



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60128

C (45) Patentmeddelat

(51) Kv.kl.³/Int.Cl.³ A 61 K 7/44

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknings	3665/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	18.12.74
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	18.12.74
(41) Tulut julkiseksi — Blivit offentlig	20.06.75
(44) Nähtävölkäpanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	19.12.73
USA(US) 426413 Toteennäytetty-Styrkt	

- (71) CPC International, Inc., International Plaza, Englewood Cliffs,
New Jersey 07632, USA(US)
- (72) Martin Smolin, Edison, New Jersey, Norman Milstein, Iselin, New Jersey,
Irving A. Kaye, Brooklyn, New York, Kalmen Motiuk, Edison, New Jersey,
USA(US)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) N-mono-hydroksialkyyli- ja N,N-dihydroksialkyyli-substituoiduista p-
amino-bentsoehappo-etyyliestereistä koostuva auringonsuoja-aine ja
menetelmä sen valmistamiseksi - Medel som skyddar mot sol bestående av
N-mono-hydroksialkyl- och N,N-dihydroksialkyl-substituerade p-amino-ben-
soesyraetylestrar och förfarande för framställning av detta

Keksintö koskee auringonvaloa seulovaa ainetta, joka koostuu N-mono-hydroksialkyyli- ja N,N-dihydroksialkyyli-substituoiduista p-aminobentsoehappo-etyyliestereistä sekä menetelmää tällaisen aineen valmistamiseksi antamalla p-aminobentsoehapon etyyliestereiden reagoida alkyleenioksidien kanssa ilman katalyyttiä.

Auringosta tulevat säteet eivät luonnollisestikaan kaikki vaikuta tasaisesti ihmisiin; eräät niistä aiheuttavat ahavoitumista, so. ihon palamista ja rakkuloitumista, toisten aiheuttaessa ihon ruskettumisen. Viimemainittua pidetään kauneussyistä toivottavana kun taas edellinen ei ole lainkaan toivottavaa, säteily, jonka aallonpituus on pienempi kuin 280 nm, joka absorboituu ilma-kehään tai hajaantuu ennen maan pinnalle saapumistaan. Auringon valoa seulovan aineen tulisi suodattaa pois suurimman osan ultraviolettisäteistä, jotka aiheuttavat ihon palamisen, so. alueen 290-320 nm säteilyyn; sen pitäisi myös rusket-

tumisen mahdollistamiseksi päästää lävitseen se osa auringonvalosta, joka kuuluu alueeseen 320-400 nm. Kapea 308-310 nm:n alue on se alue, jossa auringonvalon polttamistehon on todettu olevan suurimmillaan. Tosiasiallisesti 296,7 nm:n säteily aiheuttaa suurimman punettumisreaktion, mutta koska auringonvalossa, joka saavuttaa maan pinnan, on hyvin vähän tämän aallonpituuden omaavaa valoa, sillä on auringonvaloa seulovan yhdisteen muodostamisen kannalta vähäinen merkitys.

Viiden tunnin pituinen ajanjakso välillä 10,00-15,00 on se aika päivästä, jolloin punoittumista aiheuttavan ja ruskettavan säteilyn tiheys on suurimmillaan huipputiheyden osuessa puolenpäivän kohdalle.

Muita ominaisuuksia, joita auringonvaloa seulovalla aineella toivotaan olevan, on että sen vaikutusaika on ainakin 2 tuntia ja mieluummin 4 tuntia tai pitempi; sen täytyy liueta helposti hyvin erilaisiin liuottimiin; ja sen on oltava toksiton samoin kuin myös ihoa ärsyttämätön. Se ei myöskään saa tummua joutuessaan alttiiksi auringonvalolle, eikä se saa tahria vaatetusta. Sen tulee kestää huuhtelua.

p-amino-bentsoehappo on tehokas auringonvaloa seulova aine. Se suojaa hyvin auringosta tulevalta säteilyltä, se ei huuhtoudu pois huuhtelun tai uinnin aikana tai vastaavissa olosuhteissa ja sen jäännösteho on hyvä. Valitettavasti sillä on voimakas taipumus tahria vaatetusta ollessaan märkänä ja alttiina auringonvalolle. Se aiheuttaa ruskean-mustan värjäytymisen ja joskin väri on poistettavissa liuottamalla, vaikkakaan ei helposti, tämä merkitsee tiettyä epäkohtaa. Lisäksi sen ultraviolettii-maksimiabsorptiokohta on noin 289 nm.

U.S. patentin 2 561 468 (Guest) mukaan para-aminobentsoehapon ja etyleenioksidin tai propyleenioksidin välisen reaktion tuloksena karboksiryhmä esteröityy ja kumpikin typpi-atomin vetyatomi korvautuu hydroksialkyyli-ryhmällä, jolloin muodostuu ainetta, joka estää tehokkaasti auringonvalon haitallisten, rakkuloita aiheuttavien säteiden absorboitumisen ihoon. Reaktio suoritetaan suurehkon vesimäärän läsnäollessa ja tuotteen sanotaan olevan vesiliukoinen. Vaikka tämä on patentissa esitetty tuotteen etuna, todellisuudessa se vaikuttaa epäkohdalta koska vesiliukoisuus mahdollistaa auringonvaloa seulovan aineen huuhtoutumisen pois huuhteltaessa, uitaessa tai suihkussa. Lisäksi on vaikeata estää alkyleenioksidia reagoimasta veden kanssa glykoleiksi. Yritettäessä toistaa Guest'in menettely reaktion tuloksena muodostuu tummaa tuotetta, joka tuoksuu alkyleenioksidille.

Ranskalaisessa patentissa n:o 1 564 525 etyyli-p-aminobentsoaatin (bentsoaiinin) annetaan reagoida etyleenioksidin kanssa natriumhydroksidin ollessa läsnä katalysaattorina. Moolia kohden etyyli-para-aminobentsoaattia käytetään

tään hyvin suuria määriä etyleenioksidia, esimerkiksi 20-30 moolia. Tuotteen sanotaan absorboivan 90 % auringon säteistä, joiden aallonpituus on välillä 297-312 nm.

Alkyleenioksidit reagoivat aromaattisen amiinin vetyatomien kanssa, jolloin muodostuu mono-hydroksialkyyli- tai di-hydroksialkyyli-amiineja. Tietyissä olosuhteissa lisää alkyleenioksidia reagoi näiden tuotteiden kanssa, jolloin muodostuu polyoksietyleenin-substituoitua amiinia ja alkaliset ja happamat katalyysaattorit näyttävät edistävän tätä sekundaarista reaktiota. Käytettäessä alkalista katalyysaattoria muodostuu jatkuvasti tuotetta, jonka väri ei ole aivan toivotunlainen, ellei, kuten edellä esitettyssä ranskalaisessa patentissa, alkyleenioksidin anneta reagoida hyvin suurin ylimäärin siten, että saadaan syntymään riittävästi oksialkyleeniryhmiä "laimentamaan" ei-toivottua väriä. Bentsokaiinista lohkeaa myös hiukan etanolia. Kumminkin katalyysaattorityypit, so. alkalinen tai hapen, aiheuttaa tuotteen muodostumisen, joka liukenee huomattavasti helpommin öljyliuottimiin kuin vastaavat ilman katalyysaattoria tehdyt tuotteet.

Tämän mukaisesti tämän keksinnön pääkohteena on aikaansaada entisiä parempi auringonvaloa seulova aine.

Tämän keksinnön toisena kohteena on aikaansaada auringonvaloa seulova aine jolle on luonteenomaista haluttu väri ja liukoisuus.

Nämä ja muut kohteet saavutetaan auringonvaloa seulovan yhdisteen valmistusmenetelmällä, joka on tunnettu siitä, että p-amino-bentsoehapon etyyliesterin annetaan reagoida 1,5-2,0 moolin kanssa propyleenioksidia tai etyleenioksidia ilman katalyysaattoria lämpötilassa 100-180°C.

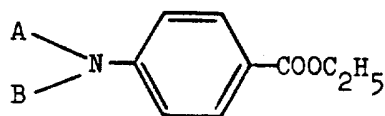
p-amino-bentsoehapon etyyliesteri tunnetaan nimellä bentsokaiini ja sitä on helposti saatavissa. Reaktio suoritetaan yksinkertaisesti sekoittamalla reagoivia aineita keskenään lämpötilan ollessa välillä noin 100 - noin 180°C. Kun kyseessä ovat tuotteet, joita valmistetaan propyleenioksidista, lämpötila on tavallisesti 150-160°C. Koska sekä etyleenioksidin että propyleenioksidin kiehumispisteet ovat näiden lämpötilojen alapuolella, reaktio on suoritettava normaalia korkeammassa paineissa. Reaktiossa voidaan käyttää liuotinta, mutta tämä ei ole välttämätöntä ja todellisuudessa liuottimen käyttö ei tavallisesti ole toivottavaa. Sopivien liuottimien on tietenkin oltava neutraaleja, so. ne eivät saa reagoida reaktio-olosuhteissa p-aminobentsoehappoesterin eikä alkyleenioksidin kanssa. Sopivia liuottimia ovat sykloheksaani, heptaani, bentseeni, tolueeni ja tetrahydrofuraani.

Liuotinta käytettäessä reagoivat aineet sekoittuvat paremmin toistensa kanssa, toisaalta reaktion päättymisen jälkeen liuotin on poistettava ja sen käyttö lisää kustannuksia. Kaikenkaikkiaan, kuten on osoitettu, liuottimen

käytön haitat ovat hiukan suuremmat kuin sen edut.

Yleensä reaktio suoritetaan kuumentamalla p-aminobentsoehappoesteri haluttuun reaktiolämpötilaan suljetussa systeemissä, minkä jälkeen lisätään annoksittain alkyleenioksidia sitä mukaan kun sitä kuluu reaktiossa. Reaktiossa käytettävän alkyleenioksidin määrä on noin 1,5- noin 2,0 moolia moolia kohden p-amino-bentsoehappoesteriä. Tämän alkyleenioksidimäärän lisääminen ja reaktio tapahtuu tavallisesti noin 2- noin 15 tunnin kuluessa.

Käytettäessä alkyleenioksidia tässä suhteessa reaktion tuloksena muodostuu tuotetta, joka sisältää sekä N-mono-hydroksialkyyli- että N,N-dihydroksialkyyli-substituoituja p-aminobentsoehappoestereitä. Tällöin muodostuu hyvin harvoja polyoksialkyleeni-ketjuja. Toisaalta, siitä huolimatta käytetäänkö eräissä tapauksissa niinkin paljon kuin 2 moolia alkyleenioksidia, joukossa on aina aina-kin jonkin verran N-monohydroksialkyyli-substituoitua tuotetta siten, että di-substi-tuoidun tuotteen suhde mono-substituoituun tuotteeseen on noin 1:1 - noin 5:1, painosuhteina laskettaessa. Näin ollen tuotteen molekyyli-rakennetta esittää kaava



jossa A on hydroksipropyyli tai hydroksietyyli, B on vety, hydroksipropyyli tai hydroksietyyli, jolloin disubstituoitun tuotteen painosuhte monosubstituoituu tuotteeseen on 1:1- noin 5:1, ja aineen saippuomisluku on n. 198-210, hydroksyylliluku on n. 390-425 ja maksimi ultraviolettia absorptio on n. 308-312 nm. Tälle tuotteelle ovat ominaisia hyvä väri, tuoksu ja säilyvyys, ja myöskin se seikka, että se ei värjää vaatteita eikä sillä ole puuduttavaa vaikutusta. Sille on myös tunnusomaista, luonnollisestikin, sen iholle antama erinomainen suoja auringon polttavaa vaikutusta vastaan. Se ei liukene veteen, mutta liukenee alkoholiin ja vesialkoholisysteemeihin, propyleeniglykoliin, isopropyylimyristaattiin, maissiöljyyn, risiiniöljyyn ja näitä vastaaviin aineisiin.

Tämän auringonvaloa seuloavan aineen valmistusta kuvataan seuraavien esimerkein. Kaikki osat ja prosentit ovat paino-osia ja painoprosentteja ellei toisin ole mainittu.

Esimerkki 1

Sekoittimella varustettuun autoklaaviin, jossa on 165 osaa etyyli-para-aminobentsoaattia 150°C:ssa lisätään annoksittain 8 tunnin aikana 116 osaa

propyleenioksidia. Lämpötila pidetään tämän ajan 150-160°C:ssa ja sen jälkeen kun sekoittamista on jatkettu samassa lämpötilassa vielä tunnin ajan reaktio keskeytetään ja tuoteseos analysoidaan ja sen saippuoitumisluvuksi todetaan 198,8 ja hydroksyylliluvuksi 395. Autoklaavin paine vaihtelee reaktion aikana välillä 3,41-4,77 atm. Tuoteseoksen ultra-violetti-absorptiokäyrässä on maksimi kohdalla 308—9 nm, N,N-di-substituoidun tuotteen ja N-mono-substituoidun tuotteen suhde on 2,4.

Esimerkki 2

Sekoittimella varustettuun autoklaaviin, jossa on 150°C:seen lämmitettynä 330 osaa etyyliipara-aminobentsoaattia, lisätään annoksittain 10 tunnin kuluessa 232 osaa propyleenioksidia. Lämpötila pidetään tänä aikana 150-160°C:ssa ja paine vaihtelee välillä 2,72-4,09 atm. Sekoittamista jatketaan vielä tunnin ajan, minkä jälkeen reaktio lopetetaan ja tuoteseos analysoidaan ja sen saippuoitumisluvuksi todetaan 209 ja hydroksyylliluvuksi 390,3. Sen ultra-violettiabsorptio käyrässä on maksimi kohdalla 308-310 nm. N,N-di-substituoidun tuotteen suhde N-mono-substituoituun tuotteeseen on 3,1.

Esimerkki 3

Sekoittimella varustettuun autoklaaviin, jossa on 150°C:seen lämmitettynä 330 osaa etyyliipara-aminobentsoaattia lisätään 15 tunnin kuluessa 176 osaa etyleenioksidia. Lämpötila pidetään tänä aikana 150-160°C:ssa ja paine vaihtelee välillä 2,72-4,09 atm. Sekoittamista jatketaan vielä 30 minuuttia, minkä jälkeen reaktio lopetetaan ja tuoteseos analysoidaan ja sen saippuoitumisluvuksi todetaan 202 ja hydroksyylliluvuksi 424. Sen ultra-violetti-absorptiokäyrässä on maksimi kohdalla 312 nm. N,N-di-substituoidun tuotteen suhde N-mono-substituoituun tuotteeseen on 2,3.

Auringonvaloa seuloovina yhdisteinä tapahtuvaa käyttämistä varten edellä mainittujen esimerkkien tuotteet on sekoitettava apuaineiden kanssa, jotta niiden levittäminen iholle olisi helpompaa. Kuvaavia esimerkkejä tällaisista seoksista ovat:

Esimerkki I (Voide)	(Osia)
Esimerkin 1 tuote	2
Carbowax 4 000 ⁺	40
Carbowax 400 ⁺⁺	58
Hajuste & säilytysaine	qs, ⁺⁺⁺

+ Polyoksietyleni, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 4 000.

++ Polyoksietyleni, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 400.

+++ quantum sufficient", so. halutun tuloksen saavuttamiseen riittävä määrä.

<u>Esimerkki II</u> (hyytelö)	(Osia)
Esimerkin 1 tuote	2,0
Carbopol 940 ⁺	0,8
Vesi	46,0
Di-isopropanoliamiini	1,2
Etanoli (95 %)	50,0
Hajuste & säilytysaine	qs.
<u>Esimerkki III</u> (kerma)	(Osia)
Esimerkin 2 tuote	2,0
Vaseliini	7,5
Isopropyylilanolaaatti	2,0
Steariinihappo	15,0
Glyseriini	4,0
Vesi	68,0
Trietanoliamiini	1,5
Hajuste & säilytysaine	qs
⁺ Karboksivinyyli-polymeeri.	
<u>Esimerkki IV</u> (puikko)	(Osia)
Esimerkin 3 tuote	2,0
Natriumstearaatti	7,0 α
Sorbitoli (70 % vesiliuos)	5,0
Vesi	41,0
Etanoli	45,0
Hajuste & säilytysaine	qs
<u>Esimerkki V</u> (Neste)	(Osia)
Esimerkin 1 tuote	2,0
Isopropyylipalmitaatti	7,5
Asetyloitu lanoliini	1,0
Steariinihappo	2,5
Mineraaliöljy	4,5
Glyseryylimonostearaatti	2,0
Vesi	74,7
Propyleeniglykoli	4,5
Trietanoliamiini (10 % vesiliuos)	1,0
Carbopol 941	0,3
Hajuste & säilytysaine	qs

Esimerkki VI (Neste) (Osia)

Esimerkin 1 tuote	5,0
Lanoliini-alkoholien mineraaliöljyuite	3,0
Isopropyylilanolaaatti	1,0
Polyoxyl 40 stearate	2,0
Propyleeniglykolimonostearaatti	3,0
Carbopol 934	0,5
Trietanoliamiini (10 % vesiliuos)	5,0
Vesi	60,5
Etyylialkoholi	20,0
Hajuste & säilytysaine	qs

Esimerkki VII (Nestem.kerma) (Osia)

Esimerkin 1 tuote	2,0
Propoksiloidut (20 moolia) lanoliini-alkoholit	10,0
Propoksiloidut (2 moolia) lanoliini-alkoholit	5,0
Isopropyylipalmitaatti	10,0
Carbopol 934	0,8
Vesi	66,2
10 % natriumhydroksidin vesiliuos	2,2
Ethomeen C-25 (etoksiloidun kookosamiinin 10 % vesiliuos)	3,8
Hajuste % säilytysaine	qs

Esimerkki VIII-(Öljy) (Osia)

Esimerkin 1 tuote	2,5
Etanoli, vedetön	12,5
Propoksiloidut (20 moolia) lanoliini-alkoholit	25,0
Isopropyylipalmitaatti	60,0
Hajuste & säilytysaine	qs

Esimerkki IX-(Vesi-alkoholi-neste) (Osia)

Esimerkin 1 tuote	2,0
Etoksiloitu (24 moolia) kolesteroli	1,0
Etanoli, vedetön	60,0
Vesi	37,0
Hajuste & säilytysaine	qs

Esimerkki X-(läpikuultava neste) (Osia)

Esimerkin 1 tuote	2,0
Etanoli, vedetön	49,0
Propyleeniglykoli	19,6
Vesi	29,4
Hajuste & säilytysaine	qs

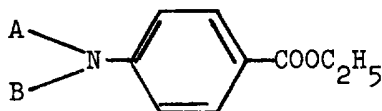
Esimerkki XI-(suojaava huulipuikko) (Osia)

Esimerkin 1 tuote	1,0
Mehiläisvaha	6,8
Candella-vaha	7,3
Carnauba-vaha	3,1
Otsokeriitti	5,7
Risiiniöljy	37,5
Myristyyllilaktaatti	10,4
Hydroksiloitu lanoliini	5,2
Isopropyylipalmitaatti	19,8
Pigmentit	3,2
Hajuste & säilytysaine	qs

Levittämällä edellä mainittuja seoksia ihmisen iholle saadaan niin hyvä suoja auringon polttavaa vaikutusta vastaan, että punertuminen estyy lauhkean vyöhykkeen kesä-ajan keskipäivän auringonvalossa, joka vastaa jopa 40 MED-annosta, MED(minimal etythema dose) vastaa ruskettumattoman, vaaleaihoisen henkilön osalta noin 20 minuutin altistusta kirkkaalle auringonvalolle aikavälillä kello 10,00-15,00. Ne eivät myöskään värjää vaatetusta, eivätkä ne ärsytä millään tavalla ihoa. Sopivat auringonvaloa seulovat seokset sisältävät noin 0,5- noin 10,0 painoprosenttia tässä mainittuja yhdisteitä.

Patenttivaatimukset

1. Auringonsuoja-aine, joka koostuu N-mono-hydroksialkyyli- ja N,N-dihydroksialkyyli-substituoiduista p-amino-bentsoehappoetyyliesteristä, joiden kaava on



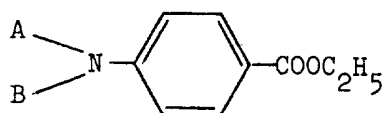
jossa A on hydroksipropyyli tai hydroksietyyli ja B on vety, hydroksipropyyli tai hydroksietyyli, t u n n e t t u siitä, että disubstituoidun tuotteen painosuhde monosubstituoituun tuotteeseen on 1:1-5:1, jolloin mainittu auringonsuoja-aine on veteen liukenematon ja sen saippuoitumisluku on n. 198-210, hydroksyylliluku on n. 390-425 ja maksimi ultraviolettiaabsorptio on n. 308-312 nm.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen auringonsuoja-aine, t u n n e t t u siitä, että A on hydroksipropyyli ja B on hydroksipropyyli tai vety.

3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen auringonsuoja-aineen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että p-aminobentsoehapon etyyliesterin annetaan reagoida 1,5-2 moolin kanssa propyleenioksidia tai etyleenioksidia lämpötilassa 100-180°C ilman katalyyttiä, minkä jälkeen N-mono- ja N,N-dihydroksialkyyli-p-aminobentsoaattien seos eristetään.

Patentkarav

1. Medel som skyddar mot sol bestående av N-mono-hydroxialkyl- och N,N-dihydroxialkyl-substituerade p-aminobensoesyra-etylestrar med formeln



vari A är hydroxipropyl eller hydroxietyl och B är väte, hydroxipropyl eller hydroxietyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att den disubstituerade produktens viktförhållande till den monosubstituerade produkten är 1:1-5:1, varvid nämnda solskyddande medel är olösligt i vatten och dess förtvålningstal är ca 198-210, hydroxyltal är ca. 390-425 och maximiultravioletabsorbktion är ca. 308-312 nm.

2. Medel enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att A är hydroxipropyl och B är hydroxipropyl eller väte.

3. Förfarande för framställning av ett solskyddande medel enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att p-amino-bensoesyraetylester bringas att reagera med 1,5-2 mol propylenoxid eller etylenoxid vid en temperatur av 100-180°C utan katalysator, varefter blandningen av N-mono- och N,N-dihydroxialkyl-p-amino-bensoat isoleras.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Ranska-Frankrike(FR) 1 113 728 (A 61 1). USA(US) 1 418 900 (260-105).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Seifen, Öle, Fette, Wachse 94 (1968), n:o 26, p. 933.