG  
(US)；張西寧 ZHANG, XINING (CN)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW	297830	TW	200418631A
US	2006/0252844A1	US	2007/0013869A1

審查人員：李惟德

申請專利範圍項數：14 項 圖式數：1 共 20 頁

## (54) 名稱

用於隱形眼鏡之反應性染料

REACTIVE DYES FOR CONTACT LENSES

## (57) 摘要

本發明提供一種製備可聚合單體-染料化合物之方法，其中在實質上無水反應條件下組合單體、反應性染料及鹼，以形成該可聚合單體-染料化合物，其中該單體包括共價鍵聯至該反應性染料之反應性側基，以形成該單體-染料化合物。

A method for preparing a polymerizable monomer-dye compound is provided in which a monomer, a reactive dye, and base are combined under substantially anhydrous reaction conditions to form the polymerizable monomer-dye compound, wherein the monomer comprises a pendant reactive group that covalently links to the reactive dye to form the monomer-dye compound.

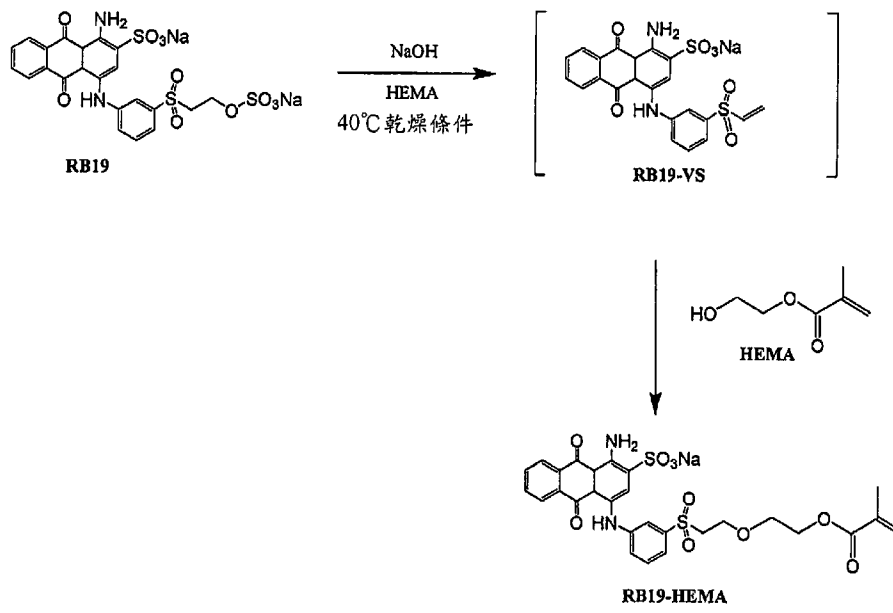


圖 1

公告本
-----

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：101126098

※ 申請日：101.7.19

※IPC 分類：~~C07C; G02C~~

一、發明名稱：(中文/英文)

C09B 62/00 (2006.01)

G02B 1/04 (2006.01)

用於隱形眼鏡之反應性染料

REACTIVE DYES FOR CONTACT LENSES

## 二、中文發明摘要：

本發明提供一種製備可聚合單體-染料化合物之方法，其中在實質上無水反應條件下組合單體、反應性染料及鹼，以形成該可聚合單體-染料化合物，其中該單體包括共價鍵聯至該反應性染料之反應性側基，以形成該單體-染料化合物。

## 三、英文發明摘要：

A method for preparing a polymerizable monomer-dye compound is provided in which a monomer, a reactive dye, and base are combined under substantially anhydrous reaction conditions to form the polymerizable monomer-dye compound, wherein the monomer comprises a pendant reactive group that covalently links to the reactive dye to form the monomer-dye compound.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第( 1 )圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明所述之技術領域為用於隱形眼鏡之反應性染料。

### 【先前技術】

用以製造著色軟性隱形眼鏡之著色劑通常會溶出，且當經受滅菌條件時或在長期儲存期間，眼鏡失去其最初色彩。有對可承受製造隱形眼鏡之處理需求之合適染色劑之需求。此外，市售之著色劑純度級別通常極低，使用該等著色劑給隱形眼鏡調配物帶來大量不受歡迎之鹽或雜質。例如，通常可得到之反應性染料反應性藍19(Reactive Blue 19, RB19)之染料含量低於50%，而諸如硫酸鈉之鹽及其他有機物組成材料之剩餘部分。而染料中存在異物影響聚合動力學及整體產量。

本文揭示製造可併入可聚合組合物中而不帶有可對動力學及整體聚合作用產生負面影響之雜質的高純度反應性染料之方法。背景公開案包括美國專利第4,468,229號、美國專利第4,559,059號、美國專利第5,470,932號、美國專利第5,944,853號、美國專利第6,149,692號、美國專利第7,216,975號及美國專利第7,659,325號。

### 【發明內容】

本文提供一種製備可聚合單體-染料化合物之方法。該方法包括在實質上無水反應條件下藉由組合單體、反應性染料及鹼製備反應混合物，以形成包括該單體-染料化合物之反應產物，其中該單體包括在反應期間共價地鍵聯至

該染料之反應性側基，以形成該可聚合單體-染料化合物。

用於上述方法之單體之實例包括含丙烯酸酯單體(諸如甲基丙烯酸羥乙酯)、含Si-O單體及包括一可聚合基團(諸如乙烯醚、乙烯酯、烯丙酯、乙烯基醯胺可聚合基團)之單體。該單體之反應性側基之實例包括羥基基團、胺基基團或巰基基團。

用於上述方法之反應性染料可包括硫酸乙磺醯基團、鹵代三嗪(halotriazine)基團或乙烯基團，其與該單體之反應性側基反應，以形成該單體與該染料間之共價鍵。可用於該方法之典型反應染料包括RB19、RB4或RB69。

可用於上述方法之典型鹼包括NaOH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或NaH或NaNH<sub>2</sub>或其任何組合。

在一方法中，反應性染料為RB19，鹼為NaH或NaOH，及單體之莫耳量為該反應性染料之至少5倍的HEMA。

在一方法中，可將單體及反應性染料以分別約1:1至約6:1或分別約2:1至約4:1之莫耳比添加至反應混合物。

可將反應性染料及鹼以分別約1:2至約4:1或分別約1:1至約2:1之莫耳比添加至反應混合物。

在一方法中，單體及反應性染料係以分別約1:1至約6:1之莫耳比添加至反應混合物；而反應性染料及鹼係以分別約1:2至約4:1之莫耳比添加至反應混合物。

在一方法中，將反應性染料及鹼一同混合於反應混合物中，直至至少90%或98%之反應染料轉化為中間產物，然

後將單體添加至反應混合物中。在一特定方法中，將RB19及NaH一同混合，直至至少90% RB19轉化為中間產物，接著將HEMA添加至反應混合物。

在一方法中，反應性染料及鹼係以分別約1:1至約6:1之莫耳比一同混合，直至至少90%之反應性染料轉化為中間產物，然後將單體添加至反應混合物中。

在一方法中，反應性染料及NaH或NaNH<sub>2</sub>或其任何組合係以約1:2至約4:1染料：鹼之莫耳比一同混合，並在無水條件下反應，直至至少90%之反應性染料轉化為中間產物。然後將單體以分別約1:1至約6:1單體對反應性染料之莫耳比添加至反應混合物。

在一方法中，包括硫酸乙磺醯基團之反應性染料及NaH或NaNH<sub>2</sub>或其任何組合係以約1:2至約4:1染料：鹼之莫耳比一同混合，並在無水條件下反應，直至至少90%之反應性染料轉化為中間產物。然後將單體以分別約1:1至約6:1單體對反應性染料之莫耳比添加至反應混合物。

在一方法中，RB19及NaH或NaNH<sub>2</sub>或其任何組合係以約1:2至約4:1染料：鹼之莫耳比一同混合，並在無水條件下反應，直至至少90%之RB19轉化為中間產物。然後將甲基丙烯酸羥乙酯(HEMA)以分別約1:1至約6:1 HEMA: RB19之莫耳比添加至反應混合物。

在任何前述方法中，反應可在約15-45°C、約20-30°C或在室溫下混合；而反應可進行約1至約6小時，或約2-5小時。

任何前述方法可進一步包括將反應產物純化，以得到純度級別為至少90%之單體-染料化合物。在一實例中，純化作用包括使該反應產物與矽膠混合，並使該反應產物與矽膠混合物通過矽膠柱。

本文亦提供藉由任何前述方法所製備之可聚合單體-染料化合物，包括該可聚合染料化合物之隱形眼鏡，及一種製造隱形眼鏡之方法，該方法包括使包括該可聚合單體-染料化合物之可聚合調配物聚合以形成隱形眼鏡。

### 【實施方式】

吾人已發現一種製造用於隱形眼鏡調配物之可聚合反應性染料之經改良方法，其中反應性染料在實質上無水條件下，存在鹼下與單體反應。反應產物包括單體-染料共軛物，其可易於純化為適合併入可聚合隱形眼鏡調配物之高純度終產物。

該方法中所用之單體包括一(即一或多個)反應性側基，該基團可與反應性染料反應以在單體與染料間形成共價鍵。合適之反應性側基包括羥基、硫醇或胺基基團，其在存在鹼時共價鍵聯至反應性染料之反應性基團，以在單體及染料間分別形成醚鍵、硫醚鍵或胺基鍵。如本文所用，術語「單體」指任何可與其他相同或不同之分子反應，以形成聚合物或共聚物之分子。因此，該術語涵蓋可聚合預聚物及大分子單體，除非另有說明，否則該單體沒有尺寸限制。單體包括一個或多個可聚合部份，致使在形成單體-染料化合物後，至少一個可聚合部份仍可用於將該單

體-染料化合物併入聚合物中。通常該單體為單官能團，意指其僅包括一個可聚合部份。然而，亦可使用多官能團(例如雙-及三官能團)單體，在此情況中，所得單體-染料化合物可在可聚合調配物中充當交聯劑。

在一實例中，單體為含丙烯酸酯單體，意指其包括一可聚合丙烯酸酯官能團(例如甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸酯等等)。在一實例中，丙烯酸酯單體具有一可聚合甲基丙烯酸酯基團。已知眾多包括一個或多個羥基、硫醇或胺基反應性側基之合適丙烯酸酯單體。典型丙烯酸酯單體包括甲基丙烯酸、丙烯酸、2-甲基丙烯酸2-羥基丁酯(HOB)、丙烯酸2-羥乙酯、甲基丙烯酸甘油酯、二甲基丙烯酸甘油酯、甲基丙烯酸2-羥乙酯(HEMA)、丙烯酸2-羥丙酯、3-羥基丙基、丙烯酸4-羥基丁酯、N-羥乙基甲基丙烯醯胺、N,N-雙(2-羥乙基)甲基丙烯醯胺、甲基丙烯酸2-胺基乙酯、N-(3-胺丙基)甲基丙烯醯胺、N-(2-胺乙基)甲基丙烯醯胺及甲基丙烯酸2-巰乙酯。

其他可用合適單體包括一可聚合乙烯基團，諸如乙烯醚、乙烯酯、烯丙酯或一可聚合乙烯基醯胺基團。此等單體之實例包括1,4-丁二醇乙烯醚(BVE)、乙二醇乙烯醚(EGVE)及二乙二醇乙烯醚(DEGVE)。

在其他實例中，單體包括一Si-O基團，本文稱為含Si-O單體。含Si-O單體之可用實例包括MCS-MC12 (Gelest, Morrisville, PA)、3-甲基丙烯醯氧基-2-羥基丙氧基)丙基雙(三甲矽氧)甲基矽烷(SiGMA)、甲基丙烯醯氧基2-羥基

丙基三-(三甲矽氧)矽烷 (TRIS-OH)、聚二甲基矽氧烷 (PDMS)矽烷醇及丁烯酸3'-參(三甲矽氧)甲矽烷基丙基-3-(2-羥乙基)羧酯。

可用於該方法之反應性染料在此領域中係眾所周知。在一實例中，反應性染料包括一反應性基團，此為硫酸乙磺醯基團，鹵代三嗪基團或乙烯基團。典型染料包括雷瑪唑黑 B (Remazol Black B) 及反應性藍染料，諸如反應性藍 19 (RB19)、反應性藍 4 (RB4) 反應性藍 69 (RB69)。其他合適反應性染料包括反應性藍 140、反應性藍 163、反應性藍 109、反應性黃 86、反應性黃 22、反應性黃 7、反應性橙 4、反應性紅 11、反應性紅 1、反應性紅 2、反應性紅 6 及普洛西安 MX-CWA (Procion Black MX-CWA)。通常，市售反應性染料純度小於 90% 或 80%。反應性染料可直接用於該方法中，或可在使用前經純化。典型純化方法為實例 1 中所述之方法。在一方法中，使用甲醇純化該反應性染料。此可藉由以分別約 1:5 份至約 1:50 份混合染料與甲醇至少一小時並過濾及乾燥該染料而完成。如藉由 HPLC 讀取之峰面積所測定的，該反應性染料可經純化達到至少 85%、90% 或 95% 之純度。在一特定方法中，反應性染料為至少 85%、90% 或 95% 之純度之 RB19。縱觀本發明全文，除非上下文另有暗示，否則當一系列數值第一個數字前存在限定詞時，該限定詞意欲隱含地高於此系列中每個數值。例如在上述純度級別中，希望術語「至少」隱含地高於數值 90% 及 95%。

可使用任何可在該反應中作為觸媒，以得到染料與單體間之共價鍵之鹼。合適鹼之實例包括NaH、NaNH<sub>2</sub>、NaOH及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。在一實例中，該鹼為鈉鹽(例如NaH、NaNH<sub>2</sub>、NaOH等等)。在另一實例中，使用一種導致形成基本上無原位生成水之反應產物之鹼。此等鹼之實例包括NaH及NaNH<sub>2</sub>。如本文所用，基本上無原位生成水之反應產物包括少於0.5%原位生成水。當使用一種形成原位生成水之鹼時，可將一種乾燥劑(諸如無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)添加至反應中，以保持實質上無水之反應條件。實質上無水反應條件意為反應混合物包括少於2%水或少於1%或0.5%水。在一特定實例中，反應性染料為RB19，單體為HEMA及鹼為NaH。

在一實例中，反應性染料與鹼混合以形成中間產物，然後將單體添加至反應混合物。反應性染料轉化為中間產物之百分比可藉由薄層層析法(TLC)監控。在一實例中，在已有至少約90%、95%、98%或99%反應性染料轉化為中間產物(由TLC或其他合適層析方法測定)後，將單體添加至反應混合物。例如，在以下實例2中所述之反應12中，RB19與溶劑混合，接著添加強鹼，導致RB19轉化為中間產物，據信為RB19-乙烯砜。該反應隨後採用薄層層析法(TLC)，直至所有RB19完全轉化為中間產物。然後，添加單體(HEMA)。在溶劑蒸發後及先於任何處理或管柱純化法前，反應12之最終反應產物包括約70% RB19-HEMA。

在一實例中，單體係以反應性染料之莫耳量的至少5倍、10倍、15倍或20倍添加至反應混合物。在一特定實例

中，反應性染料為RB19、鹼為NaH，及單體為HEMA，該單體係以RB19之莫耳量的至少5倍添加至反應混合物。在其他實例中，單體係以分別約1:1至約6:1或分別約2:1至約4:1單體對反應性染料之莫耳比添加至反應混合物。此外或另外地，反應混合物中反應性染料對鹼之莫耳比為分別約1:4至約4:1，或分別約1:2至約4:1，或分別約1:1至約3:1，且在一實例中為分別約1:1至約2:1。

在一實例中，在鹼存在下將至少95%、98%或99%反應性染料轉化為中間產物，然後以單體對反應性染料分別約1:1至約6:1，或分別約2:1至約4:1之莫耳比將單體添加至反應混合物。

反應物可在任何允許所需反應發生之溫度下一起混合。在一實例中，反應發生在約15-45°C，或約20-30°C或在室溫下，其中溫度係基於發生反應之直接環境溫度(而非反應混合物之實際溫度)。反應通常在約1-6小時或約2-5小時內完成。在各種實例中，先於任何反應後處理或純化前，反應產物包括至少50%、55%、60%、70%或75%單體-染料化合物。

在反應完成後，反應產物可使用任何合適方法或純化方法之組合純化，以使單體-染料化合物純度增加至至少90%、95%、97%、98%或99%。典型純化方法描述於實例3-6中。在一實例中，反應產物與矽膠混合，然後通過一矽膠層析管柱。

單體-染料化合物適合用作聚合醫療器械之著色劑，包

括眼科器械，諸如聚矽氧水凝膠隱形眼鏡或傳統HEMA基水凝膠隱形眼鏡。單體-染料化合物可直接添加至包括至少一種額外可聚合單體之可聚合組合物，然後該可聚合組合物經聚合以使單體-染料變成所得聚合物之組成部分，賦予其顏色。單體-染料通常係以相對於調配物中所有可聚合成份之重量約0.001 wt.%至約0.5 wt.%之量添加至可聚合調配物。對於聚矽氧水凝膠隱形眼鏡調配物，單體-染料可以約0.005 wt.%至約0.05 wt.%之量添加至調配物。聚矽氧水凝膠隱形眼鏡之可聚合調配物之實例描述於美國專利第7,750,079號及美國專利第7,572,841號中，該等專利案以引用方式併入本文中。此等專利所述之調配物中所用之染色劑可由本文所述單體-染料替代。因此，本文提供一種製造隱形眼鏡之方法，該方法包括：(i)製備可聚合調配料，其包括如本文所述而製備之單體-染料化合物及至少一種額外可聚合單體；及(ii)使該可聚合調配物聚合，以形成隱形眼鏡。在一特定實例中，該單體-染料為RB19-HEMA，而該至少一種額外可聚合單體為含Si-O單體。

從本申請案所揭示之內容整體(包括申請專利範圍結構及特定實例)可明顯看出，本文所揭示之製備可聚合單體-染料化合物之方法之典型組分通常可併入本發明實施例中。例如，熟習此項技術者將意識到本發明之製備可聚合單體-染料化合物之方法有利地包括，本文所揭示之典型單體與本文所揭示之典型反應性染料組合與本文所揭示之典型鹼組合。

因此，以上段落中所揭示之典型丙烯酸酯單體、含乙烯基團單體或含Si-O基團單體有利地在本發明方法中與任何以上所揭示之反應性染料組合。例如，HEMA或EGVE或SiGMA可與以上所揭示反應性染料之任何一者組合，尤其係RB19或RB4或RB69。

有利地是，以上段落中所揭示之典型單體與以上段落中所揭示之任何典型鹼組合。例如，以上段落中所揭示之典型丙烯酸酯單體、含乙烯基團單體或含Si-O基團單體可用於與以上揭示鹼之任何一種或多種組合，尤其係與NaH或NaOH組合。

同樣，以上段落所揭示之典型反應性染料可與以上段落所揭示之任何典型鹼組合。例如，RB19或RB4或RB69可與以上所揭示鹼之任何一種或多種組合，尤其係與NaH或NaOH組合。

而且，以上任何段落所揭示之典型單體有利地在本發明方法中與以上所揭示之任何反應性染料及以上所揭示之任何鹼組合。因此，本發明之方法可視情況包括，HEMA或EGVE或SiGMA與(i) RB19或RB4或RB69及(ii)諸如NaH或NaOH之鹼二者一起組合。

另外，應瞭解，此等組分可以以上實例中所述之任何相對莫耳比組合。因此，例如，本發明之方法可視情況包括，HEMA或EGVE或SiGMA連同(i) RB19或RB4或RB69及(ii)諸如NaH或NaOH之鹼二者之組合，其中單體及反應性染料係以分別約1:1至約6:1之莫耳比組合，及/或反應性染

料及鹼係以分別約1:2至約4:1之莫耳比組合。

如上文及特定實例所述，發現本發明之較佳單體、反應性染料及/或鹼之組合為單體-染料提供用於製造隱形眼鏡方法之有利特性。

以下實例說明本發明之若干態樣及優勢，其不應視為限制。除非另有說明，否則本文所提供任何%量皆係基於總重。另外，術語或片語「一」意欲涵蓋「一或多」，例如二、三、四或更多。

#### 實例1：反應性藍19之純化

使用以下所述之方法A-C純化RB19。

方法A：將10 g具有約78%純度(以254 nm之HPLC分析)之RB19 (Sigma-Aldrich)溶解於50 ml DI水中。將1公升THF添加至該RB19溶液中，並藉由攪拌充分混合30分鐘。過濾混合物，並將所得固體與50 ml甲醇混合，接著使用500 ml醚進行沈澱。過濾混合物，並用醚清洗，然後經乾燥得到約8.0 g藍色粉末。HPLC分析顯示92.5%之純度。

方法B：將10 g具有約78%純度(以254 nm之HPLC分析)之RB19 (Sigma-Aldrich)溶解於100 ml甲醇中，並在室溫下攪拌30分鐘。將400 ml乙酸乙酯添加至該RB19溶液中並藉由攪拌充分混合30分鐘。過濾混合物，並使用40 ml四氫呋喃進一步清洗所得固體，然後經乾燥得到約9.0 g藍色粉末。HPLC分析顯示90.7%之純度。

方法C：藉由與20倍體積之甲醇攪拌4小時、過濾及在真空下充分乾燥18小時純化70 g商業RB19(具有~50%之染料

含量及 84% 之純度)。得到經純化 RB19 (50 g)，產率為 71%，純度為 96%。

### 實例 2：採用無水條件及強鹼合成 RB19-HEMA

對於表 1 中所概述之每一反應 1-11，圓底燒瓶於  $>110^{\circ}\text{C}$  下預乾燥。HEMA 在  $170^{\circ}\text{C}$  下使用 3A 分子篩預乾燥。在氮氣下，向每個燒瓶添加 RB19、4-甲氧基苯酚 (MEHQ)、經乾燥 HEMA 及無水 NaOH 或  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 。在一些反應 (即 3、6 及 7) 中添加  $\text{NaSO}_4$  作為乾燥劑。反應混合物在氮氣下於  $40^{\circ}\text{C}$  油浴器中攪拌。對於反應 1-6，約 50-60% RB19 形成不受歡迎產物 RB19-OH (使用 HPLC 在 585 nm 下所測定)，且約 40-50% 形成 RB19-HEMA。在反應時間最短 (30 分鐘) 之反應 4 中，有包括約 1.5% 中間產物 RB19-乙炔氬 (RB19-VS) 之峰。

對於表 1 之反應 12，將 50 g 經純化乾燥 RB19 置於 1 L 三頸圓底燒瓶中。添加 180 ml DMF 並攪拌混合物 30 分鐘。一部分一部分地添加 100-200 mg NaH，並在室溫下攪拌 1 小時。反應後藉由薄層層析法，使用 10% 含於二氯甲烷之甲醇。以 50 mg 每份添加 NaH 直至所有 RB19 完全轉化為中間產物 RB19-VS (推測)。下一步，在室溫下使用加料漏斗將 29 ml HEMA 一滴一滴地添加至混合物中。所得混合物在室溫下攪拌直至 TLC 顯示中間物完全消失 (通常為 3-4 小時)。然後將混合物轉移至 1 L 圓底燒瓶中，並置於  $70^{\circ}\text{C}$  高

度真空下，以移除大部分DMF溶劑。

表 1

	RB19 (%純度)	HEMA	DMF	鹼	MEHQ	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	溫度	時間 (分鐘)
1	1.0 g (78%)	10 ml	-	0.1 g NaOH	0.03 g	-	40°C	120
2	1.0 g (78%)	10 ml	-	0.1 g NaOH	0.03 g	-	40°C	60
3	1.0 g (78%)	10 ml	-	0.1 g NaOH	0.03 g	0.5 g	40°C	45
4	1.0 g (93%)	10 ml	-	0.1 g NaOH	0.01 g	-	40°C	30
5	1.0 g (93%)	10 ml	-	0.1 g NaOH	0.03 g	-	40°C	120
6	5.0 g (93%)	40 ml	-	0.5 g NaOH	0.02 g	4.0 g	40°C	45
7	10.0 g (78%)	60 ml	-	1.0 g NaOH	0.1 g	2.0 g	40°C	60
8	1.0 g (78%)	20 ml	-	0.5 g K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.2 g	-	40°C	120
9	0.5 g (78%)	10 ml	-	0.25 g K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1 g	-	40°C/RT*	120'/45*
10	0.5 g (78%)	10 ml	-	0.25 g K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.1 g	-	40°C	130
11	1.0 g (93%)	10 ml	-	0.1 g NaOH	0.01 g	-	40°C	120
12	50 g (96%)	29 ml	180 ml	1.9 g NaH	-	-	RT	~240

\*在反應9中，在40°C下120分鐘後，反應繼續在室溫下進行45分鐘。

在以上反應中，硫酸鈉用作乾燥劑。MEHQ用以抑制HEMA之潛在聚合作用；在所測試之任何條件下皆未檢測到HEMA聚合作用。使用一種或多種實例3-6中所述之方法，可自反應產物移除未反應HEMA及其他雜質，以得到高純度RB19-HEMA。

### 實例3：藉由沈澱及管柱層析法純化RB19-HEMA。

對於1 g規模之RB19反應，將50 ml THF添加至反應產物中，並攪拌10分鐘。然後添加50 ml己烷並再攪拌10分鐘。使該混合物密封並冷藏2小時。然後過濾混合物，然後將所得固體負載至矽膠管柱以純化。該方法有效移除反

應物中大部分未反應 HEMA。亦可利用另一種沈澱溶劑(諸如醚)來移除 HEMA。

**實例 4：藉由乙酸乙酯/水洗純化 RB19-HEMA。**

將相對於該反應中所用之 HEMA 體積之約 10 倍的 EtOAc 添加至反應產物。將混合物轉移至分液漏斗中，並使用飽和 NaCl 溶液清洗。在清洗期間，大部分假定 RB19-OH 沉澱於該分液漏斗壁上。在硫酸鈉上乾燥經清洗 EtOAc 相。在藉由旋轉蒸發器移除所有溶劑及在真空下乾燥產物後，得到粗製 RB19-HEMA 之深色漿液。除 RB19-HEMA 之外，漿液包含未反應 HEMA 及未知雜質(於 254 nm 之 HPLC 下顯示)。將 HEMA 體積四倍之乙酸乙酯或 THF/己烷(3:7)添加至漿液，以沉澱出固體染色劑。過濾固體並使用少量乙醚或 THF/己烷漂洗。此清洗步驟移除未反應 HEMA 及雜質。

**實例 5：藉由管柱層析法純化 RB19-HEMA。**

將自以上實例 2 中反應 11 之反應產物直接負載至 80 g 矽膠管柱。溶離劑係從含於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或  $\text{CHCl}_3$  之 0 至 15% MeOH 中流出。粗製反應產物包含約 35% RB19-HEMA、51% RB19-OH(假定)及 HEMA 溶劑。在管柱純化後，得到 0.133 g 純度為 98% (254nm 及 585 nm 之 HPLC 分析)之 RB19-HEMA。

**實例 6：藉由管柱層析法及沈澱純化 RB19-HEMA。**

將實例 2 反應 12 之粗製反應產物與 50 g 矽膠混合。將混合物轉移至充填在 1 L DCM 中之 400 g 矽膠之層析管柱頂部。使用 6% 甲醇之 DCM 溶液(總共 9 L)洗脫管柱。當藍色

產物洗脫出時，以40 ml溶離份來收集該藍色產物，總共4公升。每一溶離份藉由TLC檢查。組合含RB19-HEMA之溶離份並經濃縮，以得到約8.5 g藍色產物。將經管柱純化之產物於100 ml醚-乙酸乙酯-己烷(8:1:1)混合物中攪拌18小時；重複該步驟直至經過濾產物在藉由NMR及HPLC測定時具有可接受純度。藉由HPLC測定，得到8.2 g具有95.6% RB19-HEMA之終產物。

本申請人特定地將所有所引參考之全部內容併入本發明中。另外，當數量、濃度或其他數值或參數以範圍、較佳範圍或較佳上限值及較佳下限值之清單給定時，此應理解為特定地揭示自任何範圍上限(或較佳數值)與任何範圍下限(或較佳數值)之任何配對所形成之所有範圍，不論範圍是否係分別揭示的。本文引用數值範圍之處，除非另有說明，否則範圍意欲包括其端點及所有該範圍內之整數及分數。當界定範圍時，不希望本發明範圍受限於所引用之特定數值。

對於彼等考慮本說明書及本文所揭示之本發明實踐之熟習此項技術者而言，本發明之其他實施例將顯而易見。希望本說明書及實例僅被視為示範性的，本發明之真實範圍及精髓藉由以下申請專利範圍及其等效項指出。

### 【圖式簡單說明】

圖1描述一種製造按照本發明之可聚合單體-染料化合物之反應示意圖。

## 七、申請專利範圍：

1. 一種製備可聚合單體-染料化合物之方法，其包括：  
在實質上無水反應條件下組合單體、反應性染料及鹼，以形成包括該單體-染料化合物之反應產物，其中該單體包括在反應期間共價地鍵聯至該反應性染料之反應性側基，以形成該可聚合單體-染料化合物，其中該反應性側基為羥基基團、胺基基團或巯基(Sulfhydryl)基團，其分別在該單體與該染料之間形成醚鍵、胺基鍵或硫醚鍵。
2. 如請求項1之方法，其中該單體為甲基丙烯酸羥乙酯。
3. 如請求項1之方法，其中該單體為含Si-O單體。
4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該單體及該反應性染料係以分別約1:1至約6:1之莫耳比存在於該反應混合物中。
5. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該單體係以該反應性染料之莫耳量的至少5倍存在。
6. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該反應性染料包括硫酸乙磺醯基團、鹵代三嗪(halotriazine)基團或乙烯基團，其與該單體之反應性側基反應，以形成該單體與該染料間之共價鍵。
7. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該反應性染料為RB19、RB4或RB69。
8. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該反應性染料為純度至少90%之RB19。
9. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該鹼為NaOH或

$K_2CO_3$  或 NaH 或  $NaNH_2$  或其任何組合。

10. 如請求項1之方法，其中該單體為HEMA，該反應性染料為RB19及該鹼為NaH。
11. 如請求項10之方法，其中將該RB19及NaH混合在一起，且至少90%之RB19在將HEMA添加至該反應混合物之前經轉化為中間產物。
12. 如請求項1至3、10及11中任一項之方法，其中該反應混合物係在約15-45°C之溫度下混合。
13. 如請求項1至3、10及11中任一項之方法，其中該反應混合物係在約20-30°C之溫度下混合。
14. 如請求項1至3、10及11中任一項之方法，其中該反應持續約1至約6小時。

## 八、圖式：

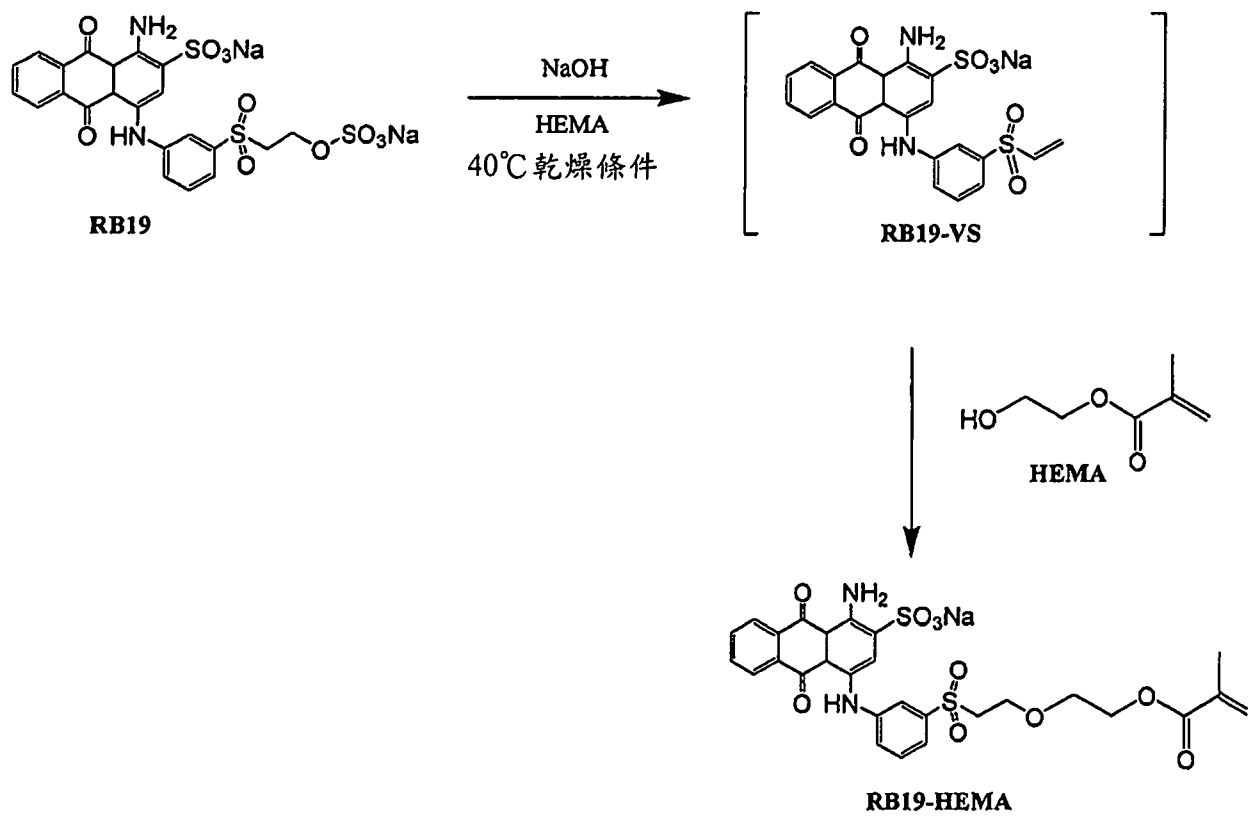


圖 1