

發明專利說明書 200528461

(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：93133017

※申請日期：93.10.29

※IPC 分類：C07F 7/20, 7/08,

C08G 17/04

一、發明名稱：(中文/英文)

藉超臨界流體萃取純化含矽酮化合物之方法

PURIFICATION OF SILICONE CONTAINING COMPOUNDS BY
SUPERCRITICAL FLUID EXTRACTION

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商壯生和壯生視覺關懷公司

JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC.

代表人：(中文/英文)

金羅斯/GIANNESCHI, LOIS

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國佛羅里達州傑克威士百夫長公園大道 7500 號

7500 Centurion Parkway, Suite 100, Jacksonville, Florida 32256, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

三、發明人：(共 6 人)

姓名：(中文/英文)

1.馬曲爾/MAHADEVAN, SHIVKUMAR

2.莫法蘭/MOLOCK, FRANK

3.沃羅伯/WARD, ROBERT S.

4.田元/TIAN, YUAN

5.王尚/WANG, SHANGER

6.舍俊斯/SERPILIO, JR., JAMES M.

國 籍：(中文/英文)

1.~4.和 6.均為美國/U.S.A.

5.為中國大陸/China

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國;西元 2003 年 10 月 31 日;10/699,417

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關藉超臨界流體萃取純化含矽酮化合物之方法。

【先前技術】

各種含矽酮化合物已發現在醫學裝置，諸如眼用裝置及特別是具有改良透氧性之軟式隱形眼鏡方面可用作起始原料。此等化合物必須無非所欲之不純物，以確保能製造適當之醫學裝置，特別是眼用裝置。通常，含矽酮化合物亦包括可藉自由基聚合被聚合之反應基團。此等自由基反應基團可使傳統之純化技術複雜化，諸如蒸餾即需要控制蒸餾溫度以避免凝膠。就高分子量含矽酮化合物(諸如大於約 1,000 道耳頓(Daltons)之分子量)情況而言，因為含矽酮化合物有極高的沸點，所以蒸餾是不可行的。因此，在此技藝中仍需要一種含矽酮化合物之有效純化的方法。

【發明內容】

本發明係有關一種方法，包含以下步驟：將至少一種含矽酮化合物與具有密度介於約 0.2 及約 0.8 克／毫升之超臨界流體接觸，降低該密度使兩相形成一包含該至少一種含矽酮化合物之第一相及一包含至少一種不純物之第二相，及自該第一相分離該第二相。

發明之詳細說明

當被用於本文時，"生物醫學裝置"為被設計成於哺乳動

物組織或流體中及較佳於人體組織或流體中使用之任何物體。此等裝置的實例包括但不限於導尿管、移植物、支架(stents)及諸如眼內鏡片和隱形眼鏡之眼用裝置。較佳之生物醫學裝置為眼用裝置，特別是隱形眼鏡，最特別是由矽酮水凝膠所製造之隱形眼鏡。

當被用於本文時，術語"鏡片"和"眼用裝置"指的是存在於眼睛之上或之中的裝置。此等裝置可提供光學校正，傷口照護、藥物傳送、診斷功能、美容增強或效果或此等特性之組合。術語鏡片包括但不限於軟式隱形眼鏡、硬式隱形眼鏡、眼內鏡片、外罩鏡片、眼球嵌入物及光學嵌入物。

當被用於本文時，術語"單體"為一種包含至少一種可聚合基團和平均分子量約低於 2,000 道耳頓（依據藉由凝膠滲透層析折射指數偵測法所測定）之化合物。因此，單體（包括二聚體且在某些情況中為低聚體）包括由多於一個單體性單元所製造之低聚物。

本發明係有關一種藉超臨界流體萃取("SCFE")純化含矽酮化合物之方法。SCFE 為一種方法，其中氣體在壓力下被加熱，直到其變成一種超臨界流體為止。在氣體變成超臨界流體之點被稱為臨界點。在臨界點之上，超臨界流體具有類似於氣體之擴散性及類似於液體之密度。高擴散性及密度之結合使超臨界流體為優良之純化介質。當在臨界區中操作時，溫度及壓力可被用來調節密度，其調節經選擇之超臨界流體之溶劑化力。

適當之萃取流體對被純化之含矽酮化合物為非反應性

的，且具有臨界點低於可引起含矽酮化合物分解之範圍。實例包括二氧化碳、乙烷、乙烯、丙烷、丙烯、氯三氟甲烷、其之混合物等。二氧化碳為較佳之超臨界流體，因為其具有低臨界點（在 73.8 巴下為 31°C ），通常對含矽酮化合物為非反應性的，為非可燃性且對環境有益。

現已發現，具有密度介於約 0.2 和約 1 克／毫升之間，較佳介於約 0.2 和約 0.8 克／毫升之間，尤佳介於約 0.4 和約 0.8 克／毫升之間的超臨界流體可被用來純化含矽酮化合物。本發明之分離方法可於一步驟或區間或於多個步驟或區間中進行，端視待移除之不純物之數量及不純物相較於含矽酮化合物之溶解參數而定。若有許多不純物待移除，或不純物之溶解參數類似於矽酮之溶解參數，有利地可使用多個區間或分離步驟，並具有不同溫度-壓力形態（分離形態）。例如，於一具體實施例中，若在第一階段中之超臨界流體包含密度介於約 0.5 至 0.7 克／毫升之間且在第二階段中之密度為 0.1 克／毫升至約 0.3 克／毫升，則可使用一雙形態之分離方法，可包括數個其他分離形態。其他具體實施例包括處理包含 3 或多個分離形態。對具有許多分離形態之方法而言，特定密度範圍示於下表 1。

#分離形態	第一形態	第二形態	第三形態	第四形態
1	0.2-0.8	--	-	--
2	0.4-0.8	0.1-0.4	--	--
3	0.5-0.7	0.3-0.5	0.1-0.3	--
4	0.5-0.7	0.3-0.5	0.15-0.35	0.1-0.3

在以下說明中將描述適合二氧化碳之條件。惟，熟悉此此項技藝者將知道超臨界流體可單獨被使用或作為一種共-萃取流體。其他超臨界流體之臨界點為此技藝中所熟知者。

就本發明之利用二氧化碳之萃取而言，期望之密度可藉使用臨界參數，包括由約 1,000 psi 至約 500 psi 之壓力，及大於約 31°C 之溫度予以達成，較佳由約 2,000 psi 至約 3,000 psi 及介於約 31 及約 80°C 之間的溫度。

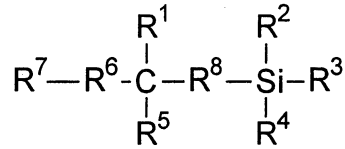
適合之 SCFE 萃取設備為可購自 Thar 科技公司。萃取溶劑之液流及含矽酮化合物可藉高壓泵予以饋入萃取容器中。萃取量及被移除之不純物類型可藉控制流速、萃取共-溶劑、待處理之含矽酮化合物之濃度、在萃取容器中吸附介質、所使用之壓力及溫度予以控制。就一 5 公升之大小之萃取容器而言，超臨界流體之適當流速包括那些大於約 50 克/分鐘，較佳由約 100 至約 350 克/分鐘者。其他尺寸設備之適當流速可容易地藉熟悉此項技藝者予以計算而得。

被引入 SCF 萃取之含矽酮化合物之濃度，以含矽酮化合物及超臨界流體之重量為基準，通常介於約 1 及約 10 重量%之間，較佳 3 至約 7 重量%。熟悉此項技藝者將知道使用較低流速可允許含矽酮化合物之濃度高於上述特定範圍，且較低濃度可允許較高流速而仍達到期望之萃取量。

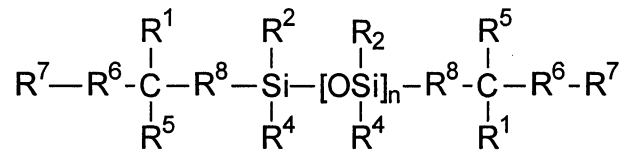
可藉本發明方法予以純化之含矽酮化合物包括含矽酮單體、巨體及預聚物。亦包含至少一種可聚合基及特別是

至少一種自由基之可聚合基之含矽酮化合物可能難以藉其他裝置予以適當純化，但卻可藉 SCFE 容易地予以純化。

含矽酮單體之實施例包括式 I 及 II 之單體



I



II

其中：

n 為介於 3 和 35 之間的整數，較佳介於 4 和 25 之間；

R^1 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^2, R^3 及 R^4 互相獨立地為 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽氧基、苯基、萘基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取之苯基或經取代之萘基，

其中烷基取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群之成員，且

其中芳香族取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群中之成員，

R^5 為羥基、一包含一或多個羥基之烷基；或 $(CH_2(CR^9 R^{10})_y O)_x - R^{11}$ ，其中 y 為 1 至 5，較佳 1 至 3， x 為 1 至 100 之整數，較佳 2 至 90 且尤佳 10 至 25； $R^9 - R^{11}$ 互相獨立地選自 H、具有至多達 10 個碳原子之烷基及至多達 10 個碳原子且經至少一個極性官能基取代之烷基，

R^6 為包含至多達 20 個碳原子之二價基團；

R^7 為可進行自由基及／或離子性聚合且包含至多 20 個碳原子之單價基團；

R^8 為包含至多 20 個碳原子之二價基團。

本發明之反應混合物可包括多於一個含羥基-官能化矽酮之單體。

就含單官能性羥基官能化矽酮之單體而言，較佳 R^1 為氫且較佳 R^2 ， R^3 及 R^4 為 C_{1-6} 烷基及三 C_{1-6} 烷基矽氧基，最佳為甲基和三甲基矽氧基。就多官能性（二官能或更高）而言， $R^1 - R^4$ 獨立地包含乙烯性不飽和可聚合基團，尤佳包含丙烯酸酯基、苯乙烯基、 C_{1-6} 烷基丙烯酸酯基、丙烯醯胺、 C_{1-6} 烷基丙烯醯胺、N-乙烯內醯胺、N-乙醯胺、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 烯基苯基、 C_{2-12} 烯基萘基或 C_{2-6} 烯基苯基 C_{1-6} 烷基。

較佳之 R^5 為羥基、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CHOHCH_2OH$ ，以羥基最佳。

較佳之 R^6 為二價之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、伸苯基、萘、 C_{1-12} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、醯胺基、羰基、 C_{1-6} 烷基羰基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧

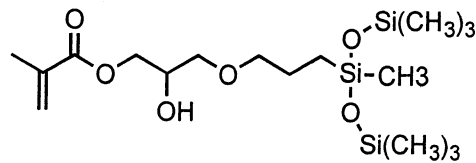
基 C_{1-6} 烷基、經取代之伸苯基、經取代之萘、經取代之 C_{1-12} 環烷基，其中取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群中之成員。特佳之 R^6 為二價甲基（亞甲基）。

較佳之 R^7 包含一自由基反應性基團，諸如丙烯酸酯、苯乙烯基、乙烯基、乙烯醚、衣康酸酯基團、 C_{1-6} 烷基丙烯酸酯基、丙烯醯胺、 C_{1-6} 烷基丙烯醯胺、N-乙烯內醯胺、N-乙烯醯胺、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 烯基苯基、 C_{2-12} 烯基萘基或 C_{2-6} 烯基苯基 C_{1-6} 烷基或一陽離子性反應性基團，諸如乙烯醚或環氧基團。特佳 R^7 為甲基丙烯酸酯。

較佳之 R^8 為二價之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、伸苯基、萘、 C_{1-12} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、醯胺基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之伸苯基、經取代之萘、經取代之 C_{1-12} 環烷基，其中取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群中之成員。特佳之 R^8 為 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基。

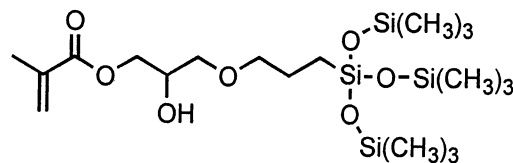
特佳之式 I 含羥基官能化矽酮單體之實例為 2-丙烯酸、2-甲基-2-羥基-3-[3-[1,3,3,3-四甲基-1-[(三甲基甲矽烷基)氧基]二矽氧烷基]丙氧基]丙酯(其亦被稱為(3-甲基丙烯氧基-2-羥基丙基氧基)丙基雙(三甲基矽氧基)甲基矽

烷)

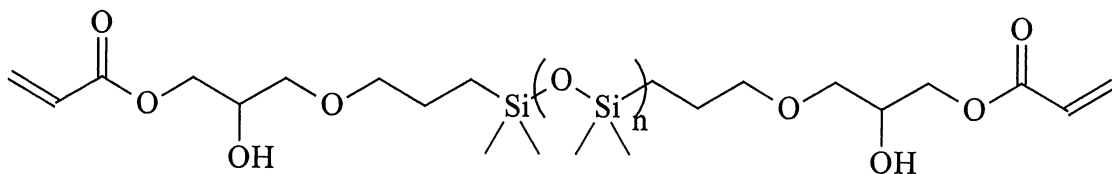


上述化合物，(3-甲基丙烯氧基-2-羥基丙基氧基)丙基雙(三甲基矽氧基)甲基矽烷係由一種環氧化物所形成，其產生一種上示化合物和(2-甲基丙烯氧基-3-羥基丙基氧基)丙基雙(三甲基矽氧基)甲基矽烷之 80:20 混合物。在本發明之某些具體例中，較佳具有某量之一級羥基存在，較佳大於約 10 重量%且尤佳至少約 20 重量%。

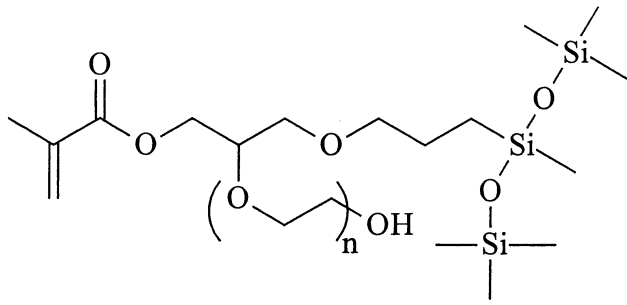
其他適合之含羥基官能化矽酮之單體包括(3-甲基丙烯氧基-2-羥基丙基氧基)丙基叁(三甲基矽氧基)矽烷



雙-3-甲基丙烯氧基-2-羥基丙基氧基丙基聚二甲基矽氧烷



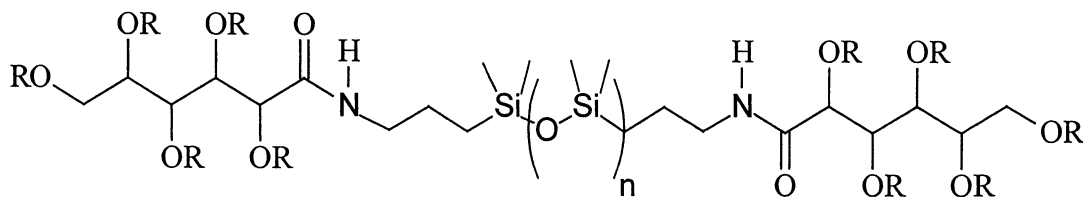
3-甲基丙烯氧基-2-(2-羥基乙氧基)丙基氧基)丙基雙(三甲基矽氧基)甲基矽烷



N, N, N', N' -四(3-甲基丙烯氧基-2-羥基丙基)- α , ω -雙-3-胺基丙基-聚二甲基矽氧烷。

甲基丙烯酸縮水甘油酯與胺基官能性聚二甲基矽氧烷之反應產物亦可被用作含羥基官能化矽酮之單體。其他適合之含羥基官能化矽酮之單體包括那些被描述於 US 5, 994, 488 第 6, 7 及 8 欄中者及描述於 4, 259, 467; 4, 260, 725; 4, 261, 875; 4, 649, 184; 4, 139, 513; 4, 139, 692; US 2002/0016383; 4, 139, 513 及 4, 139, 692 中之單體。於本文中引述之此等及任何其他專利案或申請案併入本文作為參考。

適合之含羥基官能化矽酮之單體的其他結構包括那些類似描述於 Pro. ACS Div. Polym. Mat. Sci. Eng., April 13-17, 1997, p. 42 中之化合物且具有下列結構：



其中 $n = 1-50$ 且 R 獨立地包含 H 或一可聚合之不飽和基

團，其中至少一個 R 包含可聚合基團且至少一個 R（較佳 3-8 個 R）包含 H。

其他適合之含羥基官能化矽酮之單體被揭示於美國專利案 4,235,985 中。

適合之多官能含羥基官能化矽酮之單體可購自 Gelest 公司 (Morrisville, PA) 或可利用描述於 5,994,488 及 5,962,548 中之程序予以製造。適合之 PEG 型含羥基官能化矽酮之單體可利用描述 PCT/JP02/02231 中之程序來製造。

其他適合之含矽氧烷單體，包括描述於美國專利案 4,711,943 中之 TRIS 之醯胺類似物、描述於美國專利案 5,070,215 中之乙烯胺基甲酸酯或碳酸酯類似物，而被包含於美國專利案 6,020,445 中之單體為有用的，此等前述專利案以及其他在本說明書中所述之專利案都併入本文作為參考。尤特別地，3-甲基丙烯氧基三(三甲基矽氧基)矽氧烷 (TRIS)，單甲基丙烯氧基丙基終端之聚二甲基矽氧烷，聚二甲基矽氧烷，3-甲基丙烯氧基丙基雙(三甲基矽氧基)甲基矽氧烷，甲基丙烯氧基丙基五甲基二矽氧烷及其之組合物特別可藉本發明之方法予以純化。

適合之含矽氧烷巨體具有介於約 5,000 和約 15,000 道耳頓之間之數目平均分子量。含矽氧烷之巨體包括含有至少一個矽氧烷基團且較佳至少一個二烷基矽氧烷基團，更佳至少一個二甲基矽氧烷基團之材料。含矽氧烷巨體包括其他成分，諸如胺基甲酸乙酯基、烯基或氧化烯基、聚氧烯

基、伸芳基、烷基酯、醯胺基、胺甲酸酯基、全氟烷氧基、異氰酸酯基、其之混合物等。較佳類別之含矽氧烷巨體可藉由一或多個矽氧烷與一或多個丙烯酸或甲基丙烯酸材料之聚合所形成。含矽氧烷巨體可藉由基團轉移聚合(“GTP”)、自由基聚合、縮合反應等予以形成。含矽氧烷巨體可在一或一系列步驟中形成，視所選擇之成分及利用此技術中習知的條件而定。特定之含矽氧烷巨體及彼等製造之方法包括那些揭示於美國專利案 5,760,100 中作為材料 A-D 者(甲基丙烯酸酯官能化之矽酮-氟醚胺基甲酸乙酯及甲基丙烯酸酯官能化之矽氧烷胺基甲酸乙酯)，及那些揭示於美國專利案 6,367,929 中者(羥基官能性甲基丙烯酸酯和矽酮甲基丙烯酸酯之苯乙烯官能化之預聚物)及揭示於美國專利 5,371,147 中者(含矽酮丙烯酸星狀共聚物和巨體)，其之內容併入本文作為參考。較佳之含矽氧烷之丙烯酸星狀共聚物及巨體包含介於約 10 及約 45 重量%，較佳介於約 25 及約 45 重量%之於其中被聚合之親水性單體(基於巨體和共聚物之總重量為準)。

適合之含矽氧烷反應性預聚物包括乙烯胺基甲酸酯官能化之聚二甲基矽氧烷(其進一步被揭示於美國專利案 5,070,215 中)及以胺基甲酸乙酯為底之預聚物，其包含由短鏈二醇和二異氰酸酯之反應所形成之交替“硬質”片段和由相當高分子量聚合物(其為以兩活性氫 α , ω 終端加蓋)所形成之“軟質”片段。適合之含矽氧烷預聚物之特定實例及彼等製造之方法被揭示於美國專利案 5,034,461 中，其之內容併入本文作為參考。

較佳之含矽酮化合物包括式 I 或 II 之單體，尤佳為式 I 之單體，其中 R^1 為氫； R^2, R^3 及 R^4 互相獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及三 C_{1-6} 烷基矽氧基所成之組群中；

R^5 為羥基、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2CHOHCH_2OH$ ，

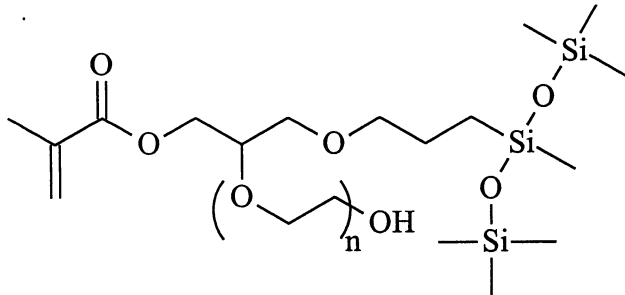
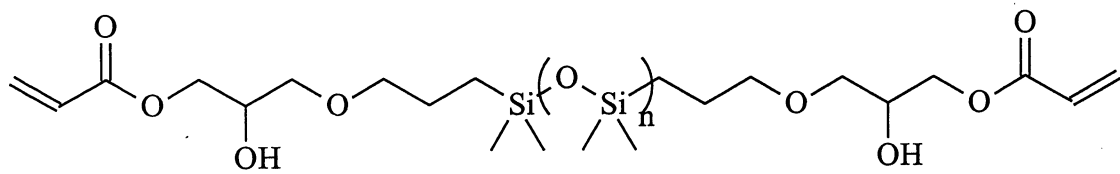
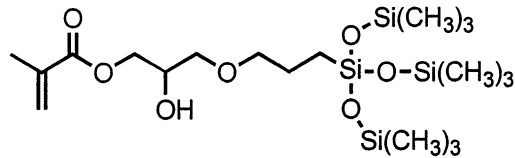
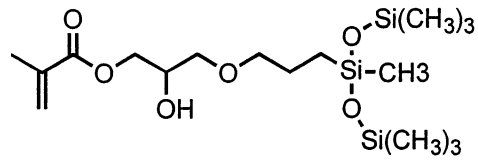
R^6 為二價之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、伸苯基、萘、 C_{1-12} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、醯胺基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之伸苯基、經取代之萘、經取代之 C_{1-12} 環烷基，其中取代基係選自由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群中之一或多個成員；

R^7 包含一自由基反應性基團，選自由丙烯酸酯、苯乙烯基、乙烯基、乙烯醚、衣康酸酯基團、 C_{1-6} 烷基丙烯酸酯基、丙烯醯胺、 C_{1-6} 烷基丙烯醯胺、N-乙烯內醯胺、N-乙烯醯胺、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 烯基苯基、 C_{2-12} 烯基萘基及 C_{2-6} 烯基苯基 C_{1-6} 烷基所成組群中；

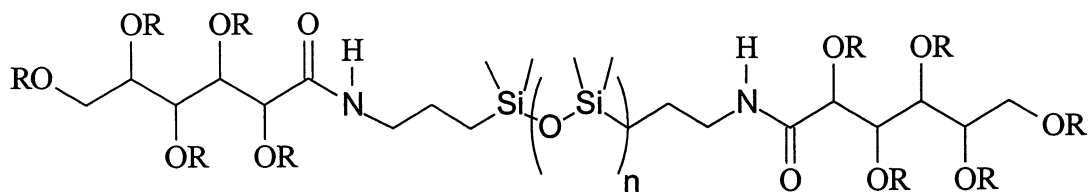
R^8 為選自由二價之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、伸苯基、萘、 C_{1-12} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、醯胺基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之伸苯基、經取代之萘、經取代之 C_{1-12} 環烷基，其中取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基

羰基及甲醯所成之組群中；

然而其他較佳之含矽酮化合物之基團為

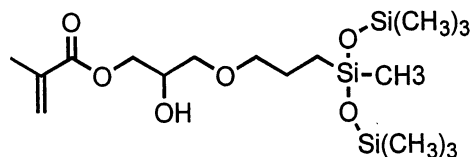


及



其中 $n = 1-50$ 且 R 獨立地選自 H 或一可聚合之不飽和基團，其中至少一個 R 為可聚合基團且至少一個 R 為 H 。

甚佳地，含矽酮化合物包含：



【實施方式】

下列實施例被包括以說明本發明。此等實施例並未限制本發明。彼等僅係用來建議實施本發明之方法。那些精於藉由超臨界流體之純化者及其他專家可找到其他實施本發明之方法。惟該等方法被視為在本發明之範疇內。

實施例 1

製備甲基雙(三甲基甲矽基氧基)甲矽基丙基甘油單甲基丙烯酸酯 (SiMAA2)

將 92 克 (1 莫耳) 乾燥甲基丙烯酸鋰裝入一配設有磁性攪拌器、乾燥管及熱電偶之 5000 毫升三頸圓底燒瓶中。添加甲基丙烯酸 (1023 克, 約 11.91 莫耳且包含 250 ppm 之 MeHQ) 及對-甲氧基酚 (4.65 克, 約 0.037 莫耳) 至系統中, 然後將其攪拌, 同時添加縮水甘油氧基丙基庚基三甲矽氧烷 (2000 克, 約 5.95 莫耳) 至燒瓶中。總 MeHQ 含量以所使用之甲基丙烯酸之重量計為約 1000 ppm。然後將反應混合物加熱至 90°C, 並藉 TLC (細節提供如下) 監控環氧化物之消耗。當反應藉 TLC 顯現完成時, 藉氣相層析分析混合物。當環氧化物含量藉 GC/MS 測定 (所使用之條件、管柱及偵測器詳述於後) 為 <0.05% 時, 終止加熱。反應通常在 90°C 下於 15 小時後完成。

在系統已冷卻至 50°C 時, 將其以 3200 毫升之己烷稀釋, 並以 4 x 3200 毫升之 0.5N 水性 NaOH 萃取, 然後以 2000 毫升 0.5N 水性 NaOH 萃取。接著以 3200 毫升之 2.5% w/v 之水性 NaCl 清洗三次進行基本處理。然後小心地將有機物與任何其他成分分離, 並以 250 克之硫酸鈉乾燥。

TLC 監控

此反應混合物之展開溶劑為 25% 之於己烷中之乙酸乙酯。環氧化物為最不極性之化合物，且具有約 0.7 之 R_f 。所使用之視覺化介質為一種下列之混合物：

1. 10 克—香草醛(vanillin)
2. 10 毫升—濃 H_2SO_4
3. 200 毫升—95% 乙醇
4. 20 滴—乙酸

溶液係藉先溶解香草醛於 100 毫升之乙醇中，接著添加 100 毫升 % 之乙醇、 H_2SO_4 及乙酸之混合物予以製備。

在將 TLC 板於乙酸乙酯 / 己烷混合物中展開之後，將其浸入香草醛溶液中。然後利用熱板或熱槍將彼等於玻璃面上加熱。然後將各板點墨三次，一次以純的環氧化物，一次僅以反應混合物，第三次以起始材料及反應混合物二者。

GC 法

純度藉 GC 之測定如下。將此實施例之產品之 100 微升之樣本分散於 1 毫升之 IPA 中。利用儀器及下列條件分析經分散之樣本，而純度係利用方程式計算：

$$P=100\%*(A_{SiMAA_2}/A_{total})$$

其中： A_{SiMAA_2} =SiMAA₂ 波峰之面積

A_{total} =總波峰面積，扣除溶劑有關之波峰

儀器：GC-FID

載體氣體：氮

載體氣體壓力：70 PSI

總流速：75 毫升／分鐘

注射器墊片吹氣：3-5 毫升／分鐘

氫氣壓力：60 PSI

空氣壓力：30 PSI

偵測器：火燄離子化偵測器@ 280°C

入口溫度：280°C

自動注射器清洗溶劑：異丙醇

管柱：Restek RTX-5 30 公尺 x 0.25 毫米 x 1.0 微米（5% 聯苯，95% 二甲基聚矽氧烷）

注入容量：2 微升（100：1）分流

溫度程序：

 初始溫度：60°C

 上升：10°C／分鐘

 最終溫度：325°C

 最終時間：5 分鐘

 平衡：7 分鐘

實施例 2

將根據實施例 1 所製造之 SiMAA2(44.54 克之淡黃色液體，弱／強烈味道)裝入一萃取容器(180 毫升容器)中，並將超臨界二氧化碳通過容器一段時間。然後使高壓氣流加上經萃取之物質通過一減壓閥，進入一收集器(玻璃 U 形管或過濾燒瓶)中以沉澱可萃取物。周圍氣體逸出燒瓶並通過一供積分總容量之計量器。在期望量之超臨界二氧化碳通過萃取容器之後，將燒瓶移開；壓力程度改變，並重覆程序

兩次，以自相同之初始裝料收集三個部分。產量及物理觀察詳述於下表 2 中。藉由 GC 及 GPC 分析法分析樣本並將結果列於下表 2 中。

表 2

部分	萃取物重量(克)	累積重量(%)	純度(HPLC)	純度(GC)	純度(GPC)	觀察
1	30.92	69.2	87.9	90.5	96.3	水白液體弱 / 些微黃色 & 強烈味道
2	10.21	92.1	89.1	91.7	94.9	極淡黃液體弱 / 強烈味道
3	1.98	96.6		17.6	12.3	黃色、無味液體 黏稠

部分 1 具有似透明水之外觀並帶有些微淡黃色。相較於起始材料之淡黃色，部分 1 有更淡之顏色。部分 1 之產率為約 70%，且 GC 純度相較於起始材料之 87.6% GC 純度為 90.5%。GPC 純度由起始材料之 91.8% 增加至部分 1 之 96.3%。部分 2 亦顯示改良之純度，有更低之環氧化物殘餘物。部分 3 亦藉 GC 及 GPC 分析，其顯示高分子量不純物明顯富含在最終部分 3。此等結果建議 SFE 技術選擇性地萃取 SiMAA2 並自高分子不純物及有色不純物中分離且有合理之良好產率，例如 1 及 2 之組合部分為 92.1%。結果，SiMAA2 之 HPLC 純度由 85.2% 增加至部分 1 之 87.9%，及部分 2 之 89.1%，大為增加係由於移除高分子不純物所致。

實施例 3

將來自實施例 1 之 SiMAA 之乾燥己烷溶液過濾以移除硫酸鈉，然後添加至 800 克之閃爍級矽膠。在室溫下攪拌混合物 3 小時，將其通過一熔融玻璃漏斗予以過濾，以自矽膠分離有機物。將過濾物於一旋轉蒸發器上在 55°C 下濃縮，獲得期望產物。

此時之產物的典型產率為大於理論量之 75%，物質藉 GC 測量為 >87% 純，藉 HPLC 為約 85% 純，有少於 0.1% 之環氧化物存在。

進一步之 SiMAA2 之料漿處理提供約 90% 之 HPLC 純度及約 0.05 之殘餘環氧化物。顯然地，本發明之 SCFE 提供 SiMAA2 純度及特定化合物（諸如環氧化物）之萃取的顯著改良。

實施例 4

藉由超臨界流體萃取法，利用作為超臨界流體之二氧化碳（來自 Thar 科技公司之 SFE 2X5LF），150 克／分鐘之流速、5% 之 SiMAA2 濃度來處理根據實施例 1 所製備之 SiMAA2，條件列於下表 3。設備具有一萃取器及三個依序連接之旋風分離器。自各萃取器及旋風分離器所收集各部分之純度藉由 HPLC、GC 予以分析並分析起始環氧化物及三甲基甲矽化(TMS)之 SiMAA2 之濃度。結果示於下表 3 中。

表 3

區間	P(巴)	T(°C)	HPLC	GC	EPX(GC)	TMS-SiMAA2 (GPC)
萃取器	200	40	76.7	74.2	16.7	2.7
旋風分離器 1	150	40	76.6	74.5	16.9	2.8
旋風分離器 2	100	40	76.4	75.6	16.3	2.7
旋風分離器 3	70	40	76.5	72.2	18.9	2.7

起始材料之純度分別是 HPLC 之 75.5 及 GC 之 73.0。在起始材料中之環氧化物及三甲基甲矽化之 SiMAA2(TMS-SiMAA2)之不純物濃度分別是 17.7 及 2.7%。此等條件不足以提供產物與其之不純物分離。

實施例 5

重覆實施例 4，但各區間之溫度-壓力形態改變如下表 4 所示。自各步驟所移除之各部分之純度藉由 HPLC、GC 予以分析並分析起始環氧化物及 TMS SiMAA2 之濃度，並示於下表 4 中。

區間	P(巴)	T(°C)	HPLC	GC	GPC	EPX (GC)	TMS-SiMAA2 (GC)	甘油 GC	HMW GPC
萃取器	130	60	69.8	85.7	68.0	0.15	0.96	1.82	31.6
旋風分離器 1	100	35	87.6	91.1	92.8	0.13	1.2	0.92	6.8
旋風分離器 2	60	35	88.1	90.8	91.7	0.18	1.2	0.89	7.4
旋風分離器 3	45	35	23.1	88.3	87.8	2.5	1.23	0.89	8.2

起始材料之純度分別是 HPLC 之 84.7 及 GC 之 90.1 及 GPC 之 87。在起始材料中之二醇、TMS-SiMAA2 及高分子量不純物之濃度分別是 1.0、1.2 及 12.2%。

實施例 6

重覆實施例 4，但將約 300 克之閃爍矽膠（60 埃孔洞大小；32-63 微米顆粒大小）置於有孔金屬籃中並放入萃取管柱，且各區間之溫度-壓力形態改變如下表 5 所示。自各步驟所移除之各部分之純度藉由 HPLC、GC 予以分析並分析起始環氧化物及三甲基甲矽化之 SiMAA2、SiMAA2 二醇及高分子量物種之濃度，並示於下表 5 中。起始材料之純度分別是 HPLC 之 84.7 及 GC 之 90.1 及 GPC 之 87。在起始材料中之二醇、三甲基甲矽化之 SiMAA2 及高分子量不純物之濃度分別是 1.0、1.2 及 12.2%。

表 5

區間	P(巴)	T(°C)	HPLC	GC	GPC	EPX (GC)	TMS- SiMAA2 (GC)	HMW GPC
E	155	70	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CS.1	145	70	92.5	92	97.2	0.08	0.29	1.5
CS.2	100	70	93	90.9	98.2	0.09	0.22	1.3
CS.3	50	70	88.6	88.7	97.1	0.25	0.29	1.2

此等條件導致 SiMAA2 有極改良之純度，顯示降低不純物副產物。高分子量物種之移除特別有效率，彼等之濃度為呈級數降低。使用矽膠大為提高 SiMAA2 二醇之移除。

實施例 7

重覆實施例 6，但各區間之溫度-壓力形態改變如下表 6 所示，並使用減量之矽膠（100 克）。自各步驟所移除之各部分之純度藉由 HPLC、GC 予以分析並分析起始環氧化物、TMS SiMAA2、二醇及高分子量物種之濃度，並示於下表 6 中。起始材料之純度分別是 HPLC 之 84.7 及 GC 之 87 及 GPC 之 87。在起始材料中之 SiMAA2 二醇、三甲基甲矽化 SiMAA2 及高分子量不純物之濃度分別是 0.99、1.2 及 12.2。

表 6

區間	P(巴)	T(°C)	HPLC	GC	GPC	EPX (GC)	TMS- SiMAA2 (GC)	甘油 GC	HMW GPC
Ext	160	70	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CS.1	155	70	89.3	91.1	95.5	0.1	1.35	0.53	7.5
CS.2	90	40	87.5	90.8	92.2	0.1	1.4	0.57	7.8
CS.3	45	40	87.8	90.6	94.5	0.11	1.52	0.6	5.5

實施例 8

重覆實施例 6，但各區間之溫度-壓力形態改變如下表 7 所示。自各步驟所移除之各部分之純度藉由 HPLC、GC 予以分析並分析起始環氧化物、TMS-SiMAA2 及高分子量物種之濃度，並示於下表 8 中。起始材料之純度分別是 HPLC 之 84.6 及 GC 之 90.1 及 GPC 之 87。在起始材料中之化合物 3 及高分子量不純物之濃度分別是 1.2 及 12.2。

表 7

區間	P(巴)	T(°C)	HPLC	GC	GPC	EPX (GC)	TMS- SiMAA 2 (GC)	甘油 GC	HMW GPC
Ext	130	60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CS.1	95	40	無	無	無	無	無	無	無
CS.2	80	40	90.2	89.3	95.8	0.12	1.8	0.72	3.7
CS.3	40	40	87.9	88.4	96.9	0.26	2	0.78	2.4

實施例 9

重覆實施例 7，但各區間之溫度-壓力形態改變如下表 8 所示。自各步驟所移除之各部分之純度藉由 HPLC、GC 予以分析並分析起始環氧化物及高分子物種 (HMW) 之濃度，並示於下表 8 中。起始材料之純度分別是 HPLC 之 84.7 及 GC 之 90 及 GPC 之 87。在起始材料中之環氧化物、三甲基甲矽化 SiMAA2、SiMAA2 二醇及高分子量不純物之濃度分別是 0.14、1.2、1.0 及 12.2。

表 8

區間	P(巴)	T(°C)	HPLC	GC	GPC	EPX (GC)	TMS- SiMAA2 (GC)	SiMAA2 二醇 (GC)	HMW GPC
Ext	130	60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
CS.1	100	40	94.6	92.3	95.6	0	1.1	0.45	4
CS.2	92	40	92.6	92.1	96.1	0.1	1.2	0.45	3.4
CS.3	45	40	91.4	91.4	95.6	0.1	1.4	0.51	3.4

實施例 10

重覆實施例 7，但各區間之溫度-壓力形態改變如下表 9 所示。自各步驟所移除之各部分之純度藉由 HPLC、GC 予以分析並分析起始環氧化物、TMS SiMAA2、SiMAA2 二醇及高分子量物種 (HMW) 之濃度，並示於下表 9 中。起始材料之純度分別是 HPLC 之 85 及 GC 之 90 及 GPC 之 87。在起始材料中之環氧化物、TMS SiMAA2、SiMAA2 二醇及高分子量不純物之濃度分別是 0.1、1.2、1.0 及 12.2。

表 9

區間	P(巴)	T(°C)	HPLC	GC	GPC	EPX (GC)	TMS- SiMAA2 (GC)	SiMAA2 二醇 GC	HMW GPC
Ext	130	60	NA	NA	NA		NA	NA	NA
CS.1	92	40	89.2	90.8	94.4	0.1	1.41	0.58	5.2
CS.2	80	40	89.3	91	93.7	0.1	1.36	0.6	5.8
CS.3	45	40	91.1	98.8	97	0.2	1.78	0.61	2.4

SiMAA2 純度之增加係在此等使用超臨界二氧化碳作為萃取基質之條件下所達成。二醇及高分子量成分之濃度亦被降低。於此實施例中，分離條件不足以降低起始環氧化物或 TMS SiMAA2 之濃度。

五、中文發明摘要：

本發明係有關藉超臨界流體萃取純化含矽酮化合物之方法。特別地，本發明係有關一種方法，包含以下步驟，將至少一種含矽酮化合物與具有密度介於約 0.2 及約 0.8 克／毫升之超臨界流體接觸，降低該密度使兩相形成一包含該至少一種含矽酮化合物之第一相及一包含至少一種不純物之第二相，及自該第一相分離該第二相。

六、英文發明摘要：

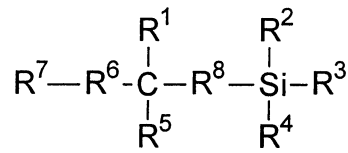
The present invention relates to a process for the purification of silicone containing compound via supercritical fluid extraction. Specifically, the present invention relates to a process comprising the steps of contacting at least one silicone containing compound with a supercritical fluid having a density of between about 0.2 and about 0.8 g/ml, decreasing said density so that two phase are formed a first phase comprising said at least one silicone containing compound and a second phase comprising said at least one silicone impurity and separating said second phase from said first phase.

申請專利範圍：

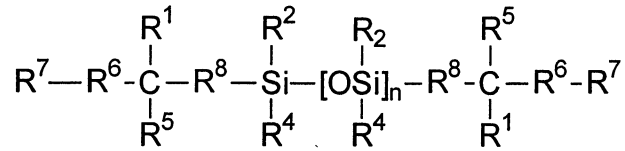
1. 一種方法，包含以下步驟：將至少一種含矽酮化合物與具有密度介於約 0.2 及約 1 克／毫升之間之超臨界流體接觸，降低該密度使兩相形成一包含該至少一種含矽酮化合物之第一相及一包含至少一種不純物之第二相，及自該第一相分離該第二相。
2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該超臨界流體係選自由二氧化碳、乙烷、乙烯、丙烷、丙烯、氯三氟甲烷及其之混合物所成組群中。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該超臨界流體包含二氧化碳。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該超臨界流體具有密度介於約 0.4 及約 0.8 克／毫升之間。
5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該接觸步驟包含至少兩階段，即第一階段及第二階段，其中該超臨界流體之密度低於第一階段之密度。
6. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中在第一階段之超臨界流體之密度為介於約 0.4 和約 0.8 克／毫升之間，且在第二階段之超臨界流體之密度為介於約 0.1 克／毫升和約 0.4 克／毫升之間。
7. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，進一步包含至少一個其他接觸階段。
8. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中接觸步驟包含至少三個階段，且在第一階段之超臨界流體之密度為介於約 0.5 和約 0.7 克／毫升之間，在第二階段之超臨界流

體之密度為介於約 0.3 克／毫升和約 0.5 克／毫升之間，及第三階段之超臨界流體之密度為介於約 0.1 克／毫升和約 0.3 克／毫升之間。

9. 根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中接觸步驟包含至少四個階段，且在第一階段之超臨界流體之密度為介於約 0.5 和約 0.7 克／毫升之間，在第二階段之超臨界流體之密度為介於約 0.3 克／毫升和約 0.5 克／毫升之間，及第三階段之超臨界流體之密度為介於約 0.15 克／毫升和約 0.35 克／毫升之間，及在第四階段之超臨界流體之密度為介於約 0.1 克／毫升和約 0.3 克／毫升之間。
10. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該接觸步驟係在包含壓力由約 1,000 psi 至約 5,000 psi 及溫度大於約 31°C 之條件下進行。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中該接觸步驟係在包含壓力由約 2,000 psi 至約 3,000 psi 及溫度介於約 31 及約 80°C 之條件下進行。
12. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中含矽酮化合物係選自由含矽酮單體、巨體、預聚物及其之混合物所成組群中。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中含矽酮化合物包含至少一種可聚合基團。
14. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中含矽酮單體為至少一種式 I 及 II 之單體



I



II

其中：

n 為介於 3 和 35 之間的整數，

R^1 為氫、 C_{1-6} 烷基；

R^2, R^3 及 R^4 互相獨立地為 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基矽氧基、苯基、萘基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取之苯基或經取代之萘基，

其中烷基取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群中之成員，且

其中芳香族取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群中之成員，

R^5 為羥基、一包含一或多個羥基之烷基；

或 $(\text{CH}_2(\text{CR}^9 \text{R}^{10})_y \text{O})_x - \text{R}^{11}$ ，其中 y 為 1 至 5，較佳 1 至 3， x 為 1 至 100 之整數，較佳 2 至 90 且尤佳 10 至 25； $\text{R}^9 - \text{R}^{11}$

互相獨立地選自 H、具有至多達 10 個碳原子之烷基及至多達 10 個碳原子且經至少一個極性官能基取代之烷基，

R^6 為包含至多達 20 個碳原子之二價基團；

R^7 為可進行自由基及 / 或陽離子性聚合且包含至多 20 個碳原子之單價基團；

R^8 為包含至多 20 個碳原子之二價基團。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之方法，其中 R^1 為氫； R^2 、 R^3 及 R^4 為互相獨立地選自由 C_{1-6} 烷基及三 C_{1-6} 烷基矽氧基所成組群中，

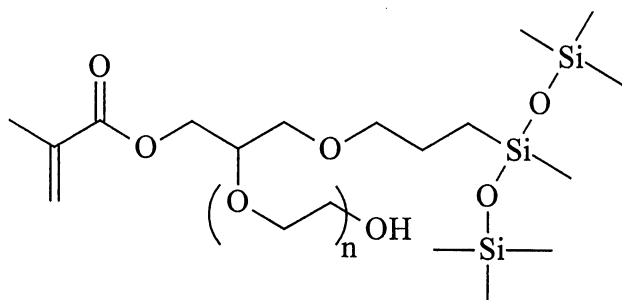
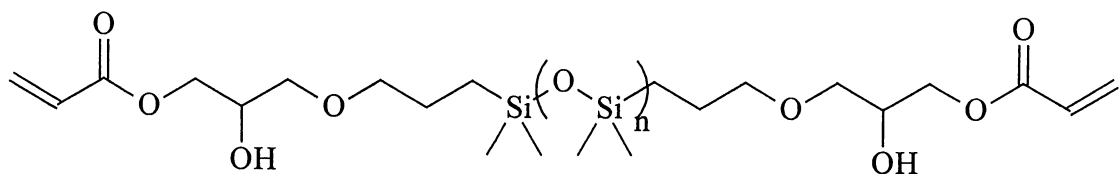
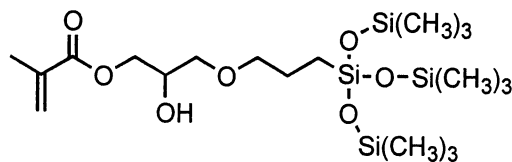
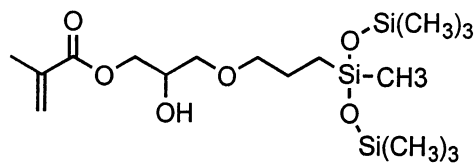
R^5 為羥基、 $-CH_2OH$ 或 $CH_2CHOHCH_2OH$ ，

R^6 為二價之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、伸苯基、萘、 C_{1-12} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、醯胺基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之伸苯基、經取代之萘、經取代之 C_{1-12} 環烷基，其中取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成組群中之成員；

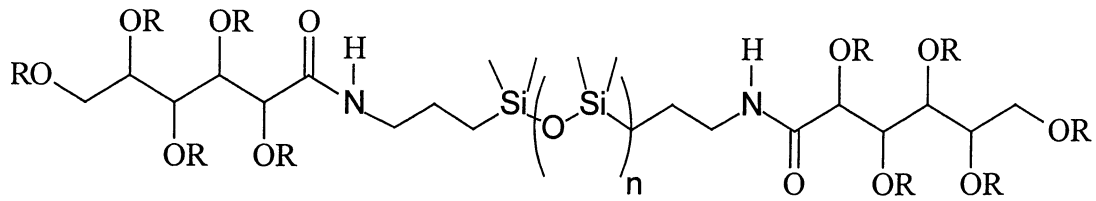
R^7 包含一自由基反應性基團，選自由丙烯酸酯、苯乙烯基、乙烯基、乙烯醚、衣康酸酯基團、 C_{1-6} 烷基丙烯酸酯基、丙烯醯胺、 C_{1-6} 烷基丙烯醯胺、N-乙烯內醯胺、N-乙烯醯胺、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 烯基苯基、 C_{2-12} 烯基萘基及 C_{2-6} 烯基苯基 C_{1-6} 烷基所成組群中；

R^8 為選自由二價之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基氧基、 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、伸苯基、萘、 C_{1-12} 環烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、醯胺基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基、羰基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基、經取代之 C_{1-6} 烷基氧基 C_{1-6} 烷基、經取代之伸苯基、經取代之萘、經取代之 C_{1-12} 環烷基，其中取代基係選自一或多個由 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、醯胺基、鹵素、羰基、羧基、 C_{1-6} 烷基羰基及甲醯所成之組群中。

16. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中含矽酮化合物係選自

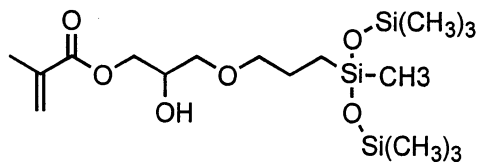


及



其中 $n = 1-50$ 且 R 獨立地包含選自 H 及可聚合之不飽和基團，其中至少一個 R 為可聚合基團且至少一個 R 為 H。

17. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中該含矽酮化合物包含



18. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中該含矽酮化合物係選自由巨體、預聚物及其之混合物所成之組群中。
19. 根據申請專利範圍第 19 項之方法，其中該含矽酮化合物包含至少一種含矽酮丙烯酸星狀共聚物或巨體。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無