



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0808907-8 A2**



\* B R P I 0 8 0 8 9 0 7 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 19/03/2008

**(43) Data da Publicação: 19/08/2014**  
(RPI 2276)

**(51) Int.Cl.:**

A61K 8/44

A61K 31/197

A61P 17/16

A61Q 1/02

A61Q 1/12

A61Q 19/00

A61Q 19/08

**(54) Título:** AGENTE HIDRATANTE, E, COMPOSIÇÃO EXTERNA PARA PELE. **(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 20/03/2007 JP 2007-073240

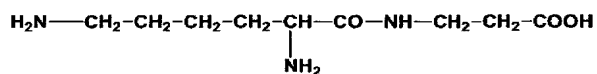
**(73) Titular(es):** Shiseido Company, LTD.

**(72) Inventor(es):** Makoto Tsunenaga, Masaru Suetsugu, Mikiko Kaminuma, Nobuhiko Ochiai

**(74) Procurador(es):** Momsen, Leonardos & Cia.

**(86) Pedido Internacional:** PCT JP2008055136 de 19/03/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/126652 de 23/10/2008



## “AGENTE HIDRATANTE, E, COMPOSIÇÃO EXTERNA PARA PELE” CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma composição externa para a pele.

5 Mais especificamente a presente invenção refere-se a: um agente hidratante que tem uma segurança excelente, um excelente sentido de uso e uma excelente permeabilidade, que age diretamente sobre a camada córnea para aumentar a quantidade de água na camada córnea e tem um excelente efeito hidratante persistente e a uma composição externa para a pele  
10 que tem um excelente efeito de manutenção da umidade, evitando e melhorando as rugas que age diretamente sobre a camada córnea para aumentar a água na camada córnea, tem uma segurança excelente, uma excelente estabilidade e um excelente sentido de uso.

## FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

15 O envelhecimento se processa em todos os órgãos do corpo. Em relação à pele que é visível entre estes, especificamente a face sobre a qual tende a se concentrar a atenção, a rugas e a linhas finas que se desenvolvem com o envelhecimento são importunas para muitas pessoas de meia idade e idosas, especificamente para as mulheres. Em resposta a uma  
20 forte necessidade de um cosmético para melhorar as rugas, convencionalmente foram feitas várias tentativas para o controle da necessidade. Não foram realizadas até agora invenção com um efeito satisfatório, entretanto, pois grande parte do mecanismo relacionado a envelhecimento e às rugas é desconhecido. Sob tais circunstâncias, por outro  
25 lado, foi esperado que o aumento e a manutenção de água na camada córnea mais externa da epiderme sirvam para uma certa finalidade, pois esta podia manter a pele flexível e elástica e proteger a derme.

Convencionalmente, um agente hidratante foi mesclado em composições externas para peles com a finalidade de melhorar o sentido de

uso e a segurança e desinfecção além de efeito hidratante. Podem ser mencionados, por exemplo, polióis tais como glicerina, 1,3-butilenoglicol, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, polietileno glicol, propileno glicol, adutos de diglicerila (EO) (PO) e poliéteres. Embora eles tenham um efeito  
5 hidratante, eles não têm efeitos suficientes de evitar e de melhorar rugas e eles tiveram problemas de pegajosidade e de sentido de uso e de desenvolvimento de odores devido à oxidação.

Além disso, compostos polímeros tais como ácido hialurônico, ácido mucoitinsulfúrico, sulfato de condroitina, colágeno solúvel e  
10 atelocolágeno foram usados como um agente hidratante. Embora eles tenham um alto efeito hidratante comparado com os polióis, o efeito hidratante não é suficiente para evitar e melhorar as rugas. Além disso, o efeito é hidratar o ambiente em torno da pele, a permeabilidade dos compostos polímeros na pele é fraco e eles não agem diretamente na pele. Eles também tiveram  
15 problemas de processo incômodo de neutralização e de dissolução durante a mesclagem e problemas em uso tais como sensação de esticamento devido a uma sensação de revestimento e uma maior pegajosidade o que os polióis.

Como compostos de baixo peso molecular sem serem os polióis, lactato de sódio, sais de ácido da bile, carboxilato de pirrolidona e  
20 aminoácidos também são amplamente usados como agentes hidratantes. Embora, sendo de baixo peso molecular, espere-se que eles permeiem na camada córnea e funcionem eles mesmos, o seu efeito hidratante não é alto. Além disso, eles são altamente cristalinos e fracamente solúveis em água e assim eles tinham problemas que, quando mesclados com uma composição  
25 externa para a pele, eles tendem a cristalizar, depois da aplicação, com a evaporação de água, eles têm uma pequena capacidade de persistentemente reter água e a sua permeação na camada córnea é suprimida. Além disso, especificamente muitos aminoácidos são organolépticos e, por exemplo, a quantidade mesclada de glicina,  $\beta$ -alanina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)

etc. tem sido limitada, pois eles podem produzir irritação na pele em aplicação em usuários que tenham a pele sensível. Há também problemas de odores: por exemplo, os aminoácidos básicos de baixo peso molecular tal como lisina podem produzir um odor de amina e assim em preparações externas para a pele provavelmente para ser aplicadas na face próximo ao nariz, a sua quantidade a ser ali mesclada foi limitada.

Depois de intensiva e extensiva pesquisa em uma substância que tenha um alto efeito hidratante, uma excelente capacidade hidratante persistente, sem problemas organolépticos ou de odor, grande segurança e excelente permeabilidade e que age diretamente sobre a camada córnea para aumentar o teor de água na camada córnea e uma composição externa para a pele que tem a substância ali mesclada tem uma excelente segurança considerando-se as circunstâncias acima, o presente inventor verificou que a lisil- $\beta$ -alanina e o seu sal da presente invenção são substâncias que têm um alto efeito hidratante, uma excelente persistência de efeito hidratante e alta permeabilidade e age diretamente sobre a camada córnea para aumentar o teor de água na camada córnea, não tem problemas organolépticos na aplicação e é altamente seguro, não tem problemas de odor e a preparação de uma composição externa para a pele que tenha a mesma ali mesclada é fácil e a composição externa para a pele que tenha a mesma ali mesclada tem uma excelente segurança e excelente sentido de uso e, portanto completou a presente invenção.

Documento da patente 1: Publicação da Patente Japonesa Examinada (Kokoku) N°. 8-11746.

## DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

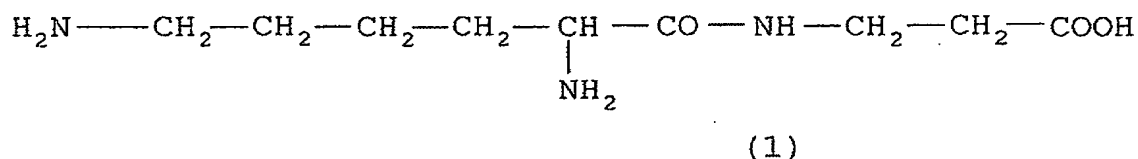
### PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

A presente invenção pretende fornecer: um agente hidratante que tenha uma excelente segurança, uma excelente aplicação prática e uma excelente permeabilidade embora não tendo problemas organolépticos ou de

outra ordem, que aja diretamente sobre a camada córnea e um excelente efeito hidratante persistente e uma composição externa para a pele que aja diretamente sobre a camada córnea para aumentar a água na camada córnea, que tenha um excelente efeito hidratante persistente, sem problemas organolépticos ou de odor, excelentes segurança e estabilidade, um efeito de retenção de umidade, evitando e melhorando rugas acompanhado de um excelente sentido de uso.

### MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

Desse modo, a presente invenção pretende fornecer um agente hidratante que compreende um ou mais do que um composto selecionado do grupo que consiste de lisil- $\beta$ -alanina representada pela fórmula geral (1) a seguir e um sal da mesma:



Pretende-se com a presente invenção também fornecer uma composição externa para a pele que aja diretamente sobre a camada córnea para aumentar a água na camada córnea, que tenha uma excelente persistência de efeito hidratante, sem problemas organolépticos ou de odor, uma excelente segurança e estabilidade, um efeito de reter umidade, prevenir e melhorar rugas acompanhado por um excelente sentido de uso, a dita composição compreendendo um composto selecionado do grupo que consiste de lisil- $\beta$ -alanina representada pela fórmula geral a seguir e um sal da mesma.

### EFEITO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, podem ser fornecidos: um agente hidratante que tenha um excelente efeito hidratante, uma excelente persistência de efeito hidratante, sem problemas organolépticos ou de odor, uma excelente segurança, um excelente sentido de uso e uma excelente permeabilidade pela pele, que age diretamente sobre a camada córnea para

aumentar a quantidade de água na camada córnea e um excelente efeito hidratante persistente e uma composição externa para a pele que tem uma excelente permeabilidade pela pele, age diretamente sobre a camada córnea para aumentar a quantidade de água na camada córnea, tenha uma excelente persistência de efeito hidratante, uma excelente segurança, uma excelente estabilidade, sem problemas organolépticos ou de odor e um efeito de retenção de umidade evitando e melhorando rugas acompanhado por um excelente sentido de uso.

#### MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

10 O agente hidratante da presente invenção compreende um ou mais do que uma lisil- $\beta$ -alanina representada pela fórmula geral a seguir (1) ou um sal da mesma como um componente ativo que tem um efeito hidratante. A composição externa para a pele da presente invenção também compreende uma ou mais do que uma lisil- $\beta$ -alanina representada pela  
15 fórmula geral a seguir (1) ou um sal da mesma.

A lisil- $\beta$ -alanina representada pela fórmula geral a seguir (1) para uso na presente invenção é um composto conhecido usado com um nome químico tal como ácido N-(2, 6-diaminohexanoil)-2-aminopropiônico. Ela é um dipeptídeo formado de lisina e  $\beta$ -alanina. Para a lisina, ela pode ser de  
20 uma forma L, de uma forma D ou de uma forma DL, representando L-lisil- $\beta$ -alanina, D- lisil- $\beta$ -alanina ou D, L- lisil- $\beta$ -alanina, respectivamente. De acordo com a presente invenção, ela pode assumir qualquer forma e qualquer proporção da composição na forma DL.

A lisil- $\beta$ -alanina é conhecida por seu uso como um fármaco  
25 para o sistema nervoso central, porém o efeito hidratante da presente invenção é novo e o seu uso em composições externas para a pele também é novo (Documento da patente 1).

A lisil- $\beta$ -alanina para uso na presente invenção pode ser facilmente sintetizada por um método conhecido ou pode ser extraída de

fontes naturais ou ser obtida por um método enzimático etc.

Como sais de lisil- $\beta$ -alanina representados pela fórmula geral (1), podem ser mencionados, porém não limitados a, um cloridrato, um sulfato, um fosfato, um bromidrato, um alquilsulfato tal como um sulfato de metila e um sulfonato de p-tolueno, um sal ácido tal como um acetato, um lactato, um malato, um fumarato, um oxalato, um succinato, um tartarato e um citrato, um sal com um aminoácido tal como um sal de betaína, um sal de glicina, um sal de alanina, um sal de serina, um sal de taurina, um glutamato e um aspartato, um sal de sódio, um sal de potássio, um sal de magnésio, um sal de cálcio, um sal de amônio, um sal de trietanolamina e um sal de dietanolamina. A proporção de lisil- $\beta$ -alanina para um íon indicador que constitui um sal não é especificamente limitado e um grande número de íons indicadores pode ser combinado.

De acordo com a presente invenção, a quantidade mesclada de lisil- $\beta$ -alanina representada pela fórmula geral (1) ou um sal da mesma pode ser de 0,001-20 % em peso, de preferência 0,1 – 10,0 % em peso na quantidade total do agente hidratante ou de uma composição externa para a pele. A 0,001 % em peso ou menos, o efeito pode ser fraco e a mesclagem de uma quantidade que exceda 20,0 % em peso pode não fornecer um efeito melhorado.

A composição reivindicada na presente invenção pode ser produzida de acordo com um método convencional e, como um componente que constitui a composição, uma mais do que uma lisil- $\beta$ -alanina representada pela fórmula geral (1) ou um sal da mesma pode ser usado sozinho ou pode ser mesclado, quando apropriado, com um componente usado em preparações externas para a pele etc. para cosméticos que incluam normalmente quase fármacos e produtos farmacêuticos, por exemplo, um óleo, um tensoativo, um pó, um corante, água, um álcool, um agente espessante, um agente quelador, um silicone, um antioxidante, um absorvente de UV, um agente hidratante,

um perfume, vários componentes farmacêuticos, um desinfetante, um agente de ajuste de pH e um agente neutralizador.

Como um óleo entre os componentes de mesclagem arbitrários acima, pode ser mencionado um álcool superior tal como um álcool de cadeia linear tal como álcool laurílico, álcool cetílico, álcool estearílico, álcool miristílico e álcool oleílico e um álcool de cadeia ramificada tais como monoestearil glicerina éter, álcool de lanolina, colesterol, fitoesterol e álcool isoestearílico, um ácido graxo superior, tais como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico e um ácido esteárico, uma cera tais como parafina sólida, cera de abelha, óleo de mamona hidrogenado, cera de carnaúba e cera Bareco, um óleo animal e vegetal tais como sebo de boi, toucinho, sebo de carneiro, óleo de tubarão sintético, óleo de coco, óleo de palma, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de semente de algodão, óleo de jojoba, óleo de mamona e lanolina, um óleo mineral tais como parafina líquida e petrolato, um óleo sintético tais como triisoestearato de trimetilpropano, miristato de isopropila, tri-2-etil hexanoato de glicerol, tetra-2-etil hexanoato de pentaeritritol, hexanoato de etila, óleo de silicone e polioxietileno (aqui a seguir denominado POE) polioxipropileno (aqui a seguir denominado POP) pentaeritritol éter.

Como tensoativos, podem ser mencionados sabões de ácido graxo tais como base de sabão, laurato de sódio e palmitato de sódio, sais de éster alquil éter sulfúrico tais como laurilsulfato de sódio e laurilsulfato de potássio, sais de éster alquil sulfúrico tais como laurilsulfato de trietanolamina POE e laurilsulfato de sódio POE, ácidos de N-acilsarcosina tais como lauroilsarcosinato de sódio, sulfonatos de amida de ácido graxo superior tais como N-miristoil-N-metiltaurato de sódio e metiltaurato cocoato de sódio, sais de éster fosfórico tal como ácido estearil éter fosfórico POE, sulfossuccinatos tais como monolauroil monoetanolamida POE sulfossuccinato de sódio e laurilpolipropileno glicol sulfossuccinato alquilbenzenossulfonatos



de sódio tais como dodecilbenzenossulfonato de sódio linear e dodecilbenzenossulfonato de dietanolamina linear, N-acilglutamatos tais como N-estearoilglutamato dissódico e estearoilglutamato monossódico, éster sulfatos de ácido graxo superior tal como cocoato sulfato de glicerila de sódio

5 hidrogenado, óleos sulfatos tal como óleo vermelho de peru, assim como carboxilato de alquil éter POE, carboxilato de alquil alil éter POE, sulfonato de éster de ácido graxo superior, sulfato de sec-álcool, sulfato de alquiloil amida de ácido graxo superior, succinato de lauroil monoetanolamina de sódio e tensoativos aniônicos tais como caseína de sódio;

10 tensoativos catiônicos que incluem sais de alquil trimetil amônio tais como cloreto de estearil trimetil amônio e cloreto de lauril trimetil amônio, sais de dialquil dimetil amônio tais como cloreto de diestearil dimetil amônio, sais de alquil piridínio tais como cloreto de cetil piridínio, assim como sal de alquil amônio quaternário, sal de alquil dimetil benzil amônio, sal

15 de alquil isoquinolínio, sal de dialquil morfônio, POE alquilamina, sal de alquilamina, derivados de poliamina de ácido graxo, derivados de álcool amílico de ácido graxo e cloreto de benzalcônio; tensoativos anfóliticos inclusive tensoativos anfóliticos do tipo imidazolína tal como o sal de hidróxido-carboxietilóxi de 2-cocoil-2-imidazolínio e tensoativos do tipo

20 betaína tais como amida betaína e sulfobetaína; tensoativos lipofílicos não iônicos inclusive ésteres de ácido graxo de sorbitano, tais como monooleato de sorbitano, monoisoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmítato de sorbitano e trioleato de sorbitano, ácidos graxos de poliglicerina de glicerina tais como glicerina de mono-semente de algodão-

25 ácido graxo, monoestearato de glicerila, sesquioleato de glicerila e monoestearato de malato de glicerila, ésteres de ácido graxo de propileno glicol tais como monoestearato de propileno glicol, assim como derivados de óleo de mamona hidrogenado, alquil éter de glicerol, tensoativos não iônicos hidrofílicos tais como copolímeros de POE-metilpolissiloxano; tensoativos

não iônicos hidrofílicos inclusive ésteres de ácido graxo de POE sorbitano tais como monooleato de POE-sorbitano e monoestearato de POE-sorbitano, ésteres de ácido graxo de POE-sorbitol tais como monolaurato de POE-sorbitol, monooleato de POE-sorbitol e monoestearato de POE-sorbitol, ésteres de ácido graxo de POE-glicerol tais como POE-monoestearato de glicerila e diestearato de glicerila, ésteres de ácido graxo de POE tais como monooleato de POE, diestearato de POE e monodioleato de POE, alquil éteres de POE tais como lauril éter de POE, oleil éter de POE e colestanol éter de POE, alquil fenil éteres de POE tais como octil fenil éter de POE e nonil fenil éter de POE, plurônicos tal como plurônico, alquil éteres de POE-POP tais como monobutil éter de POE-POP, cetil éter de POE-POP e glicerol éter de POE-POP, derivados de óleo de mamona hidrogenado POE tais como POE óleo de mamona, POE óleo de mamona hidrogenado, monoisoestearato de POE óleo de mamona hidrogenado e maleato de POE óleo de mamona hidrogenado, derivados de POE de laurina de cera de abelha tal como cera de abelha de POE sorbitol, alcanol amidas tais como dietanol amida de ácido graxo de coco e isopropanol amida de ácido graxo, assim como éster de ácido graxo de POE propileno glicol, amida de ácido graxo de POE, alquila amina de POE, éster de ácido graxo de sacarose e óxido de alquiletoxidimetilamina.

Como álcoois, podem ser mencionados álcoois inferiores tais como etanol, propanol e isopropanol.

Como espessantes, podem ser mencionados polímeros aquosos inclusive polímeros vegetais tais como goma arábica, goma tragacanto, galactano, goma de alfarroba, goma guar, carragenano, pectina, ágar e amido (de milho, de trigo, de batata, de arroz), polímeros microbianos tais como dextrana e pululano, polímeros de amido tais como amido de carbóxi metil celulose e de metil-hidroxipropila, polímeros de animais tais como colágeno, caseína e gelatina, celulose polímeros tais como metilcelulose, nitrocelulose, etilcelulose, hidroxietil celulose, sulfato de celulose e sódio, hidroxipropil

celulose, carbóxi metil celulose e celulose cristalina, polímeros de alginato tais como alginato de sódio e alginato propileno glicol éster, polímeros de vinila tal como polivinilmetil éter e polímero de carboxivinila, polímeros de POE, copolímeros de POE-POP, polímeros acrílicos tais como poliacrilato de sódio e poliacrilato amida, polímeros aquosos inorgânicos tais como polietilenoimina, polímero de cátions, bentonita, silicato de alumínio e magnésio, laponita, hectorita e anidrido do ácido silícico.

Como agentes quelantes, podem ser mencionados ácido citramálico, ácido agárico, ácido glicérico, ácido shikímico, Hinokitiol, ácido gálico, ácido tânico, ácido cafeico, ácido etilenodiamina tetra-acético, ácido etileno glicol tetra-acético, ácido etilenodiamina penta-acético, ácido fítico, ácido polifosfórico e ácido metafosfórico, assim como derivados, sais de metal alcalino e carboxilatos dos mesmos.

Como agentes absorvedores de UV, podem ser mencionados absorventes de UV do tipo ácido benzóico tal como ácido p-aminobenzóico; absorventes de UV do tipo ácido antranílico tal como antranilato de metila; absorventes de UV do tipo ácido salicílico tal como salicilato de octila; absorventes de UV do tipo ácido cinâmico tais como p-metoxicinamato de isopropila e p-metoxicinamato de octila.

As agentes hidratantes, podem ser mencionados polietileno glicol, propileno glicol, dipropileno glicol, 1, 3-butilenoglicol, glicerina, diglicerina, xilitol, maltitol, maltose, D-manitol, glicose, frutose, condroitina sulfato de sódio, hialuronato de sódio, lactato de sódio, glicosamina e ciclodextrina.

Como componentes medicinais, podem ser mescladas vitaminas tais como óleo de vitamina A, retinol, palmitato de retinol, cloridrato de piridoxina, nicotinato de benzila, nicotinamida, dl- $\alpha$ -tocoferil nicotina, ascorbil fosfato de magnésio, vitamina D2, dl-  $\alpha$  -tocoferol, ácido pantotênico e biotina; agentes anti-inflamatórios tais como azuleno e

glicirrizina; agentes branqueadores da pele tais como arbutina, 4-metóxi salicilato de potássio, ácido 2-O-etilascórbico e ascorbato de glicosídeo, hormônios tal como estradiol; adstringentes tais como óxido de zinco e ácido tânico; refrescantes tais como L-mentol e cânfora e cloreto de lisozima, cloridrato de piridoxina e enxofre. Além disso, é possível mesclar vários tipos de extratos que tenham vários efeitos medicinais. Extrato de *Houttuynia cordata*, extrato de casca de *phellodendron*, extrato de raiz de alcaçuz, extrato de peônia herbácea, extrato de casca de moutan, extrato de pepino esponja, extrato de gerânio morango, extrato de eucalipto, extrato de cravo, extrato de castanheira, extrato de espinheiro azul, extrato de alga e extrato de tomilho.

Como conservantes, podem ser mencionados ésteres do ácido p-oxibenzóico tais como metilparabeno, etilparabeno e butilparabeno, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido sórbico, p-clorometacresol, hexaclorofeno, cloreto de benzalcônio, cloreto de cloro-hexidina, triclorocarbanilida, elementos fotossensíveis, fenoxietanol, isometil tiazolina e similares.

Como agentes neutralizantes, podem ser mencionados 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-2-metil-1, 3-propanodiol, hidróxido de potássio, trietanolamina e carbonato de sódio.

Como agentes reguladores do pH, podem ser mencionados ácido láctico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, bicarbonato de sódio e bicarbonato de amônio.

Como antioxidantes, podem ser mencionados ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol e carotenóide.

Os componentes acima são puramente ilustrativos e a presente invenção não está limitada aos mesmos. Além disso, estes componentes podem ser combinados quando apropriado de acordo com o regime adequado para a forma desejada.

As formulações de um agente hidratante e de uma composição externa para a pele da presente invenção não estão especificamente limitadas

e podem assumir qualquer forma de dosagem tais como um sistema de solução, um sistema solubilizado, um sistema de emulsão, um sistema de dispersão de pó, um sistema de bicamada de água-óleo, um sistema de três camadas de água-óleo, um unguento, um gel, um aerossol etc. A forma usada  
5 não é limitada e pode assumir a forma de uma loção, de uma loção leitosa, de um creme, de uma essência, de uma geléia, de um gel, de um unguento, de uma pasta, de uma máscara, de um creme de base etc.

O agente hidratante e a composição externa para a pele da presente invenção podem ser aplicados à pele para uso no método de  
10 tratamento de beleza para facilitar a manutenção de umidade da pele, para a prevenção de formação de rugas e/ou para a redução e o desaparecimento de rugas. A dosagem e a administração do agente hidratante e da composição externa para a pele da presente invenção em tais métodos de tratamento de  
15 beleza podem não ser especificamente limitadas e podem ser determinadas como apropriadas dependendo da formulação e do estado das rugas na pele. Tipicamente, por exemplo 0,1 ml a 1 ml por centímetros quadrados podem ser esfregados diretamente sobre a pele diversas vezes ao dia, por exemplo 1-5 vezes ao dia ou uma quantidade adequada pode ser encharcada em gaze etc. e  
então pode ser colocada na pele.

## 20 Exemplos

A presente invenção será agora explicada com mais detalhes com referência aos exemplos específicos. Devia ser observado, no entanto, que a presente invenção não é limitada aos mesmos de maneira alguma.

[Exemplo de síntese da lisil- $\beta$ -alanina]

25 2, 2 g de N, N'-dibenziloxicarbonil-L-lisina foram dissolvidos em 40 ml de cloreto de metileno, aos quais foram adicionados à temperatura ambiente 1,9 g de tosilato de  $\beta$ -alanina benzil éster, 1,5 ml de trietilamina, 1,0 g de cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida e 0,8 g de 1-hidroxibenzotriazol e então agitados durante 3 horas. Depois que a mistura foi

diluída em 100 ml de cloreto de metileno e lavada com 50 ml de água purificada, 50 ml de ácido clorídrico 2 M e 50 ml de salmoura saturada, esta foi seca em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. Ao resíduo obtido, foram adicionados 200 ml de metanol, 0,5 g de Pd-C (5 %, 50 % de  
 5 umidade), agitados sob uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente durante 2 horas e concentrada por filtração para se obter 1,1 g (96 %) do produto desejado.

[Teste sobre o efeito de hidratação da camada córnea da pele]

Foram medidas as variações no teor de água da camada córnea  
 10 no dorso de um camundongo sem pelos (HR-1: Hoshino Experiment Animals (HOSHINO JIKKEN DOBUTSU)) por aplicação de fármaco. O teste foi conduzido a n=5 e o teor de água da camada córnea foi medido usando-se o condutor de pele (ASA-MX). Após a determinação do teor de água da camada córnea, 100 µl de cada um do Exemplo 1 e dos Exemplos Comparativos 1 a 5  
 15 cujas composições são apresentadas aqui a seguir foram aplicados no local medido no dorso do camundongo uma vez ao dia. Depois de aplicação durante dois dias consecutivos, o teor de água da camada córnea foi medido no 3°. dia depois do início do teste. Estas também foram aplicadas durante dois dias consecutivos e no 5°. dia depois do início do teste, foi medido o teor  
 20 de água da camada córnea.

#### Exemplo 1

L-lisil-β-alanina	5,0 % em peso
Ácido clorídrico 1 N	para ajustar até pH 7,5
Álcool para cosméticos	50,0
25 Água purificada	restante

#### Exemplo Comparativo 1

Álcool para cosméticos	50,0 % em peso
Água purificada	restante

#### Exemplo Comparativo 2

	Glicerina	5,0 % em peso
	Álcool para cosméticos	50,0 %
	Água purificada	restante
	Exemplo Comparativo 3	
5	$\beta$ -alanina	5,0 % em peso
	Álcool para cosméticos	50,0 %
	Água purificada	restante
	Exemplo Comparativo 4	
	Cloridrato de L-lisina	5,0 % em peso
10	Álcool para cosméticos	50,0
	Água purificada	restante
	Exemplo Comparativo 5	
	L-lisina-hidroxiprolina	5,0 % em peso
	Ácido clorídrico 1 N	Para ajustar o pH até 7,5
15	Álcool para cosméticos	50,0
	Água purificada	restante

O resultado de variações no teor de água (%) com o teor de água antes de a aplicação ser ajustada a 100 % é apresentada na tabela a seguir.

20 Foi confirmado que o agente hidratante e a composição externa para a pele da presente invenção pode aumentar o teor de água da camada córnea obre a pele, tem um excelente efeito hidratante e uma alta persistência de retenção de umidade. Além disso, foi confirmado que o agente hidratante da presente invenção tem um efeito melhor do que a glicerina que é

25 convencionalmente amplamente usada como o agente hidratante. Foi confirmado também que o agente hidratante da presente invenção tem um efeito melhor do que os aminoácidos tais como a 3-alanina e a L-lisina e um efeito melhor do que a L-lisil-hidroxiprolina, um dipeptídeo, que tem a lisina como um componente constituinte.

**Tabela 1.** Resultado das variações em teor de água (%) na camada córnea

	Fármaco mesclado	2°. dia pós- aplicação	4°. dia pós- aplicação
Ex. 1	L-lisil $\beta$ -alanina	147,4	163,4
Ex. Comp. 1	-	118,7	120,7
Ex. Comp. 2	Glicerina	114,7	121,9
Ex. Comp. 3	$\beta$ -alanina	109,1	119,0
Ex. Comp. 4	Cloridrato de L-lisina	119,3	111,6
Ex. Comp. 5	L-lisil-hidroxiprolina	109,2	112,1

[Avaliação da estabilidade]

Para o cloridrato de L-lisil  $\beta$ -alanina (Exemplo 2), a L-lisina (Exemplo Comparativo 6) e a  $\beta$ -alanina (Exemplo Comparativo 7), foi preparada a seguinte composição externa para a pele e a estabilidade da mesma foi avaliada.

Loção % em peso

Etanol 3

Glicerina 2

Fármaco 5

1, 3-butileno glicol 3

óleo de mamona hiddrogenado POE (60) 0,4

Ácido cítrico 0,03

Ácido cítrico trissódico 0,07

Ácido edético trissódico 0,02

Água purificada restante

Exemplo 2 cloridrato de L-lisil- $\beta$ -alanina

Exemplo Comparativo 6 L-lisina

Exemplo Comparativo 7  $\beta$ -alanina

50 g de cada um do Exemplo 2, Exemplo Comparativo 6, Exemplo Comparativo 7 foram colocados em um tubo rosqueado de 50 ml e tampados. Depois de conservar os mesmos em um incubador a 50° C durante um mês, as variações em aparência e odor foram julgadas de acordo com os seguintes critérios.

(Aparência)



⊙ Boa (as mudanças marcadas em aparência tais como variação de cor, separação, turbidez, cristalização não são observadas)

○: Moderadamente boa (as mudanças são parcialmente observadas, porém não mudanças sérias)

5           Δ: Moderadamente ruim (poucas mudanças são observadas)

X: Ruim (mudanças acentuadas são observadas)

⊙ Boa (sem mudanças)

○: Moderadamente boa (poucas mudanças são observadas)

Δ: Moderadamente ruim (mudanças são observadas)

10           X: Ruim (mudanças acentuadas observadas)

Tabela 2

	Aparência	Odor
Exemplo 2	⊙	⊙
Exemplo Comparativo 6	⊙	⊙
Comparativo Exemplo 7	⊙	x

Os resultados do teste revelaram que a composição externa para a pele da presente invenção que tem a L-lisil- β-alanina ali mesclada era de forma excelente estável em termos de odor e de aparência. Além disso, a

15       composição externa para a pele do Exemplo Comparativo 6 que tem a β-alanina ali mesclada era de forma excelente estável em termos de odor e de aparência. Por outro lado, para a composição externa para a pele do Exemplo Comparativo 7 que tem L-lisina ali mesclada, a estabilidade na aparência era excelente, embora o seu odor se deteriorasse fortemente.

20       O texto a seguir ilustra a composição externa para a pele da presente invenção e as composições externas para a pele como os exemplos de formulação de um agente hidratante. Todas as composições externas para a pele exibem um excelente efeito de retenção de umidade.

Exemplo de formulação 1: Creme

25		% em peso
	Ácido esteárico	5,0
	Álcool estearílico	4,0

	Miristato de isopropila	18,0
	Monoestearato de glicerina	3,0
	Propileno glicol	10,0
	Monocloridrato de L-lisil- $\beta$ -alanina	3,0
5	Potassa cáustica	0,2
	Bissulfito de sódio	0,01
	Conservante	q.s.
	Perfume	q.s.
	Água de troca iônica	restante

#### 10 (Método de preparação)

Monocloridrato de L-lisil-  $\beta$ -alanina, propileno glicol e potassa cáustica são adicionados e dissolvidos em água de troca iônica, dissolvidos a quente e mantidos a 70° C (fase aquosa). Os outros componentes são misturados e fundidos a quente e mantidos a 70° C (fase oleosa). A fase oleosa é adicionada gradualmente à fase aquosa e depois de completada a adição, a temperatura é mantida durante um certo período de tempo para provocar a reação. Então esta é emulsificada homogeneamente com um homomisturador e é resfriada mantendo-se a agitação vigorosa a 30° C para obter um creme.

#### 20 Exemplo de formulação 2: Creme

		% em peso
	Ácido esteárico	6,0
	Monoestearato de sorbitano	2,0
	Polioxietileno (20 moles) monoestearato de sorbitano	1,5
25	Propileno glicol	10,0
	Dicloridrato de L-lisil- $\beta$ -alanina	7,0
	Trioctanoato de glicerina	10,0
	Esqualeno	5,0
	Bissulfito de sódio	0,01

Etil parabeno	0,3
Perfume	q.s.
Água de troca iônica	restante

(Método de preparação)

- 5                    Dicloridrato de L-lisil-  $\beta$ -alanina e propileno glicol são adicionados e dissolvidos em água de troca iônica, dissolvidos a quente e mantidos a 70° C (fase aquosa). Os outros componentes são misturados e fundidos a quente e mantidos a 70° C (fase oleosa). A fase oleosa é adicionada à fase aquosa e pré-emulsificada. Depois de ter sido emulsificada
- 10                    homogeneamente com um homomisturador, esta é resfriada mantendo-se agitação vigorosa a 30° C para se obter um creme.

Exemplo de formulação 3: Creme

		% em peso
	Álcool estearílico	7,0
15	Ácido esteárico	2,0
	Lanolina hidrogenada	2,0
	Óleo de tubarão sintético	5,0
	álcool 2-octildodecílico	6,0
	éter de álcool polioxietileno cetílico (25 moles)	53,0
20	Monoestearato de glicerina	2,0
	Propileno glicol	5,0
	Monocloridrato de DL-lisil- $\beta$ -alanina	0,001
	Perfume	q.s.
	Bissulfito de sódio	0,03
25	Etil parabeno	0,3
	Água de troca iônica	restante

(Método de preparação)

Monocloridrato de DL-lisil-  $\beta$ -alanina e propileno glicol são adicionados e dissolvidos em água de troca iônica, dissolvidos a quente e

mantidos a 70° C (fase aquosa). Os outros componentes são misturados e fundidos a quente e mantidos a 70° C (fase oleosa). A fase oleosa é adicionada à fase aquosa e pré-emulsificadas. Depois de ter sido emulsificada homogeneamente com um homomisturador, esta é resfriada mantendo-se agitação vigorosa a 30° C para se obter um creme.

Exemplo de formulação 4: Emulsão

		% em peso
	Ácido esteárico	2,5
	Álcool cetílico	1,5
10	Vaselina	5,0
	Parafina líquida	10,0
	Monooleato de polioxietileno(10 moles)	2,0
	Polietilenoglicol 1500	3,0
	Trietanolamina	1,0
15	D-lisil-3-alanina	10,0
	Bissulfito de sódio	0,01
	Etil parabeno	0,3
	Polímero de carbóxi vinila	0,05
	Perfume	q.s.
20	Água de troca iônica	restante

(Método de preparação)

Um polímero de carbóxi vinila é dissolvida em uma pequena quantidade de água de troca iônica (fase A). Ao resto da água de troca iônica, são adicionados D-lisil- β-alanina, propileno glicol 1500 e trietanolamina, dissolvidos a quente e mantidos a 70° C (fase aquosa). Os outros componentes são misturados e fundidos a quente e mantidos a 70° C (fase oleosa). A fase oleosa é adicionada à fase aquosa e pré-emulsificada. Depois de a fase A ter sido emulsificada homogeneamente com um homomisturador, esta é resfriada mantendo-se agitação vigorosa a 30° C para se obter uma

emulsão.

Exemplo de formulação 5: Emulsão

		% em peso
	(Parte da fase oleosa)	
5	Álcool estearílico	1,5
	Óleo de tubarão sintético	2,0
	Vaselina	2,5
	Lanolina líquida desodorizada	1,5
	Óleo de primavera	2,0
10	Miristato de isopropila	5,0
	Monooleato de glicerina	2,0
	óleo de mamona hidrogenado de polioxietileno (60 moles)	2,0
	Acetato de tocoferol	0,05
	Etil parabeno	0,2
15	Butil parabeno	0,1
	Perfume	q.s.
	(Parte da fase aquosa)	
	Sal de L-lisil- $\beta$ -alanina potássio	1,0
	Bissulfito de sódio	0,01
20	Glicerina	5,0
	Hialuronato de sódio	0,01
	Polímero de carbóxi vinila	0,2
	Hidróxido de potássio	0,2
	Água purificada restante	

25 (Método de preparação)

A parte da fase oleosa é dissolvida a 70° C. A parte da fase aquosa é dissolvida a 70° C e a parte da fase oleosa é misturada com a parte da fase aquosa. Depois de ter sido emulsificada com um emulsificador, esta é resfriada até 30° C com um trocador de calor para obter uma emulsão.

## Exemplo de formulação 6: Geléia

		% em peso
	Álcool etílico a 95 %	10,0
	Dipropileno glicol	15,0
5	Éter de álcool de polioxietileno oleílico (50 moles)	2,0
	Polímero de carbóxi vinila	1,0
	Soda cáustica	0,15
	L-arginina	0,1
	Monoglutamato	1,0
10	Metil parabeno	0,2
	Perfume	q.s.
	Água de troca iônica	restante

## (Método de preparação)

Um polímero de carbóxi vinila é dissolvido homogeneamente em uma água de troca iônica. Por outro lado, o éter de álcool de polioxietileno oleílico (50 moles) é dissolvido em etanol a 95 % e adicionado à fase aquosa. Então, depois da adição dos outros componentes, este é neutralizado com soda cáustica e L-arginina e espessado para obter uma geléia.

## Exemplo de formulação 7: Essência de beleza

		% em peso
20	(fase A)	
	Etanol (95 %)	10,0
	Polioxietileno oleil dodecanol (20 moles)	1,0
	Metil parabeno	0,15
25	Pantotenil etil éter	0,1
	(fase B)	
	Hidróxido de potássio	0,1
	(fase C)	
	Glicerina	5,0

	Dipropileno glicol	10,0
	Bissulfito de sódio	0,03
	Oxalato de L-lisil- $\beta$ -alanina	0,05
	Polímero de carbóxi vinila	0,2
5	Água purificada	restante

(Método de preparação)

A Fase A e a Fase C são cada uma dissolvidas homogeneamente e a Fase C é adicionada à Fase A para solubilização. Então depois da adição da Fase B da mesma, esta é carregada para obter uma

10

Exemplo de formulação 8: Pasta

		% em peso
	(Fase A)	
	Dipropileno glicol	5,0
15	Óleo de mamona hidrogenado de polioxietileno (60 moles)	5,0
	(Fase B)	
	Óleo de oliva	5,0
	Acetato de tocoferol	0,2
	Etil parabeno	0,2
20	Perfume	0,2
	(Fase C)	
	Succinato de L-lisil- $\beta$ -alanina	1,0
	Bissulfito de sódio	0,03
25	Álcool polivinílico (número de saponificação 2000, grau de polimerização 2000)	13,0
	Etanol	7,0
	Água purificada	restante

(Método de preparação)

A Fase A, a Fase B e a Fase C são cada uma dissolvidas

homogeneamente e a Fase B é adicionada à Fase A para solubilização. Então depois da adição desta à fase C, esta é cheia para obter um pasta.

#### Exemplo de formulação 9: Unguento

		% em peso
5	Álcool de polioxietileno cetílico (30 moles)	2,0
	Monoestearato de glicerina	10,0
	Parafina líquida	10,0
	Vaselina	40,0
	Cetanol	6,0
10	Metil parabeno	0,1
	Butil parabeno	0,1
	Monoestearato de glicerina	2,0
	Monocloridrato de L-lisil- $\beta$ -alanina monotaúrina	5,0
	Propileno glicol	10,0
15	Água de troca iônica	restante
	Perfume	q.s.

#### (Método de preparação)

Propileno glicol é adicionado à água de troca iônica, dissolvido e aquecido e mantido a 70° C (fase aquosa). Os outros  
 20 componentes são misturados e dissolvidos a 70° C (fase oleosa). A fase oleosa é adicionada à fase aquosa acima, emulsificada homogeneamente com um homomisturador e depois de resfriamento carregada para se obter um unguento.

#### Exemplo de formulação 10: Creme

25		% em peso
	Parafina líquida	8,0
	Vaselina	3,0
	Dimetilpolissiloxano	2,0
	Álcool estearílico	3,0



	Álcool beenílico	2,0
	Glicerina	5,0
	Dipropileno glicol	4,0
	Trealose	1,0
5	Pentaeritrato do ácido tetra 2-etil-hexanóico	4,0
	Monoisoestearato de polioxietileno glicerila	2,0
	Monoestearato de polioxietileno glicerila	1,0
	Monoestearato de glicerina lipofílico	2,0
	Ácido cítrico	0,05
10	Citrato de sódio	0,05
	Hidróxido de potássio	0,015
	Extrato de alcaçuz lipofílico	0,1
	Palmitato de retinol (1 milhão de unidades)	0,25
	Sulfato de L-lisil- $\beta$ -alanina	1,0
15	Acetato de tocoferol	0,1
	Éster do ácido para óxi benzóico	q.s.
	Fenoxietanol	q.s.
	Dibutil-hidroxitolueno	q.s.
	Edetato trissódico	0,05
20	4-t-butil-4'-metoxibenzoil metano	0,01
	Parametoxicinamato de 2-etil-hexila	0,1
	3-caroteno	0,01
	Álcool polivinílico	0,5
	Hidroxietil celulose	0,5
25	Carboxivinil polímero	0,05
	Água purificada	restante
	Perfume	q.s.

Exemplo de formulação 11: Creme

% em peso

	Vaselina	2,0
	Dimetilpolissiloxano	2,0
	Etanol	5,0
	Álcool beenílico	0,5
5	Álcool batílico	0,2
	Glicerina	7,0
	1, 3-butileno álcool	5,0
	Polietilenoglicol 20000	0,5
	Óleo de jojoba	3,0
10	Óleo de tubarão sintético	2,0
	Ácido fitoesteril hidroxisteárico	0,5
	Pentaeritrato do ácido tetra 2-etil-hexanóico	1,0
	Polioxietileno hidrogenado de óleo de mamona	1,0
	Hidróxido de potássio	0,1
15	Pirossulfito de sódio	0,01
	Hexametafosfato de sódio	0,05
	Glicirretinato de estearila	0,1
	Pantoteniletil éter	0,1
	Arbutina	7,0
20	Cloridrato de metilamida do ácido tranexâmico	11,0
	Fosfato de L-lisil- $\beta$ -alanina	1,0
	Aspartato de L-lisil- $\beta$ -alanina	1,0
	Acetato de tocoferol	0,1
	Hialuronato de sódio	0,05
25	Éster do ácido para óxi benzóico	q.s.
	Edetato trissódico	0,05
	4-t-butil-4'-metoxidibenzoil metano	0,1
	Gliceril diparametoxicinamato de ácido mono-2-etil-hexanóico	0,1

Óxido de ferro amarelo	q.s.
Goma xantana	0,1
Carboxivinil polímero	0,2
Água purificada	restante

5 Exemplo de formulação 12: Loção

		% em peso
	1, 3-butilenoglicol	6,0
	Glicerina	4,0
	Álcool oleílico	0,1
10	Monolaurato de POE (20) sorbitano	0,5
	Éster do álcool POE laurílico(15)	0,5
	Etanol	10,0
	Monolactato de L-lisil- $\beta$ -alanina	0,3
	Água purificada	restante

15 Exemplo de formulação 13: Loção

		% em peso
	(Fase alcoólica)	
	Etanol	10,0
	Álcool oleílico	0,1
20	Monolaurato de POE (20) sorbitano	0,5
	Éster do álcool POE laurílico(15)	0,5
	Conservante	q.s.
	Perfume	q.s.
	(Fase aquosa)	
25	Sal da L-lisil- $\beta$ -alanina betaína	20,0
	1, 3-butilenoglicol	6,0
	Glicerina	4,0
	Água de troca iônica	restante

Exemplo de formulação 14: Base sólida em pó

		% em peso
	Talco	15,0
	Sericita	10,0
	Nylon globular em pó	10,0
5	Anidrido silícico poroso em pó	15,0
	Nitreto de boro	5,0
	Dióxido de titânio	5,0
	Óxido de ferro	3,0
	Estearato de zinco	5,0
10	Tosilato de L-lisil- $\beta$ -alanina	1,0
	Parafina líquida	restante
	Triisooctanoato de glicerina	15,0
	Sesquioleato de sorbitano	1,5
	Conservante	q.s.
15	Perfume	q.s.

Exemplo de formulação 15: Base emulsificada de água em óleo

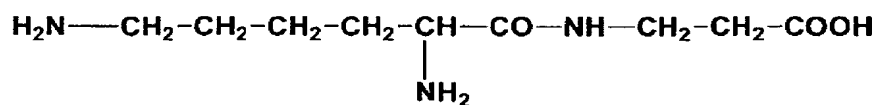
		% em peso
	Nylon globular	10,0
	Anidrido silícico poroso em pó	8,0
20	Mica de titânio	2,0
	Sericita siliconizada	2,0
	Mica siliconizada	12,0
	Dióxido de titânio siliconizado	5,0
	Óxido de ferro siliconizado	2,0
25	Água de troca iônica	restante
	L-lisil- $\beta$ -alanina	1,0
	Decametil ciclopentano siloxano	18,0
	Dimetil polissiloxano	5,0
	Óleo de tubarão sintético	1,0

Dimetil polissiloxano POE-desnaturado	2,0
Conservante	q.s.
Perfume	q.s.

5      Similarmente àquelas no Exemplo 1, as composições externas para a pele obtidas nos Exemplo de formulação 1-15 tinham um bom efeito de retenção de água, excelentes estabilidade e sentido de uso.

## REIVINDICAÇÕES

1. Agente hidratante, caracterizado pelo fato de que compreende um ou mais do que um composto selecionado do grupo que consiste de lisil-β-alanina representado pela fórmula geral a seguir (1) e um
- 5 sal do mesmo:



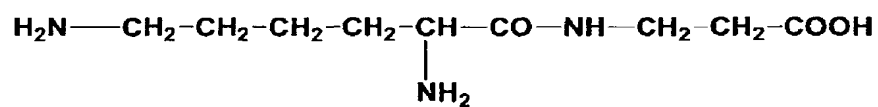
(1)

2. Composição externa para pele, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais do que um composto selecionado do grupo que consiste do composto lisil-β-alanina e um sal do mesmo.

RESUMO

“AGENTE HIDRATANTE, E, COMPOSIÇÃO EXTERNA PARA PELE”

É divulgado um umectante ou composição para aplicação externa à pele, que contém um ou mais compostos selecionados do grupo que  
 5 consiste de lisil-β-alanina representada pela fórmula (1) a seguir



(1)

e sais da mesma.