



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

89708

(45) Patentti julkaisu
Patent publicerat 10.11.1986

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07C 229/60, 69/734, A 61K 7/42

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	872841
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	26.06.87
(24) Alkuperä - Löpdag	26.06.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.12.87
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.07.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
27.06.86 US 879724 P	02.06.87 US 054085 P

(71) Hakija - Sökande

1. The Procter & Gamble Company, One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Sabatelli, Anthony Daniel, 4382 Randall Drive, Hamilton, Ohio 45011, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Kromoforipitoisia auringonsuojayhdisteitä, niitä sisältäviä auringonsuojakoostumuksia ja menetelmä ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UV-säteilyltä
Kromoforhaltiga solskyddsföreningar, dessa innehållande solskyddskompositioner och förfarande för kosmetiskt skyddande av huden mot UV-strålning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

CH A 350461 (39 b 22/01), GB B 1473483 (A 61K 7/42), US A 3148934 (8-4),
US A 2392361 (260-474)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee uusia kromoforipitoisia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia auringonsuoja-aineina ja jotka pystyvät absorboimaan sekä UVA- että UVB-aallonpituusalueen säteilyä. Näissä yhdisteissä on spesifinen UVA-absorboiva kromofori sitoutuneena kovalenttisiin sidoksiin spesifiseen UVB-absorboivaan kromoforiin. Kromoforiosat ovat sitoutuneet kovalenttisiin sidoksiin yhteen siten, että näiden osien elektronijärjestelmät ovat kytkeytyneet suoraan yhteen muodostaen täten uuden kromoforin. Keksintö koskee edelleen auringonsuoja-yhdistelmiä, jotka sisältävät edellä kuvattuja auringonsuoja-aineita. Lisäksi keksintö koskee menetelmiä ihon suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituuksien säteilyn vaikutuksilta levittämällä iholle tehokas kerros keksinnön mukaista auringonsuoja-yhdistelmää.

Uppfinningen avser nya kromoforhaltiga föreningar, vilka är användbara som solskyddsmedel och har förmågan att absorbera strålning av både UVA- och UVB-våglängd. Dessa föreningar omfattar en specifik typ av UVA-absorberande kromofol, vilken är kovalent bunden vid en specifik typ av UVB-absorberande kromofor. Kromofordelarna är kovalent sammanbundna så, att deras elektronsystem är direkt kopplade för bildande av en ny kromofor. Uppfinningen avser ytterligare solskyddskompositioner, vilka innehåller ovan beskrivna typ av solskyddsmedel. Dessutom avser uppfinningen förfaranden för skyddande av huden hos människor och lägre djur från effekterna av strålning med UVA- och UVB-våglängd genom att på huden anbringas ett effektivt överdrag av en solskyddskomposition enligt uppfinningen.

Kromoforipitoisia auringonsuojayhdisteitä, niitä sisältäviä auringonsuojakoostumuksia ja menetelmä ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UV-säteilyltä

5 Tämä keksintö koskee uusia kromoforipitoisia yhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia auringonsuoja-aineina. Näillä kromoforiyhdisteillä on kyky absorboida voimakkaasti auringonvaloa sekä UVA- että UVB-aallonpituusalueella. Tämä keksintö koskee myös uusia ihonsuojakoostumuksia jotka suojaavat tehokkaasti ihoa auringonvalon sekä UVA- että UVB-aallonpituussäteilyltä. Lopuksi tämä keksintö koskee myös menetelmää ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituussäteilyn vaikutuksilta, kuten päivettymiseltä.

15 Auringonvalon ihoa vahingoittavat vaikutukset ovat hyvin osoitettavissa. Tästä huolimatta ihmisten on pakko olla pitkiä aikoja auringossa työnsä vuoksi. Toiset ovat auringossa pitkiä aikoja vapaa-aikojensa toimien vuoksi ja/tai halusta tulla päivettyneen näköisiksi. Pääasiallinen lyhytaikainen vaara pitkäaikaiseen auringonvalolle altistumisesta on punettuma (se on päivetys). 290 - 320 nanometrin aallonpituinen ultraviolettisäteilyalue, josta kosmeettinen teollisuus käyttää nimitystä "UVB"-aallonpituusalue, on tehokkain punettuman aiheuttava UV-säteilytyyppi. Myöskin 320 - 400 nanometrin aallonpituinen ultraviolettisäteilyalue, josta kosmeettinen teollisuus käyttää nimitystä "UVA"-aallonpituusalue, aiheuttaa punettumaa.

20 Lyhytaikaisen UVA- ja UVB-auringonvalon aiheuttaman punettumavaaran lisäksi esiintyy myös pitkäaikaisia vaurioita, jotka liittyvät tähän UV-säteilylle altistumiseen. Eräs näistä pitkäaikaisista vaurioista on ihon pinnan pahanlaatuiset muutokset. On suoritettu lukuisia epidemiologisia tutkimuksia, ja tulokset osoittavat varteenotettavaa yhteyttä auringonvalolle altistumisen ja ihmisen ihosyövän välillä. Toinen pitkäaikainen ultraviolettisäteilyn

aiheuttama vaurio on ihon ennenaikainen vanhettuminen. Tälle tilalle on tyypillistä ihon rypistymisen ja kellastuminen, yhdessä muiden fysikaalisten muutosten kuten rohtuman, verisuoniluoman (hämähäkki-suonet), aurinkosarveistumien (kasvaimien), mustelmien (ihonalaisten verenvuotovaurioiden), ja elastisuuden häviämisen kanssa. Haitallisia vaikutuksia, jotka liittyvät UVA- ja UVB-aallonpituiselle säteilylle altistumiseen, on käsitelty täydellisemmin julkaisussa DeSimone, "Sunscreen and Suntan Products", Handbook of Nonprescription Drugs, 7th Ed., Chapter 26, sivuilla 499 - 511 (American Pharmaceutical Association, Washington, D.C.; 1982); Grove and Forbes, "A Method for Evaluating the Photoprotective Action of Sunscreen Agents Against UV-A Radiation", International Journal of Cosmetic Science, 4, sivuilla 15 - 24 (1982); ja U.S.patentti 4 387 089, De Polo, julkaistu heinäkuun 7 päivänä 1983; jotka kaikki paljastukset on liitetty tähän viitteiksi. Siten, vaikkakin ultraviolettisäteilyn välittömät vaikutukset voivat olla kauneussyistä ja sosiaalisesti ilahduttavia, pitkäaikaiset vaikutukset ovat kumulatiivisia ja mahdollisesti vakavia.

Auringonsuojakoostumukset jotka sisältävät molekyylien seoksia, jotka absorboivat erilaisten UV-aallonpituuksien kohdalla ja jotka siten suojaavat ihoa, ovat alla tunnettuja. Esimerkiksi US-patentissa 4 264 581, Kerkhof, ym. (julkaistu huhtikuun 28 päivänä 1981), esitetään auringonsuojakoostumus joka sisältää 2-etyyliheksyyliidimeyyli-para-aminobentsoaatin ja 2-hydroksi-4-metoksibentsofenonin seosta; US-patentissa 3 751 563, Richardson (julkaistu elokuun 7 päivänä (1973), esitetään auringonsuojakoostumus joka sisältää 2-etoksietyyli-parametoksikinnaaatin, amyli-para-dimetyyliaminobentsoaatin, homomentyyllisalisylaatin ja 2-hydroksi-4-metoksibentsofenonin seosta; ja US-patentissa 3 636 077, Stauffer (julkaistu tammi-kuun 18. päivänä 1972), kuvataan auringonsuojakoostumuk-

sia, jotka sisältävät 5-bentsoyyli4-hydroksi-2-metoksi-bentseenisulfonihapon ja 4-aminobentsoehappojen suoloja tai estereitä.

Edellä mainituista kehittelyistä huolimatta esiin-
5 tyy jatkuvaa tarvetta aikaansaada uusia yhdisteitä ja koo-
stumuksia, jotka suojaavat tehokkaasti ihoa ultraviolet-
tisäteilyltä sekä UVA- että UVB-säteilyalueiden osalta.
Tämän mukaisesti tämän keksinnön kohteena on aikaansaada
uusia kromoforipitoisia yhdisteitä jotka ovat tehokkaita
10 auringonsuoja-aineita sekä UVA- että UVB-säteilyä vastaan,
samoin kuin auringonsuojakoostumuksia, jotka sisältävät
näitä kromoforipitoisia yhdisteitä. Tämän keksinnön lisä-
kohteena on menetelmä ihmisten tai alempien eläinten ihon
suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituuksille altistumisen
15 vaikutuksilta käyttämällä tämän keksinnön mukaisia aurin-
gonsuojayhdisteitä ja -koostumuksia.

Tämän keksinnön lisäkohteena on aikaansaada sellai-
sia uusia kromoforipitoisia yhdisteitä, joilla on laajat
ja voimakkaat absorptiospektrit sekä UVA- että UVB-sätei-
20 lyalueella. Tämän keksinnön lisäkohteena on aikaansaada
auringonsuojayhdisteitä ja -koostumuksia, jotka eivät ab-
sorboidu helposti ihoon; joilla on aikaisempaa parempi
aurinkosuojausvaikutus ja vähäisempi taipumus aiheuttaa al-
lergiaa, ärsytystä, tai käytöstä aiheutuvia toksisuuson-
25 gelmia, ja jotka ovat hiertoa kestäviä. Lisäkohteena on
lisäksi aikaansaada auringonsuojayhdisteitä ja -koostumuk-
sia, jotka antavat pysyvän ja tasaisen suojan sekä UVA-
että UVB-säteilyä vastaan; jotka ovat kosmeettisesti hy-
väksyttäviä; ja jotka ovat helposti formuloitavissa aurin-
30 gonsuoja-yhdistelmiksi.

Nämä ja muut kohteet ilmenevät helposti seuraavasta
yksityiskohtaisesta selityksestä.

Tämä keksintö koskee uusia kromoforipitoisia aurin-
gonsuojayhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia auringon-
35 suoja-aineina, jotka yhdisteet absorboivat tehokkaasti

ultraviolettisäteilyä sekä UVA- että UVB-aallonpituusalueella. Näitä uusia yhdisteitä muodostetaan sitomalla kovalenssisidoksin valittu UVA:ta absorboiva kromoforiosat ja valittu UVB:tä absorboiva kromoforiosat yhteen samaan molekyyliin. Nämä kromoforiosat on kytketty siten, että kromoforiosien elektronisysteemit ovat kytkeytyneet suoraan tämän kovalenttisisidoksen kautta muodostaen näin uuden kromofori-pitoisen yhdisteen.

Tämä keksintö koskee edelleen auringonsuojakoostumuksia. Nämä koostumukset sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttävää auringonsuoja-aineen kantajaa ja kromoforipitoisia yhdistettä, jolle on yleisesti tyypillistä, että siinä on sekä UVA-absorboiva kromoforiosat että UVB-absorboiva kromoforiosat. Jälleen kromoforiosat ovat sitoutuneet kovalenttisisidoksin, siten, että näiden osien elektronisysteemit ovat kytkeytyneet suoraan kovalenssisidoksen avulla.

Lopuksi tämä keksintö koskee myös menetelmiä ihmisten tai alempien eläimien ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituuksien säteilyn vaikutuksilta, kuten punettumalta. Sellaisiin menetelmiin sisältyy tämän keksinnön yhteydessä käyttökelpoisen tehoavan auringonsuojayhdistekerroksen levittäminen paikallisesti ihmisen tai alemman eläimen iholle.

Tämän keksinnön mukaiset uudet kromoforipitoisia yhdisteet on saatu kahdesta kromoforiosasta, joilla on erilainen ultraviolettisäteilyn absorptiospektri. Erityisesti toinen kromoforiosista absorboi pääasiallisesti UVB-säteilyalueella, ja toinen absorboi voimakkaasti UVA-säteilyalueella. Edelleen näissä molekyyliissä kromoforiosat ovat sitoutuneet molekyyliin kovalenttisisidoksin, jotka mahdollistavat kromoforiosien elektronisysteemien kytkeytymisen suoraan sidoksen avulla toisiinsa, niin että ne muodostavat uuden kromoforin.

Täsmällisemmin sanoen toiselle kromoforiosista on

tyypillistä, että se tehoaa absorboimalla voimakkaasti säteilyä UVA-alueella, kun se on erillisenä itsenäisessä molekyylissä. Toiselle kromoforiosalle on tyypillistä, että se tehoaa absorboimalla voimakkaasti UVB-alueella kun se on erillisenä itsenäisessä molekyylissä. Nämä kaksi kromoforiosaa ovat sitoutuneet kovalenttisisidoksin siten, että niiden elektronisysteemit ovat kytkeytyneet suoraan muodostaen täten uusia tämän keksinnön mukaisia kromoforipitoisia yhdisteitä.

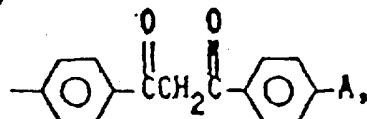
Tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayhdisteitä ovat yhdisteet, joilla on yleinen kaava



jossa

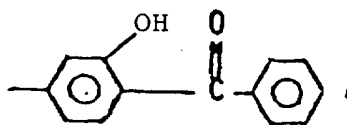
(a) X on UVA-absorboiva osa, joka on

(i)



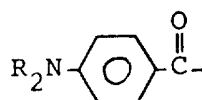
tai

(ii)

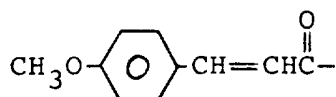


(b) Z on UVB-absorboiva osa, joka on

(1)



tai



5

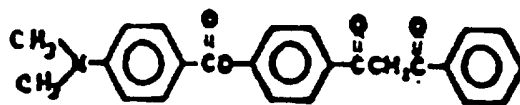
jolloin A on H tai $-\text{OCH}_3$; ja R on haarautumaton tai haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 20 hiiliatomia. Tässä kaavassa X-ryhmä on UVA-absorboiva kromofori, joka on substituoitu, karbonyyli-pitoinen, aromaattisen renkaan sisältävä osa. Tässä UVA-absorboivassa osassa eristettynä itsenäisenä kromoforina on ainakin yksi absorptiomaksimi (osoitettu tässä merkillä λ_{maks} , ja selostettu täydellisemmin seuraavassa) aaltopituusalueella noin 320 - noin 400 nm. Tämän absorptiomaksimin molaarinen absorptioarvo (osoitettu tässä merkillä " ", ja laskettu seuraavassa selostetulla tavalla on ainakin noin 9 000, edullisesti ainakin noin 20 000 ja edullisimmin ainakin noin 30 000.

Edellä esitetyssä kaavassa Z-ryhmä on UVB-absorboiva kromofori, joka on substituoitu, karbonyylipitoinen, aromaattisen renkaan sisältävä osa. Tässä UVB-absorboivassa osassa eristettynä itsenäisenä kromoforina, molaarinen absorptioarvo on ainakin noin 4 000, edullisesti ainakin noin 15 000 ja edullisimmin ainakin noin 25 000, ainakin yhdellä aallonpituudella, joka on alueella noin 290 - noin 320 nm. Kun Z-ryhmä on ainoana kromoforina molekyylissä, sillä on ainakin yksi absorptiomaksimi λ_{maks} alueella noin 290 - noin 320. Tämän absorptiomaksimin molaarinen absorptioarvo ϵ on edullisesti ainakin noin 4 000, edullisemmin ainakin noin 15 000, ja edullisimmin ainakin noin 25 000. Ollessaan ainoana kromoforina molekyylissä, Z-ryhmällä ei sitä paitsi ole maksimia, jonka ϵ on suurempi kuin noin 9 000 minkään noin 320 nm ylittävällä aallonpituudella.

Näiden X- ja Z-kromoforiosien elektronisysteemit ovat kytkeytyneet toisiinsa siten, että elektronit ovat yhteiset.

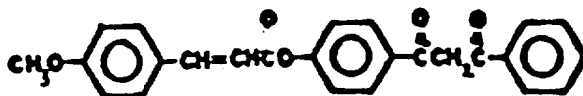
Tämän keksinnön mukaiset auringonsuojayhdisteet absorboivat valoa näkyvällä aallonpituusalueella (so. noin 4000 nm:n yläpuolella) ensisijaisesti vain heikosti tai ei lainkaan. Yhdisteet ovat sen vuoksi joko vain lievästi värillisiä (esim. vaaleankeltaisia tai kermanvärisiä) tai ovat pääasiallisesti valkeita. Tämä on kosmeettisista syistä toivottavaa. Täten auringonsuoja-aineiden ei ole suurempi kuin noin 500 millään yli noin 400 nm:n aallonpituudella, ja edullisimmin on pääasiallisesti nolla jokaisella yli noin 400 nm:n aallonpituudella.

Spesififisiä tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayhdisteitä ovat esimerkiksi:



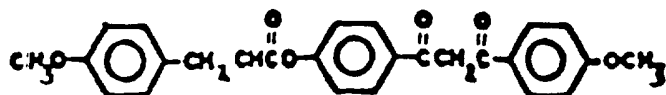
20

4-N,N-dimetyyliaminobentsoehappoesteri-4-hydroksidibentsoyyylimetaanin kanssa ("yhdiste 1");



25

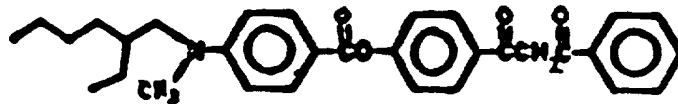
4-metoksikanelihappoesteri 4-hydroksidibentsoyyylimetaanin kanssa ("yhdiste 2");



35

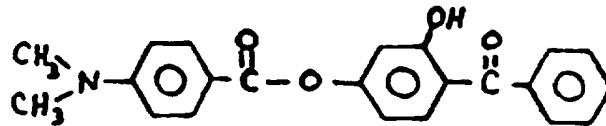
4-metoksikanelihappoesteri 4-hydroksi-4'-metoksidibentsoyylimetaanin kanssa ("yhdiste 3");

5



10

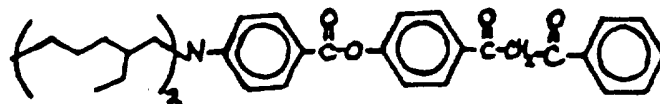
4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappoesteri 4-hydroksidibentsoyylimetaanin kanssa ("yhdiste 4"); ja



15

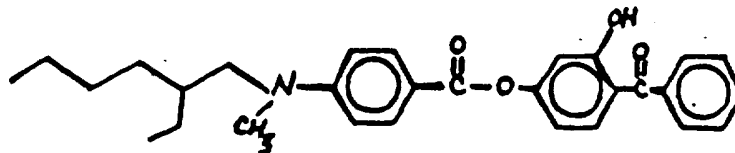
4-N,N-dimetyyliaminobentsoehappoesteri 2,4-dihydroksibentsefenonin kanssa ("yhdiste 5");

20



25

N,N-di(2-etyyliheksyyli)-4-aminobentsoehappoesteri 4-hydroksidibentsoehappoesteri 4-hydroksidibentsoyylimetaanin kanssa ("yhdiste 6"); ja



30

4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappoesteri 2,4-dihydroksidibentsofenonin kanssa ("yhdiste 7").

35

Tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayhdisteitä voidaan valmistaa kaupan olevista, kromofori-pitoisista molekyyleistä. Tyypillisesti auringonsuojayhdisteiden syn-

teesi saadaan aikaan esteröinti- tai amidointireaktioin. Synteesimenetelmiä, jotka ovat yleisesti sovellettavissa tämän keksinnön mukaisten auringonsuojayhdisteiden syntetisointiin, ovat esittäneet esimerkiksi US-patentissa

5 4 002 733, julkaistu tammikuun 11. päivänä 1977, Degen ym.; ja US-patentissa 4 115 547, julkaistu syyskuun 19. päivänä 1978, Degen ym. Tyypillisiä menetelmiä tämän keksinnön mukaisten auringonsuojayhdisteiden syntetisoimiseksi on esitetty seuraavissa esimerkeissä.

10 Termi "itsenäinen kromofori", tässä käytettynä, tarkoittaa kromoforiosaa (so. joko X- tai Z-ryhmää) sen ollessa sitoutuneena ryhmään $-O-R^2$ (jossa R^2 merkitsee lyhytketjuista alkyyliryhmää, esim. metyyliä tai etyyliä; ensisijaisesti metyyliä) eikä kroforiosaa, joka on sitoutuneena happiatomiin yhdisteessä $X-O-Z$. Esimerkiksi itenäisiä edellä esitetyn yhdisteen 5 kromoforeja ovat 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehapon ja 2-hydroksi-4-metoksibentsofenonin etyyliesteri. Niin ikään esimerkkinä edellä esitetyn yhdisteen 4 itsenäisistä kromoforeista ovat 4-N,N-(2-

15 etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehapon ja 4-metoksi-dibentsoyylimetaanin metyyliesteri.

Termi "molaarinen absorptiokyky tässä käytettynä on kvantitatiivinen mitta-arvo molekyylin kyvystä absorboida ultraviolettivaloa tietyllä aallonpituudella. Molaarinen absorptiokyky ilmoitetaan tietyn valon aallonpituuden kohdalta molaarisena absorptio-kertoimena (esitetty tässä

25 merkillä " ϵ ", joka on ilmaistu yksikköinä litra/mooli cm), joka on laskettu yhtälöstä:

30

$$\epsilon = \frac{A}{lc}$$

jossa "l" on matkan pituus (senttimetreinä) absorboivassa aineessa, jonka läpi valo kulkee; "c" on kromoforimolekyylin konsentraatio (mooleina litraa kohden); ja "A" on ab-

35

sorbanssi. Absorbanssi lasketaan havaitusta erosta valon tietyn aallonpituuden intensiteetistä ennen sen kulkemista kromoforimolekyyliä sisältävän aineen läpi ja läpikulun jälkeen. Täten absorbanssi lasketaan yhtälöstä:

5

$$A = \log_{10} \frac{I_0}{I}$$

10

jossa " I_0 " on tietyllä aallonpituudella tulevan säteilyn intensiteetti sen tullessa absorboivaan aineeseen ja " I " saman tietyn aallonpituuden säteilyn intensiteetti, kun se on kulkenut absorboivan aineen läpi.

15

Molaarisen absorptiokyvyn laskeminen valon tietyllä aallonpituudella on alalla hyvin tiedossa, ja sitä on käsitelty yksityiskohtaisemmin julkaisussa Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, 2nd Ed., Vol. 1, s. 399-408 (Grasselli and Ritchey, Editors; CRC Press, Inc., Cleveland, Ohio, 1975). Laitteistot, jotka ovat käyttökelpoisia intensiteettimittausten suorittamiseksi molaarisen absorptiokyvyn laskemiseksi, ovat myöskin alalla hyvin tunnettuja (esim. Varion DMS-100 ja Beckman DU-7). Molaarisia absorptiokykyarvoja tyypillisille tämän keksinnön yhdisteille on esitetty seuraavissa esimerkeissä.

20

25

30

35

Termi "absorptiomaksimi" tässä käytettynä tarkoittaa säteilyn aallonpituutta, jonka kohdalla kromoforipitoisella molekyylillä on surin molaarinen absorptiokyky verrattuna aallonpituuksiin, jotka ovat välittömästi absorptiomaksimi-aallonpituuden ylä- tai alapuolella. Täten tyypillisessä UV-säteilyabsorptiospektrissä absorptiomaksimi on helposti todettavissa piikkinä spektrikäyrässä joka on kehitetty UV-absorptiota mittaavalla laitteella. Absorptiomaksimi (esitetty tässä merkillä λ_{maks}) tyypillis-

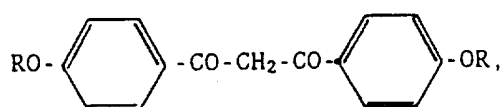
ille tämän keksinnön mukaisille auringonsuojayhdisteille on esitetty seuraavissa esimerkeissä.

Tämän keksinnön yhteydessä käyttökelpoisilla auringonsuojayhdisteillä on useita toivottavia ominaisuuksia verrattuna yksinkertaiseen UVA-absorboivan molekyylin ja UVB-absorboivan molekyylin seokseen. Erityisen hyödyllisiä ovat tämän keksinnön mukaisten uusien kromoforien suuret arvot ja laajat absorptiospektrit. Tämä mahdollistaa pienempien tämän keksinnön mukaisten auringonsuojayhdisteiden määrien käytön molekyylin seokseen verrattuna saman määräisen auringonsuojakyvyn saavuttamiseksi. Lisäksi tämä antaa paremman auringonsuojasuojan koko UVA- ja UVB-säteilyalueella.

Tämän keksinnön lisäetuna on varmuus saada aikaan sekä UVA- että UVB-suojaa samaan ihon kohtaan. Molekyylin seokselta voi puuttua tämä yhdenmukaisuus johtuen epäyhtenäisestä jakautumisesta ihon pintaan ja/tai toisen molekyylityypin selektiivisistä tunkeutumisista ihon läpi verrattuna toisen molekyylityypin tunkeutumiseen. Tähän liittyvä etu on se, että tämän keksinnön mukaisilla auringonsuojayhdisteillä saadaan aikaan jatkuva vastaavassa suhteessa oleva UVA- ja UVB-suojavaikutus. Kromoforimolekyylin seoksella ei voi säilyä jatkuva vastaavassa suhteessa oleva UVA- ja UVB-suojavaikutus koska toinen kromofori voi helpommin hävitä iholta (esim. hiertymällä poistuvan määrän tai tunkeutumisen ihoon ollessa suurempi) kuin toinen kromofori. Muu etu on se, että tämän keksinnön mukaiset auringonsuojayhdisteet absorboituvat hitaammin ihoon kuin itsenäisten kromoforien seokset. Tämä antaa pitemmän suojauksen keston iholle, ja ärsyttää vähemmän ihoa seurauksena absorptiosta ihoon. Tämän keksinnön auringonsuojayhdisteiden ja itsenäisten kromoforien seosten, kyky absorboida UV-säteilyä voidaan mitata in vitro-menetelmin, jotka ovat alalla yleisesti tunnettuja, kuten menetelmin, joita ovat esittäneet Sayre ym. "A Comparison of in vivo

and in vitro Testing of Sunscreening Formulas", Phototech. Photobiol., 29, 559-(1979). Eräät tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä voivat olla myös vastustuskykyisempiä veden irroittavalle vaikutukselle hikoilun tai uinnin yhteydessä.

GB-patentissa 1 473 483 kuvataan koostumuksia, jotka sisältävät UVA-absorboivia yhdisteitä, joilla on kaava



jossa R on C₁₋₃-alkyyli-ryhmä, erityisesti metyyli (dianisoyylimetaani), sekä auringonsuojakoostumuksia, jotka sisältävät erillisiä UVA- ja UVB-absorboivia yhdisteitä, jolloin yhdistelmällä on voimistuneet UVB-absorptio-ominaisuudet. Siinä ei kuitenkaan ole mainittu UVA-absorboivan osan että UVB-absorboivan osan sisällyttämistä samaan molekyyliin. Julkaisun perusteella ei voida päätellä, että tällaisella molekyylillä, jossa on kaksi valittua yhteenliittynyttä kromoforiosaa, olisi valolta suojaava vaikutus laajalla alueella. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on paljon pienempi absorptioopeus ihon läpi kuin vain yhden absorboivan osan sisältävillä yhdisteillä, kuten ko. julkaisusta tunnetuilla yhdisteillä, ja niiden on havaittu olevan merkittävästi kestävämpiä poishankautumista ja huuhtoutumista vastaan.

Tämän keksinnön mukaisia auringonsuojayhdisteitä on tyypillisesti noin 0,1 % - noin 99,9 paino-% tämän keksinnön mukaisissa auringonsuojakoostumuksissa edullisesti noin 1 % noin 20 %, ja edullisimmin noin 5 % - noin 15 %.

Edellä kuvatun auringonsuojayhdisteen lisäksi tämän keksinnön mukaiset auringonsuojakoostumukset sisältävät pääasiallisesti farmaseuttisesti hyväksyttävää auringonsuojayhdisteen kantajaa. Termi "farmaseuttisesti hyväksyt-

tävä auringonsuojayhdisteen kantaja" tässä käytettynä tarkoittaa yhtä tai useampaa oleellisesti ärsyttämätöntä seostuvaa täyteainelaimenninta, jotka soveltuvat levitettäväksi paikallisesti ihmisen tai alemman eläimen iholle.

5 Termi "seostuva" tässä käytettynä tarkoittaa, että kantajan aineosien on oltava sekoitettavissa auringonsuojayhdisteen kanssa ja toistensa kanssa siten, että ei esiinny mitään vuorovaikutusta, joka oleellisesti heikentäisi koostumuksen tehokkuutta käytettäessä sitä ihon suojaamiseen

10 UVA- ja UVB-aallonpitoisuuksien säteilyn vaikutuksilta. Farmaseuttisesti hyväksyttävien auringonsuojayhdisteiden kantajien on tietenkin oltava riittävän puhtaita ja riittävän toksittomia, jotta ne soveltuisivat annettavaksi paikallisesti ihmiselle tai alemmalle eläimelle.

15 Tämän keksinnön mukaiset auringonsuojakoostumukset sisältävät farmaseuttisesti hyväksyttäviä auringonsuojayhdisteen kantajia, jotka on valittu haluttuun seosmuotoon sopiviksi. Esimerkiksi tämän keksinnön auringonsuojakoostumukset voidaan valmistaa orgaanisen liuottimen liuoksi-

20 en, vesiemulsioiden, geelien tai aerosolin seosmuotoon. Ensisijaisia ovat tämän keksinnön auringonsuojakoostumukset jotka on seostettu vesiemulsioiden muotoon. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä auringonsuojayhdisteen kantajia, jotka ovat käyttökelpoisia tämän keksinnön mukaisissa koostumuksissa, ovat esimerkiksi vesi, öljyt, rasvat, vahat,

25 synteettiset polymeerit, emulgaattorit, pinta-aktiiviset aineet, hajusteet, väriaineet, säilytysaineet, keinotekoiset rusketusaineet (esim. dihydroksiasetoni) ja tavalliset auringonsuojayhdisteet (esim. oktyyli-N,N-dimetyyli-para-

30 aminobentsoaatti; 2-hydroksi-4-metoksibentsofenoni).

Tämän keksinnön mukaisissa auringonsuojakoostumuksissa tyypillinen pääkomponentti on vesi. Yleensä vettä on noin 50 % - noin 99 paino-% koostumuksesta edullisesti noin 70 % - noin 96 %, ja edullisimmin noin 75 % noin 85

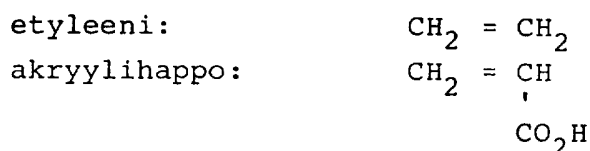
35 %.

Tämän keksinnön mukaiset auringonsuojakoostumukset sisältävät edullisesti emulgaattoreita, joiden määrä on edullisesti noin 1,5 % - noin 10-paino-% koostumuksesta ja edullisimmin noin 2 % - noin 5 %. Edullisesti emulgaattorit ovat anionisia tai ionittomia, vaikkakin muunkin tyyppisiä voidaan käyttää.

Sopivia emulgaattoreita on kuvattu esimerkiksi US-patentissa 3 755 560, julkaistu elokuun 28. päivänä 1973, Dickert ym.; US-patentissa 4 421 769, julkaistu joulukuun 20. päivänä 1983, Dixon ym.; ja julkaisussa McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, 1983.

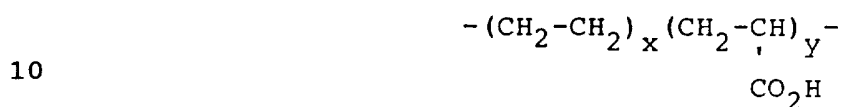
Tämän keksinnön mukaisissa auringonsuojakoostumuksissa käyttökelpoisia emulgaattorityyppejä ovat etoksiloidut rasvahapot, etoksiloidut esterit, etoksiloidut eetterit, etoksiloidut alkoholit, fosfatoidut esterit, polyoksietyleenirasvaeetterifosfaatit, rasvahappoamidit, asyyllilaktylaatit, saippuat ja niiden seokset. Myöskin rasvaalkoholeja kuten setyyli- ja stearyylialkoholia ja setearyylialkoholia pidetään sopivina emulgaattoreina tämän keksinnön tarkoituksiin. Esimerkkejä sellaisista emulgaattoreista ovat polyoksietyleni-(8)-stearaatti, myristyylietoksi-(3)-myristaatti, polyoksietyleni-(100)-monostearaatti, lauriinihappodietanoliamidit, steariinihappo-monoetanoliamidit, hydratat kasvisglyseridit, natriumstearoyyli-2-laktylaatti ja kalsiumstearoyyli-2-laktylaatti. Saippuatkin ovat hyväksyttäviä emulgaattoreita. Saippuoita voidaan muodostaa in situ koostumuksia valmistettaessa ja ne ovat edullisesti pitkäketjuisten rasvahappojen alkali-metalli- tai trietanoliamiinisuoloja. Sellaisia saippuoita ovat natriumstearaatti, trietanoliamiini-stearaatti ja niiden kaltaiset lanoliinirasvahappojen suolat.

Niin ikään edullinen käytettäväksi tämän keksinnön mukaisissa koostumuksissa on etyleenin ja akryylihapon sekapolymeeri. Näitä monomeereja:



5

on polymeerimuodossa seuraavasti:



10

jossa suhde x:y on noin 1:24 - noin 1:9. Keskimääräinen
 molekyylipaino on noin 3 500 - noin 4 500, edullisesti
 noin 4 000 - noin 4 300.

15

Tämän keksinnön mukaiset koostumukset voivat edellä
 mainittujen komponenttien lisäksi sisältää hyvin erilaisia
 muita öljyliukoisia aineita ja/tai vesiliukoisia aineita.

20

Öljyliukoisia aineita ovat haihtumattomat silikoni-
 nesteet kuten polydimetyylisiloksaanit, joiden viskositee-
 ttialue on välillä noin 10 - noin 100 000 sentistokea 25
 °C:ssa. Näitä siloksaaneja on saatavissa Dow Corning Cor-
 poration'ilta Dow Corning 200-sarjana.

25

Muita öljyliukoisia aineita ovat rasvahappoalkoho-
 lit kuten setyylialkoholi ja stearyylialkoholi; esterit
 kuten setearyylipalmitaatti, lauryylimyristaatti ja iso-
 propyyliipalmitaatti; öljyt kuten castor oil, jojoba oil,
 puuvillasiemenöljy, maapähkinäöljy ja seesamiöljy; vahat
 kuten vaseliini, seresiinivaha, karnaubavaha, mehiläisva-
 ha, ja castor-vaha; lanoliini, sen johdannaiset ja ko-
 monentit kuten asetyloitu lanoliini, lanoliinialkoholit ja
 lanoliinirasvahapot. Sterolit kuten kolesteroli ja fytos-
 teroli ovat myöskin tällöin käyttökelpoisia.

30

Näitä mahdollisesti öljyfaasisia aineita voi olla
 yksittäin enintään noin 20 paino-% koko auringonsuojakoo-

35

stumuksesta, edullisesti enintään noin 10 %.

Lisäksi tämän keksinnön mukaisissa koostumuksissa voi olla vesiliukoisia aineita. Niitä ovat kostuttavat aineet kuten glyseroli, sorbitoli, propyleeniglykoli, al-

5 koksiloitu glukosi ja heksaanitrioli; tyrosiini; sakeutusaineet kuten karboksivinyyli-polymeerit (Carbopols^R -toimittaja B.F. Goodrich Company; sellaisia polymeerejä selostetaan yksityiskohtaisesti US-patentissa 2 798 053, julkaistu heinäkuun 2. päivänä 1957, Brown; etyyllisellu-

10 loosa, polyvinyylialkoholi, karboksimeetyyliselluloosa, kasvishartsit ja savimaat kuten Veegum^R (magnesiumalumiinumsilikaatti, R.T. Vanderbilt, Inc.); proteiinit ja polypeptidit; säilytysaineet kuten hydroksibentsoehapon metyyli-, etyyli-, propyyli- ja butyyliesterit (Parabens - Mal-

15 linckrodt Chemical Corp.), EDTA, metyyli-isotiatsolinoni ja imidatsolidinyyli-ureat (Germall 115 Sutton Laboratories); ja alkaliset aineet, kuten natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi, neutraloimaan haluttaessa osa rasvapoista tai sakeutusaineista, joita voi olla läsnä.

20 Vesifaasi-aineksia voi olla yksittäin enintään noin 20 paino-% koko auringonsuojakoostumuksesta edullisesti enintään noin 10 %. Nämä koostumukset voivat sisältää myös aineita, jotka soveltuvat esteettisiin tarkoituksiin kuten hajusteita ja/tai väriaineita. Näiden auringonsuojakoostu-

25 musten pH on edullisesti alueella noin 4,5 - noin 9.

Tämän keksinnön mukaisessa vesiemulsioauringonsuojakoostumuksessa vesifaasiin dispergoituneen öljyfaasi-aineen (auringonsuoja-aineen, polymeerin, hajusteiden, jne.) keskimääräinen hiukkaskoko voi olla noin 5 - noin 10

30 mikronia yli noin 75 %:n osasista ollessa pienempiä kuin noin 12 mikronia.

Farmaseuttisesti hyväksyttävien auringonsuojayhdisteen kokonaismäärä on tyypillisesti noin 0,1 % - noin 99,9 paino-% tämän keksinnön mukaisesta auringonsuojakoostumuksesta, edullisesti noin 80 % - noin 99 % ja edullisimmin

35

noin 85 % - noin 95 %.

Tämän keksinnön mukaisissa koostumuksissa voidaan valmistaa käyttämällä jäljempänä olevissa esimerkeissä selostettua menetelmää.

5 Tämä keksintö koskee edelleen menetelmää ihmisten ja alempien eläimien ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituuksien säteilyn vaikutuksilta. Sellaiseen menetelmään sisältyy tämän keksinnön mukaisen auringonsuojayhdisteen tai edullisesti, tämän keksinnön mu-
10 kaisen auringonsuojakoostumuksen levittäminen paikallisesti tehokkaan kalvona ihmisen tai alemman eläimen iholle. Termi "tehokas kalvo" tässä käytettynä tarkoittaa auringonsuojayhdistekalvoa, joka riittää pääasiallisesti vähentämään UVA- ja UVB-aallonpituuden valomäärää, joka saavuttaa ihon pinnan. Tyypillisesti tehokkaassa iholle olevassa
15 kalvossa on tämän keksinnön mukaista auringonsuojayhdistettä noin 0,5 - noin 5 mg ihon cm²:ä kohden.

Seuraavat esimerkit selvittävät ja kuvaavat edelleen tämän keksinnön piiriin sisältyviä edullisia toteutusmuotoja. Monet niiden muunnelmat ovat mahdollisia poikkeamatta keksinnön piiristä.

Esimerkki 1

Yhdisteen 4 synteesi

(a) 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehapon synteesi:

1000 ml:n 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen pulloon joka on varustettu lakisekoittimella, tiputussuppilolla, ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 4-N-metyyliaminobentsoehappo (25,0 g, 0,156 moolia, Aldrich Chemical Co, Milwaukee, WI, 130 ml tolueenia, jääetikkahappoa (40,0 g), ja sinkkipölyä (42,5 g, 0,65 g-atomia). Tämä seos lämmitetään
30 kiehuvaan sekoittaen, jolloin aloitetaan lisäämään tiputamalla 2-etyyliheksanolia (84,6 g, 0,66 moolia). Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta kiehutetaan 16 tuntia. TLC-analyysi (silikageeli, heksaani/asetoni-seos 50:50) osoit-
35

taa, että kaikki happo ei ole reagoanut. Lisätään vielä 7,0 g sinkkipölyä ja 2 ml jääetikkahappoa. Edelleen 2 tunnin kiehuttamisen jälkeen TLC-analyysi osoittaa lähdössä käytetyn hapon kuluneen loppuun. Kuuma liuos suodatetaan
5 Celite[®]-suodatinkakun läpi, joka on keskikokoisella sintratulla lasisuppilolla, ja pestään 100 ml:lla kuumaa toluenia. Suodos kaadetaan erotussuppiloon, jossa on 200 ml vettä ja 500 ml kloroformia. Seoksen pH säädetään arvoon noin 1 väkevällä kloorivetyhapolla. Perusteellisen ravis-
10 telun jälkeen kloroformikerros lasketaan pois ja vesikerros uutetaan kloroformilla (3 x 150 ml). Yhdistetyt kloroformiuutteet pestään 150 ml:lla suolaliuosta ja kuivataan magnesiumsulfaatilla. Suodattamisen ja liuottimien poistamisen jälkeen pyörivässä haihduttimessa (0,1 torria, 100
15 °C:n vesihaude, saadaan 40,4 g vaaleanruskeata vahamaista kiinteätä ainetta. Tämä aine kiteytetään uudelleen 120 ml:sta 90-%:tista etanolia, jolloin saadaan 30,2 g kuohke-
ta valkeata kiinteätä ainetta, sp. 55,5 - 57,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle C₁₆H₂₅O₂N:

20 C, 72,96; H, 9,57; O, 12,15, N, 5,32;
saatu: C 73,11; H, 9,62; O, 12,28, N 5,23

Vaihtoehtoisesti, N-(2-etyyliheksyyli)-N-metyyli-4-aminobentsoehappoa voidaan valmistaa seuraavalla menetelmällä. Etyyli-4-aminobentsoaattia liuotetaan etikkahap-
25 po/etanoli-seokseen 1:1 2-etyyliheksanaalin kanssa. Sitten lisätään 10 % Pd:a sisältävää hiiltä (2 kg bentsoaattia/75 g katalyyttiä). Tämä seosta käsitellään vetyatmosfäärissä huoneen lämpötilassa tunnin ajan. Reaktion määritellään
silloin TLC:n avulla tapahtuneen täydellisesti. Lisätään
30 ylimäärin 40 %:sta formaldehydin vesiliuosta ja reaktio-
seosta käsitellään jälleen vety-atmosfäärissä 30 - 35
°C:ssa tunnin ajan. TLC-määrityksen perusteella reaktio on
tapahtunut täydellisesti. Reaktioseos suodatetaan sitten
Celite'n läpi ja liuottimet poistetaan. Saatu aine jaetaan
35 veteenjametyleenikloridiin liukeneviin osiin. Metyleeni-

5 kloridi-kerros pestään sitten kyllästetyllä natriumvety-
karbonaatilla. Saatu metyleenikloridikerros kuivataan sit-
ten magnesiumsulfaatilla ja haihtuvat aineet poistetaan
suodattamisen jälkeen, jolloin saadaan haluttua tuotetta
5 etyyliesterinä. Tämä aine pannaan 12 osaan etanoli/vesi-
seosta (65:35), etyyliesterin painoa kohden. Lisätään kak-
si mooliekvivalenttia natriumhydroksidia ja seosta kiehu-
tetaan kaksi tuntia. TLC:n perusteella reaktio on silloin
päättynyt. Suurin osa etanolista poistetaan ja lisätään
10 vettä ja sen jälkeen kloorivetyhappoa. Silloin muodostunut
haluttu karboksyylihappo saostuu. Prosessi kokonaisuudes-
saan on lähes kvantitatiivinen. Kiteyttämällä tuote uudel-
leen saadaan 2 kg happoa 4,5 litraa kohden etanolia. Aineen
saannoksi todetaan noin 70 %.

15 (b) 4-hydroksidibentsoyylimetaanin synteesi

1000 ml:n 3-kaulaiseen, pyöreäpohjaiseen pulloon,
joka on varustettu lakisekoittajalla, tiputussuppilolla ja
paluujäähdyttäjällä, pannaan natriumhydridin 80-%:tista
öljydispersiota (12,0 g, 0,40 moolia), joka pestään kah-
20 desti heksaanilla. Seuraavaksi lisätään 200 ml vastatis-
lattua glymeä ja liete lämmitetään kiehuvaan sekoittaen.
Lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 4-hydroksiasetofeno-
nia (13,62 g, 0,10-moolia) liuotettuna 100 ml:aan glymeä.
Reaktioseoksen annetaan kiehua lisäyksen jälkeen 45 minuut-
25 tia. Sitten lisätään tiputtamalla liuos, jossa on metyy-
libentsoaattia (13,62 g, 0,10 moolia) liuotettuna 100 ml:-
aan glymeä. Reaktioseoksen annetaan kiehua 16 tuntia, min-
kä ajan jälkeen pääosa glymeä tislataan pois vesisuihkuva-
kuumissa. Jäännös erä jäähdytetään jäähauteessa ja lisä-
30 tään 300 ml eetteriä ja sen jälkeen lisätään varovaisesti
200 ml vettä. Seos kaadetaan erotussuppiloon, ravistellaan
perusteellisesti ja vesikerros poistetaan. Eetterikerros
pestään kylmällä vedellä (2 x 200 ml), sen jälkeen 100
ml:lla kylmää 1-%:sta NaOH:n vesiliuosta. Yhdistetyt ve-
35 sikerrokset kaadetaan varovaisesti seokseen, jossa on 400

g jäitä sekä 90 ml väkevää HCl. Saostuva kellertävänvihreä kiinteä aine kerätään talteen suodattamalla imussa ja pestään pienellä määrällä kylmää vettä. Tämä aine kiteytetään uudelleen 95-%:sesta etanolista, jolloin saadaan 13,1 g keltaista kiinteätä ainetta, sp. 153 - 156 °C. Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{15}H_{12}O_3$:

C 74,99; H, 5,03; O, 19,98

saatu: C, 74,72; H, 5,02; O, 19,80.

(c) Yhdisteen 4 synteesi:

50 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu magneettisekoittamalla, pannaan 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehappoa (1,22 g 4,62 mmoolia), 4-hydroksidibentsoyylimetaania (1,11 g, 4,62 mmoolia) ja 10 ml DMF:a. Kullanväriseen liuokseen lisätään 0,2 ml polyfosfaattiesteriä ja vielä 10 ml DMF. Reaktioseosta lämmitetään 85 °C:ssa 40 tuntia. Tummanpunainen reaktioseos kaadetaan 25 ml:aan kylmää vettä, jolloin saadaan keltaista sakkaa, joka kerätään talteen suodattamalla imussa ja pestään pienellä määrällä vettä. Tämä aine kiteytetään uudelleen etanolista, jolloin saadaan 1,45 g vaaleankeltaista kiinteätä ainetta, sp. 90-91,5 °C. Analyysi, laskettu yhdisteelle $C_{31}H_{35}O_4N$:

C, 76,68, H, 7,26; O, 13,18; N 2,88;

saatu: C, 76,13; H, 7,50; O, 13,59; N 2,84.

Yhdisteen 4 UV-spektrissä (isopropanoli-liuoksessa) on $\lambda_{maks.} = 338 \text{ nm}$ ($\epsilon = 51,350$).

Esimerkki 2

Yhdisteen 5 synteesi:

Analogisella menetelmällä, jota on selostettu tässä edellä esimerkissä 1, yhdistettä 5 syntetisoidaan 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehaposta ja 2,4-dihydroksibentsofenonista (molempia saatavana tuottajalta Aldrich Chemical Company; Milwaukee, WI). Yhdisteen 5 UV-spektrissä on $\lambda_{maks.} = 321,5$ ($\epsilon = 42,490$).

Esimerkki 3Yhdisteen 1 synteesi

Analogisella menetelmällä, jota on selostettu tässä edellä esimerkissä 1, yhdistettä 1 syntetisoidaan 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehaposta (Aldrich Chemical Company; Milwaukee, WI) ja 4-hydroksidibentsoyylimetaanista (jota on valmistettu kuten esimerkissä 1b on selostettu); sp. 195 - 197 °C. Yhdisteen 1 UV-spektrissä (isopropanoliliuos on $\lambda_{\text{maks.}}$ = 336 (ϵ = 44,920).

Esimerkki 4Yhdisteen 2 synteesi:

(a) 4-metoksisinnamoyylikloridin synteesi: 1000 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu magneettisekoittajalla, paluujäähdyttäjällä, tiputussuppilolla ja argonin sisäänjohtoputkella, pannaan 30,0 g (0,17 moolia) 4-metoksikanelihappoa ja 500 ml bentseeniä. Seuraavaksi lisätään tiputtamalla 40,5 ml (66,1 g, 0,56 moolia) tionyylikloridia. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta lämmitetään kiehua viisi tuntia. Lämmittäminen keskeytetään ja seosta sekoitetaan yön ajan. Bentseeni poistetaan pyörivässä haihduttimessa, jolloin saadaan 33,6 g (0,17 moolia, 100 %) beigeväristä kiinteätä ainetta. Protoni NMR- ja IR-arvot ovat yhdenmukaiset suunnitellun rakenteen kanssa. Tätä ainetta käytetään enempää puhdistamatta.

(b) Yhdisteen 2 synteesi

50 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu magneettisekoittajalla ja paluujäähdyttäjällä, pannaan 4-metoksisinnamoyylikloridia (1,0 g, 5,0 mmoolia) ja 25 ml vastatislattua THF. Tätä seosta jäähdytetään sitten jääsuolahauteessa. Sen jälkeen reaktioastiaan lisätään tiputtamalla liuos, jossa on 4-hydroksidibentsoyylimetaania (1,0 g, 4,0 mmoolia; jota on valmistettu esimerkissä 1b selostetulla tavalla) liuotettuna seokseen, jossa on 3 ml kuivaa pyridiiniä ja 5 ml THF. Reaktioseosta lämmitetään sitten kiehua tunnin ajan, minkä ajan jälkeen reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan seokseen, jossa on 20 g

jäitä ja 3 ml väkevää kloorivetyhappoa. Saostuva hienojakoinen valkea kiinteä aine kootaan talteen suodattamalla imua käyttäen; sp. = 149 - 151 °C. Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{25}H_{20}O_5$:

5 C, 74,99; H, 5,03; O, 19,98;

saatu: C, 74,77; H, 5,03; O, 20,12

Yhdisteen 2 UV-spektrissä (isopropanoli-liuos) on $\lambda_{maks.} = 338$ ($\epsilon = 47,200$).

Esimerkki 5

10 Yhdisteen 3 synteesi

(a) 4-hydroksi-4'-metoksidibentsoyylimetaanin synteesi

Tätä yhdistettä valmistetaan analogisella menetelmällä, jota on käytetty 4-hydroksidibentsoyylimetaanin valmistamiseen, mutta käyttämällä metyyli-4-metoksibentsoaattia esimerkissä 1b käytetyn metyylibentsoaatin asemesta; sp. = 180 - 182 °C.

15 Analyysi laskettu yhdisteelle $C_{16}H_{14}O_4$:

C, 71,10; H, 5,22; O, 23,68;

20 saatu: C, 71,15; H, 5,54; O, 23,47

(b) Yhdisteen 3 synteesi:

Pääasiallisesti samalla menetelmällä jota on selostettu tässä edellä esimerkissä 4, yhdistettä 3 syntetisoidaan 4-metoksisinnamoyylikloridista (jota on valmistettu esimerkissä 4a selostetulla tavalla) ja hydroksi-4'-metoksidibentsoyylimetaanista. Raaka aine kiteytetään uudelleen asetonista, jolloin saadaan vaaleankeltaista kiinteätä ainetta; sp. = 147,5 - 149 °C. Yhdisteen 3 UV-spektrissä (isopropanoli-liuos) on $\lambda_{maks.} = 351$ ($\epsilon = 45\,000$).

30 Esimerkki 6

Yhdisteen 6 synteesi:

100 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu magneettisekoittajalla, paluujäähdyttäjällä ja joka on typen suojaamana, pannaan N,N-di-(2-etyyliheksyyli)-4-aminobentsoehappoa (5,0 g, 0,018 moolia, F.W. 361). Tähän 35 lisätään 4-hydroksidi-bentsoyylimetaania (3,32 g 0,0138

moolia, F.W. 240), sen jälkeen 30 ml polyfosfaatti-reaktiossua (valmistettu kiehuttamalla seosta, jossa on, esimerkiksi, 161 g (1,14 moolia) fosforipentoksidia, 151 ml kuivaa eetteriä ja 322 ml kloroformia, 16 tuntia). Tätä liuosta sekoitetaan magneettisekoittajalla ja lämmitetään öljyhauteessa 16 tuntia 80 °C:ssa.

Tämän reaktioseoksen annetaan sitten jäähtyä ja lisätään 100 ml kuivaa dietyylieetteriä. Muodostuneet kaksi faasia erotetaan. Eetterikerros pestään 50 ml:lla kylästettyä natriumvetykarbonaattia ja kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen tämä seos suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin pyörivässä haihduttimessa, jolloin saadaan 5,64 g oranssinväristä öljyä. Teoreettinen otsikon yhdisteen saanto 8,04 g). TLC (heksaani/asetoni-seos 70/30 osoittaa sen olevan enimmäkseen tuotetta r.f. 0,75.

Tämä aine puhdistetaan edelleen HPLC:n avulla, jolloin saadaan ainetta, joka on TLC:n ja H-NMR-perusteella puhdasta: C-13 NMR, IR ja massaspektrit ovat yhdenmukaiset tämän rakenteen ja puhtauden kanssa.

20

H-NMR; DCCl_3/TMS : 0,6-2,0(m), 3,3(d), 6,5-6,8(m), 7,1-7,6(m), 7,8-8,2(m). C-13 NMR; DCCl_3/TMS : 185,26, 164,88, 154,92, 152,21, 135,45, 132,40, 132,05, 128,66, 127,10, 122,21, 114,26, 93,01, 56,21, 36,86, 30,58, 28,68, 23,90, 23,15, 14,06, 10,71, IR-suolalevyt: 2957m, 2912m, 2863m, 1715m, 1600s, 1520w, 1460w, 1271m, 1210m, 1180s, 1163s, 1060m, 1050m, 1015s, 1007s, 735s, 650m.

30

Massaspektri-emäioni = 583.

Yhdisteen 6 UV-spektrin ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ -liuos) on $\lambda_{\text{maks.}}$ = 342,1 nm (ϵ = 31 000).

Esimerkki 7Yhdisteen 7 synteesi

Seuraavat reagenssit pannaan 50 ml:n pulloon, joka on varustettu magneettisekoittajalla ja kuivausputkella.

- 5 N-(2-etyyliheksyyli)-N-metyyli-4-aminobentsoaatti ja 5,0 ml polyfosfaattiesteriä (valmistettu kiehattamalla 204 g fosforipentoksidia, 200 ml kuivaa dietyylieetteriä ja 425 ml kloroformi 16 tuntia, minkä seurauksena muodostuu homogeenista liuosta). Tätä seosta lämmitetään sitten 4 tuntia
- 10 80 °C:ssa. Homogeenisen reaktioliuoksen annetaan sitten jäähtyä ja TLC (metyleenikloridi/metanoli-seos 99/1 sili-kageelillä G) osoittaa lähtöaineista kadonneen ja todettavissa on kaksi uutta täplää, suurempien r.f.-arvojen kohdalla. Tämä reaktioliuos kaadetaan 50 ml:aan metyleenikloridia ja pestään 25 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattia ja 10 ml:lla vettä. Saatu metyleenikloridi-kerros kuivataan sen jälkeen magnesiumsulfaatilla. Seos suodatetaan ja haihtuvat osat poistetaan haihduttamalla pyörivässä haihduttimessa, jolloin saadaan 1,2 g öljyä. Öljy
- 15 pudistetaan sitten HPLC:n avulla, jolloin saadaan kahta isomeeria. Massaspektri- ja NMR-arvot varmentavat näiden yhdisteiden rakenteen.
- 20

Yhdisteen 7 UV-spektrissä on λ maks. 331,1 nm (ϵ = 26 480).

Seuraavat auringonsuojakoostumukset ovat tyypillisiä tämän keksinnön mukaisia koostumuksia

[illegible]

¹toimittaja Allied Chemical Company, AC 540A, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 4271 ja jossa on 5 % etyleeniä.

²Polydimetyylisiloksaani, toimittaja Dow Corning, DC-200

5 ³Karboksivinyyli-polymeerejä, toimittaja B.F. Goodrich

⁴Säilytysaineita, toimittaja Sutton Laboratories.

Edellä mainittuja koostumuksia voidaan valmistaa lisäämällä seuraavia ainesosia esitetyllä tavalla:

	<u>Osa</u>	<u>Aine</u>
10	I	Vesi
		Carbopol 934
		Carbopol 941
		Methyl Paraben
15		Propyl Paraben
		Glyseriini
	II	Auringonsuoja-aineet
		Setyylialkoholi
		Glyserolistearaatti
20		Steareth-100
		Steariinihappo
		Dimethicone
		Vaseliini
		Etyleeni/akrylaatti-sekapolymeri
25	III	Tetranatrium EDTA
		Kaliumhydroksidi
		Titaanidioksidi
	IV	Tyrosiini
		Imidatsolidinyyli-urea
30		Hajuste

Koostumus valmistetaan sekoittamalla vesifaasin (osa I) aineet 71 - 99 °C:ssa "scale-mounted"-sekoitustankissa, johon on kiinnitetty suuntauslevyt ja sekoitin. Öljyfaasi (osa II) sekoitetaan 71 - 110 °C:ssa erillisessä tankissa, johon on kiinnitetty sekoitin. Molempia osia I

ja II sekoitetaan kunnes faasit on saatu homogeenisiksi. Vesifaasia (Osa I) pumpataan sitten öljyfaasiin (Osa II) määrä, joka vastaa 60 - 110 % öljyfaasista (Osa II). Tätä öljy/vesi-esiseosta pidetään noin 71 - 99 °C:n lämpötilassa ja sekoitetaan kunnes on saatu aikaan homogeeninen seos. Öljy/vesi-esiseos pumpataan sitten jällellä olevaan vesifaasiin (Osa I) ja pidetään noin 71 - 99 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään Osan III aineosat sekoittamalla jatkuvasti ja pitämällä lämpötila 71 - 99 °C:ssa. Sitten seos johdetaan suljetun astian läpi, joka on varustettu ultraäänisondilla virtausnopeuden ollessa 0,5 - 6,5 kg/min. Ultraäänitaajuus voi olla välillä 15 - 40 kHz. Koostumusta jatkokäsitellään johtamalla se lämmönvaihtimen ja/ tai vaippajäähdyttäjän läpi 71 - 99 °C:n lämpötilassa. Sitten lisätään osan IV aineosat jatkamalla sekoittamista kunnes on saatu aikaan homogeeninen seos.

Koostumus pumpataan sitten lämmönvaihtimen läpi sen jäähdyttämiseksi 21 - 32 °C:seen. Odotettaessa vakiotilaisen työvaiheen saavuttamista koostumus voidaan kiertättää takaisin sekoitustankkiin. Koostumus pakataan sitten lasipulloihin.

Esimerkin 11 auringonsuojakoostumusta hierotaan henkilön iholle, joka on suojattava UVA- ja UVB-aallonpituiselta säteilyltä. Ohut kerros auringonsuoja-yhdistelmää levitetään iholle, joka joutuu alttiiksi säteilylle. Tätä auringonsuojakoostumusta on helppo levittää iholle, eikä auringonsuojayhdiste absorboidu helposti ihoon tai hierry helposti pois siitä. Lisäksi se antaa vakaan ja tasaisen suojan sekä UVA- että UVB-säteilyä vastaan.

Esimerkki 15

Tämän keksinnön auringonsuojayhdisteiden tunkeutuminen ihoon:

Ihoon tunkeutumiskoe suoritetaan ihmisen vatsanahalla (Shriner's Burns Institute), joka on kiinnitetty hiotusta lasista olevalle diffuusiokennolle. Altistettu

ihon pinta-ala on $0,785 \text{ cm}^2$. Auringonsuojayhdisteet levitetään liuokseen (100 mikrolitraa) väliaineessa (joko etanolia tai dimetyyli-isosorbidia). Vastaanottoaltaassa on 4,5 ml väliainetta. Vastaanottoallasta sekoitetaan ja pidetään 37 °C:ssa. Tunkeutuminen määritetään toteamalla vastaanottoaltaan UV-absorbanssi. Kokeet tehdään kolminkertaisina. Tämän keksinnön auringonsuojayhdisteiden tunkeutuminen verrattuna yleisesti käytettyjen auringonsuoja-aineiden tunkeutumiseen

10	Auringonsuoja-aine	24 tunnissa läpi tunkeutuneen aineen kokonaismäärä ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
15	2-etyyliheksyyli-4-N,N-dimetyyliaminobentsoaatti (väliaine etanoli	70
	2-hydroksi-4-metoksibentsofenoniväliaine dimetyyli-isosorbidi)	21
20	Yhdiste 4 (väliaine etanoli	ei tunkeumaa

Tämän keksinnön yhteydessä käyttökelpoisten auringonsuojayhdisteiden vähäisen ihoon tunkeutumismäärän ansiosta iholle saadaan tasainen suojakerros sekä UVA- että UVB-säteilyä vastaan. Tämä suojaa UVA- ja UVB-säteilyä vastaan ei vaihtelee aikaa myöten kuten voisi tapahtua käytettäessä seosta, joka sisältää molekyylejä, jotka absorboituvat ja/tai hiertyvät pois erilaisin nopeuksin. Myöskään UVA-suojauksen suhde UVB-suojaukseen ei vaihtelee aikaa myöten tämän keksinnön auringonsuojayhdisteiden yhteydessä. Lisäksi tämän keksinnön auringonsuojayhdisteiden suojavaikutus kestää kauemmin koska sitä kuluu vähemmän absorboitumalla ihon läpi. Lopuksi tämän keksinnön auringonsuojayhdisteiden toksisuus mahdollisuus (tyypillisesti ihon ärtymisen muodossa) on vähäisempi johtuen tästä pienestä ihoon tunkeutumisen määrästä.

Patenttivaatimukset

1. Kromoforipitoinen auringonsuojayhdiste, jolla on yleinen kaava

5

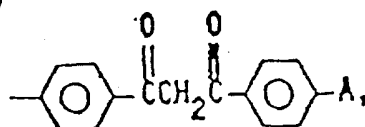


jossa

(a) X on UVA-absorboiva osa, joka on

10

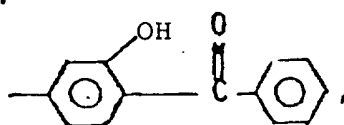
(i)



tai

15

(ii)

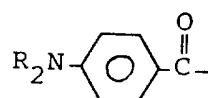


20

(b) Z on UVB-absorboiva osa, joka on

25

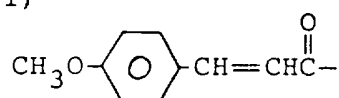
(1)



tai

30

(11)



35

jolloin A on H tai $-OCH_3$; ja R on haarautumaton tai haarautunut alkyyli, jossa on 1 - 20 hiiliatomia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen auringonsuojayhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehapon 4-hydroksidibentsoyylimetaaniesteri; 5 4-metoksikanelihappo 4-hydroksidibentsoyylimetaaniesteri; 4-metoksikanelihapon 4-hydroksi-4'-metoksibentsoyylimetaaniesteri; 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehapon 4-hydroksidibentsoyylimetaaniesteri; 4-N,N-dimetyyliaminobentsoehapon 2,4-dihydroksibentsofenoniesteri; N,N-di-(2- 10 etyyliheksyyli)-4-aminobentsoehapon 4-hydroksidibentsoyylimetaaniesteri; tai 4-N,N-(2-etyyliheksyyli)metyyliaminobentsoehapon 2,4-dihydroksibentsofenoniesteri.

3. Auringonsuojakoostumus, t u n n e t t u siitä, 15 että se sisältää:

(a) patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaista yhdistettä; ja

(b) farmaseuttisesti hyväksyttävää auringonsuojaineen kantajaa.

4. Menetelmä ihmisten tai alempien eläinten ihon kosmeettiseksi suojaamiseksi UVA- ja UVB-aallonpituus- 20 alueen säteilyvaikutuksilta, t u n n e t t u siitä, että levitetään paikallisesti ihmisen tai alemman eläimen iholle tehokas kerros patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukaista 25 auringonsuojayhdistettä.

Patentkrav

1. Kromoforhaltig solskyddsförening med den allmänna formeln

5

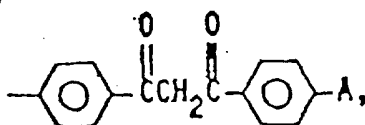


vari

a) X är en UVA-absorberande del som är

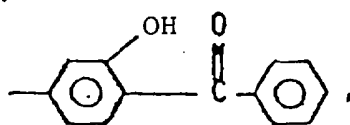
10

(i)



15

(ii)

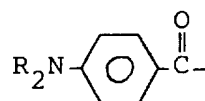


20

b) Z är en UVB-absorberande del som är

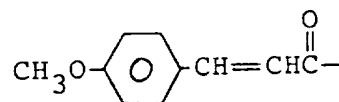
25

(1)



30

(11)



35

varvid A är H eller -OCH₃; och R är en oförgrenad eller förgrenad alkyl med 1 - 20 kolatomer.

2. Solskyddsförening enligt patentkravet 1,

5 k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 4-hydroxidibensoylmetanester av 4-N,N-dimetylaminobensoesyra; 4-hydroxidibensoylmetanester av 4-metoxikanelisyra; 4-hydroxi-4'-metoxibensoylmetanester av 4-metoxikanelisyra; 4-hydroxidibensoylmetanester av 4-N,N-(2-etylhexyl)metylaminobensoesyra; 2,4-dihydroxibensofenonester av 4-N,N-dimetylaminobensoesyra; 4-hydroxidibensoylmetanester av N,N-di-(2-etylhexyl)-4-aminobensoesyra; eller 2,4-dihydroxibensofenonester av 4-N,N-(2-etylhexyl)metylaminobensoesyra.

10 3. Solskyddskomposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller:

15 a) en solskyddsförening enligt patentkravet 1 eller 2; och

b) en farmaceutiskt godtagbar bärare för ett solskyddsmedel.

20 4. Förfarande för kosmetiskt skyddande av huden på människan eller lägre djur för effekterna av strålning i UVA- och UVB-våglängdsområde, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett effektivt skikt av en solskyddsförening enligt patentkravet 1 eller 2 anbringas på huden på människan eller ett lägre djur.