



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 60353

C (45) Patentti myönnetty 11 01 1982
Patent meddelat

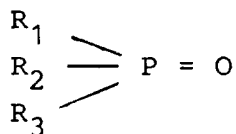
(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ A 61 K 7/00, C 07 F 9/53

(21) Patentihakemus — Patentansökning	2991/73
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	25.09.73
(23) Alkupäivä — Giltighetsdag	25.09.73
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	28.03.74
(44) Nähtäväksi panon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	27.09.72
Englanti-England(GB) 44622/72	

- (71) Wilkinson Sword Limited, Sword House, High Wycombe, Buckinghamshire, Englanti-England(GB)
- (72) David George Rowsell, Staines, Middlesex, David John Spring, Datchet, Buckinghamshire, Englanti-England(GB)
- (74) Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
- (54) Fosfiinioksidihydrideiden käyttö ihmiskehon hermoston kylmäreseptoreita stimuloivana aineena - Användning av fosfinoxidföreningar såsom kylreceptorererna i människokroppens nervsystem stimulerande ämne

Tämä keksintö koskee selllaisten yhdisteiden käyttöä, joilla on fysiologinen viilentävä vaikutus ihoon ja kehon, erityisesti nenän, suun, nielun ja ruoansulatustiehyiden limakalvoihin.

Keksinnön mukaisesti käytettävät yhdisteet ovat fosfiinioksideja, joiden kaava on



jossa R_1 on 3-8 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_2 on 3-8 hiiliatomia sisältävä alkyyl- tai sykloalkyyliryhmä, ja R_3 on enintään 10 hiiliatomia sisältävä alkyyl- tai sykloalkyyliryhmä, jolloin R_1 , R_2 ja R_3 yhdessä sisältävät yhteensä 13-17 hiiliatomia ja ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 on haarautunut hiiliatomissa α , β tai γ -asemassa fosforiatomiin nähden.

Selvyyden vuoksi mainittakoon että haarautuminen tässä yhteydessä käsittää myös syklisiä rakenteita samoin kuin haaraketjuisia asyklisiä ryhmiä, ts. tämä pätee yhdisteille, joissa joko R_2 tai R_3

on sykloalkyyli, jolloin R_2 :n tai R_3 :n se hiiliatomi, joka on α -asemassa fosforiatomiin nähden, on osa renkaasta ja katsotaan sen näin ollen olevan "haarautunut". Ryhmät R_1 , R_2 ja R_3 ovat mieluiten sellaiset, että mitkä tahansa kaksi ryhmää yhdessä sisältävät vähintään 6 hiiliatomia. Suurimman aktiviteetin ja keksinnön mukaisesti erityisen edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 on suoraketjuinen, 4-8 hiiliatomia, erityisesti 5-8 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, R_2 on 3-5 hiiliatomia sisältävä haaraketjuinen alkyyli-ryhmä ja erityisesti isopropyyli, sek.butyyli, isobutyyli tai isopentyyli, ja R_3 on alkyyli-ryhmä, mieluiten haaraketjuinen, 3-6 hiiliatomia, mieluiten 4 tai 5 hiiliatomia sisältävä alkyyli-ryhmä, tai syklopentyyli-ryhmä, ja R_1 , R_2 ja R_3 sisältävät yhteensä 13-16 hiiliatomia.

Erityisen tärkeitä ja edullisia tämän ryhmän yhdisteitä ovat seuraavat:

n-heksyyli-isopropyyli-syklopentyyli-fosfiinioksidi;
 n-heptyyli-isopropyyli-syklopentyyli-fosfiinioksidi;
 isobutyyli-n-heksyyli-syklopentyyli-fosfiinioksidi;
 isobutyyli-sek.butyyli-n-heksyyli-fosfiinioksidi;
 isobutyyli-sek.butyyli-n-heptyyli-fosfiinioksidi;
 isobutyyli-n-heksyyli-isopentyyli-fosfiinioksidi;
 t.butyyli-n-heksyyli-isopentyyli-fosfiinioksidi;
 sek.butyyli-n-heptyyli-isopropyyli-fosfiinioksidi;
 sek.butyyli-n-oktyyli-isopropyyli-fosfiinioksidi;
 isobutyyli-sek.butyyli-n-oktyyli-fosfiinioksidi;
 di-sek.butyyli-n-oktyyli-fosfiinioksidi;
 sek.butyyli-n-heksyyli-isopropyyli-fosfiinioksidi ja
 n-heksyyli-isopentyyli-isopropyyli-fosfiinioksidi.

Mentolin fysiologinen viilentävä vaikutus ihoon ja suun limakalvoihin on tunnettu ja mentolia onkin yleisesti käytetty makuaineena (mentoli on piparminttuöljyn eräs pääkomponentti) elintarvikkeissa, juomissa, hampaanhoitovalmisteissa, suuvesissä jne. ja mitä erilaisimpien paikallisesti käytettävien ihonhoitovalmisteiden, voiteiden ja lotionien eräänä komponenttina. Mentoli on myös hyvin tunnettu tupakan lisäaine, joka aikaansaa "viileän" tinnun suussa poltettaessa.

On myös tunnettua että mentolin "viilentävä" vaikutus on fysiologinen efekti, joka syntyy mentolin vaikuttaessa suoraan ihmiskehon niihin hermonpäihin, jotka pystyvät havaitsemaan kuumaa ja kylmää, eikä sidotusta haihdutuslämmöstä. Mentoli vaikuttaa luultavasti suo-

raan ärsyttävästi hermonpäiden kylmäreseptoreihin, jotka puolestaan vaikuttavat keskushermostoon.

Vaikkakin mentoli on hyvin tunnettu fysiologinen viilentävä aine, on sen käyttö eräissä koostumuksissa rajoitettu sen voimakkaan mintunhajun ja suhteellisen suuren haihtuvuuden johdosta. Tunnetaan ennestään yhdisteitä, joilla on fysiologinen viilentävä vaikutus, esim. 2,4,6-trimetyyli-4-heptanoli (Parfums-Cosmetiques-Savons, toukokuu 1956, s. 17-20) ja N,N-dietyyli-2-etyyllibutaani-amidi (ranskalainen patentti 1 572 332).

Tämän keksinnön kohteena on sellaisten yhdisteiden käyttö, joilla on mentolia vastaava fysiologinen viilentävä vaikutus ilman että niillä samanaikaisesti on sen haittavaikutukset.

Yhdisteitä voidaan näin ollen käyttää koostumuksissa, erityisesti topikaalisissa koostumuksissa, jotka pystyvät ärsyttämään ihmiskehon hermoston kylmäreseptoreita ja jotka sisältävät tehokkaan määrän kylmäreseptoriärsykettä ja sen kantaja-ainetta, jolloin ärsyke on yksi tai useampi edellämainituista fosfiinioksideista.

Tässä keksinnössä käytettävät fosfiinioksidit voidaan helposti valmistaa tavanomaisten menetelmien mukaan. Jos kaksi alkyyliryhmää on samanlaisia, dialkyylifosfinyylikloridit R_2POCl , voidaan valmistaa antamalla tionyylikloridin vaikuttaa tetra-alkyylidifosfiinidisulfideihin, tai mieluummin antamalla kloorin vaikuttaa sekundäärisiin fosfiinioksideihin (valmistettu Grignard-reagensseista ja dietyylifosfiitista). Nämä dialkyylifosfinyylikloridit reagoivat Grignard-reagenssin kanssa haluttujen tertiäärysten fosfiinioksidien valmistamiseksi.

Jos tertiäärisen fosfiinioksidin kaikki kolme alkyyliryhmää on erilaisia, seuraava menetelmä on tyydyttävä. Antamalla Grignard-reagenssin, $RMgX$, ja dietyylikloorifosfiitin reagoida keskenään saadaan etyyli-alkyylifosfiniittia. Tästä viimeksimainitusta yhdisteestä sen reagoiessa Grignard-reagenssin $R'MgX$ kanssa, saadaan epäsymmetrinen sekundäärinen fosfiinioksidi $RR'P(O)H$. Tertiääriset fosfiinioksidit voidaan valmistaa näistä sekundäärisistä fosfiinioksideista kuten edellä on selitetty.

Monet näistä reaktioista on selitetty julkaisussa Organic Phosphorus Compounds, Vol. 3 ja 4, G.M.Kosolapoff ja L.Maier, julk. Wiley-Interscience, 1972.

Monet keksinnön mukaisesti käytetyistä yhdisteistä voivat esiin-

tyä optisina isomeereina ja riippuen lähtöaineista ja menetelmistä niiden valmistamiseksi, yhdisteet voivat olla isomeerisesti puhtaita, ts. sisältää yhden optisen isomeerin, tai ne voivat olla isomeeriseoksia. Yleisesti sanottuna yhdisteitä käytetään optisten isomeerien seoksina, mutta eräissä tapauksissa isomeereinä esiintyvien yhdisteiden aikaansaama viilentävä vaikutus vaihtelee eri isomeerien välillä ja tällöin pidetään jotakuta isomeeria parempana.

Tyypillisiä fosfiinioksideja, jotka sopivat käytettäväksi esillä olevan keksinnön mukaisesti ja jotka valmistetaan edellä selitetyjen yleisten menetelmien mukaan on lueteltu seuraavassa taulukossa. Siinä on myös esitetty näiden yhdisteiden aikaansaaman viilentävän vaikutuksen voimakkuus ihoon. Tämän on määrittänyt ryhmä koehenkiöitä, joita pyydettiin arvostelemaan kunkin yhdisteen aikaansaama viilentävä vaikutus käyttäen mielivaltaista asteikkoa. Tulokset on esitetty taulukossa, jossa suurempi lukumäärä tähtiä tarkoittaa voimakkaampaa viilentävää vaikutusta.

Taulukko

R_1	R_2	R_3	kiehumapiste °C/mm Hg	aktiiviteetti
$n-C_7H_{15}$	iso- C_4H_9	sek- C_4H_9	123-5/0,004	*****
"	iso- C_3H_7	"	115-20/0,07	*****
$n-C_8H_{17}$	"	"	125-30/0,015	*****
"	iso- C_4H_9	"	130-5/0,02	****
$n-C_6H_{13}$	"	"	119-21/0,01	****
$n-C_8H_{17}$	sek- C_4H_9	"	117/0,06	****
$n-C_6H_{13}$	iso- C_3H_7	"	107-110/0,02	****
"	"	syklo- C_5H_9	128-30/0,01	****
$n-C_7H_{15}$	$n-C_4H_9$	($n-C_3H_7$) (CH_3) CH	133/0,03	****
$n-C_7H_{15}$	iso- C_4H_9	syklo- C_5H_9	132-8/0,01	****
"	iso- C_3H_7	"	135-40/0,02	****
$n-C_6H_{13}$	"	iso- C_5H_{11}	118-20/0,01	****
"	iso- C_4H_9	"	115/0,03	****
$n-C_6H_{13}$	t- C_4H_9	iso- C_5H_{11}	112-4/0,02	****
$n-C_7H_{15}$	iso- C_3H_7	"	120-25/0,015	***
$n-C_5H_{11}$	sek- C_4H_9	iso- C_4H_9	110-16/0,001	***
$n-C_6H_{13}$	"	sek- C_4H_9	98/0,05	***
$n-C_5H_{11}$	"	"	86/0,06	***
$n-C_7H_{15}$	iso- C_4H_9	iso- C_4H_9	120/2,03	***

jatkuu...

R ₁	R ₂	R ₃	kiehumapiste °C/mm Hg	aktiivi- teetti
n-C ₆ H ₁₃	iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	109-11/0,03	***
n-C ₇ H ₁₅	n-C ₄ H ₉	(n-C ₃ H ₇) (CH ₃) CH	133/0,03	***
n-C ₇ H ₁₅	sek-C ₄ H ₉	sek-C ₄ H ₉	124/0,02	***
n-C ₅ H ₁₁	t-C ₄ H ₉	n-C ₅ H ₁₁	128/0,01	***
"	iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	133-5/0,2	***
n-C ₆ H ₁₃	"	"	137-9/0,15	***
"	iso-C ₃ H ₇	n-C ₆ H ₁₃	124/0,03	***
"	t-C ₄ H ₉	"	126-8/0,005	***
"	"	n-C ₄ H ₉	112-4/0,02	***
n-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	t-C ₄ H ₉	107/0,02	***
n-C ₈ H ₁₇	iso-C ₃ H ₇	syklo-C ₅ H ₉	150-2/0,03	***
n-C ₅ H ₁₁	iso-C ₄ H ₉	"	126-8/0,03	***
n-C ₆ H ₁₃	iso-C ₅ H ₁₁	sek-C ₄ H ₉	93-5/0,01	***
"	iso-C ₄ H ₉	syklo-C ₅ H ₉	122-5/0,03	***
n-C ₆ H ₁₃	"	n-C ₆ H ₁₃	120/0,02	***
"	t-C ₄ H ₉	n-C ₃ H ₇	95-7/0,01	***
n-C ₄ H ₉	"	iso-C ₅ H ₁₁	107-8/0,03	***
iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	125-6/0,04	***
iso-C ₄ H ₉	iso-C ₅ H ₁₁	syklo-C ₅ H ₉	120-2/0,015	**
sek-C ₄ H ₉	"	sek-C ₄ H ₉	89/0,09	**
iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	(C ₂ H ₅) ₂ CHCH ₂	106/0,05	**
iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₄ H ₉	114-5/0,15	**
"	"	t-C ₄ H ₉	105-8/0,01	**
(C ₂ H ₅) (CH ₃) CHCH ₂	(C ₂ H ₅) (CH ₃) CHCH ₂	t-C ₄ H ₉	101-3/0,01	**
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	syklo-C ₇ H ₁₃	126/0,04	**
iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	syklo-C ₆ H ₁₁	115/0,03	**
"	"	(n-C ₆ H ₁₃) (CH ₃) CH	110-1/0,01	**
iso-C ₃ H ₇	n-C ₄ H ₉	(n-C ₄ H ₉) (C ₂ H ₅) CHCH ₂	110-1/0,03	**
iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	sek-C ₄ H ₉	107-9/0,03	**
n-C ₅ H ₁₁	syklo-C ₅ H ₉	syklo-C ₅ H ₉	152-5/0,03	**
iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	(n-C ₄ H ₉) (C ₂ H ₅) CH	195-6/0,01	*
"	"	(C ₂ H ₅) (CH ₃) CHCH ₂	90/0,05	*
(C ₂ H ₅) (CH ₃) CHCH ₂	(C ₂ H ₅) (CH ₃) CHCH ₂	"	100-5/0,04	*
n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	p-ment-3-yyli	115-20/0,03	*
iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	n-C ₉ H ₁₉	129-32/0,01	*

Tämän keksinnön mukaisesti käytetyt yhdisteet soveltuvat mitä erilaisimpiin koostumuksiin, joilla ihmiskehä käsitellään. Yleisesti sanottuna nämä valmisteet ovat paikallisesti käytettäviä koostumuksia, jolloin tämä sanonta on ymmärrettävä mahdollisimman laajasti. Paikallisesti käytettäviin koostumuksiin kuuluvat ei ainoastaan sellaiset koostumukset, kuten hajuvedet, puuterit ja muut ihonhoitovalmisteet, lotionit, salvat, öljyt ja voiteet, jotka levitetään ulkoiholle muuhun kuin lääkintätarkoitukseen, vaan myös sellaiset koostumukset, joilla kehon sisäisiä limakalvoja, kuten suun, nenän ja nielun limakalvoja käsitellään tai joiden kanssa koostumukset normaalikäytössä tulevat kosketukseen, käsittelemällä joko suoraan tai epäsuorasti tai inhaloimalla, ja näihin koostumuksiin kuuluvat siis nenä- ja kurkkuspray't, hammaspulverit tai -tahnat, suuvedet ja kurlausvalmisteet. Topikaalisiin koostumuksiin kuuluvat myös kauneuden- tai terveydenhoitovälineet, kuten puhdistuspyyhkeet ja hammastikut.

Keksintöä voidaan lisäksi käyttää koostumusryhmässä, jonka muodostavat tupakka- ja vastaavat välineet, esim. piippu- ja savukesuodattimet, erityisesti suodatinpääst savukkeita varten.

Koostumukset sisältävät sellaisen määrän keksinnön mukaisesti käytettyä fosfiinioksidia, joka on riittävä ärsyttämään kylmäreseptorit niillä ihonaluilla tai limakalvoissa, joiden kanssa koostumus tulee kosketukseen, aikaansaaden tällöin halutun kylmävaikutuksen. Viilentävän vaikutuksen voimakkuus ja kesto aika vaihtelee eri yhdisteissä, minkä johdosta tietyssä koostumuksessa käytetty ärsykemäärä vaihtelee suuresti. Jonkinlaisena sääntönä voidaan pitää, että käytettäessä keksinnön mukaisia aktiivisempia yhdisteitä aikaansaadaan huomattava viilentävä vaikutus levittämällä iholle niinkin pieni määrä kuin 0,05 ml aktiivikomponentin 0,1 paino-%:sta etanoliinliuosta. Vähemmän aktiivisten yhdisteiden ollessa kysymyksessä on käytettävä väkevempiä liuoksia, esim. sellaisia, jotka sisältävät esim. 5,0 paino-% tai enemmän aktiivista aineosaa.

Valmistettaessa keksinnön mukaisesti käytettyjä aineita sisältäviä koostumuksia fosfiinioksidit yhdistetään yleensä kantaja-aineiden kanssa, jotka voivat olla täysin inerttejä tai jotka voivat olla tai sisältää muita aktiivisia aineosia. Voidaan käyttää mitä erilaisimpia kantaja-aineita riippuen valmiin koostumuksen käyttötarkoituksesta; tällaiset kantaja-aineet ovat kiinteitä tai nestemäisiä aineita, emulsioita, vaahtoja ja geelejä. Fosfiinioksidien tyypil-

lisiä kantaja-aineita ovat vesi- ja alkoholipitoiset liuokset, öljyt ja rasvat, kuten hiilivetyöljyt, rasvahappoesterit, pitkäketjuiset alkoholit ja silikoniöljyt; hienojakoiset kiinteät aineet, kuten tärkkelys ja talkki; selluloosapitoiset aineet, kuten paperipyyhkeet; tupakka; alhaalla kiehuvat hiilivedyt ja halogeenihiilivedyt käytettyinä aerosoliponneaineina; kumit ja luonnolliset tai synteettiset hartsit.

Useimmissa koostumuksissa kantaja-aine on tai sisältää apuainetta yhtä tai useampaa seuraavista aineista: happoa sitovaa ainetta, antiseptistä tai analgeettista ainetta, maku-, väri- tai hajuainetta tai pinta-aktiivista ainetta.

Seuraavat valmisteet ovat esimerkkejä koostumuksista, joihin keksinnön mukaisesti käytetyt yhdisteet soveltuvat:

1. Ihonhoitovalmisteet, kuten parranajolotionit, -saippuat, -voiteet ja -vaahdot, kasvovedet, deodorantit ja antiperspirantit, "kiinteät" hajuvedet, hienosaippuat, kylpyöljyt ja -suolat, shampoot, hiusöljyt, talkkipuuterit, kasvovoiteet, käsivoiteet, auringonvoiteet, puhdistuspyyhkeet, hammashoitovalmisteet, hammastikut, suuvedet, hiusvedet, silmätipat.

2. Tupakkavalmisteet, kuten sikarit, savukkeet, piipputupakka, purutupakka ja nuuska; tupakansuodattimet, erityisesti suodatinpäätt savukkeita varten.

3. Erilaiset koostumukset, kuten vesiliukoiset liimakoostumukset kirjekuoria, postimerkkejä, tarralipukkeita varten, jne.

Eräitä erikoiskoostumuksia selitetään yksityiskohtaisemmin seuraavassa.

Ihonhoitovalmisteet

Ihoon aikaansaadun viilentävän vaikutuksen ansiosta fosfiinioksidgeja voidaan edullisesti käyttää erilaisissa ihonhoitovalmisteissa ja -välineissä. Seuraavassa esitetyt erikoisvalmisteet ovat vain eräitä esimerkkitaupauksia.

Nämä yhdisteet ovat erittäin käyttökelpoisia parranajolotioneissa, kasvovesissä jne., joissa yhdistettä käytetään alkoholisena tai vesipitois-alkoholisena liuoksena, jolloin tällaiset liuokset yleensä sisältävät myös jotakin hajuvettä tai heikkoa antiseptistä ainetta tai molempia. Koostumukseen lisätty fosfiinioksidimäärä on yleensä 0,1-3,0 paino-% laskettuna koko koostumuksen painosta.

Yhdisteitä voidaan myös käyttää saippuassa, shampoossa, kylpyöljyissä jne., joissa yhdisteitä käytetään yhdessä öljyn tai rasvan

tai luonnollisen tai synteettisen pinta-aktiivisen aineen, esim. rasvahapon suolan tai lauroyyliisulfaattisuolan kanssa, jolloin koostumus yleensä sisältää jotakin eteeristä öljyä tai hajuvettä. Saippuakoostumukseen kuuluvat kaikentyyppiset saippuat, esim. hienosaippuat, parranajosaippuat, parranajovaahdot jne. Koostumukseen lisätään yleensä 0,5-4,0 paino-% yhdistettä.

Muita ihonhoitovalmisteita, joihin fosfiinioksideja voidaan lisätä, ovat kosmeettiset voiteet ja -emulsiot, jolloin tällaiset voiteet ja emulsiot yleensä sisältävät jotakin perusemulsiota ja mahdollisesti muita komponentteja, kuten vahaa, säilöntäainetta, hajuvettä, antiseptistä ainetta, supistavaa ainetta, pigmenttiä jne. Näihin koostumukseen kuuluvat myös huulipunat, jolloin nämä yleensä sisältävät öljy- ja vahaperusmassaa, johon viilentävä aine voidaan lisätä yhdessä muiden aineosien, esim. pigmenttien, hajuveden kanssa. Tällaiset ihonhoitovalmisteet valmistetaan tavanomaiseen tapaan, patsi että niihin lisätään yleensä 0,01-5 paino-% aktiiviyhdistettä.

Kylmäreseptori-ärsykettä sisältäviä oraalisia terveydenhoitovalmisteita ovat suuvedet, kurlaus- ja hammashoitovalmisteet. Kahdessa ensimmäisessä valmisteessa on yleensä vesipitoista, alkoholista tai vesipitois-alkoholista, antiseptistä ainetta sisältävää liuosta, ja jotka on usein värjätty tai joihin on lisätty makuaineita niiden tekemiseksi maukkaiksi ja joihin vielä lisätään 0,01-0,5 paino-% yhdistettä.

Hammashoitokoostumukset voivat olla kiinteitä, jauhe-, tahna- tai nestemäisiä ja ne sisältävät yleensä hienojakoista hionta- tai kiilloitusainetta, esim. saostettu liitua, piidioksidia, magnesiumsilikaattia, aluminiumhydroksidia tai muuta vastaavaa tunnettua ainetta, sekä pesu- tai vaahdotusainetta. Mukana käytetään mahdollisesti myös muita komponentteja, kuten maku- ja väriaineita, antiseptisiä aineita, voitelu- ja sakeuttamis-, emulgoimis- ja plastoimisaineita. Tällaiseen koostumukseen lisätty määrä aktiiviyhdistettä on yleensä 0,01-1,0 paino-% laskettuna koko koostumuksesta.

Tupakkavalmisteet

Viilentävät aineet voidaan lisätä suoraan tupakkaan esim. piipputupakkaan, sikareihin, savukkeisiin, nuuskaan tai purutupakkaan, viileän tunnun aikaansaamiseksi poltettaessa, joilla aineilla ei kuitenkaan ole sitä voimakasta ja tyyppillistä hajua joka liittyy mentoloituun tupakkaan ja savukkeisiin. Tällaisilla koostumuksilla on myös huomattava varastointipysyvyys vastakohtana mentoloituihin

tuotteisiin. Edullisempaa on kuitenkin käyttää näitä yhdisteitä piippu- ja savukesuodattimissa, erityisesti suodatinpäillä varustetuissa savukkeissa. Suodatinaine, joka voi olla mitä tunnettua tyyppiä tahansa, esim. selluloosa-asetaattia, paperia, pumpulia, α -selluloosaa tai asbestikuitua, yksinkertaisesti kyllästetään fosfiinioksidin alkoholisella liuoksella, joka kuivataan viilentävän aineen kiinnittämiseksi suodattimeen. Savuketta poltettaessa aikaansaadaan miellyttävä viileä tuntu suussa. Jopa niinkin pieni määrä kuin 0,003 mg yhdistettä on tehokas.

Seuraavissa esimerkeissä esitetään eräitä keksinnön mukaisesti käytettäviä yhdisteitä ja koostumuksia.

Esimerkki 1:

After-shave-lotioni

Valmistettiin after-shave-lotion seuraavan valmistusohjeen mukaisesti liuottamalla kiinteät aineosat nesteeseen, jäähdyttämällä ja suodattamalla:

denaturoitua etanolia	75	%
dietyyli-ftalaattia	1,0	%
propyleeniglykolia	1,0	%
maitohappoa	1,0	%
hajuvettä	3,0	%
vettä	100	%:iin

Tähän peruslotioniin lisättiin 0,3 paino-% isobutyylim-sek.butyylim-n-heptyylimfosfiinioksidia ja sek-butyylim-n-heptyylim-isopropyylimfosfiinioksidia näytteestä laskettuna.

Kasvoille levitettynä oli lopullisilla liuoksilla selvä viilentävä vaikutus jonkin ajan kuluttua.

Esimerkki 2:

Kasvovesi:

Kasvovesi valmistettiin käyttämällä seuraavia aineosia:

denaturoitua etanolia	75,9	%
hajuvettä	5,0	%
vettä	100	%:iin

Tähän lisättiin 0,3 paino-% di-sek.butyylim-n-heksyylim-isopropyylimfosfiinioksidia koko koostumuksesta.

After-shave-lotionia vastaavasti voitiin todeta selvä viilentävä vaikutus ihossa, vielä kauan aikaa senkin jälkeen, kun

alkoholikantajan haihtumisesta johtuva viilentävä vaikutus oli hävinnyt.

Esimerkki 3:

Silmälotioni

Valmistettiin silmälotioni käyttämällä seuraavia aineosia:

Witch Hazel'ia	12,95%
boorihappoa	2,00%
natriumboraattia	0,50%
allantoiinia	0,05%
salisyylihappoa	0,025%
klooributolia	0,02%
sinkkisolfaattia	0,004%
vettä	100%:iin

Tähän koostumukseen lisättiin 0,005% di-isopentyyli-sek.butyyli-fosfiinioksidia laskettuna koko koostumuksesta. Kun silmät huuhdeltiin valmiilla lotionilla voitiin todeta viileä vaikutus silmämu-
nassa ja silmäluomissa.

Esimerkki 4:

Puhdistuspyyhe

Puhdistava neste valmistettiin käyttämällä seuraavia aineosia:

trietanoliamiini-lauryylisulfaattia	1,0%
glyserolia	2,0%
hajuvettä	0,95%
vettä	100%:iin

Tähän nesteeseen lisättiin 1,0% di-isopentyyli-n-pentyyli-fosfiinioksidia. Nesteeseen upotettiin sen jälkeen paperipyyhe.

Kun kyllästettyä pyyhettä käytettiin ihon pyyhkimiseksi voitiin todeta raikas viileä tunto ihossa lyhyen ajan jälkeen.

Esimerkki 5:

Savuketupakka

Kaupassa saatavaan savuketupakkaan ruiskutettiin sek.butyyli-n-heksyyli-isopropyyli-fosfiinioksidin etanoliliuosta ja siitä käärittiin savukkeita, joista kukin sisälsi noin 50 mikrog aktiivista yhdistettä. Kun näitä kyllästettyjä savukkeita poltettiin ne aikaansaivat viileän vaikutuksen suussa mentoloituja savukkeita vastaavasti; nämä savukkeet eivät kuitenkaan tupakan normaalin hajun ohella aiheuttaneet mitään muuta hajua.

Kun kaupassa saatavan suodatin-savukkeen suodatinpää kyllästettiin 0,05 mg:lla sek.butyyli-n-heksyyli-isopropyyli-fosfiinioksidia

voitiin todeta vastaava vaikutus.

Esimerkki 6:

Hammastahna

Sekoituslaitteessa sekoitettiin seuraavat aineosat keskenään:

dikalsiumfosfaattia	48,0%
natriumlauryylisulfaattia	2,5%
glyserolia	24,8%
natriumkarboksimeetyyliselluloosaa	2,0%
sitrusmakuainetta	1,0%
natriumsakkariinia	0,5%
vettä	100%:iin

Välittömästi ennen sekoittamisen lopettamista lisättiin sekoituslaitteeseen 0,1 paino-% n-heksyyli-isopentyyli-isopropyyli-fosfiinioksidia.

Hammastahna aiheutti voimakkaan viilentävän vaikutuksen suussa.

Esimerkki 7:

Partasaippua-aerosoli

Valmistettiin partasaippua-aerosoli-koostumus käyttämällä seuraavia aineosia:

steariinihappoa	6,3%
lauriinihappoa	2,7%
trietanoliamiinia	4,6%
natriumkarboksimeetyyliselluloosaa	0,1%
sorbitolia	5,0%
hajustinta	0,5%
vettä	100%:iin

Koostumus valmistettiin sulattamalla hapot vedessä, lisäämällä trietanoliamiini, jäähdyttämällä ja lisäämällä muut komponentit.

Sen jälkeen seokseen lisättiin 0,1% n-heksyyli-isopropyyli-2-syklopentyyli-fosfiinioksidia. Koostumus pakattiin sen jälkeen aerosoli-painesäiliöön jossa butaania käytettiin ponneaineena.

Esimerkki 8:

Deodoranttikoostumus

Deodoranttikoostumus, joka oli sopiva valmistaa ja pakata paine-aerosolina käyttämällä mukana sopivaa ponneainetta, valmistettiin seuraavalla tavalla:

denaturoitua etanolia	96,9%
heksaklorofeeniä	2,0%
isopropyyli-myristaattia	1,0%
hajuvettä	0,1%

Tähän koostumukseen lisättiin 1 paino-% n-heptyyli-isopropyli-syklopentyyli-fosfiinioksidia. Kun tätä lopputuotetta suihkutettiin iholle se vaikutti selvästi viilentävästi ihoon.

Esimerkki 9:

Hiusshampoo

Natrium-lauryyli-eetteri-sulfaattia, 10 g, dispergoitiin 90 g:aan vettä nopeassa myllyssä. Tähän dispersioon lisättiin 1,0 paino-% n-heksyyli-isobutyyli-isopentyyli-fosfiinioksidia. Hiuspesun yhteydessä voidaan todeta raikas, viileä tuntu päänahassa.

Esimerkki 10:

Kiinteä hajuvesi

Kiinteä hajuvesi valmistettiin käyttämällä seuraavia aineosia:

denaturoitua etanolia	74,5%
propyleeniglykolia	3,0%
natriumstearaattia	5,0%
hajuvettä	5,0%
vettä	100%:iin

Natriumstearaatti liuotettiin hämmentämällä se lämpimään seokseen, jossa oli etanolia, propyleeniglykolia ja vettä. Tähän liuokseen lisättiin hajuvesi ja 1,0 % n-heksyyli-isobutyyli-syklopentyyli-fosfiinioksidia minkä jälkeen seoksen annettiin jähmettyä vahamaiseksi kakuksi. Otsalle levitettynä koostumuksella oli selvä viilentävä vaikutus.

Esimerkki 11:

Suuvesi

Väkevä suuvesikoostumus valmistettiin käyttämällä seuraavia aineosia:

etanolia	3,0%
booraksia	2,0%
natriumbikarbonaattia	1,0%
glyserolia	10,0%
makuainetta	0,4%
tymolia	0,03%
vettä	100%:iin

Koostumukseen lisättiin 0,1 % h-heptyyli-isopropyli-isopentyyli-fosfiinioksidia.

Laimennettuna noin 10-kertaisella tilavuusmäärällä vettä ja käytettynä suun huuhtomiseksi suuvesi aiheutti viilentävän tunnun suussa.

Esimerkki 12:Hydrofiilinen voide

Valmistettiin hydrofiilinen voide käyttämällä seuraavia aineosia:

propyleeniglykolia	12 %
1-oktadekanolia	25 %
valkoista pehmeätä parafiinia	25 %
natriumlauryylisulfaatti	1 %
vettä	100 %:iin

Natriumlauryylisulfaatti lisättiin veteen ja kuumennettiin 60°C:seen. Parafiini sulatettiin kuumentamalla se 60°C:seen ja lisättiin sitten natriumlauryylisulfaattiseokseen samalla hämmentäen. Sen jälkeen seokseen lisättiin propyleeniglykolia ja 1-oktadekanoli.

Saatuun seokseen lisättiin 1,5 % n-heksyyli-isobutyyli-sek.butyylifosfiinioksidia. Saadulla voiteella oli iholle levitettynä selvä viilentävä vaikutus.

Esimerkki 13:Linimentti

Valmistettiin linimentti seuraavista aineosista:

metyyllisalisylaattia	25 %
eukalyptusöljyä	10 %
maapähkinäöljyä	100 %:iin

Koostumukseen lisättiin 1,5 % isobutyyli-sek.butyyl-n-heptyylifosfiinioksidia.

Kun saatua koostumusta levitettiin iholle, voitiin havaita selvä viilentävä vaikutus lyhyen ajan jälkeen.

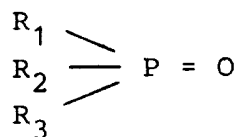
Esimerkki 14:Hammastikku

Puusta valmistetun hammastikun pää kyllästettiin alkoholisella liuoksella, joka sisälsi sellaisen määrän n-heksyyli-isoamyyli-t-butyyl-fosfiinioksidia, että hammastikkuun jäi 0,03 mg yhdistettä. Sen jälkeen hammastikku kuivattiin. Kielelle asetettuna voidaan todeta selvä viilentävä vaikutus lyhyen ajan jälkeen.

Edellä esitetyt esimerkit havainnollistavat keksinnön puitteisiin kuuluvien yhdisteiden ja koostumuksien käyttöä. Ne eivät kuitenkaan rajoita keksinnön puitteita millään tavalla. Muita yleisen kaavan puitteisiin kuuluvia yhdisteitä voidaan yhtä hyvin käyttää esimerkkien 1-12 mukaisissa koostumuksissa, ja keksinnön mukaisesti käytettävien yhdisteiden fysiologisen viilentävän vaikutuksen ansios- ta niitä voidaan käyttää lukuisissa muissa koostumuksissa, joissa viilentävä vaikutus on arvokas.

Patenttivaatimukset:

1. Fosfiinioksidiyhdisteiden, joiden kaava on



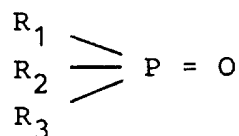
jossa R_1 on 3-8 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, R_2 on 3-8 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai sykloalkyyliryhmä, ja R_3 on enintään 10 hiiliatomia sisältävä alkyyli- tai sykloalkyyliryhmä, jolloin R_1 , R_2 ja R_3 yhdessä sisältävät yhteensä 13-17 hiiliatomia ja ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 on haarautunut hiiliatomissa α , β tai γ -asemassa fosforiatomiin nähden, käyttö ihmiskehon hermoston kylmäreseptoreita stimuloivana aineena, ihmiskeholle levitettäväksi tai sen käsittelyyn, tai nautittaviksi tarkoitetuissa koostumuksissa, paitsi farmaseuttisissa koostumuksissa ja ravintoaineissa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että edellä määritellyssä kaavassa R_1 on 4-8 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen alkyyliryhmä, R_2 on 3-5 hiiliatomia sisältävä haaraketjuinen alkyyliryhmä ja R_3 on 3-6 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä tai sykloalkyyli, ja R_1 , R_2 ja R_3 sisältävät yhteensä 13-16 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että edellä määritellyssä kaavassa R_1 on 5-8 hiiliatomia sisältävä suoraketjuinen alkyyliryhmä, R_2 on isopropyyli, sek.butyyli, isobutyyli tai isopentyyli ja R_3 on 4-5 hiiliatomia sisältävä haaraketjuinen alkyyliryhmä.

Patentkrav:

1. Användning av fosfinoxidföreningar med formeln



vari R_1 är en alkylgrupp med 3-8 kolatomer, R_2 är en alkyl- eller en cykloalkylgrupp med 3-8 kolatomer, och R_3 är alkyl- eller cykloalkylgrupp med upp till 10 kolatomer, varvid R_1 , R_2 och R_3 har totalt tillsammans 13-17 kolatomer och åtminstone en av grupperna R_1 , R_2 och R_3 är grenad vid en kolatom i α , β eller γ -position i förhållande till fosforatomen, såsom kylreceptorerna i människokroppens nervsystem stimulerande ämne i kompositioner avsedda för applicering på eller behandling av människokroppen eller för konsumtion, förutom i farmaceutiska kompositioner och livsmedel.

2. Användning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att i den angivna formeln R_1 är en rak alkylgrupp med 4-8 kolatomer, R_2 är en grenad alkylgrupp med 3-5 kolatomer och R_3 är alkyl med 3-6 kolatomer eller cykloalkyl, R_1 , R_2 och R_3 har totalt tillsammans 13-16 kolatomer.

3. Användning enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att i den angivna formeln R_1 är en rak alkylgrupp med 5-8 kolatomer, R_2 är isopropyl, sek.butyl, isobutyl eller isopentyl, och R_3 är en grenad alkylgrupp med 4-5 kolatomer.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-