



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0412524-0 B1**



**(22) Data do Depósito: 02/06/2004**

**(45) Data de Concessão: 08/10/2019**

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO PROTETORA SOLAR CONTENDO ÉSTER DE FENILETILA COMO AGENTE DE SOLUBILIZAÇÃO PARA COMPOSTOS ORGÂNICOS ATIVOS

**(51) Int.Cl.:** A61K 8/37; A61Q 17/04; A61Q 19/08; C07C 67/03.

**(52) CPC:** A61K 8/37; A61Q 17/04; A61Q 19/08; C07C 67/03.

**(30) Prioridade Unionista:** 11/07/2003 US 10/617.497.

**(73) Titular(es):** ISP INVESTMENTS INC..

**(72) Inventor(es):** STEVEN H. BERTZ; SAMUEL T. D'ARCANGELIS; ILYA MAKAROVSKY; MARK REREK.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2004017500 de 02/06/2004

**(87) Publicação PCT:** WO 2005/009341 de 03/02/2005

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 11/01/2006

**(57) Resumo:** "COMPOSIÇÕES QUE CONTÊM ÉSTERES DE FENETIL ARILA COMO AGENTES DE SOLUBILIZAÇÃO PARA COMPOSTOS ORGÂNICOS ATIVOS". um composto orgânico ativo ou funcional é solubilizado em um éster de feniletila, por exemplo, um éster aril carboxílico de álcool feniletílico, como um solvente, co-solvente ou aditivo, para formar uma composição daquele. Compostos orgânicos ativos ou funcionais representativos incluem produtos de higiene pessoal, por exemplo, protetores solares que contêm compostos de absorção de UVA/UVB, tais como avobenzona e benzofenona-3. Tais composições apresentam também melhores propriedades de desempenho de comprimento de onda e razão de absorvência UVA/UVB.

**COMPOSIÇÃO PROTETORA SOLAR CONTENDO ÉSTER DE FENILETILA  
COMO AGENTE DE SOLUBILIZAÇÃO PARA COMPOSTOS ORGÂNICOS**

**ATIVOS**

**FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

**1. Campo da Invenção**

[001] Esta invenção refere-se a composições que contêm um composto orgânico ativo ou funcional que necessita de solubilização e, mais especificamente, a tais composições que são efetivamente solubilizadas pela adição de um éster de aril feniletila como solvente, co-solvente ou aditivo.

**2. Descrição do Estado da Técnica**

[002] Muitos produtos comerciais, por exemplo, de higiene pessoal, por exemplo, composições protetoras solares, farmacêuticas, agrícolas e industriais, contêm materiais ativos ou funcionais que necessitam de solubilização na forma de uma solução, emulsão ou dispersão, em forma aquosa ou não-aquosa. Por exemplo, uma formulação protetora solar que contém compostos aromáticos tais como avobenzona (Escalol<sup>®</sup> 517) e/ou benzofenona-3 (Escalol<sup>®</sup> 567) como ingredientes ativos de absorção UVA/UVB, necessita de um agente de solubilização para mantê-lo em uma emulsão, isto é, para impedir cristalização. São conhecidos diversos solubilizadores, por exemplo, etilbenzoato ou um alquil benzoato de C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>; contudo, o primeiro composto é um forte irritante e o último é apenas um solvente fraco para avobenzona.

[003] Sínteses anteriores de benzoato de 2-feniletila utilizaram solventes tóxicos e/ou caros ou reagentes estequiométricos tóxicos. Por exemplo, álcool 2-fenil-etílico e ácido benzóico foram condensados em solvente de

acetonitrilo com o auxílio de um reagente estequiométrico de cloreto de N,N,N',N'-tetrametilcloro-formamidínio, preparado no local a partir de N,N,N',N'-tetrametiluréia, cloreto de oxalila e piridina (Fujisawa e outros, *Chem. Lett.* 1982, 1891-1894). (Cloreto de oxalila é um líquido tóxico e gera monóxido de carbono, um gás tóxico.) De modo similar, foram condensados em solvente de tetra-hidrofurano com o auxílio de um reagente estequiométrico de 3-metilbenzotiazol-2-selona/dietil azodicarboxilato/N,N-dimetilanilina (Mitsunobu e outros, *Chem. Lett.* 1984, 855-858) e também foram condensados com o auxílio de um reagente estequiométrico de trifenilfosfina/S-benzil-S-fenil-N-p-tosilsulfilimina (Aida e outros, *Chem. Lett.* 1975, 29-32). (Os subprodutos de selênio e fósforo criam um problema de lixo tóxico.) Também foram condensados em tolueno com ácido toluenossulfônico catalítico, preparado no local a partir de tolueno e ácido sulfúrico (Zardecki e outros, *Patente Polonesa*, PL 55230, emitida em 15/05/1968). Benzoato de 2-feniletíl foi também preparado a partir de álcool 2-feniletílico e anidrido benzóico em solvente de diclorometano com sais de vanádio como catalisadores (Chen, *Patente U.S.* 6.541.659, emitida em 01/04/2003) ou com catalisador de bismuto tris(trifluorometanossulfonato) (Orita e outros, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, vol. 39, 2877-2879). Foi também preparado a partir de álcool 2-feniletílico e anidrido benzóico em solvente de N,N-dimetilformamida com 1,1,3,3-tetrametilguanidina equimolar (Kim e outros, *Bull. Korean Chem. Soc.* 1984, vol. 5, 205-206).

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[004] Conseqüentemente, é um objetivo desta invenção propiciar uma composição que inclua um composto orgânico ativo ou funcional, o qual seja solubilizado por um solvente orgânico seguro e eficaz tal como um éster aril carboxílico de álcool 2-feniletílico, por exemplo, benzoato de 2-feniletil, toluato de 2-feniletil ou ftalato de di-2-feniletil.

[005] Outro objetivo é propiciar uma composição de higiene pessoal, por exemplo, uma composição protetora solar, cosmética, farmacêutica, agrícola ou industrial, que contenha um composto orgânico sólido, ativo ou funcional que seja solubilizado.

[006] Um objetivo específico da invenção é propiciar uma composição protetora solar que contenha compostos ativos UVA e/ou UVB, que sejam solubilizados por um éster de feniletila, e apresente excelentes propriedades de desempenho incluindo maiores comprimento de onda crítico e razão de absorvência UVA/UVB.

[007] Um objetivo adicional aqui é solubilizar pelo menos 20%, de preferência 30% em peso ou mais do ativo com o solubilizador da invenção.

[008] Um objetivo específico da invenção é propiciar um processo para a síntese do solubilizador que produza economicamente um produto com cor clara e baixo odor e que tenha um baixo impacto ambiental (sem solventes, sem reagentes estequiométricos, sem subprodutos perigosos, etc.; cf. 'química verde').

[009] Estes e outros objetivos da invenção tornar-se-ão evidentes a partir da descrição a seguir.

[010] O que é descrito aqui é uma composição de um

composto orgânico ativo ou funcional solubilizado em um éster de feniletila que é um éster aril carboxílico de álcool 2-feniletílico.

[011] Em formas preferidas da invenção, o éster de feniletila é benzoato, toluato ou ftalato de 2-feniletila, o composto orgânico ativo ou funcional é um composto orgânico sólido, por exemplo, um composto de higiene pessoal, cosmético, protetor solar, farmacêutico, agrícola ou industrial; mais preferivelmente um ingrediente protetor solar ativo, por exemplo, uma composição protetora solar que contém compostos químicos UVA e/ou UVB, por exemplo, avobenzona e/ou benzofenona-3, e onde a composição protetora solar apresenta um aumento em comprimento de onda crítico e razão de absorvência UVA/UVB.

[012] De preferência o ativo é solubilizado em uma quantidade de pelo menos 20%, mais preferivelmente 30% em peso ou mais com o solubilizador da invenção.

[013] Outro aspecto da invenção é a provisão de um processo para produzir benzoato, toluato ou ftalato de 2-feniletila, o qual compreende aquecimento de uma mistura de álcool 2-feniletílico e ácido carboxílico com um catalisador de estanho e recuperação do produto.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

##### **A. Processo para Fabricar o Solubilizador**

[014] O processo para fabricar o solubilizador da invenção será ilustrado pelos exemplos abaixo. Conseqüentemente, o solubilizador de benzoato de 2-feniletila foi preparado pela reação de álcool 2-feniletílico (2-feniletanol) e ácido benzóico na presença de um catalisador, por exemplo, um catalisador ácido Lewis

tal como oxalato de estanho (FASCAT 2001<sup>®</sup>, Atofina Chemicals), a temperaturas acima de aproximadamente 180°C, de preferência a aproximadamente 210°C, ou um catalisador ácido Bronsted ('forte') tal como ácido metanossulfônico, de preferência a aproximadamente 150°C. Aditivos tais como triisodecilsfosfite (TDP) e ácido hipofosforoso (HPA) podem melhorar a cor do produto, mas podem diminuir a taxa de reação. A purificação envolve destilação do excesso de álcool 2-feniletílico ou extração do excesso de ácido benzóico com carbonato de sódio aquoso e tratamento com carvão ativado. Os análogos *o*-toluato de 2-feniletila e *p*-toluato de 2-feniletila foram feitos de modo similar usando ácido *o*-metilbenzóico ou ácido *p*-metilbenzóico, respectivamente, ao invés de ácido benzóico. Anidridos são materiais de partida úteis, como mostrado pela preparação de ftalato de 2-feniletila a partir de anidrido ftálico e álcool 2-feniletílico, e podem ser usados ésteres, como ilustrado pela preparação de benzoato de 2-feniletila a partir de benzoato de metila e álcool 2-feniletílico.

#### B. Composições da Invenção

[015] Formulações tais como composições protetoras solares que contêm compostos ativos UVA e UVB, por exemplo, avobenzona e benzofenona-3, foram eficazmente solubilizadas em benzoato, toluato ou ftalato de 2-feniletila e o componente UVA do seu espectro de absorção foi intensificado em relação à porção UVB desta composição. Outros ativos de filtro UV que podem ser utilizados nas composições da presente invenção (e solubilizados em benzoato de 2-feniletila, etc.) incluem ácido *p*-Aminobenzóico (PABA), metossulfato de Cânfora benzalcônio,

Homosalato, ácido Fenilbenzimidazol sulfônico, ácido Tereftalideno dicânfora sulfônico, ácido Benzilideno cânfora sulfônico, Octocrileno, Poliacrilamidometil benzilideno cânfora, Etilexil metoxicinamato, PEG-25 PABA, Isoamil *p*-metoxicinamato, Etilexil triazona, Drometrisol trissiloxano, Dietilexil butamido triazona, 4-Metilbenzilideno cânfora, 3-Benzilideno cânfora, Etilexil salicilato, Etilexil dimetil PABA, Benzofenona-4, Benzofenona-5, Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, Dissódio fenil dibenzimidazol tetrassulfonato, Bis-etilexiloxifenol metoxifenol triazina e Polissilicone-15. Tais composições podem incluir um ou mais dos ativos de filtro UV acima mencionados (incluindo avobenzona e benzofenona-3).

[016] Outros ativos tais como compostos de higiene pessoal, cosméticos, farmacêuticos, agrícolas e industriais são eficazmente solubilizados por benzoato de 2-feniletila ou ésteres correlatos, incluindo tais ativos como antibacterianos e herbicidas, por exemplo, compostos algicidas, especialmente para manter o ativo em forma de emulsão sem cristalização ou precipitação da emulsão e sem necessidade do uso de grandes quantidades de solvente. Exemplos de tais composições farmacêuticas incluem um ou mais dentre Furosemida, Lovastatina, Claritromicina, Diclofenac, Famotidina, Carbamazepina, Dipiridamol, Clortiazida, Spironolactona, Dilantina, Imipranina, Melfloquina, Ciclosporina, Gliburida e Nimodipina. As composições da presente invenção podem também incluir combinações de compostos orgânicos ativos ou funcionais, tais como, por exemplo, um composto farmacêutico (um ou

mais daqueles) e um ativo de filtro UV (um ou mais daqueles).

C. Exemplos da Invenção

**EXEMPLO 1**

**Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Catalisador de Estanho a 0,1%)**

[017] Um frasco de fundo redondo de 4 gargalos de 2 L, equipado com um termômetro, agitador mecânico, tubo de admissão de nitrogênio e frasco condensador/receptor Liebig, foi carregado com 671,7 g (5,50 mols, 1,00 equivalente) de ácido benzóico, 806,3 g (6,60 mols, 1,20 equivalente) de álcool 2-feniletílico e 1,25 g (0,1% em volume) de Fascat 2001<sup>®</sup>. O sistema foi aquecido suavemente com agitação lenta (< 50 rpm) até dissolução do ácido benzóico. O ar foi removido com três ciclos de evacuação/enchimento de nitrogênio usando uma bomba mecânica de vácuo (6,67-13,33 kPa). A taxa de agitação foi aumentada para aproximadamente 200 rpm, a aspensão de nitrogênio foi ajustada em 5663,4 cm<sup>3</sup>/h e a mistura de reação foi aquecida a 180°C. Depois de mantida por 1 hora, a temperatura foi aumentada para 190°C durante 1 hora e em seguida para 200°C durante 1 hora. A temperatura foi aumentada para 210°C e a aspensão de nitrogênio foi aumentada para 14.158,4 cm<sup>3</sup>/h. Depois de mantida por 1 hora, a temperatura foi ainda aumentada para 220°C durante 1 hora. A quantidade total de destilado foi 159,2 g, do qual 94,4 g de água (99,1 g teórico) foram separadas como a camada superior. A mistura de reação foi esfriada até temperatura ambiente e amostrada para análise. O número ácido foi 1,10 mg de KOH/g (99,7% de conversão) e a cor

APHA foi 115. O excesso de álcool 2-feniletílico (5,5% por GLC) foi removido por destilação a vácuo. Portanto, depois de 1 hora a 180-190°C e 2,67 kPa (aspersão de nitrogênio de 14.158,4 cm<sup>3</sup>/h), o álcool 2-feniletílico residual foi <0,05% por GLC e a cor APHA foi 222. Foi adicionado carvão ativado (37,3 g, 3% em peso) e a mistura foi aquecida a 75-80°C sob vácuo (6,67-9,33 kPa) durante 1 hora. Depois de esfriamento até temperatura ambiente e filtração através de Celite<sup>®</sup> deu 1.100 g (90%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 20, o número ácido foi 0,14 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 246 mg de KOH/g (248 teórico) e o estanho residual foi <10 ppm.

#### **EXEMPLO 2**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Catalisador de Estanho a 0,2%)**

[018] A realização da reação foi similar ao Exemplo 1, exceto que foram usadas 2,5 g (0,2% em peso) de Fascat 2001<sup>®</sup>. A reação foi significativamente mais rápida e completou-se depois de mantida 1 hora a 180°C, 190°C, 200°C e 210°C. Depois da destilação do excesso de álcool 2-feniletílico (5,4% por GLC) e tratamento com carvão ativado como acima, o produto foi 1.150 g (92%) de benzoato de 2-feniletila. O álcool 2-feniletílico residual foi <0,05% por GLC, a cor APHA foi 20, o número ácido foi 0,58 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 245 mg de KOH/g e o estanho residual foi 150 ppm.

#### **EXEMPLO 3**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Catalisador de Estanho a 0,1% com TDP)**

[019] A reação foi realizada como descrito no Exemplo 1

e após 5 horas a 180-220°C, o número ácido foi 3,2 mg de KOH/g, a cor APHA foi 44 e o excesso de álcool 2-feniletílico foi destilado como usual. A cor APHA foi 42. Tratamento com carvão ativado como usual deu 1.140 g (92%) de benzoato de 2-feniletila. O álcool 2-feniletílico residual foi <0,05% por GLC, a cor APHA foi 13, o número ácido foi 0,30 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 244 mg de KOH/g, o estanho residual foi <10 ppm e o fósforo residual foi <10 ppm.

#### **EXEMPLO 4**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Catalisador de Estanho a 0,2% com TDP)**

[020] A reação foi realizada como descrito no Exemplo 2 e após 4 horas a 180-210°C, a mistura de reação foi esfriada até temperatura ambiente, onde o número ácido foi 3,80 (98,4% de conversão), a cor APHA foi 33 e o excesso de álcool 2-feniletílico foi 4,7% por GLC. Foi adicionada uma porção de 1,24 g (0,1% em peso) de triisodecilmfosfite (TDP), e o excesso de álcool 2-feniletílico foi removido por destilação a vácuo como usual, tendo-se formado, entretanto, um sólido branco. Não ficou evidente qualquer alteração após esfriamento até 25°C, quando o álcool 2-feniletílico residual foi <0,05% por GLC e a cor APHA foi 35. Tratamento com carvão ativado como usual deu 1.130 g (91%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 14, o número ácido foi 0,57 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 244 mg de KOH/g, o estanho residual foi 60 ppm e o fósforo residual foi <10 ppm.

[021] Quando a mesma quantidade de TDP foi carregada junto com os materiais de partida ao invés de imediatamente

antes da destilação a vácuo, a reação foi significativamente mais lenta; portanto, foi adicionada 1 hora adicional mantida a 220°C. A cor APHA foi 26 e o excesso de álcool 2-feniletílico foi 4,7% por GLC. Após destilação a vácuo como usual, o álcool 2-feniletílico residual foi <0,05% por GLC e a cor APHA foi 36. Tratamento com carvão ativado como usual deu 1.090 g (88%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 13, o número ácido foi 0,14 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 243 mg de KOH/g, o estanho residual foi <10 ppm e o fósforo residual foi <10 ppm.

#### **EXEMPLO 5**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Catalisador de Estanho a 0,2% com HPA)**

[022] A reação foi realizada como descrito no Exemplo 2, exceto que o excesso inicial de álcool 2-feniletílico foi 10% ao invés de 20% e a camada orgânica que co-destilou com a água de reação retornou para as matérias-primas no final de cada retenção, com exceção da última. Após 4 horas a 180-210°C, a mistura de reação foi esfriada até temperatura ambiente, onde o número ácido foi 5,50 (97,8% de conversão), a cor APHA foi 114 e o excesso de álcool 2-feniletílico foi 4,8% por GLC. Foi adicionada uma alíquota de 9,94 g de ácido hipofosforoso a 50% em peso (HPA, 0,40% em peso com base em  $H_3PO_2$ ). O excesso de álcool 2-feniletílico foi removido por destilação a vácuo como usual. Tratamento com carvão ativado como usual deu 1.100 g (88%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 36, o número ácido foi 2,10 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 244 mg de KOH/g, o estanho residual foi

270 ppm e o fósforo residual foi 1.300 ppm.

[023] Quando a mesma quantidade de HPA (0,2% em peso com base em  $H_3PO_2$ ) foi carregada junto com os materiais de partida ao invés de imediatamente antes da destilação a vácuo, a reação foi significativamente mais lenta e foi adicionada 1 hora adicional mantida a 220°C, 230°C e 240°C. O número ácido foi 11,5 mg de KOH/g (96,0% de conversão). O excesso de álcool 2-feniletílico (4,1% por GLC) foi removido por destilação a vácuo como usual. O álcool 2-feniletílico residual foi <0,05% por GLC, a cor APHA foi 45 e o número ácido foi 1,50 mg de KOH/g. Tratamento com carvão ativado como usual deu 1.030 g (83%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 27, o número ácido foi 1,24 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 244 mg de KOH/g, o estanho residual foi <10 ppm e o fósforo residual foi 335 ppm.

#### **EXEMPLO 6**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Outros Catalisadores de Estanho)**

[024] A reação foi realizada como descrito no Exemplo 1, exceto que foi usada 1,25 g de Fascat 4201<sup>®</sup> (óxido de dibutilina) ao invés de Fascat 2001<sup>®</sup> (oxalato de estanho) e após 7 horas a 190-210°C o número ácido foi 0,88 mg de KOH/g (99,7% de conversão), a cor APHA foi 102 e o excesso de álcool 2-feniletílico foi 3,6% por GLC. Depois de destilação a vácuo como usual, o álcool 2-feniletílico residual foi <0,05% por GLC e a cor APHA foi 177. Tratamento com carvão ativado como usual deu 1.030 g (83%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 89, o número ácido foi 0,22 mg de KOH/g, o número de saponificação foi

245 mg de KOH/g e o estanho residual foi 10 ppm.

[025] A reação foi repetida como descrito no Exemplo 1, exceto que foi usada 1,25 g de Fascat 41001<sup>®</sup> ao invés de Fascat 2001<sup>®</sup> e após 4 horas a 190-210°C o número ácido foi 5,70 mg de KOH/g (99,7% de conversão), a cor APHA foi 111 e o excesso de álcool 2-feniletílico foi 4,8% por GLC. Depois de destilação a vácuo como usual, o álcool 2-feniletílico residual foi <0,16% por GLC e a cor APHA foi 186. Tratamento com carvão ativado como usual deu 1.010 g (81%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 67, o número ácido foi 0,70 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 244 mg de KOH/g e o estanho residual foi 10 ppm.

#### **EXEMPLO 7**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Troca de Éster com Catalisador de Estanho)**

[026] A reação foi realizada como descrito no Exemplo 2, exceto que foi usado benzoato de metila (748,8 g, 5,50 mols) ao invés de ácido benzóico e foram usadas 671,9 g (5,50 mols) de álcool 2-feniletílico. Depois de 4 horas a 190°C, foram coletadas 230 g de destilado e a mistura de reação foi 51% do produto por GLC. O metanol foi extraído do destilado em um evaporador giratório Buchi e o resíduo retornou para o frasco de reação. O lote foi aquecido durante 2 horas a 200°C e 2 horas a 210°C, após o que 170 g de destilado foram coletadas e a mistura de reação foi 80% do produto por GLC. O metanol foi extraído do destilado como antes e o resíduo retornou para o frasco de reação. O lote foi aquecido durante 2 horas a 210°C e 2 horas a 220°C, após o que 40 g de destilado foram coletadas e a mistura de reação foi 94% do produto por GLC. O excesso de

álcool 2-feniletílico (3,5% por GLC) e de benzoato de metila (2,7% por GLC) foi removido por destilação a vácuo como usual e o produto foi tratado com carvão ativado como usual para dar 1.000 g (81%) de benzoato de 2-feniletila. O álcool 2-feniletílico residual foi 0,30, a cor APHA foi 40, o número ácido foi 0,13 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 245 mg de KOH/g e o estanho residual foi <10 ppm.

#### **EXEMPLO 8**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Catalisador de Ácido Forte)**

[027] Um frasco de fundo redondo de 4 gargalos de 2 L, equipado com um termômetro, agitador mecânico, tubo de admissão de nitrogênio e frasco condensador/receptor Liebig, foi carregado com 671,7 g (5,50 mols, 1,00 equivalente) de ácido benzóico, 806,3 g (6,60 mols, 1,20 equivalente) de álcool 2-feniletílico, 5,30 g (0,43% em peso, 1,0% mol) de ácido metanossulfônico (MAS) e 1,25 g (0,1% em volume) de triisodecilsfosfite (TDP). O sistema foi aquecido suavemente com agitação lenta (< 50 rpm) até dissolução do ácido benzóico. O ar foi removido com três ciclos de evacuação/enchimento de nitrogênio usando uma bomba mecânica de vácuo (6,67-13,33 kPa). A taxa de agitação foi aumentada para aproximadamente 200 rpm, a aspersão de nitrogênio foi ajustada em 5663,4 cm<sup>3</sup>/h e a mistura de reação foi aquecida até 140°C. Depois de mantida por 1 hora, a temperatura foi aumentada para 150°C e mantida durante 1 hora. A temperatura foi aumentada para 160°C e a aspersão de nitrogênio foi aumentada para 14.158,4 cm<sup>3</sup>/h. Depois de mantida por 1 hora, a temperatura

foi ainda aumentada para 220°C durante 1 hora, a mistura de reação foi esfriada até temperatura ambiente e amostrada para análise. O número ácido foi 8,1 mg de KOH/g (97,3% de conversão de ácido benzóico, corrigido para MSA), a cor APHA foi 66 e o excesso de álcool 2-feniletílico foi 7,9% por GLC. À mistura de reação a 25°C foram adicionadas 213 g de solução aquosa de carbonato de sódio a 10% em peso. O lote foi aquecido até 50°C e agitado durante 15 minutos. A agitação foi interrompida e deixou-se o lote depositar durante 30 minutos. A camada aquosa do fundo foi removida do frasco com uma pipeta e o álcool 2-feniletílico foi removido por destilação a vácuo a 180-190°C (2,67 kPa) durante 1 hora com aspersão de nitrogênio de 14.158,4 cm<sup>3</sup>/h. A mistura de reação foi esfriada até aproximadamente 70°C e amostrada para análise. O álcool 2-feniletílico residual foi 0,17% por GLC, o número ácido foi 0.10 mg de KOH/g e a cor APHA foi 95. Tratamento com carvão ativado e filtração como usual (vide Exemplo 1) deu 1.100 g (88%) de benzoato de 2-feniletila. A cor APHA foi 72, o número ácido foi 0,11 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 242 mg de KOH/g, o enxofre residual foi <10 ppm e o fósforo residual foi <10 ppm.

#### **EXEMPLO 9**

##### **Preparação de Benzoato de 2-Feniletila (Catalisador de Ácido Forte com HPA)**

[028] A reação foi realizada do mesmo modo que no Exemplo 8, exceto que foram usadas 10,6 g (2% mols) de ácido metanossulfônico (MAS) ao invés de 5,3 g (1% mol), e 14,5 g de ácido hipofosforoso aquoso a 50% em peso (HPA, 0,58% em peso com base em H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>) foram adicionadas ao invés

de TDP. Após retenções de 1 hora a 140°C, 150°C e 160°C como no exemplo anterior, foram adicionadas retenções de 1 hora a 170°C e 180°C para completar a reação. O número ácido foi 24,9 mg de KOH/g (98,6% de conversão de ácido benzóico, corrigido para MAS e HPA). O ácido foi removido por lavagem com 250 g de solução aquosa de carbonato de sódio a 15% em volume a 50°C e em seguida com 250 g de água a 90°C. O lote foi seco durante 1 hora a 75-80°C (6,67-9,33 kPa, aspensão de nitrogênio de 14.158,4 cm<sup>3</sup>/h) para dar 1.210 g (97%) de benzoato de 2-feniletila. O álcool 2-feniletílico residual foi 0,10% por GLC, a cor APHA foi 15, o número ácido foi 0,51 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 243 mg de KOH/g, o enxofre residual foi 500 ppm e o fósforo residual foi 200 ppm. O produto tinha o cheiro de 'borracha queimada', o qual foi removido por tratamento com carvão ativado como usual para dar 1.100 g (88%) de benzoato de 2-feniletila. O álcool 2-feniletílico residual foi 0,08% por GLC, a cor APHA foi 11, o número ácido foi 0,36 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 244 mg de KOH/g, o enxofre residual foi 500 ppm e o fósforo residual foi 200 ppm.

#### **EXEMPLO 10**

##### **Toluato de 2-Feniletila**

[029] Ácidos tanto *orto* como *para*-metilbenzóicos foram utilizados ao invés de ácido benzóico no procedimento descrito no Exemplo 2. O primeiro produziu 1.128 g (85%) de *orto*-toluato de 2-feniletila e o último produziu 1.129 g (86%) de *para*-toluato de 2-feniletila. A cor APHA do primeiro (último) foi 203 (421), o número ácido foi <0,05 (0,15) mg de KOH/g, o número de saponificação foi 225 (228)

mg de KOH/g (233 teórico) e o estanho residual foi <10 (<10) ppm.

#### **EXEMPLO 11**

##### **Ftalato de Di-2-feniletila**

[030] Um frasco de fundo redondo de 4 gargalos de 2 L, equipado com um termômetro, agitador mecânico, tubo de admissão de nitrogênio e frasco condensador/receptor Liebig, foi carregado com 481,4 g (3,25 mols, 1,00 equivalente) de anidrido ftálico, 810,0 g (6,66 mols, 2,05 equivalentes) de álcool 2-feniletílico e 2,55 g (0,2% em volume) de Fascat 2001<sup>®</sup>. O ar foi removido com três ciclos de evacuação/enchimento de nitrogênio usando uma bomba mecânica de vácuo (6,67-13,33 kPa). A aspersão de nitrogênio foi ajustada em 5663,4 cm<sup>3</sup>/h e o sistema foi ligeiramente aquecido com agitação lenta (<50 rpm) até dissolução do ácido benzóico. Foi realizada uma reação espontânea e não foi necessário aquecimento adicional até a mistura de reação alcançar aproximadamente 100°C, quando GLC mostrou que o anidrido reagiu completamente com o primeiro equivalente de álcool 2-feniletílico. Foi reiniciado o aquecimento externo até que a mistura de reação alcançasse 180°C, e a reação foi completada como descrito no Exemplo 1. Depois do tratamento usual com carvão ativado, a mistura foi filtrada através de 200 g de alumina básica de atividade I e em seguida de 200 g de sílica gel de atividade I para dar 808 g (66%) de ftalato de di-2-feniletila. A cor APHA foi 168, o número ácido foi 0,52 mg de KOH/g, o número de saponificação foi 301 mg de KOH/g (300 teórico) e o estanho residual foi 195 ppm.

#### **EXEMPLO 12**

**Solubilidade de Protetores Solares Orgânicos Sólidos em  
Diversos Solventes**

[031] Soluções predeterminadas em peso/peso (em peso) foram preparadas a 50°C usando um dado solvente e Escalol<sup>®</sup> 517 ou Escalol<sup>®</sup> 567. As soluções foram deixadas estabilizar durante 1 semana a 25°C em uma câmara de temperatura constante. Um pequeno cristal de semente foi adicionado a 25°C para manter equilíbrio. Os limites de solubilidade foram determinados pela observação da quantidade de sólidos presentes e em seguida mais precisamente por um método GLC (vide Exemplo 15).

**TABELA 1**

**Dados de Solubilidade para Compostos Protetores Solares**

Solvente	Escalol <sup>®</sup> 517 (em peso)	Escalol <sup>®</sup> 567 (em peso)
<u>Controles</u>		
Benzoato de etila	33	44
Benzoato de C <sub>12-15</sub> (Finsolv <sup>®</sup> TN)	16	16
<u>Invenção</u>		
Benzoato de 2-feniletila	24	35
O-toluato de 2-feniletila	24	33
P-toluato de 2-feniletila	26	33
O e P-toluato de 2-feniletila (1:1)	24	33
Ftalato de di-2-feniletila	30	31

[032] Como mostrado acima, o solubilizador da invenção é eficaz na solubilização de pelo menos 20%, do 30% ou mais (em peso) do composto ativo.

[033] Embora o benzoato de etila de controle seja um solvente muito eficaz, é extremamente prejudicial para a

pele e olhos e, portanto, não aceitável para uso em higiene pessoal. O solvente de benzoato de C<sub>12-15</sub> é seguro para uso em higiene pessoal, mas é um solvente muito mais fraco para estes compostos protetores solares. Os ésteres de 2-feniletila da invenção, em contraste, são seguros para uso em higiene pessoal e possuem excelente poder de solubilização.

### **EXEMPLO 13**

#### **Intensificação de Absorção UVA de Escalol<sup>®</sup> 517**

[034] Uma porção de 10 mg de Escalol<sup>®</sup> 517 foi dissolvida em 1 L de solvente e o espectro UV da solução foi medido usando um Espectrofotômetro Cary 1E UV-Visível.

**TABELA 2**

**Dados de Absorção UV**

<b>Solvente</b>	<b><math>\lambda_{max}</math>, nm</b>
Etanol	358
Benzoato de C <sub>12-15</sub> (Finsolv <sup>®</sup> TN)	358
Benzoato de 2-feniletila	362

[035] Estes resultados demonstram que é obtida maior proteção UVA para o protetor solar ativo que utiliza benzoato de 2-feniletila ao invés de benzoato de C<sub>12-15</sub> na composição.

### **EXEMPLO 14**

#### **Formulações de Cremes Anti-Envelhecimento**

[036] Preparação Típica: Para preparar a Fase A, carregar um béquer com água, butileno glicol e EDTA dissódico. Começar mexendo e lentamente peneirar no Stabilize<sup>®</sup> QM. Mexer e aquecer até 80°C; manter esta temperatura e mexer durante 45 minutos. Em um béquer separado, combinar os ingredientes para a Fase B. Mexer e

aquecer até 75°C. Adicionar lentamente a Fase C à Fase A até que o lote esteja limpo e em seguida adicionar a Fase B à mistura. Misturar e esfriar o lote até 45°C. Adicionar a Fase D ao lote e misturar bem, em seguida adicionar a Fase E e misturar bem. QS para perda de água.

**TABELA 3****Formulações Protetoras Solares UVA/UVB de Amplo Espectro**

Ingredientes	1	2	3	4	5
	% em peso	% em peso	% em peso	% em peso	% em peso
<b>Fase A</b>					
Água deionizada	57,35	57,35	57,35	57,35	57,35
Stabilize <sup>®</sup> QM	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Butileno glicol	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
EDTA dissódico	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
<b>Fase B</b>					
Cerasynt <sup>®</sup> 840	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Cerasynt <sup>®</sup> 945	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Escalol <sup>®</sup> 557	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
Escalol <sup>®</sup> 517	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Escalol <sup>®</sup> 587	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Escalol <sup>®</sup> 567	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Benzoato de 2-feniletila	10,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Finsolv <sup>®</sup> TN	0,00	10,00	0,00	0,00	0,00
Eldew <sup>®</sup> SL-205	0,00	0,00	10,00	0,00	0,00
Finsolv <sup>®</sup> TPP	0,00	0,00	0,00	10,00	0,00
Elefac <sup>®</sup> I305	0,00	0,00	0,00	0,00	10,00
<b>Fase C</b>					
Hidróxido de sódio, 10% em volume	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30

Água deionizada	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
<b>Fase D</b>					
Liquapar <sup>®</sup> Optima	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Liquapar <sup>®</sup> Óleo	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
<b>Fase E</b>					
Glycakil <sup>®</sup> -L	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100
	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

[037] Estas formulações foram examinadas para comprimento de onda crítico, uma medida de proteção UVA, usando um analisador Optometrics SPF 290 depois de cinco ciclos de congelamento-descongelamento e em seguida depois de 1 mês de armazenamento a 45°C. Quanto maior o comprimento de onda crítico, maior a proteção UVA.

**TABELA 4**

**Dados de Comprimento de Onda Crítico**

<b>Formulação</b>	<b>Comprimento de onda crítico de congelamento-descongelamento (nm)</b>	<b>Comprimento de onda crítico de armazenamento (nm)</b>
1	376,15	375,10
2	374,75	373,30
3	374,35	374,15
4	373,95	373,80
5	373,75	372,55

[038] Como pode ser observado para ambas as condições de congelamento-descongelamento e armazenamento por 1 mês, a formulação que contém benzoato de 2-feniletila foi superior às outras formulações que continham Finsolv<sup>®</sup> TN, Eldew<sup>®</sup> SL-205, Finsolv<sup>®</sup> TPP e Elefac<sup>®</sup> I-305.

**EXEMPLO 15**

**Solubilidade de Triclosan**

[039] 5-Cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol (Triclosan) possui propriedades bacterio-estáticas e é usado como um desinfetante e preservativo em preparações cosméticas e detergentes. É solúvel até 69% em peso em benzoato de 2-feniletila, como determinado por GLC. Portanto, misturas de 50% em peso e 60% em peso eram soluções homogêneas a 25°C, mas uma solução de 70% em peso preparada a 70°C precipitou uma pequena quantidade de sólido quando espalhada a 25°C e deixada assentar durante 3 dias.

[040] Uma solução de 80% em peso preparada a partir de 8,002 g de Triclosan e 2,009 g de benzoato de 2-feniletila precipitou uma quantidade significativa de sólidos a 25°C. Uma amostra de 23,3 g do sobrenadante foi dissolvida e, 1,00 mL de clorofórmio e 1,00 µL foi injetado através de injetor automático para dentro de um instrumento GLC. As áreas dos picos de benzoato de 2-feniletila e Triclosan foram 9.381 e 12.953, respectivamente. A mistura foi aquecida até 70°C até ficar homogênea e uma amostra de 18,2 g foi dissolvida e injetada do mesmo modo. O pico de benzoato de 2-feniletila tinha uma área de 4.456 unidades, o que representou 3,6 µg e o pico de Triclosan tinha uma área de 11.240 unidades, que representaram 14,6 µg. (Observe-se que a quantidade injetada foi 3,6 µg + 14,6 µg = 18,2 µg.) Portanto, de acordo com as nossas condições GLC, os fatores de resposta foram 1.240 unidades/µg e 770 unidades/µg, respectivamente. Então, as respectivas quantidades de cada componente no sobrenadante foram  $9.381/1.240 = 7,6 \mu\text{g}$  e  $12.953/770 = 16,8 \mu\text{g}$ , o que corresponde a 69% em peso de Triclosan.

#### **EXEMPLO 16**

**Solubilidade de Nuocide® 1051 (ISP)**

[041] N-Ciclopropil-N-(1,1-dimetiletíl)-6-(metiltio)-1,3,5-triazina-2,4-diamina (Nuocide® 1051) é um algicida industrial usado na formulação de tintas anti-algas para barcos. É solúvel até 7% em peso em benzoato de 2-feniletíla e 28% em peso em benzoato de 2-feniletíla/N-metilpirrolidinona (1:1 em peso).

**EXEMPLO 17****Solubilidade de Prodiamina**

[042] 5-Dipropilamino- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-4,6-dinitro-*o*-toluidina (Prodiamina) é um herbicida agrícola pré-emergência de amplo espectro. É solúvel até 5% em peso em benzoato de 2-feniletíla e 24% em peso em benzoato de 2-feniletíla/N-metilpirrolidinona (1:1 em peso).

[043] Embora a invenção tenha sido descrita com referência específica a algumas de suas modalidades, deve ser entendido que podem ser feitas alterações e modificações que estejam dentro da prática da técnica. Conseqüentemente, destina-se a ser englobada apenas pelas seguintes reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição protetora solar **caracterizada** por compreender um composto orgânico ativo ou funcional solubilizado em um éster de feniletila o qual é um benzoato de 2-feniletila, toluato de 2-feniletila ou ftalato de di-2-feniletila;

em que o referido composto orgânico ativo ou funcional é um composto ativo UVA e/ou UVB selecionado a partir do grupo que consiste em avobenzona, benzofenona-3, ácido p-Aminobenzóico (PABA), metossulfato de Cânfora benzalcônio, Homosalato, ácido Fenilbenzimidazol sulfônico, ácido Tereftalideno dicânfora sulfônico, ácido Benzilideno cânfora sulfônico, Octocrileno, Poliacrilamidometil benzilideno cânfora, Etilexil metoxicinamato, PEG-25 PABA, Isoamil p-metoxicinamato, Etilexil triazona, Drometrisol trissiloxano, Dietilexil butamido triazona, 4-Metilbenzilideno cânfora, 3-Benzilideno cânfora, Etilexil salicilato, Etilexil dimetil PABA, Benzofenona-4, Benzofenona-5, Metileno bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol, Dissódio fenil dibenzimidazol tetrassulfonato, Bis-etilexiloxifenol metoxifenol triazina, Polissilicone-15 e suas misturas;

e em que o referido composto ativo é solubilizado em uma quantidade de pelo menos 20% em peso/peso.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o referido composto ativo é um composto orgânico sólido.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que contém compostos químicos UVA e/ou UVB, os quais na referida composição protetora

solar apresentam maiores comprimento de onda crítico e razão de absorvência UVA/UVB.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que os referidos ativos são avobenzona ou benzofenona-3.

**COMPOSIÇÃO PROTETORA SOLAR CONTENDO ÉSTER DE FENILETILA  
COMO AGENTE DE SOLUBILIZAÇÃO PARA COMPOSTOS ORGÂNICOS  
ATIVOS**

Um composto orgânico ativo ou funcional é solubilizado em um éster de feniletila, por exemplo, um éster aril carboxílico de álcool feniletílico, como um solvente, co-solvente ou aditivo, para formar uma composição daquele. Compostos orgânicos ativos ou funcionais representativos incluem produtos de higiene pessoal, por exemplo, protetores solares que contêm compostos de absorção de UVA/UVB, tais como avobenzona e benzofenona-3. Tais composições apresentam também melhores propriedades de desempenho de comprimento de onda e razão de absorvência UVA/UVB.