



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101646416 B

(45) 授权公告日 2011.08.17

(21) 申请号 200880008078.0

A61Q 1/12(2006.01)

(22) 申请日 2008.03.19

A61Q 19/00(2006.01)

A61Q 19/08(2006.01)

(30) 优先权数据

073240/2007 2007.03.20 JP

(56) 对比文件

US 5110797 A, 1992.05.05,

CN 1392900 A, 2003.01.22,

JP 11060436 A, 1999.03.02,

JP 11049628 A, 1999.02.23,

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.09.11

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2008/055136 2008.03.19

审查员 陶可鑫

(87) PCT申请的公布数据

W02008/126652 JA 2008.10.23

(73) 专利权人 株式会社资生堂

地址 日本东京都

(72) 发明人 常长诚 落合信彦 上沼三纪子

末继胜

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 段承恩 田欣

(51) Int. Cl.

A61K 8/44(2006.01)

A61K 31/197(2006.01)

A61P 17/16(2006.01)

A61Q 1/02(2006.01)

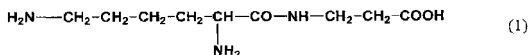
权利要求书 1 页 说明书 15 页

(54) 发明名称

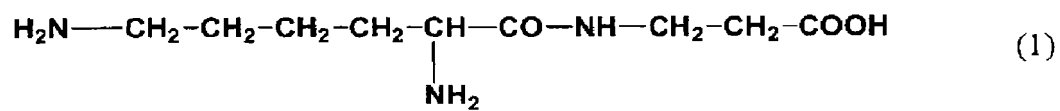
皮肤外用组合物

(57) 摘要

本发明提供保湿剂或皮肤外用组合物,含有选自下述通式(1)所示的赖氨酸-β-丙氨酸及其盐中的1种或2种以上化合物。



1. 一种保湿剂,含有选自下述通式(1)所示的赖氨酰-β-丙氨酸及其盐中的1种或2种以上化合物,



2. 一种皮肤外用组合物,其特征在于,含有选自上述赖氨酰-β-丙氨酸化合物及其盐中的1种或2种以上化合物。

皮肤外用组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及皮肤外用组合物。

[0002] 更详细地说,涉及安全性优异、使用感优异、渗透性优异、直接作用于角质层而增加角质层中的水分量、持续保湿效果优异的保湿剂,并涉及直接作用于角质层而增加角质层中的水分、安全性优异、稳定性优异、使用性优异并具有保湿效果及防止、改善皱纹效果的皮肤外用组合物。

背景技术

[0003] 老化在全身的脏器中进行着,其中对于能够被肉眼察觉的皮肤、尤其是特别容易引起注意的脸部,在老化同时产生的皱纹和细纹使社会上许多中老年人、尤其是女性烦恼。一直以来,对这样的改善皱纹用化妆品的需求强烈,与此相适应,迄今为止进行了各种尝试,但对于涉及老化和皱纹的机理大部分不清楚,因而尚未出现效果令人满意的发明。另一方面,其中,增加和保持作为表皮的最外层的角质层的水分,能够保持皮肤柔软、维持弹性、并保护真皮,因此,可以期待实现某些固定目标。

[0004] 其中,一直以来,为了提高保湿效果,以及提高使用性、安全性,防腐等目的,在皮肤外用组合物中配合保湿剂。可列举例如,甘油、1,3-丁二醇、木糖醇、山梨糖醇、赤藓醇、麦芽糖醇、聚乙二醇、丙二醇、双甘油(EO)(PO)加成物等多羟基化合物、聚醚类。这些保湿剂虽然具有保湿效果,但预防、改善皱纹的效果并不充分,而且存在发粘等使用性问题、由于氧化而产生气味等问题。

[0005] 另外,透明质酸、硫酸粘多糖、硫酸软骨素、可溶性胶原、去端肽胶原(atelocollagen)等高分子化合物也被作为保湿剂使用。这些高分子化合物虽然比多羟基化合物类等保湿效果高,但对预防、改善皱纹,保湿效果仍然不充分。另外,其效果也是皮肤周围环境的保湿,高分子化合物对皮肤的渗透性差,并不是直接在皮肤中发挥作用的。另外,存在配合时需要进行中和、溶解等操作这样的问题,由被膜感而造成紧绷感、比多羟基化合物类等更加发粘这样的使用性的问题。

[0006] 作为除多羟基化合物类之外的低分子化合物,乳酸钠、胆汁盐、吡咯烷酮羧酸盐、氨基酸类也作为保湿剂被广泛使用。由于它们是低分子化合物,因而可以期待渗透到角质层中、由它们本身发挥功能,但这些化合物本身的保湿效果不高。而且,由于这些化合物都结晶性高、对除水以外的溶剂的溶解性低,因而在配合到皮肤外用组合物中时,存在涂抹之后会随着水分蒸散而析出,保湿性的持续能力差,同时向角质层的渗透被抑制这样的问题。另外,特别是氨基酸类多会产生感觉刺激,例如,甘氨酸、 β -丙氨酸、GABA(γ -氨基丁酸)等,特别是敏感性皮肤的使用者会在涂抹时感到皮肤刺激,因而配合量受到限制。另外,还产生气味的问题,例如赖氨酸等低分子碱性氨基酸会产生胺样气味,因而在很可能涂抹于靠近鼻子的脸部等的皮肤外用组合物中,配合量还是受到限制。

[0007] 本发明者鉴于上述情况,对于具有高保湿效果、保湿持续性优异、无感觉刺激及气味等问题、安全性高、渗透性优异、直接作用于角质层而增加角质层中的水分量、配合成的

皮肤外用组合物的稳定性优异的物质进行了深入研究, 结果发现, 本发明的赖氨酰-β-丙氨酸及其盐是发挥优异的保湿效果、保湿持续性优异、渗透性高、直接作用于角质层而增加角质层中的水分量、在涂抹时无感觉刺激的问题、安全性优异的物质, 也不存在气味的问题, 且容易调制皮肤外用组合物、所调制的皮肤外用组合物的稳定性优异、使用性优异, 从而完成了本发明。

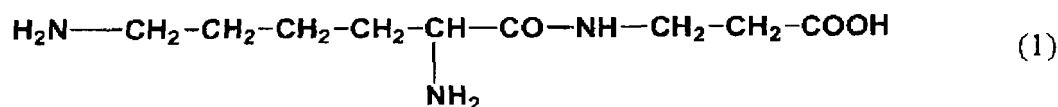
[0008] 专利文献 1: 日本专利公告平成 8-11746 号

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供无感觉刺激及气味的问题、安全性优异、使用感优异、渗透性优异、直接作用于角质层而增加角质层中的水分量、持续保湿效果优异的保湿剂, 并提供直接作用于角质层而增加角质层中的水分量、持续保湿效果优异、无感觉刺激及气味问题、安全性和稳定性优异、使用性优异并具有保湿效果及防止、改善皱纹效果的皮肤外用组合物。

[0010] 即, 本发明提供一种保湿剂, 含有选自下述通式 (1) 所示的赖氨酰-β-丙氨酸及其盐中的 1 种或 2 种以上化合物。

[0011]



[0012] 另外, 本发明还提供一种直接作用于角质层而增加角质层中的水分量、保湿持续性优异、无感觉刺激及气味问题、安全性和稳定性优异、使用性优异并具有保湿效果及防止、改善皱纹效果的皮肤外用组合物, 其特征在于, 含有选自通式 (1) 所示的赖氨酰-β-丙氨酸和它们的盐中的化合物。

[0013] 根据本发明, 可以提供具有优异的保湿效果、保湿效果的持续性优异、无感觉刺激及气味问题、安全性优异、使用感优异、皮肤渗透性优异、直接作用于角质层而增加角质层中的水分量、具有持续保湿效果的保湿剂, 并提供皮肤渗透性优异、直接作用于皮肤角质层而增加角质层中的水分量、保湿持续性优异、安全性优异、稳定性优异、无感觉刺激及气味问题、使用性优异、并具有保湿效果及防止、改善皱纹效果的皮肤外用组合物。

具体实施方式

[0014] 本发明的保湿剂含有 1 种或多种上述通式 (1) 所示的赖氨酰-β-丙氨酸或其盐作为具有保湿效果的活性成分。另外, 本发明的皮肤外用组合物含有 1 种或多种上述通式 (1) 所示的赖氨酰-β-丙氨酸或其盐。

[0015] 本发明中所使用的通式 (1) 所示的赖氨酰-β-丙氨酸, 是用 N-(2,6-二氨基己酰基)-2-氨基丙酸等化学名称使用的公知化合物。该赖氨酰-β-丙氨酸是由赖氨酸与 β-丙氨酸所构成的二肽, 对于赖氨酸, 可以是 L 体、D 体、DL 体, 因而该赖氨酰-β-丙氨酸可以使 L-赖氨酰-β-丙氨酸、D-赖氨酰-β-丙氨酸或 D, L-赖氨酰-β-丙氨酸。在本发明中, 可以是任一种形态, 既可以是 DL 体, 也可以其构成比例是任意的。

[0016] 赖氨酰-β-丙氨酸在神经中枢药中的应用已为人们所知, 但本发明的具有保湿效果是新颖的, 在皮肤外用组合物中使用也是新颖的 (专利文献 1)。

[0017] 本发明中所使用的赖氨酰-β-丙氨酸可以通过公知的方法容易地合成, 另外, 也

可以从天然物等中提取使用、或通过酶法等方法获得。

[0018] 对通式(1)所示的赖氨酸-β-丙氨酸的盐不特别限制,可列举例如,盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、氢溴酸盐、甲基硫酸盐及对甲苯磺酸盐等烷基硫酸盐、乙酸盐、乳酸盐、马来酸盐、富马酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐等酸盐,甜菜碱盐,甘氨酸盐、丙氨酸盐、丝氨酸盐、牛磺酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐等与氨基酸类的盐,钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、铵盐、三乙醇胺盐、二乙醇胺盐等,但本发明并不限于此。另外,赖氨酸-β-丙氨酸与构成盐的反荷离子的比可以是任意的,还可以与多个反荷离子组合。

[0019] 在本发明中,通式(1)所示的赖氨酸-β-丙氨酸或其盐的配合量,在保湿剂或皮肤外用组合物总量中为0.001~20.0质量%,优选为0.1~10.0质量%。认为如果低于0.001质量%则缺乏效果,而即使配合超过20.0质量%也不能期望增加效果。

[0020] 本发明所涉及的组合物可以按照常规方法制造,另外,作为构成组合物的成分,既可以单独使用通式(1)所示的赖氨酸-β-丙氨酸或其盐的1种或2种以上来调制,也可以根据需要适当配合通常在包括准药品的化妆品、药品等皮肤外用剂中使用的成分,例如油分、表面活性剂、粉末、色料、水、醇类、增稠剂、螯合剂、硅氧烷类、抗氧化剂、紫外线吸收剂、保湿剂、香料、各种药效成分、防腐剂、pH调整剂、中和剂等。

[0021] 在上述适当配合的任意配合成分中,作为油分,可列举月桂醇、鲸蜡醇、十八烷醇、十四烷醇、油醇等直链醇,单十八烷基甘油醚、羊毛脂醇、胆固醇、植物甾醇、异十八烷醇等支链醇等高级醇;月桂酸、十四烷酸、棕榈酸、硬脂酸等高级脂肪酸;固体石蜡、蜂蜡、硬化蓖麻油、巴西棕榈蜡、WB蜡(バリコワックス)等蜡;牛油、猪油、羊油、角鲨烷、椰子油、棕榈油、棕榈仁油、大豆油、橄榄油、棉籽油、霍霍巴油、蓖麻油、羊毛脂等动植物油脂;液体石蜡、凡士林等矿物油;三甲基丙烷三异硬脂酸酯、十四烷酸异丙酯、三(2-乙基己酸)甘油酯、四(2-乙基己酸)季戊四醇酯、硅油、聚氧乙烯(以下,也记为POE)聚氧丙烯(以下,也记为POP)季戊四醇醚等合成油等。

[0022] 作为表面活性剂,可列举皂用基质、月桂酸钠、棕榈酸钠等脂肪酸皂,十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钾等高级烷基硫酸酯盐,POE十二烷基硫酸三乙醇胺、POE十二烷基硫酸钠等烷基醚硫酸酯盐,月桂酰肌氨酸钠等N-酰基肌氨酸、N-十四烷酰基-N-甲基牛磺酸钠、椰子油脂肪酸甲基氨基乙磺酸钠等高级脂肪酰胺磺酸盐,POE十八烷基醚磷酸等磷酸酯盐,单月桂酰单乙醇酰胺POE磺基琥珀酸钠、十二烷基聚丙二醇磺基琥珀酸钠等磺基琥珀酸盐,线性十二烷基苯磺酸钠、线性十二烷基苯磺酸三乙醇胺等烷基苯磺酸盐,N-硬脂酰谷氨酸二钠、N-硬脂酰谷氨酸单钠等N-酰基谷氨酸盐,硬化椰子油脂肪酸甘油酯硫酸钠等高级脂肪酸酯硫酸酯盐,土耳其红油等硫酸化油,POE烷基醚羧酸,POE烷基烯丙基醚羧酸盐,高级脂肪酸酯磺酸盐,仲醇硫酸酯盐,高级脂肪酸烷基醇酰胺硫酸酯盐,月桂酰单乙醇酰胺琥珀酸钠,酪蛋白钠等阴离子系表面活性剂;

[0023] 十八烷基三甲基氯化铵、十二烷基三甲基氯化铵等烷基三甲基铵盐,二(十八烷基)二甲基氯化铵盐等二烷基二甲基铵盐,十六烷基氯化吡啶鎓等烷基吡啶鎓盐,烷基季铵盐,烷基二甲基苄基铵盐,烷基异喹啉鎓盐,二烷基吗啉鎓盐,POE烷基胺,烷基胺盐,聚胺脂肪酸衍生物,戊醇脂肪酸衍生物,苯扎氯铵等阳离子系表面活性剂;2-椰油酰基-2-氢氧化咪唑鎓-1-羧基乙氧基二钠盐等咪唑啉系两性表面活性剂,酰胺甜菜碱、磺基甜菜碱等甜菜碱系表面活性剂等两性表面活性剂;失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单异硬脂

酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、失水山梨糖醇单棕榈酸酯、失水山梨糖醇三油酸酯等失水山梨糖醇脂肪酸酯类,单棉籽油脂肪酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、倍半油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯苹果酸盐等甘油聚甘油脂肪酸酯类,单硬脂酸丙二醇酯等丙二醇脂肪酸酯类,硬化蓖麻油衍生物,甘油烷基醚, POE- 甲基聚硅氧烷共聚物等亲油性非离子表面活性剂; POE 失水山梨糖醇单油酸酯、POE 失水山梨糖醇单硬脂酸酯等 POE 失水山梨糖醇脂肪酸酯类, POE 山梨糖醇单月桂酸酯、POE 山梨糖醇单油酸酯、POE 山梨糖醇单硬脂酸酯等 POE 山梨糖醇脂肪酸酯类, POE 单油酸甘油酯、POE 甘油二硬脂酸酯等 POE 甘油脂肪酸酯类, POE 单油酸酯、POE 二硬脂酸酯、POE 单二油酸酯等 POE 脂肪酸酯类, POE 十二烷基醚、POE 油基醚、POE 胆甾烷醇酯等 POE 烷基醚类, POE 辛基苯基醚、POE 壬基苯基醚等 POE 烷基苯基醚类, Pluronic 等聚醚型类, POE-POP 单丁醚、POE-POP 十六烷基醚、POE-POP 甘油醚等 POE-POP 烷基醚类, POE 蓖麻油、POE 硬化蓖麻油、POE 硬化蓖麻油单异硬脂酸酯、POE 硬化蓖麻油马来酸等 POE 蓖麻油硬化蓖麻油衍生物, POE 山梨糖醇蜜蜡等 POE 蜜蜡-羊毛脂衍生物, 椰子油脂肪酸二乙醇酰胺、脂肪酸异丙醇酰胺等烷醇酰胺, POE 丙二醇脂肪酸酯, POE 脂肪酰胺, POE 烷基胺, 蔗糖脂肪酸酯, 烷基乙氧基二甲基氧化胺等亲水性非离子表面活性剂等。

[0024] 作为醇类,可列举乙醇、丙醇、异丙醇等低级醇等。

[0025] 作为增稠剂,可列举阿拉伯树胶、黄蓍胶、半乳聚糖、长角豆胶、瓜尔胶、卡拉胶、果胶、琼脂、淀粉(玉米、小麦、马铃薯、稻米)等植物系高分子,葡聚糖、支链淀粉等微生物系高分子,羧甲基淀粉、甲基羟丙基淀粉等淀粉系高分子,胶原、酪蛋白、明胶等动物系高分子,甲基纤维素、硝化纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、纤维素硫酸钠、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、结晶纤维素等纤维素系高分子,藻酸钠、藻酸丙二醇酯等藻酸系高分子,聚乙烯基甲醚、羧基乙烯基聚合物等乙烯系高分子, POE 系高分子, POE-POP 共聚物系高分子,聚丙烯酸钠、聚丙烯酰胺等丙烯酸系高分子,聚乙烯亚胺,阳离子聚合物,膨润土、硅酸铝镁、合成锂皂石、锂蒙脱石、硅酸酐等无机系水溶性高分子等水溶性高分子等。

[0026] 作为螯合剂,可列举柠檬酸(Citramalic acid)、松茸酸(agaric acid)、甘油酸、莽草酸、4-异丙基环庚二烯酚酮、没食子酸、鞣酸、咖啡酸、乙二胺四乙酸、乙二醇二胺四乙酸、二亚乙基三胺五乙酸、肌醇六磷酸、多磷酸、偏磷酸、和它们的类似物以及它们的碱金属盐和羧酸酯等。

[0027] 作为紫外线吸收剂,可列举对氨基苯甲酸等苯甲酸系紫外线吸收剂;邻氨基苯甲酸甲酯等邻氨基苯甲酸系紫外线吸收剂;水杨酸辛酯等水杨酸系紫外线吸收剂;对甲氧基肉桂酸异丙酯、对甲氧基肉桂酸辛酯等肉桂酸系紫外线吸收剂等。

[0028] 作为保湿剂,可列举聚乙二醇、丙二醇、双丙甘醇、1,3-丁二醇、甘油、双甘油、木糖醇、麦芽糖醇、麦芽糖、D-甘露糖醇、葡萄糖、果糖、硫酸软骨素钠、透明质酸钠、乳酸钠、葡糖胺、环糊精等。

[0029] 作为药效成分,可以配合维生素 A 油、视黄醇、棕榈酸视黄醇酯、盐酸吡哆醇、烟酸苄酯、烟酰胺、烟酸 d1- α -生育酚酯、抗坏血酸磷酸镁、维生素 D2、d1- α -生育酚、泛酸、生物素等维生素类;甘菊环、甘草皂苷等抗炎剂;熊果苷、4-甲氧基水杨酸钾、2-O-乙基抗坏血酸、抗坏血酸葡糖苷等美白剂;雌二醇等激素类;氧化锌、鞣酸等收敛剂;L-薄荷醇、樟脑等清凉剂;以及氯化溶菌酶、盐酸吡哆醇、硫等。进而可以配合显示多种药效的各种提取物。即可列举鱼腥草提取物、黄柏提取物、甘草提取物、芍药提取物、牡丹皮提取物、丝瓜提取

物、虎耳草提取物、桉树提取物、丁香提取物、七叶树 (marronnier) 提取物、矢车菊提取物、海藻提取物、百里香提取物等。

[0030] 作为防腐剂,可列举对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯等对羟基苯甲酸酯类,苯甲酸、水杨酸、山梨酸、对氯间甲酚、六氯酚、苯扎氯铵、盐酸氯己定、三氯碳酰苯胺、感光素、苯氧基乙醇、甲基异噻唑啉酮等。

[0031] 作为中和剂,可列举 2-氨基-2-甲基-1-丙醇、2-氨基-2-甲基-1,3-丙二醇、氢氧化钾、氢氧化钾、三乙醇胺、碳酸钠等。

[0032] 作为 pH 调整剂,可列举乳酸、柠檬酸、乙醇酸、琥珀酸、酒石酸、苹果酸、碳酸氢钠、碳酸氢铵等。

[0033] 作为抗氧化剂,可列举抗坏血酸、 α -生育酚、类胡萝卜素等。

[0034] 上述成分是例示,并不限于这些成分。另外这些成分可以按照依据所需方式的配方,进行适当组合来配合。

[0035] 对本发明的保湿剂和皮肤外用组合物的剂型不特别限制,例如,可以采用溶液系、增溶体系、乳化系、粉末分散系、水-油二层系、水-油-粉末三层系、软膏、凝胶、气溶胶等任意剂型。另外,对使用方式也不特别限制,例如,可以采用化妆水、乳液、乳膏、精华、胶冻剂 (jelly)、凝胶、软膏、面膜 (pack)、面膜 (mask)、粉底等任意方式。

[0036] 本发明的保湿剂和皮肤外用组合物可以通过应用于肌肤,从而在用于实现皮肤保湿,预防形成皱纹和 / 或使已形成的皱纹减轻、消失的美容方法中使用。对该美容方法中本发明的保湿剂和皮肤外用组合物的用法、用量也不特别限制,可根据剂型、处理的肌肤的皱纹状态来适当确定,典型的是,可以以每天数次、例如 1 次~5 次,适量、例如每平方厘米 0.1ml~1ml,直接擦在肌肤上,或者将适量的本发明的保湿剂和皮肤外用组合物浸入纱布等中之后贴合在肌肤上。

[0037] 实施例

[0038] 下面通过列举实施例来更详细地说明本发明。本发明不限于此。

[0039] [L-赖氨酰- β -丙氨酸的制造例]

[0040] 将 2.2g N,N'-二苄氧基羰基-L-赖氨酸溶解在 40mL 二氯甲烷中,在室温下加入 1.9g β -丙氨酸苄酯甲苯磺酸盐、1.5mL 三乙胺、1.0g 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、0.8g 1-羟基苯并三唑,搅拌 3 小时。用 100mL 二氯甲烷稀释,再用 50mL 净化水、50mL 的 2M 盐酸、50mL 饱和食盐水洗涤,然后用无水硫酸镁进行干燥,在过滤之后进行浓缩。在得到的残渣中加入 200mL 甲醇,再加入 0.5g 钯碳 (5%,湿度 50%),在氢气气氛下,在室温下搅拌 2 小时,过滤浓缩而得到目的物 1.1g (96%)。

[0041] [皮肤角质层保湿效果试验]

[0042] 测定涂抹了药剂的无毛小鼠 (HR-1;星野实验动物) 的背部的角质层水分量的变化。试验在 $n=5$ 的条件下进行,使用表层导体 (skin conductor, ASA-MX) 测定角质层水分量。在测定角质层水分量之后,在小鼠背部的测定部位分别涂抹 100 μ l 下述显示组成的实施例 1、比较例 1~比较例 5,1 天 1 次。连续涂抹 2 天之后,在自试验开始第 3 天测定角质层水分量,进一步连续涂抹 2 天之后,在自试验开始第 5 天测定角质层水分量。

[0043] 实施例 1

[0044] L-赖氨酰- β -丙氨酸 5.0 质量%

[0045]	1N 盐酸	调整至 pH7.5
[0046]	化妆品用酒精	50.0
[0047]	净化水	剩余
[0048]	比较例 1	
[0049]	化妆品用酒精	50.0 质量%
[0050]	净化水	剩余
[0051]	比较例 2	
[0052]	甘油	5.0 质量%
[0053]	化妆品用酒精	50.0
[0054]	净化水	剩余
[0055]	比较例 3	
[0056]	β -丙氨酸	5.0 质量%
[0057]	化妆品用酒精	50.0
[0058]	净化水	剩余
[0059]	比较例 4	
[0060]	L-赖氨酸一盐酸盐	5.0 质量%
[0061]	化妆品用酒精	50.0
[0062]	净化水	剩余
[0063]	比较例 5	
[0064]	L-赖氨酰-羟脯氨酸	5.0 质量%
[0065]	1N 盐酸	调整至 pH7.5
[0066]	化妆品用酒精	50.0
[0067]	净化水	剩余

[0068] 将涂抹前的水分量为 100% 时的涂抹后的水分量变化率 (%) 的结果示于表中。

[0069] 确认了本发明的保湿剂和皮肤外用组合物增加皮肤的角质层水分量、保湿效果优异、保湿的持续性高。还确认了, 本发明的保湿剂比一直以来被广泛作为保湿剂使用的甘油效果优异。进而确认了, 本发明的保湿剂比 β -丙氨酸、L-赖氨酸等氨基酸效果优异, 也比作为与本发明同样地以赖氨酸为构成成分的二肽的 L-赖氨酰-羟脯氨酸效果优异。

[0070] [表 1] 角质层水分量变化率 (%) 结果

[0071]

	混合药剂	涂抹 2 天	涂抹 4 天
实施例 1	L-赖氨酰- β -丙氨酸	147.4	163.4
比较例 1	-	118.7	120.7
比较例 2	甘油	114.7	121.9
比较例 3	β -丙氨酸	109.1	119.0

比较例 4	L- 赖氨酸盐酸盐	119.3	111.6
比较例 5	L- 赖氨酸 - 羟脯氨酸	109.2	112.1

[0072] [稳定性评价]

[0073] 对于 L- 赖氨酸 - β - 丙氨酸一盐酸盐 (实施例 2)、L- 赖氨酸 (比较例 6)、 β - 丙氨酸 (比较例 7), 制备以下皮肤外用组合物, 并评价稳定性。

[0074]	化妆水	质量%
[0075]	乙醇	3
[0076]	甘油	2
[0077]	药剂	5
[0078]	1,3- 丁二醇	3
[0079]	POE(60) 硬化蓖麻油	0.4
[0080]	柠檬酸	0.03
[0081]	柠檬酸三钠	0.07
[0082]	乙二胺四乙酸三钠	0.02
[0083]	净化水	剩余
[0084]	实施例 2	L- 赖氨酸 - β - 丙氨酸一盐酸盐
[0085]	比较例 6	L- 赖氨酸
[0086]	比较例 7	β - 丙氨酸

[0087] 对于实施例 2、比较例 6 和比较例 7, 将各 50g 放入 50mL 螺纹管中并盖上塞子, 在 50°C 的恒温槽中保存 1 个月, 对于外观变化和气味, 根据下述基准进行判定。

[0088] (外观)

[0089] ◎ : 良好 (完全没有变色、分离、白色浑浊、结晶析出等外观变化)

[0090] ○ : 基本良好 (尽管发现部分变化, 但没有成为问题那样大的变化)

[0091] △ : 基本不良 (部分存在变色、分离、白色浑浊、结晶析出等外观变化)

[0092] × : 不良 (存在变色、分离、白色浑浊、结晶析出等显著的外观变化)

[0093] (气味)

[0094] ◎ : 良好 (无变化)

[0095] ○ : 基本良好 (几乎无变化)

[0096] △ : 基本不良 (有变化)

[0097] × : 不良 (有显著的变化)

[0098] [表 2]

	外观	臭味
[0099] 实施例 2	◎	◎
比较例 6	◎	◎
比较例 7	◎	×

[0100] 由试验结果可知, 本发明的配合有 L- 赖氨酸 - β - 丙氨酸一盐酸盐的皮肤外用组合物的气味和外观的稳定性都优异。另外, 比较例 6 的配合有 β - 丙氨酸的皮肤外用组合物的气味、外观的稳定性也都优异。另一方面, 比较例 7 的配合有 L- 赖氨酸的皮肤外用组

合物虽然外观的稳定性优异,但是气味的劣化强烈。

[0101] 以下作为本发明的皮肤外用组合物、以及保湿剂的制剂例显示皮肤外用组合物。其中,任一种皮肤外用组合物都具有优异的保湿效果。

[0102]	配方例 1 :乳膏	质量%
[0103]	硬脂酸	5.0
[0104]	十八烷醇	4.0
[0105]	十四烷酸异丙酯	18.0
[0106]	单硬脂酸甘油酯	3.0
[0107]	丙二醇	10.0
[0108]	L- 赖氨酰 - β - 丙氨酸一盐酸盐	3.0
[0109]	苛性钾	0.2
[0110]	亚硫酸氢钠	0.01
[0111]	防腐剂	适量
[0112]	香料	适量
[0113]	离子交换水	剩余

[0114] (制法) 在离子交换水中加入 L- 赖氨酰 - β - 丙氨酸一盐酸盐、丙二醇和苛性钾,溶解加热并保持 70°C (水相)。混合其它成分,加热熔融并保持 70°C (油相)。在水相中缓缓加入油相,在全部加入完成之后保持该温度一段时间使反应发生。然后用混合器均匀乳化,在充分搅拌的同时冷却至 30°C,从而制造。

[0115]	配方例 2 :乳膏	质量%
[0116]	硬脂酸	6.0
[0117]	失水山梨糖醇单硬脂酸酯	2.0
[0118]	聚氧乙烯 (20 摩尔) 失水山梨糖醇单硬脂酸酯	1.5
[0119]	丙二醇	10.0
[0120]	L- 赖氨酰 - β - 丙氨酸二盐酸盐	7.0
[0121]	三辛酸甘油酯	10.0
[0122]	角鲨烯	5.0
[0123]	亚硫酸氢钠	0.01
[0124]	对羟基苯甲酸乙酯	0.3
[0125]	香料	适量
[0126]	离子交换水	剩余

[0127] (制法) 在离子交换水中加入 L- 赖氨酰 - β - 丙氨酸二盐酸盐、丙二醇,溶解加热并保持 70°C (水相)。混合其它成分,加热熔融并保持 70°C (油相)。在水相中加入油相,进行预乳化,再用混合器均匀乳化,然后在充分搅拌的同时冷却至 30°C,从而制造。

[0128]	配方例 3 :乳膏	质量%
[0129]	十八烷醇	7.0
[0130]	硬脂酸	2.0
[0131]	氢化羊毛脂	2.0
[0132]	角鲨烷	5.0

[0133]	2-辛基十二烷醇	6.0
[0134]	聚氧乙烯(25 摩尔)鲸蜡醇醚	3.0
[0135]	单硬脂酸甘油酯	2.0
[0136]	丙二醇	5.0
[0137]	DL-赖氨酸-β-丙氨酸一盐酸盐	0.001
[0138]	香料	适量
[0139]	亚硫酸氢钠	0.03
[0140]	对羟基苯甲酸乙酯	0.3
[0141]	离子交换水	剩余
[0142]	(制法)在离子交换水中加入 DL-赖氨酸-β-丙氨酸一盐酸盐、丙二醇,溶解加热并保持 70℃(水相)。混合其它成分,加热熔融并保持 70℃(油相)。在水相中加入油相,进行预乳化,再用混合器均匀乳化,然后在充分搅拌的同时冷却至 30℃,从而制造。	
[0143]	配方例 4:乳液	质量%
[0144]	硬脂酸	2.5
[0145]	鲸蜡醇	1.5
[0146]	凡士林	5.0
[0147]	液体石蜡	10.0
[0148]	聚氧乙烯(10 摩尔)单油酸酯	2.0
[0149]	聚乙二醇 1500	3.0
[0150]	三乙醇胺	1.0
[0151]	D-赖氨酸-β-丙氨酸	10.0
[0152]	亚硫酸氢钠	0.01
[0153]	对羟基苯甲酸乙酯	0.3
[0154]	羧基乙烯基聚合物	0.05
[0155]	香料	适量
[0156]	离子交换水	剩余
[0157]	(制法)在少量的离子交换水中溶解羧基乙烯基聚合物(A 相)。在剩余的离子交换水中加入 D-赖氨酸-β-丙氨酸、聚乙二醇 1500 和三乙醇胺,加热溶解并保持 70℃(水相)。混合其它成分,加热熔融并保持 70℃(油相)。在水相中加入油相,进行预乳化,再加入 A 相并用混合器均匀乳化,乳化之后在充分搅拌的同时冷却至 30℃,从而制造。	
[0158]	配方例 5:乳液	
[0159]	(油相部分)	质量%
[0160]	十八烷醇	1.5
[0161]	角鲨烯	2.0
[0162]	凡士林	2.5
[0163]	脱味液体羊毛脂	1.5
[0164]	月见草油	2.0
[0165]	十四烷酸异丙酯	5.0
[0166]	单油酸甘油酯	2.0

[0167]	聚氧乙烯(60 摩尔)硬化蓖麻油	2.0
[0168]	乙酸生育酚	0.05
[0169]	对羟基苯甲酸乙酯	0.2
[0170]	对羟基苯甲酸丁酯	0.1
[0171]	香料	适量
[0172]	(水相部分)	质量%
[0173]	L-赖氨酸-β-丙氨酸钾盐	1.0
[0174]	亚硫酸氢钠	0.01
[0175]	甘油	5.0
[0176]	透明质酸钠	0.01
[0177]	羧基乙烯基聚合物	0.2
[0178]	氢氧化钾	0.2
[0179]	净化水	剩余
[0180]	(制法)在 70℃下溶解油相部分。在 70℃下溶解水相部分,并在水相部分中混合油相部分,再用乳化机进行乳化,然后用热交换机冷却至 30℃,从而制造。	
[0181]	配方例 6:胶冻剂	质量%
[0182]	95%乙醇	10.0
[0183]	双丙甘醇	15.0
[0184]	聚氧乙烯(50 摩尔)油醇醚	2.0
[0185]	羧基乙烯基聚合物	1.0
[0186]	苛性钠	0.15
[0187]	L-精氨酸	0.1
[0188]	L-赖氨酸-β-丙氨酸-γ-谷氨酸盐	1.0
[0189]	对羟基苯甲酸甲酯	0.2
[0190]	香料	适量
[0191]	离子交换水	剩余
[0192]	(制法)在离子交换水中均匀溶解羧基乙烯基聚合物,另一方面,在 95%乙醇中溶解聚氧乙烯(50 摩尔)油醇醚,添加到水相中。接着,加入其它成分,然后用苛性钠、L-精氨酸中和来增稠,从而制造。	
[0193]	配方例 7 美容液	
[0194]	(A 相)	质量%
[0195]	乙醇(95%)	10.0
[0196]	聚氧乙烯(20 摩尔)辛基十二烷醇	1.0
[0197]	对羟基苯甲酸甲酯	0.15
[0198]	泛醇乙醚	0.1
[0199]	(B 相)	
[0200]	氢氧化钾	0.1
[0201]	(C 相)	
[0202]	甘油	5.0

[0203]	双丙甘醇	10.0
[0204]	亚硫酸氢钠	0.03
[0205]	L-赖氨酰-β-丙氨酸草酸盐	0.05
[0206]	羧基乙烯基聚合物	0.2
[0207]	净化水	剩余
[0208]	(制法)将A相、C相分别均匀溶解,在C相中加入A相并进行增溶。接着,加入B相然后进行填充,从而制造。	
[0209]	配方例8:面膜(pack)	
[0210]	(A相)	质量%
[0211]	双丙甘醇	5.0
[0212]	聚氧乙烯(60摩尔)硬化蓖麻油	5.0
[0213]	(B相)	
[0214]	橄榄油	5.0
[0215]	乙酸生育酚	0.2
[0216]	对羟基苯甲酸乙酯	0.2
[0217]	香料	0.2
[0218]	(C相)	
[0219]	L-赖氨酰-β-丙氨酸琥珀酸盐	1.0
[0220]	亚硫酸氢钠	0.03
[0221]	聚乙烯醇(皂化度90,聚合度2000)	13.0
[0222]	乙醇	7.0
[0223]	净化水	剩余
[0224]	(制法)将A相、B相、C相分别均匀溶解,在A相中加入B相并进行增溶。接着,将它们加入C相然后进行填充,从而制造。	
[0225]	配方例9:软膏	质量%
[0226]	聚氧乙烯(30摩尔)十六烷基醚	2.0
[0227]	单硬脂酸甘油酯	10.0
[0228]	液体石蜡	10.0
[0229]	凡士林	40.0
[0230]	鲸蜡醇	6.0
[0231]	对羟基苯甲酸甲酯	0.1
[0232]	对羟基苯甲酸丁酯	0.1
[0233]	单硬脂酸甘油酯	2.0
[0234]	L-赖氨酰-β-丙氨酸-牛磺酸-盐酸盐	5.0
[0235]	丙二醇	10.0
[0236]	离子交换水	剩余
[0237]	香料	适量
[0238]	(制法)在离子交换水中加入丙二醇,溶解加热并保持70℃(水相)。将其它成分在70℃下混合溶解(油相)。在上述水相中添加油相,用混合器均匀乳化,在冷却之后进行	

填充,从而制造。

[0239]	配方例 10 :乳膏	质量%
[0240]	液体石蜡	8.0
[0241]	凡士林	3.0
[0242]	二甲基聚硅氧烷	2.0
[0243]	十八烷醇	3.0
[0244]	山萘醇	2.0
[0245]	甘油	5.0
[0246]	双丙甘醇	4.0
[0247]	海藻糖	1.0
[0248]	四(2-乙基己酸)季戊四醇酯	4.0
[0249]	单异硬脂酸聚氧乙烯甘油酯	2.0
[0250]	单硬脂酸聚氧乙烯甘油酯	1.0
[0251]	亲油型单硬脂酸甘油酯	2.0
[0252]	柠檬酸	0.05
[0253]	柠檬酸钠	0.05
[0254]	氢氧化钾	0.015
[0255]	油溶性甘草提取物	0.1
[0256]	视黄醇棕榈酸酯(100 万单位)	0.25
[0257]	L-赖氨酸-β-丙氨酸硫酸盐	1.0
[0258]	乙酸生育酚	0.1
[0259]	对羟基苯甲酸酯	适量
[0260]	苯氧基乙醇	适量
[0261]	二丁基羟基甲苯	适量
[0262]	乙二胺四乙酸三钠	0.05
[0263]	4-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷	0.01
[0264]	对甲氧基肉桂酸 2-乙基己酯	0.1
[0265]	β-胡萝卜素	0.01
[0266]	聚乙烯醇	0.5
[0267]	羟乙基纤维素	0.5
[0268]	羧基乙烯基聚合物	0.05
[0269]	净化水	剩余
[0270]	香料	适量
[0271]	配方例 11 :乳膏	质量%
[0272]	凡士林	2.0
[0273]	二甲基聚硅氧烷	2.0
[0274]	乙醇	5.0
[0275]	山萘醇	0.5
[0276]	鲨肝醇	0.2

[0277]	甘油	7.0
[0278]	1,3-丁二醇	5.0
[0279]	聚乙二醇 20000	0.5
[0280]	霍霍巴油	3.0
[0281]	角鲨烷	2.0
[0282]	羟基硬脂酸植物甾醇酯	0.5
[0283]	四(2-乙基己酸)季戊四醇酯	1.0
[0284]	聚氧乙烯硬化蓖麻油	1.0
[0285]	氢氧化钾	0.1
[0286]	焦亚硫酸钠	0.01
[0287]	六偏磷酸钠	0.05
[0288]	甘草亭酸十八烷基酯	0.1
[0289]	泛醇乙醚	0.1
[0290]	白蛋白	7.0
[0291]	氨甲环酸甲基酰胺盐酸盐	11.0
[0292]	L-赖氨酸-β-丙氨酸磷酸盐	1.0
[0293]	L-赖氨酸-β-丙氨酸天冬氨酸盐	1.0
[0294]	乙酸生育酚	0.1
[0295]	透明质酸钠	0.05
[0296]	对羟基苯甲酸酯	适量
[0297]	乙二胺四乙酸三钠	0.05
[0298]	4-叔丁基-4'-甲氧基二苯甲酰基甲烷	0.1
[0299]	二对甲氧基肉桂酸单-2-乙基己酸甘油酯基酯	0.1
[0300]	氧化铁黄	适量
[0301]	黄原胶	0.1
[0302]	羧基乙烯基聚合物	0.2
[0303]	净化水	剩余
[0304]	配方例 12 : 化妆水	质量%
[0305]	1,3-丁二醇	6.0
[0306]	甘油	4.0
[0307]	油醇	0.1
[0308]	POE(20) 失水山梨糖醇单月桂酸酯	0.5
[0309]	POE(15) 月桂醇酯	0.5
[0310]	乙醇	10.0
[0311]	L-赖氨酸-β-丙氨酸-乳酸盐	0.3
[0312]	净化水	剩余
[0313]	配方例 13 : 化妆水	质量%
[0314]	(醇相)	
[0315]	乙醇	10.0

[0316]	油醇	0.1
[0317]	POE(20) 失水山梨糖醇单月桂酸酯	0.5
[0318]	POE(15) 十二烷基醚	0.5
[0319]	防腐剂	适量
[0320]	香料	适量
[0321]	(水相)	
[0322]	L-赖氨酸-β-丙氨酸甜菜碱盐	20.0
[0323]	1,3-丁二醇	6.0
[0324]	甘油	4.0
[0325]	离子交换水	剩余
[0326]	配方例 14 :固体粉状粉底	质量%
[0327]	滑石	15.0
[0328]	绢云母	10.0
[0329]	球状尼龙粉末	10.0
[0330]	多孔性无水硅酸粉末	15.0
[0331]	氮化硼	5.0
[0332]	二氧化钛	5.0
[0333]	氧化铁	3.0
[0334]	硬脂酸锌	5.0
[0335]	L-赖氨酸-β-丙氨酸甲苯磺酸盐	1.0
[0336]	液体石蜡	剩余
[0337]	三异辛酸甘油酯	15.0
[0338]	倍半油酸失水山梨糖醇酯	1.5
[0339]	防腐剂	适量
[0340]	香料	适量
[0341]	配方例 15 :油包水型乳化粉底	质量%
[0342]	球状尼龙	10.0
[0343]	多孔性无水硅酸粉末	8.0
[0344]	云母钛	2.0
[0345]	硅氧烷处理绢云母	2.0
[0346]	硅氧烷处理云母	12.0
[0347]	硅氧烷处理二氧化钛	5.0
[0348]	硅氧烷处理氧化铁	2.0
[0349]	离子交换水	剩余
[0350]	L-赖氨酸-β-丙氨酸	1.0
[0351]	十甲基环戊烷硅氧烷	18.0
[0352]	二甲基聚硅氧烷	5.0
[0353]	角鲨烷	1.0
[0354]	POE 改性二甲基聚硅氧烷	2.0

[0355] 防腐剂 适量

[0356] 香料 适量

[0357] 配方例 1 ~ 15 所得到的皮肤外用组合物, 均与实施例 1 所配合的同样, 显示良好的保湿效果, 且稳定性优异、使用感优异。