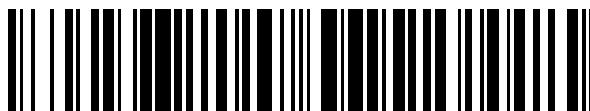


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 930**

51 Int. Cl.:

A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2006 PCT/JP2006/308984**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2006 WO06120941**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 06745843 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 1880711**

54 Título: **Inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros y composición externa para la piel**

30 Prioridad:

09.05.2005 JP 2005135630

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.11.2016

73 Titular/es:

**SHISEIDO COMPANY, LIMITED (100.0%)
5-5, Ginza 7-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8010, JP**

72 Inventor/es:

**KAMINUMA, MIKIKO;
SUETSUGU, MASARU;
IIDA, TOSHII y
INOMATA, SHINJI**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 588 930 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros y composición externa para la piel

5 CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere a un inhibidor de paraqueratosis para inhibir la paraqueratosis causada por el sebo; a un agente reductor de poros para inhibir la paraqueratosis causada por los componentes irritantes del sebo alrededor del poro, mantener las condiciones cutáneas normales alrededor del poro y evitar que se haga visible la estructura cónica del poro; a un agente preventivo/mejorador de la piel áspera con el que se previene/disminuye la piel áspera causada por los ácidos grasos insaturados y a una composición externa para la piel que tiene una función tal como inhibir la paraqueratosis, reducir poros o prevenir y mejorar la piel áspera.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

[0002] Actualmente, las mujeres jóvenes en particular están muy preocupadas por los poros visibles, y es necesaria una composición externa para la piel que proporcione alivio para esta afección. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual los poros se hacen visibles no se ha esclarecido y el tratamiento convencional ha sido mediante el uso de un tónico cosmético astringente o la retirada del tapón de queratina. Como alternativa, se usa a menudo una base de maquillaje para mejorar la apariencia. Sin embargo, el fin de un tónico cosmético astringente es reforzar la piel, reducir temporalmente la temperatura de la superficie de la piel con un alcohol o coagular las proteínas con un ácido orgánico y similares. En consecuencia, la piel se refuerza temporalmente y los resultados han sido por lo tanto insatisfactorios, porque hay un aumento de la tensión aplicada a la piel sin una solución fundamental para los poros visibles.

[0003] Por otro lado, se ha reseñado que los derivados de ácido glicólico y ácido ascórbico tienen un efecto reductor de poros (véase el documento no de patente 1) y el ácido ascórbico (por ejemplo, véase el documento no de patente 1), y hay todavía muchas incógnitas, tales como el mecanismo de acción, la extensión del efecto y similares.

[0004] La retirada del tapón de queratina es el modo físico de un tapón de queratina que está obstruyendo el poro. Por ejemplo, son conocidos como procedimientos convencionales agentes de retirada del tapón de queratina que contienen polímeros, p.ej., agentes de retirada del tapón de queratina que contienen compuestos poliméricos que tienen grupos generadores de sales (por ejemplo, véase el documento de patente 1); cosméticos que contienen polímeros de ciclodextrina hidrosolubles (por ejemplo, véase el documento de patente 2) y cosméticos para la retirada del tapón de queratina que contienen un 50 % en masa o más de un componente oleoso que tiene una viscosidad de 5 a 80 mPa·s/25 °C (por ejemplo, véase el documento de patente 3). La fuerza física de dichos procedimientos para la retirada del tapón de queratina puede dañar la piel, y los efectos secundarios sobre la piel han sido un problema grave. El efecto de este procedimiento no es siempre satisfactorio, puesto que el efecto del mismo es temporal y el tapón de queratina se regenera fácilmente, y la retirada del tapón de queratina puede solo expandir el poro.

[0005] Los inventores han efectuado considerables estudios sobre el mecanismo de poros visibles para desarrollar una composición externa para la piel que disminuya los poros visibles, y han descubierto dichos rasgos, entre otros, como aquellos enumerados a continuación en la presente memoria, y han presentado los mismos en la 102ª Convención de la Asociación Dermatológica Japonesa (véase el documento no de patente 2).

(1) la depresión cónica que rodea un folículo se reconoce como un poro, y cuando se agranda dicha porción el poro se hace visible;

(2) el estrato córneo de esta área cónica está en un estado de paraqueratosis (aún permanecen núcleos que deberían haber desaparecido);

(3) la gente que tiene poros visibles tiene también una gran cantidad de sebo, particularmente ácidos grasos insaturados;

(4) estos ácidos grasos insaturados son la causa de la paraqueratosis;

(5) es altamente probable que los ácidos grasos insaturados en el sebo sean la causa de los poros visibles, y

similares.

[0006] Resultaba evidente por lo anterior que la paraqueratosis causada por el sebo es un mecanismo mediante el cual los poros se hacen visibles. Resultaba también evidente que los poros visibles pueden disminuirse
5 mejorando la paraqueratosis.

[0007] Además, como resultado de la búsqueda de fármacos que tengan el efecto inhibidor de la paraqueratosis y el efecto reductor de poros anteriormente mencionados, se ha descubierto que los antagonistas de receptores de células estimuladoras y agonistas de receptores de células inhibitoras tienen estas funciones (véase
10 el documento de patente 4). Los ejemplos de los primeros antagonistas pueden incluir, por ejemplo, ácido D-glutámico y TNP-ATP. Los ejemplos de los últimos agonistas pueden incluir, por ejemplo, glicina, alanina, GABA, serina y taurina.

[0008] No obstante, existe la necesidad de desarrollo de un compuesto superior porque ningún compuesto
15 convencional es satisfactorio como inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros o agente preventivo/mejorador de la piel áspera ya que tienen un efecto insuficiente, tal como un efecto inhibidor de la paraqueratosis, efecto reductor de poros y efecto preventivo/mejorador de la piel áspera; son irritantes sensoriales y hay límites a la cantidad que puede añadirse a una composición externa para la piel, y similares.

20 **[0009]**

Documento de patente 1: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública nº 5-97627

Documento de patente 2: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública nº 5-105619

Documento de patente 3: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública nº 2002-241260

25 Documento de patente 4: solicitud de patente japonesa nº 2002-153457

Documento no de patente 1: Yazawa y col., *Aroma Research*, 2002, volumen 30, nº 2, pág. 54-58.

Documento no de patente 2: lida y col., Programa y actas de la 102ª Convención de la Asociación Dermatológica Japonesa, 2003, 103, pág. 846.

30 El documento WO 03/099327 A1 se refiere a un inhibidor de la paraqueratosis y un agente reductor de poros que comprende un antagonista de un receptor de célula excitatoria, por ejemplo un receptor de glutamato tal como un receptor de ácido *N*-metil-D-aspartico o un receptor de ATP tal como el receptor P2X, o un agonista de un receptor de célula inhibitora tal como un receptor de gamma-aminobutirato tal como un receptor sensible a bicuculina que
35 tiene el canal de Cl⁻ en el mismo o un receptor de glicina, así como a una preparación cutánea para uso externo orientada a inhibir la paraqueratosis y a una preparación cutánea para uso externo orientada a reducir poros. El documento DE 2.234.399 A1 se refiere a composiciones dermatológicas y da a conocer la síntesis de *N*-benzoil-β-alanina y compuestos relacionados, así como el uso de estos compuestos para el cuidado de la piel y de composiciones para el tratamiento de la piel. El documento DE 10.133.197 A1 se refiere a composiciones tópicas que contienen, p.ej., β-aminoácidos que se usan para mejorar afecciones cutáneas y para tratar o prevenir trastornos
40 cutáneos, peroxidación lipídica anormal, comunicación célula-célula reducida, síntesis deficiente de ADN intracelular, daño de ADN, reparación deficiente de ADN, modificación postraducciona anormal de componentes de tejido conectivo y caspa. El documento EP 0.704.210 A2 se refiere al uso de sustancias que son agonistas de al menos un receptor asociado a un canal de cloruro en tejido cutáneo (distinto de glicina y ácido gamma-aminobutírico) para relajar y/o aflojar tejido cutáneo y/o para fabricar una composición cosmética o dermatológica tópica.

45

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

PROBLEMAS PARA RESOLVER POR LA INVENCION

50 **[0010]** Se completó la presente invención considerando los hechos anteriormente mencionados, y es un objeto de la misma proporcionar un inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros o agente preventivo/mejorador de la piel áspera que tenga una función tal como inhibición de la paraqueratosis, reducción de poros o inhibición/disminución de la piel áspera que no plantee problemas de seguridad tales como irritación sensorial y sea de alta seguridad, y proporcionar además una composición externa para la piel a la que se ha
55 añadido un compuesto que tiene la función anteriormente mencionada.

MEDIOS USADOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS ANTERIORMENTE MENCIONADOS

[0011] Para resolver los problemas anteriormente mencionados, los inventores realizaron investigaciones y

estudios sobre los compuestos que tienen un efecto inhibitor sobre la paraqueratosis causada por ácido graso insaturado basándose en los descubrimientos anteriormente mencionados. Como resultado, los inventores descubrieron que derivados de β -alanina específicos y sales de los mismos tienen el efecto anteriormente mencionado, no son irritantes sensoriales, son de alta seguridad y resuelven los problemas anteriormente mencionados, con lo que los inventores completaron esta invención.

[0012] Específicamente, la presente invención proporciona una composición según la reivindicación 1 para la piel para uso externo que comprende ácido 3-(1'-piperidin)propiónico y el uso según la reivindicación 2 de una composición que comprende ácido 3-(1'-piperidin)propiónico para la piel para uso externo. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición según la reivindicación 3 para la piel para uso externo para uso en la inhibición de la paraqueratosis. En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida al uso no terapéutico de una composición para la piel para uso externo según la reivindicación 4 para reducir poros. En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida al uso no terapéutico de una composición para la piel para uso externo según la reivindicación 5 para prevenir o mejorar la piel áspera. Los compuestos usados como inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros o agente preventivo/mejorador de la piel áspera en las composiciones de la presente invención comprenden uno, dos o más compuestos seleccionados de derivados de β -alanina seleccionados del grupo consistente en ácido 3-(1'-piperidin)propiónico, *N*-monometil- β -alanina, *N*-ciclohexil- β -alanina, *N*-ciclohexilmetil- β -alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina, *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina, *N*-(2'-piridil)- β -alanina, *N*-bencil- β -alanina, *N*-*p*-anisoil- β -alanina (*N*-4'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-*m*-anisoil- β -alanina (*N*-3'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-*o*-anisoil- β -alanina (*N*-2'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina y *N*-fenilacetil- β -alanina, y sales de los mismos.

[0013] El inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros o agente preventivo/mejorador de la piel áspera anteriormente mencionado de la presente invención se prepara como una composición externa para la piel.

EFFECTO DE LA INVENCION

[0014] La presente invención proporciona un inhibidor de la paraqueratosis muy seguro para inhibir la paraqueratosis causada por el sebo; un agente reductor de poros para inhibir la paraqueratosis causada por los componentes irritantes del sebo alrededor del poro, mantener las condiciones cutáneas normales alrededor del poro y evitar que se haga visible la estructura cónica del poro; y un agente preventivo/mejorador de la piel áspera con el que se previene/disminuye la piel áspera causada por ácidos grasos insaturados. La presente invención proporciona también una composición externa para la piel que tiene una función tal como inhibir la paraqueratosis, reducir los poros o prevenir y mejorar la piel áspera.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

[0015] La presente invención se describe con detalle a continuación en la presente memoria.

[0016] La presente invención usa uno, dos o más compuestos seleccionados de derivados de β -alanina seleccionados del grupo consistente en ácido 3-(1'-piperidin)propiónico, *N*-monometil- β -alanina, *N*-ciclohexil- β -alanina, *N*-ciclohexilmetil- β -alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina, *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina, *N*-(2'-piridil)- β -alanina, *N*-bencil- β -alanina, *N*-*p*-anisoil- β -alanina (*N*-4'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-*m*-anisoil- β -alanina (*N*-3'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-*o*-anisoil- β -alanina (*N*-2'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina y *N*-fenilacetil- β -alanina, y sales de los mismos.

[0017] El derivado de β -alanina de la presente invención puede ser una sal o una combinación que forme una sal. Los ejemplos de combinación que forma una sal pueden incluir sales con, por ejemplo, iones metálicos alcalinos y metálicos alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio; iones de amonio; iones de amina tales como metilamina, piridina, trimetilamina y trietanolamina; ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácidos alquilsulfúricos tales como ácido metilsulfúrico y ácido *p*-toluenosulfónico, así como ácido acético, ácido láctico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido cítrico y aminoácidos tales como betaína, glicina, serina y taurina.

[0018] El derivado de β -alanina de la presente invención logra el objeto de la presente invención, en el que el efecto de inhibición de la paraqueratosis, reducción de poros y prevención/mejora de la piel áspera será el mejor, la solubilidad en la preparación será buena y el producto será de alta seguridad sin problemas tales como irritación sensorial.

[0019] Es un rasgo novedoso que los derivados de β -alanina según la presente invención y las sales de los mismos tienen una función inhibidora de la paraqueratosis, función reductora de poros y función preventiva/mejoradora de la piel áspera.

5

[0020] El ácido 3-(1'-piperidin)propiónico puede obtenerse mediante un procedimiento sencillo tal como introduciendo el grupo de *N*-sustitución correspondiente en β -alanina o un análogo correspondiente de la misma. El ácido 3-(1'-piperidin)propiónico es un material conocido públicamente que puede sintetizarse fácilmente mediante procedimientos conocidos públicamente, y puede obtenerse fácilmente un producto comercial del mismo en Aldrich Co.

10

[0021] Los derivados de β -alanina seleccionados de *N*-monometil- β -alanina, *N*-ciclohexil- β -alanina, *N*-ciclohexilmetil- β -alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina y *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina pueden obtenerse fácilmente mediante un procedimiento sencillo tal como introduciendo el grupo *N*-alquilo, grupo *N*-alqueno o grupo

15

[0022] Aunque es posible sintetizar mediante un procedimiento sencillo un derivado de β -alanina de la presente invención que tenga grupos piridilo, concretamente cuando el derivado de β -alanina es *N*-(2'-piridil)- β -alanina, el compuesto es un material conocido públicamente y puede sintetizarse fácilmente mediante procedimientos conocidos públicamente, y puede obtenerse fácilmente un producto comercial del mismo en Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

20

[0023] Además, el derivado de β -alanina *N*-bencil- β -alanina puede obtenerse mediante procedimientos sencillos tales como la introducción del correspondiente grupo *N*-bencilo y la retirada de los grupos protectores después de la introducción del grupo bencilo correspondientemente protegido.

25

[0024] Además, puede obtenerse cualquiera de los derivados de β -alanina seleccionados de *N*-*p*-anisoil- β -alanina (*N*-4'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-*m*-anisoil- β -alanina (*N*-3'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-*o*-anisoil- β -alanina (*N*-2'-metoxibenzoil- β -alanina), *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina y *N*-fenilacetil- β -alanina mediante procedimientos sencillos tales como la introducción del correspondiente grupo *N*-benzoílo o *N*-fenilacetilo en β -alanina o un análogo correspondiente de la misma y la retirada de los grupos protectores después de la introducción del grupo benzoílo o grupo fenilacetilo correspondientemente protegido; la alquilación selectiva de los grupos hidroxilo fenólicos después la introducción del correspondiente grupo benzoílo o grupo fenilacetilo correspondiente o la introducción de grupos

30

35

[0025] En particular, cuando el derivado de β -alanina es *N*-benzoil- β -alanina, el compuesto es un material convencional que puede sintetizarse fácilmente mediante procedimientos convencionales o puede obtenerse fácilmente como producto comercial en Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

40

[0026] Los siguientes son ejemplos típicos de síntesis de derivado de β -alanina según la presente invención, pero la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

(Ejemplos de síntesis)

45

1) *N*-*o*-Anisoil- β -alanina (*N*-2'-metoxibenzoil- β -alanina)

[0027] Se disolvieron 10 g de β -alanina y 9 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua purificada, y se añadieron gota a gota 17,4 g de cloruro de *o*-anisoílo en condiciones de congelación. Después de agitar durante 6 horas, se añadió ácido clorhídrico y se ajustó el pH a 2 o menos. Después de extracción con 500 ml de acetato de etilo, se desecó el producto sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante con etanol acuoso y se obtuvieron 17,0 g del producto deseado (rendimiento del 75 %).

50

2) *N*-*m*-Anisoil- β -alanina (*N*-3'-metoxibenzoil- β -alanina)

55

[0028] Se disolvieron 10 g de β -alanina y 9 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua purificada, y se añadieron gota a gota 17,4 g de cloruro de *m*-anisoílo en condiciones de congelación. Después de agitar durante 5 horas, se añadió ácido clorhídrico y se ajustó el pH a 2 o menos. Después de extracción con 500 ml de acetato de

etilo, se desecó el producto sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante con etanol acuoso y se obtuvieron 18,5 g del producto deseado (rendimiento del 81 %).

3) *N-p*-Anisoil- β -alanina (*N*-4'-metoxibenzoil- β -alanina)

5

[0029] Se disolvieron 10 g de β -alanina y 9 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua purificada, y se añadieron gota a gota 17,4 g de cloruro de *p*-anisoilo en condiciones de congelación. Después de agitar durante 5 horas, se añadió ácido clorhídrico y se ajustó el pH a 2 o menos. Después de extracción con 500 ml de acetato de etilo, se desecó el producto sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante con etanol acuoso y se obtuvieron 19,1 g del producto deseado (rendimiento del 84 %).

10

4) *N*-Ciclohexilcarbonil- β -alanina (*N*-hexahidrobenzoil- β -alanina)

[0030] Se disolvieron 10 g de β -alanina y 9 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua purificada, y se añadieron gota a gota 14,9 g de cloruro de ciclohexanocarbonilo en condiciones de congelación. Después de agitar durante 5 horas, se añadió ácido clorhídrico y se ajustó el pH a 2 o menos. Después de extracción con 500 ml de acetato de etilo, se desecó el producto sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante con etanol acuoso y se obtuvieron 17,2 g del producto deseado (rendimiento del 85 %).

20

5) *N*-Nicotinoil- β -alanina (Ejemplo comparativo)

[0031] Se disolvieron 10 g de β -alanina y 9 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua purificada, y se añadieron gota a gota 18,15 g de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo en condiciones de congelación. Después de agitar durante 5 horas, se filtró el producto, se recristalizó el producto bruto resultante con etanol acuoso y se obtuvieron 19,1 g del producto deseado (rendimiento del 84 %).

25

6) *N*-Bencil- β -alanina

[0032] Se añadieron 10 g de clorhidrato de éster etílico de β -alanina y 9 g de benzaldehído a 100 ml de tolueno y se calentó a reflujo usando una trampa de Dean-Stark. Después de calentar y agitar durante 3 horas, se enfrió el producto al aire y se concentró el sistema de reacción a presión reducida. Se añadieron 200 ml de etanol al residuo resultante y se añadieron 5 g de borohidruro de sodio con agitación en condiciones de congelación. Después de agitar durante el periodo de una noche, se añadió ácido clorhídrico y se llevó el pH a 2 o menos. Después de filtrar, se concentró el producto a presión reducida, se disolvió el residuo resultante en 200 ml de THF-agua y se añadieron 2 g de hidróxido de sodio. Después de agitar durante 6 horas a temperatura ambiente, se neutralizó el producto con Amberlite IR120B[H⁺] y se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante, obteniendo 8,2 g del producto deseado (rendimiento del 70 %).

35

40 7) *N*-Metil- β -alanina

[0033] Después de burbujear metilamina en 10 ml de piridina, se añadió 1 g de ácido β -bromopropiónico y se hicieron reaccionar los reactantes en un recipiente sellado a 90 °C. Se concentró el sistema de reacción a presión reducida. Se añadieron 20 ml de etanol al residuo resultante, se neutralizó el producto con Amberlite IR120B[H⁺] y entonces se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante, obteniendo 890 mg del producto deseado (rendimiento del 80 %).

45

8) *N*-Ciclohexil- β -alanina

[0034] Se añadieron 22 g de ciclohexilamina a 40 ml de etanol, se añadieron 10 g de β -bromopropionato de etilo y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se concentró el sistema de reacción a presión reducida, se extrajo el residuo resultante con 200 ml de acetato de etilo, se desecó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se filtró y concentró el producto. Se purificó el residuo por destilación a presión reducida y se obtuvieron 6,3 g de éster etílico de *N*-ciclohexilmetil- β -alanina (rendimiento del 57 %). Se disolvieron 1,26 g de hidróxido de sodio en 200 ml de agua, se añadieron 6,3 g de éster etílico de *N*-ciclohexil- β -alanina y se añadió THF para disolución. Después de agitar durante 1 hora, se neutralizó el producto usando Dowex 50WX4[H⁺] y se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante y se obtuvieron 3,2 g del producto deseado (rendimiento del 64 %).

55

9) *N*-Ciclohexilmetil- β -alanina

[0035] Se añadieron 22 g de ciclohexilmetilamina a 40 ml de etanol, se añadieron 10 g de β -bromopropionato de etilo y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se concentró el sistema de reacción a presión reducida y se extrajo el residuo resultante con 200 ml de acetato de etilo, se desecó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró y filtró el producto. Se purificó el residuo por destilación a presión reducida y se obtuvieron 9,7 g de éster etílico de *N*-ciclohexilmetil- β -alanina (rendimiento del 82 %). Se disolvieron 1,81 g de hidróxido de sodio en 200 ml de agua, se añadieron 9,7 g de éster etílico de *N*-ciclohexilmetil- β -alanina y se añadió THF para disolución. Después de agitar durante 1 hora, se neutralizó el producto usando Dowex 50WX4[H⁺] y se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante y se obtuvieron 6,7 g del producto deseado (rendimiento del 80 %).

10) *N*-Ciclohexil-*N*-metil- β -alanina

[0036] Se añadieron 22 g de *N*-metilciclohexilamina a 40 ml de etanol, se añadieron 10 g de β -bromopropionato de etilo y se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se concentró el sistema de reacción a presión reducida, se extrajo el residuo resultante con 200 ml de acetato de etilo, se desecó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se filtró y concentró el producto. Se purificó el residuo por destilación a presión reducida y se obtuvieron 9,4 g de éster etílico de *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina (rendimiento del 80 %). Se disolvieron 1,75 g de hidróxido de sodio en 200 ml de agua, se obtuvieron 9,4 g de éster etílico de *N*-ciclohexilmetil-*N*-metil- β -alanina y se añadió THF para disolución. Después de agitar durante 1 hora, se neutralizó el producto usando Dowex 50WX4[H⁺] y se filtró, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se recristalizó el residuo resultante y se obtuvieron 6,7 g del producto deseado (rendimiento del 82 %).

11) *N*-Bencenosulfonol- β -alanina (Ejemplo comparativo)

[0037] Se disolvieron 10 g de β -alanina y 9 g de hidróxido de sodio en 100 ml de agua purificada, se añadieron gota a gota 17,4 g de cloruro de sulfonilo en condiciones de congelación y se agitó entonces el producto durante 6 horas. Después de lavar con 200 ml de acetato de etilo, se añadió ácido clorhídrico para llevar la mezcla a aproximadamente neutralidad; se extrajo la mezcla usando 500 ml de acetato de etilo, se desecó el producto sobre sulfato de magnesio, se filtró y entonces se concentró a presión reducida, se recristalizó el residuo resultante usando etanol acuoso y se obtuvieron 17,0 g del producto deseado (rendimiento del 75 %).

[0038] El derivado de β -alanina o sal del mismo según la presente invención tiene una excelente función inhibidora de la paraqueratosis, función reductora de poros y función preventiva/mejoradora de la piel áspera, como se mostrará más tarde. En consecuencia, uno, dos o más compuestos seleccionados del grupo consistente en derivados de β -alanina según la presente invención y sales de los mismos (se hace también referencia de aquí en adelante a los uno, dos o más compuestos seleccionados del grupo consistente en derivados de β -alanina según la presente invención y sales de los mismos como "derivados de β -alanina") son útiles como inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros y agente preventivo/mejorador de la piel áspera.

[0039] Dicho derivado de β -alanina está contenido como ingrediente activo y es útil como inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros y agente preventivo/mejorador de la piel áspera. Este agente inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros y agente preventivo/mejorador de la piel áspera se usa externamente en la piel y, por ejemplo, mejora los poros visibles en la nariz y mejillas y previene o disminuye la piel áspera cuando se usa en la cara, mejora los poros visibles y previene o disminuye la piel áspera después de un tratamiento de retirada de pelo de las piernas cuando se usa en el cuerpo.

[0040] El agente inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros y agente preventivo/mejorador de la piel áspera es una aplicación novedosa y útil basada en el descubrimiento de la función novedosa anteriormente mencionada de los derivados de β -alanina según la presente invención.

[0041] El agente inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros y agente preventivo/mejorador de la piel áspera de la presente invención es de alta seguridad, por lo tanto, tiene un intervalo de aplicación muy amplio y puede usarse en una variedad de campos. Dichos campos pueden encontrarse, por ejemplo, en campos que incluyen cosméticos que contienen productos farmacéuticos externos, productos farmacéuticos y productos alimentarios.

[0042] Además, los derivados de β -alanina que son el agente inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros o agente preventivo/mejorador de la piel áspera de la presente invención no son irritantes sensoriales y se añaden cada uno a una composición externa para la piel para preparar así una composición externa para la piel que tenga una función tal como inhibición de la paraqueratosis, reducción de poros o prevención/disminución de la piel áspera.

[0043] Esta composición externa para la piel que contiene un derivado de β -alanina como inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros o agente preventivo/mejorador de la piel áspera según la presente invención es novedoso y de alta seguridad, y puede usarse como composición externa para la piel que tiene un efecto inhibidor de la paraqueratosis, efecto reductor de poros y efecto preventivo/mejorador de la piel áspera.

[0044] La composición externa para la piel según la presente invención puede usarse en agentes reductores de poros, cosméticos faciales para mejorar los poros visibles en la nariz y mejillas, cosméticos faciales para prevenir o mejorar la piel áspera y preparaciones externas cutáneas para el cuerpo para mejorar los poros visibles después del tratamiento de retirada de pelo de las piernas y similares.

[0045] Cuando los derivados de β -alanina de la presente invención se incluyen en la composición de un inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros, agente preventivo/mejorador de la piel áspera o composición externa para la piel, los derivados de β -alanina de la presente invención se incluyen en una cantidad que es eficaz para mostrar la función relevante. Este contenido es preferiblemente de 0,001 a 20,0 % en masa, más preferiblemente de 0,01 a 10,0 % en masa, y con particular preferencia de 0,2 a 5,0 % en masa con relación a la cantidad total de la composición. Cuando se usa una mezcla de derivados de β -alanina de la presente invención y sales de los mismos, el contenido total máximo es preferiblemente de 20,0 % en masa o menos, más preferiblemente de 10,0 % en masa o menos y con particular preferencia de 5,0 % en masa o menos.

[0046] Pueden añadirse opcionalmente a la composición de inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros, agente preventivo/mejorador de la piel áspera o preparación externa para la piel según la presente invención, como componentes necesarios usados normalmente para preparaciones externas para la piel, cosméticos comunes y Ejemplos de preparación tales como, por ejemplo, aceites, tensioactivos, polvos, pigmentos, agua, alcoholes, espesantes, agentes quelantes, siliconas, inhibidores de la oxidación (antioxidantes), absorbentes de UV, humectantes, perfumes, diversos componentes farmacéuticos, conservantes, neutralizantes y reguladores del pH, que no son opcionales en la composición para la piel para uso externo que comprende ácido 3-(1'-piperidin)propiónico.

[0047] De estos componentes, son ejemplos de aceites los aceites y grasas líquidos tales como aceite de aguacate, aceite de camelia, aceite de tortuga, aceite de nuez de macadamia, aceite de maíz, aceite de visón, aceite de oliva, aceite de semilla de colza, aceite de yema de huevo, aceite de sésamo, aceite pérsico, aceite de germen de trigo, aceite de sasanqua, aceite de ricino, aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de flor de luna, aceite de perilla, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de semilla de té, aceite de nuez moscada japonesa, aceite de germen de arroz, aceite de tung, aceite de digital japonés, aceite de jojoba, aceite de germen, triglicerina, trioctanoato de glicerina y triisopalmitato de glicerina; aceites y grasas sólidos tales como grasa de cacao, aceite de coco, sebo equino, aceite de coco hidrogenado, aceite de palma, sebo bovino, sebo ovino, sebo bovino hidrogenado, aceite de semilla de palma, sebo porcino, aceite de semilla de cera vegetal, aceite hidrogenado, cera vegetal y aceite de ricino hidrogenado; ceras tales como cera de abeja, cera de candelilla, cera de carnauba, lanolina, acetato de lanolina, lanolina líquida, cera de caña, ácido graso isopropílico de lanolina, laurato de hexilo, lanolina reducida, cera de jojoba, lanolina hidrogenada, alcoholéter de polioxietilen (de aquí en adelante POE)-lanolina, acetato de alcohol de POE-lanolina, ácido graso de lanolina-polietilenglicol y alcoholéter de POE-lanolina hidrogenada; hidrocarburos tales como parafina líquida, ozoquerita, escualeno, parafina, ceresina, escualano, vaselina y cera microcristalina; aceites de éster tales como miristato de isopropilo, octanoato de cetilo, miristato de octildodecilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, laurato de hexilo, miristato de miristilo, oleato de decilo, dimetiloctanoato de hexildecilo, lactato de cetilo, lactato de miristilo, acetato de lanolina, estearato de isocetilo, isoestearato de isocetilo, 12-hidroxiestearato de colesterilo, di-2-etilhexilato de etilenglicol, ésteres de ácido graso de dipentaeritritol, monoisoestearato de *N*-alquilglicol, dicaprato de neopentilglicol, malato de diisoestearilo, di-2-heptilundecanoato de glicerilo, tri-2-etilhexilato de trimetilolpropano, triisoestearato de trimetilolpropano, tetra-2-etilhexilato de pentaeritritol, tri-2-etilhexilato de glicerilo, triisoestearato de trimetilolpropano, 2-etilhexanoato de cetilo, palmitato de 2-etilhexilo, trimiristato de glicerilo, tri-2-heptilundecanoato de glicerilo, éster metílico de ácido graso de aceite de ricino, aceite de ácido oleico, acetoglicérido, palmitato de 2-heptilundecilo, adipato de diisopropilo, éster 2-octildodecílico del ácido *N*-lauroil-L-glutámico, adipato de di-2-heptilundecilo, sebacato de di-2-etilhexilo, miristato de

2-hexildecilo, palmitato de 2-hexildecilo, adipato de 2-hexildecilo, sebacato de diisopropilo y succinato de 2-etilhexilo; ácidos grasos superiores tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido oleico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido undecilénico, ácido graso de lanolina, ácido isoesteárico, ácido linólico, ácido linoleico y ácido eicosapentenoico; alcoholes superiores lineales o ramificados tales como alcohol láurico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behenílico, alcohol miristílico, alcohol oleico, alcohol cetoestearílico, monoestearilgliceríneter (alcohol batílico), 2-deciltetradecinol, alcohol lanolínico, colesterol, fitoesterol, hexildodecanol, alcohol isoestearílico y octildodecanol; aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxano y metilfenilpolisiloxano y perfluorocarbonos o perfluoropolíéters tales como perfluorohexano y triperfluoro-n-butilamina.

10

[0048] Los ejemplos de tensioactivos incluyen, como tensioactivos aniónicos, jabones de ácido graso tales como jabón bruto, laurato de sodio y ácido palmítico; sales de éster de ácido alquilsulfúrico superior tales como Laurilsulfato de sodio y Laurilsulfato de potasio; sales de éster de ácido alquiletersulfúrico tales como Laurilsulfato de POE-trietanolamina y Laurilsulfato de POE-sodio; ácidos *N*-acilsarcosínicos tales como lauroilsarcosinato de sodio; sulfonatos de amida de ácido graso superior tales como *N*-miristoil-*N*-metiltaurina de sodio y metil-laurato de sodio de ácido graso de aceite de coco; sales de éster de ácido fosfórico tales como fosfato de POE-esteariléter; sulfosuccinatos tales como monolauroilmonometanolamida-POE-sulfosuccinato de sodio y Laurilpolipropilenglicolsulfosuccinato de sodio; alquilbencenosulfonatos tales como dodecilbencenosulfonato lineal de sodio y dodecilbencenosulfonato lineal de trietanolamina;

20

[0049] *N*-acilglutamatos tales como *N*-estearoilglutamato de disodio y *N*-estearoilglutamato de monosodio; sales ésteres de ácido sulfúrico de éster de ácido graso superior tales como sulfato de sodio de glicérido de ácido graso de aceite de coco hidrogenado y aceites sulfatados tales como aceite de ricino sulfatado; y tensioactivos aniónicos tales como ácido POE-alquiletercarboxílico, ácido POE-alquilaliletercarboxílico, sulfonato de éster de ácido graso superior, sal éster de ácido sulfúrico de alcohol secundario, sal éster de ácido sulfúrico de alquilolamida de ácido graso superior, succinato de sodio de lauroilmonoetanolamida y caseína de sodio; como tensioactivos catiónicos, sales de alquiltrimetilamonio tales como cloruro de esteariltrimetilamonio y cloruro de Lauriltrimetilamonio; sales de dialquildimetilamonio tales como sal cloruro de diestearildimetilamonio y sales de alquilpiridinio tales como cloruro de cetilpiridinio; tensioactivos catiónicos tales como sales de alquilamonio cuaternario, sales de alquildimetilbencilamonio, sales de alquilisoquinolinio, sales de dialquilmorfolinio, POE-alquilaminas, sales de alquilamina, derivados de ácido graso de poliamina, derivados de ácido graso de alcohol amílico y cloruro de benzalconio; como tensioactivos anfotéricos, tensioactivos anfotéricos de imidazolina tales como sal hidróxido de 2-cocoil-2-imidazolinio y 1-carboxietiloxi-2-sodio y tensioactivos de betaína tales como amidobetaina y sulfobetaina; como tensioactivos no iónicos hidrófobos, ésteres de ácido graso de sorbitán tales como monooleato de sorbitán, monoisoestearato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y trioleato de sorbitán; ácidos grasos de glicérido-poliglicérido tales como monoglicérido de ácido graso de aceite de semilla de algodón, monoestearato de glicerina, sesquiolato de glicerina y malato-monoestearato de glicerina; ésteres de ácido graso de propilenglicol tales como monoestearato de propilenglicol y tensioactivos no iónicos hidrófobos tales como derivados de aceite de ricino hidrogenado, alquiléter de glicerina y copolímeros de POE-metilpolisiloxano; como tensioactivos no iónicos hidrófilos, ésteres de ácido graso de POE-sorbitán tales como monooleato de POE-sorbitán y monoestearato de POE-sorbitán; ésteres de ácido graso de POE-sorbitol tales como monooleato de POE-sorbitol, monooleato de POE-sorbitol y monoestearato de POE-sorbitol; ésteres de ácido graso de POE-glicerina tales como monooleato de POE-glicerina y diestearato de POE-glicerina; ésteres de ácido graso de POE tales como monooleato de POE, diestearato de POE y monodoleato de POE; POE-alquiléteres tales como POE-lauriléter, POE-oleiléter y POE-éster de colestanol; POE-alquilfeniléteres tales como POE-octilfeniléter y POE-nonilfeniléter;

45

[0050] POE-polioxipropilen (de aquí en adelante POP)alquiléteres tales como POE-polioxipropilenmonobutiléter, POE-POP-cetiléter y éter de POE-POP-glicerina; derivados de aceite de ricino hidrogenado de POE-aceite de ricino tales como POE-aceite de ricino, POE-aceite de ricino hidrogenado, monoisoestearato de POE-aceite de ricino hidrogenado y maleato de POE-aceite de ricino hidrogenado; derivados de POE-cera de abeja-lanolina tales como POE-sorbitol-cera de abeja; alcanolamidas tales como dietanolamida de ácido graso de aceite de coco e isopropanolamida de ácido graso, así como tensioactivos no iónicos hidrófilos tales como POE-éster de ácido graso de propilenglicol; POE-amida de ácido graso, POE-alquilamina, éster de ácido graso-sacarosa y óxido de alquiletoximetilamina.

55

[0051] Los ejemplos de polvos pueden incluir, por ejemplo, mica, talco, caolín, sericita (mica finamente granulada), muscovita, flogopita, mica sintética, lepidolita, biotita, mica litífera, mica sintética, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, anhídrido silícico (sílice), silicato de aluminio, silicato de bario, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de estroncio, óxido de aluminio, sulfato de bario, rojo indio, óxido de hierro amarillo, óxido de

hierro negro, óxido de cobalto, ultramarino, azul de Prusia, óxido de titanio, óxido de cinc, mica de titanio (mica recubierta con óxido de titanio), hoja de aluminio, oxiclورو de bismuto, nitruro de boro, rojo nº 228, rojo nº 226, azul nº 404, polvo de polietileno, polvo de poli(metacrilato de metilo), polvo de resina de poliamida (polvo de nailon), polvo de celulosa, elastómero de organopolisiloxano, polvo de aluminio y polvo de cobre.

5

[0052] Los ejemplos de alcoholes pueden incluir, por ejemplo, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, colesterol, sitosterol y lanosterol.

[0053] Los ejemplos de espesantes pueden incluir, por ejemplo, polímeros hidrosolubles tales como: 10 polímeros vegetales tales como goma arábica, goma de tragacanto, galactano, goma de garrofín, goma guar, carragenano, pectina, agar y almidón (maíz, trigo, patata, arroz); polímeros microbiológicos tales como dextrano y pululano; polímeros de almidón tales como carboximetilalmidón y metilhidroxipropilalmidón; polímeros animales tales como colágeno, caseína y gelatina; polímeros de celulosa tales como metilcelulosa, nitrocelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, sulfato de sodio-celulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa y celulosa cristalina; 15 polímeros de ácido algínico tales como alginato de sodio y éster alginato de propilenglicol; polímeros vinílicos tales como polivinilmetiléter y polímero carboxivinílico; polímeros acrílicos tales como polímeros de POE, polímeros de copolímero de POE-polioxipropileno, poliácido de sodio, poliácido amida; y polímeros hidrosolubles inorgánicos tales como polietilenimina, polímeros catiónicos, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, laponita, hectorita y ácido silícico anhidro.

20

[0054] Los ejemplos de agentes quelantes pueden incluir, por ejemplo, ácido citramálico, ácido agárico, ácido glicérico, ácido shiquímico, hinoquitol, ácido gálico, ácido tánico, ácido cafeico, ácido etilendiaminotetraacético, ácido etilenglicoldiaminotetraacético, ácido dietilentriaminopentaacético, ácido fítico, ácido polifosfórico y ácido metafosfórico, así como análogos y sales de metal alcalino y ésteres de ácido carboxílico de los mismos.

25

[0055] Los ejemplos de absorbentes de UV pueden incluir, por ejemplo, absorbentes de UV de ácido benzoico tales como ácido para-aminobenzoico; absorbentes de UV de ácido antranílico tales como antranilo de metilo; absorbentes de UV de ácido salicílico tales como salicilato de octilo; absorbentes de UV de ácido cinámico tales como ácido isopropil-para-metoxicinámico y ácido octil-para-metoxicinámico y absorbentes de UV tales como 30 ácido urocánico y urocato de etilo.

30

[0056] Los ejemplos de humectantes pueden incluir, por ejemplo, polietilenglicol (de aquí en adelante PEG), propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol, glicerina, diglicerina, xilitol, maltitol, maltosa, D-manitol, glucosa, fructosa, sulfato de condroitina de sodio, ácido hialurónico de sodio, lactato de sodio, glucosamina y ciclodextrina.

35

[0057] Los ejemplos de componentes farmacéuticos que pueden añadirse pueden incluir, por ejemplo, vitaminas tales como aceite de vitamina A, retinol, palmitato de retinol, clorhidrato de piridoxina, nicotinato de bencilo, nicotinamida, nicotinato de dl- α -tocoferol, fosfato ascórbico de magnesio, vitamina D2, dl- α -tocoferol, ácido pantoténico y biotina; agentes antiinflamatorios tales como azuleno y ácido glicirrízico; blanqueadores de la piel tales como arbutina; hormonas tales como estradiol; astringentes tales como óxido de cinc y ácido tánico; refrigerantes tales como L-mentol y alcanfor; clorhidrato de lisozima; clorhidrato de piridoxina y azufre. También es posible añadir una variedad de extractos que muestran diversas eficacias farmacéuticas. Los ejemplos pueden incluir, por ejemplo, extracto de dokudami, extracto de *Phellodendron*, extracto de *Glycyrrhiza*, extracto de raíz de peonía, extracto de corteza de peonía, extracto de *Luffa*, extracto de saxífraga, extracto de eucalipto, extracto de flor de clavo, extracto 40 de castaño de Indias, extracto de aciano, extracto de algas y extracto de tomillo.

45

[0058] Los ejemplos de conservantes pueden incluir, por ejemplo, ácido benzoico, ácido salicílico, ésteres de ácido para-oxibenzoico (metilparabeno, etilparabeno y butilparabeno), ácido sórbico, para-cloro-meta-cresol, hexaclorofeno, cloruro de benzalconio, cloruro de clorhexidina, triclorocarbanilida, fotosensibilizadores y 50 fenoxietanol.

50

[0059] Los ejemplos de otros aditivos que pueden añadirse a los Ejemplos de preparación de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, neutralizantes tales como 2-amino-2-metil-1-propanol, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, hidróxido de potasio, trietanolamina y carbonato de sodio; reguladores del pH tales como ácido láctico, 55 ácido cítrico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, bicarbonato de sodio y bicarbonato de amonio y antioxidantes tales como ácido ascórbico, α -tocoferol y carotenoides.

55

[0060] Los componentes anteriormente mencionados son ejemplos, y la presente invención no está limitada a estos ejemplos. Estos componentes pueden añadirse en cualquier combinación de acuerdo con una preparación

que se conforma en una forma predeterminada.

[0061] La composición de la presente invención, tal como un inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros, agente preventivo/mejorador de la piel áspera y composición externa para la piel, puede usarse ampliamente en forma de un producto farmacéutico, un producto farmacéutico externo (pomada y dentífrico) o un cosmético (cosmético fundamental tal como un baño facial, loción de leche, crema, gel, esencia (aclarante), kit y máscara; productos básicos de cuidado de la piel; maquillaje tal como base de maquillaje o lápiz de labios; cosmético oral; cosmético de perfume; producto cosmético capilar o cosmético corporal). La forma de la composición de la presente invención, tal como un inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros, agente preventivo/mejorador de la piel áspera o composición externa para la piel, no está limitada a estas formas.

[0062] La forma de dosificación puede obtenerse en una variedad de formas de dosificación, incluyendo soluciones acuosas, formas solubilizadas, emulsiones, aceites, geles, pomadas, aerosoles, formas bicapa de agua-aceite y formas tricapa de agua-aceite-polvo.

[0063] Al usar la composición de la presente invención, tal como el inhibidor de la paraqueratosis, agente reductor de poros, agente preventivo/mejorador de la piel áspera o composición externa para la piel, es posible prevenir la paraqueratosis y mantener o mejorar el estado sano de la piel y reducir además los poros, proporcionando así una piel con una apariencia juvenil y fresca con menos poros visibles.

EJEMPLOS

[0064] La presente invención se describirá ahora usando los siguientes ejemplos. A menos que se afirme otra cosa, las cantidades añadidas son en % en masa.

[Ejemplo 1] Pruebas del efecto inhibidor de la paraqueratosis

[0065] Se prepararon soluciones acuosas (que contienen un 30 % en masa de etanol) de 3 % en masa de un derivado de β -alanina o sal del mismo principalmente como la muestra de evaluación. Se reguló el pH con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para que fuera de 7,0 a 7,5. Cuando la solubilidad de la muestra era baja, se preparó la solución en consecuencia.

[0066] Se aplicaron 100 μ l de solución de ácido oleico al 10 % en masa (disolvente: etanol) al lomo de un ratón lampiño (HR1; Hoshino Laboratory Animals). Se aplicó entonces la solución de muestra (derivado de β -alanina) a 100 μ l cada vez. Se continuó este procedimiento durante 3 días. El día siguiente, se observó el estado de la piel del lomo con una cámara de CCD y se evaluó visualmente el estado de piel áspera (despellejamiento y enrojecimiento del estrato córneo). Se evaluó el estado de la piel en intervalos de 0,25 puntos, siendo la piel donde se había aplicado el control (solución acuosa de control) de 2,0 y siendo la piel donde no había aspereza cutánea de 0,0. Al mismo tiempo, se despellejó con cinta el estrato córneo del lomo del ratón lampiño, se tiñeron los núcleos con hematoxilina, se observó el grado de paraqueratosis y se evaluó por un valor de paraqueratosis dentro del intervalo de 1,0 a 3,0 (en incrementos de 0,25). Un valor aumentado indica que hay muchas células nucleadas en el estrato córneo, concretamente, que la paraqueratosis está avanzada. Se muestran los resultados en la Tabla 1.

[0067] [Tabla 1]

[Tabla 1]

Muestra	Concentración (% en masa)	Evaluación visual (media de 4 animales)	Valor de paraqueratosis (media de 4 animales)
solución acuosa de control	-	2,0	2,0
<i>N</i> -metil- β -alanina	3	1,1	1,2
<i>N</i> -benzoil- β -alanina	3	1,1	1,1
<i>N</i> -(4'-metoxibenzoil)- β -alanina	1,5	1,2	1,1
<i>N</i> -(3'-metoxibenzoil)- β -alanina	3	1,2	1,2
<i>N</i> -(2'-metoxibenzoil)- β -alanina	3	1,1	1,1
propionato de (3-(1'-piperidina)	3	1,4	1,4
<i>N</i> -(3',4',5'-trimetoxibenzoil)- β -alanina	3	1,1	1,1

Muestra	Concentración (% en masa)	Evaluación visual (media de 4 animales)	Valor de paraqueratosis (media de 4 animales)
<i>N</i> -bencil- β -alanina	3	1,2	1,2
<i>N</i> -bencenosulfonil- β -alanina (Ejemplo comparativo)	3	1,1	1,2
<i>N</i> -ciclohexil- β -alanina	3	1,1	1,1
<i>N</i> -ciclohexilmetil- β -alanina	3	1,1	1,1
<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metil- β -alanina	3	1,4	1,4
<i>N</i> -ciclohexilcarbonil- β -alanina	3	1,1	1,2
<i>N</i> -(2'-piridil)- β -alanina (Ejemplo comparativo)	3	1,4	1,3
<i>N</i> -nicotinoil- β -alanina (Ejemplo comparativo)	1	1,1	1,2
sal clorhidrato de amida de β -alanina (Ejemplo comparativo)	3	1,3	1,3
<i>N</i> -acetil- β -alanina (Ejemplo comparativo)	3	1,8	1,7
ácido 3-ureidopropiónico (Ejemplo comparativo)	3	2,0	2,2
ácido 3-guanidinopropiónico (Ejemplo comparativo)	3	2,1	2,1

[0068] Como resulta evidente por la Tabla 1, se observaba un efecto preventivo de la piel áspera, basado en el despellejamiento y enrojecimiento del estrato córneo, en el caso de *N*-metil- β -alanina, *N*-benzoil- β -alanina, *N*-(4'-metoxibenzoil)- β -alanina, *N*-(3'-metoxibenzoil)- β -alanina, *N*-(2'-metoxibenzoil)- β -alanina, propionato de 3-(1'-piperidina), *N*-(3',4',5'-metoxibenzoil)- β -alanina, *N*-bencil- β -alanina, *N*-bencenosulfonil- β -alanina, *N*-ciclohexil- β -alanina, *N*-ciclohexilmetil- β -alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina, *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina, *N*-(2'-piridil)- β -alanina, *N*-nicotinoil- β -alanina y sal clorhidrato de amida de β -alanina. También reducían el valor de paraqueratosis. Por lo tanto, se reconoció que los compuestos anteriormente mencionados tienen un efecto inhibitor de la paraqueratosis. Por otro lado, no se observaba efecto en el caso de β -alanina acetilada (*N*-acetil- β -alanina) que no tiene un anillo de benceno. De forma similar, no se observaba efecto en el caso de ácido 3-ureidopropiónico, aunque el grupo amino de la β -alanina tiene un grupo carbonilo. No se observaba efecto en el caso de ácido 3-guanidinopropiónico, en que los átomos de oxígeno de los grupos carbonilo están sustituidos por átomos de nitrógeno.

15 [Ejemplo 2] Efecto reductor de poros humanos

[0069] Se realizó un experimento mediante el que se aplicó una muestra dos veces al día durante un mes a las mejillas de hombres sanos en grupos de 5 hombres cada uno. Se prepararon soluciones acuosas (que contienen un 15 % en masa de etanol) de 3 % en masa del derivado de β -alanina o una sal del mismo principalmente como la muestra de evaluación. Se reguló el pH con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para que fuera de 7,0 a 7,5. Cuando la solubilidad de la muestra era baja, se preparó la solución en consecuencia. El control era una solución acuosa de etanol al 15 %. Se aplicaron la solución acuosa de muestra y la solución acuosa de control a una mitad de la cara a la vez.

[0070] Se sacó una copia antes y después de la aplicación continua, y se observaron los cambios en la forma de los poros en el mismo sitio usando un microscopio de barrido láser tridimensional. Se evaluó visualmente el tamaño de los poros en 13 etapas de 1 a 13 (volviéndose más grandes los poros a medida que crecen los números), se calculó la diferencia en las clasificaciones antes y después de la aplicación (después de la aplicación-antes de la aplicación) y se estudió la eficacia de cada muestra usando esta diferencia como valor de la valoración de copia. Se muestran los resultados en la Tabla 2.

[0071] [Tabla 2]

[Tabla 2]

Muestra	Concentración (% en masa)	Valor de la valoración de copia (media de n= 5)
solución acuosa de control	-	0,3
<i>N</i> -metil-β-alanina	3	-1,0
<i>N</i> -benzoil-β-alanina	1,0	-1,5
<i>N</i> -(4'-metoxibenzoil)-β-alanina	1,0	-1,2
<i>N</i> -(3'-metoxibenzoil)-β-alanina	3	-1,0
<i>N</i> -(2'-metoxibenzoil)-β-alanina	3	-0,9
propionato de (3-(1'-piperidina)	3	-1,2
<i>N</i> -(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-β-alanina	3	-0,6
<i>N</i> -bencil-β-alanina	3	-0,8
<i>N</i> -bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo comparativo)	3	-0,7
<i>N</i> -ciclohexil-β-alanina	3	-0,9
<i>N</i> -ciclohexilmetil-β-alanina	3	-0,8
<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metil-β-alanina	3	-0,8
<i>N</i> -ciclohexilcarbonil-β-alanina	3	-0,6
<i>N</i> -(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo comparativo)	3	-0,8
<i>N</i> -nicotinoil-β-alanina (Ejemplo comparativo)	1	-0,8
sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo comparativo)	3	-0,3

[0072] Como resulta evidente por la Tabla 2, se observaba un efecto reductor de poros en el caso de *N*-metil-β-alanina, *N*-benzoil-β-alanina, *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina, *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina, *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina, propionato de 3-(1'-piperidina), *N*-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-β-alanina, *N*-bencil-β-alanina, *N*-bencenosulfonil-β-alanina, *N*-ciclohexil-β-alanina, *N*-ciclohexilmetil-β-alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina, *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina, *N*-(2'-piridil)-β-alanina, *N*-nicotinoil-β-alanina y sal clorhidrato de amida de β-alanina.

[Ejemplo 3] Efecto inhibitor sobre la piel áspera inducida por la aplicación de ácido oleico

10

[0073] Para investigar el efecto inhibitor de los derivados de β-alanina y sales de los mismos sobre la piel áspera inducida por la aplicación de ácido oleico, se midió el valor de pérdida de agua transepidérmica (valor de TEWL) antes y después de la aplicación, se comparó la diferencia con el control (solución acuosa de control) y se determinó el efecto. La preparación de muestra y el procedimiento de aplicación fueron de acuerdo con los del Ejemplo 1. Se determinó la TEWL usando el medidor TM210 TEWA (Courage + Khazaka Electronic GmbH).

15

[0074] Se aplicaron 100 μl de ácido oleico al 10 % en masa (disolvente: etanol) al lomo de ratones lampiños (HR-1, 4 ratones por grupo). Se aplicó entonces una solución de muestra (derivados de β-alanina) a 100 μl cada vez. Se continuó este procedimiento durante 3 días. El día siguiente, se determinó el valor de TEWL del lomo y se promediaron los valores de los 4 animales. Se muestran los resultados en la Tabla 3. Un aumento en el valor de ΔTEWL indica que la piel áspera empeoró.

[Tabla 3]

Muestra	Concentración (% en masa)	Valor de ΔTEWL
solución acuosa de control	-	12,0
<i>N</i> -metil-β-alanina	3	6,8
<i>N</i> -benzoil-β-alanina	3	4,0
<i>N</i> -(4'-metoxibenzoil)-β-alanina	1,5	5,7
<i>N</i> -(3'-metoxibenzoil)-β-alanina	3	6,9
<i>N</i> -(2'-metoxibenzoil)-β-alanina	3	7,0
propionato de (3-(1'-piperidina)	3	5,5
<i>N</i> -(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-β-alanina	3	6,9
<i>N</i> -bencil-β-alanina	3	8,9
<i>N</i> -bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo comparativo)	3	5,4

Muestra	Concentración (% en masa)	Valor de Δ TEWL
<i>N</i> -ciclohexil- β -alanina	3	9,0
<i>N</i> -ciclohexilmetil- β -alanina	3	8,9
<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metil- β -alanina	3	5,5
<i>N</i> -ciclohexilcarbonil- β -alanina	3	8,0
<i>N</i> -(2'-piridil)- β -alanina (Ejemplo comparativo)	3	5,5
<i>N</i> -nicotinoil- β -alanina (Ejemplo comparativo)	1	6,0
sal clorhidrato de amida de β -alanina (Ejemplo comparativo)	3	8,9
<i>N</i> -acetil- β -alanina (Ejemplo comparativo)	3	12,1
ácido 3-ureidopropiónico (Ejemplo comparativo)	3	11,9
ácido 3-guanidinopropiónico (Ejemplo comparativo)	3	12,3

[0075] Como resulta evidente por la Tabla 3, el valor de Δ TEWL era significativamente menor que el de la solución acuosa de control y se observaba un efecto preventivo/mejorador de la piel áspera por la aplicación de *N*-metil- β -alanina, *N*-benzoil- β -alanina, *N*-(4'-metoxibenzoil)- β -alanina, *N*-(3'-metoxibenzoil)- β -alanina, *N*-(2'-metoxibenzoil)- β -alanina, propionato de 3-(1'-piperidina), *N*-(3',4',5'-metoxibenzoil)- β -alanina, *N*-bencil- β -alanina, *N*-bencenosulfonil- β -alanina, *N*-ciclohexil- β -alanina, *N*-ciclohexilmetil- β -alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina, *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina, *N*-(2'-piridil)- β -alanina, *N*-nicotinoil- β -alanina y sal clorhidrato de amida de β -alanina. Por otro lado, no se observaba efecto en el caso de β -alanina acilada (*N*-acetil- β -alanina) sin anillo de benceno. De forma similar, no se observaba efecto en el caso de ácido 3-ureidopropiónico, aunque el grupo amino de la β -alanina tenía un grupo carbonilo. Tampoco se observaba efecto en el caso de ácido 3-guanidinopropiónico en que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo estaba sustituido por átomos de nitrógeno.

[Ejemplo 4] Pruebas de irritación sensorial

15 **[0076]** Se aplicaron 1 ml de una solución acuosa de control y solución acuosa de muestra preparada en el Ejemplo 1 usando una torunda de algodón en la mejilla izquierda o derecha, respectivamente, de cada miembro de un panel de 20 mujeres, y se evaluó la sensación irritante cada 30 segundos durante 10 minutos empezando inmediatamente después de la aplicación, con lo que se reseñó una evaluación final. Se realizó la evaluación de la sensación irritante basándose en los siguientes cuatro niveles de criterios de clasificación y se calculó la clasificación media, con lo que se clasificó la media con los siguientes criterios.

(Criterios de clasificación)

25 **[0077]**

3: No es posible la continuación debido a una irritación extremadamente fuerte, tal como sensación de hormigueo, sensación urente, sensación punzante y picor.

2: Intolerable debido a una irritación fuerte, tal como sensación de hormigueo, sensación urente, sensación punzante y picor.

30 1: Tolerable, pero con irritación ligera tal como tal como sensación de hormigueo, sensación urente, sensación punzante y picor.

0: No particularmente irritante.

(Criterios de evaluación)

35

[0078]

A: clasificación media de menos de 0,2

B: clasificación media de 0,2 a menos de 1,0

40 C: clasificación media de 1,0 a menos de 2,0

D: clasificación media de 2,0 o más

[0079] Se muestran los resultados en la Tabla 4.

45

[Tabla 4]

Muestra	Concentración (% en masa)	Evaluación
solución acuosa de control	-	-
<i>N</i> -metil-β-alanina	3	A
<i>N</i> -benzoil-β-alanina	3	A
<i>N</i> -(4'-metoxibenzoil)-β-alanina	1,5	A
<i>N</i> -(3'-metoxibenzoil)-β-alanina	3	A
<i>N</i> -(2'-metoxibenzoil)-β-alanina	3	A
propionato de 3-(1'-piperidina)	3	A
<i>N</i> -(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-β-alanina	3	A
<i>N</i> -bencil-β-alanina	3	A
<i>N</i> -bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo comparativo)	3	A
<i>N</i> -ciclohexilmetil-β-alanina	3	A
<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metil-β-alanina	3	A
<i>N</i> -ciclohexilcarbonil-β-alanina	3	A
<i>N</i> -(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo comparativo)	3	A
<i>N</i> -nicotinoil-β-alanina (Ejemplo comparativo)	1	A
sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo comparativo)	3	A
alanina (Ejemplo comparativo)	3	D

[0080] Como resulta evidente por la Tabla 4, se confirmó que no se observaban problemas de irritación sensorial y la seguridad es alta en el caso de *N*-metil-β-alanina, *N*-benzoil-β-alanina, *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina, *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina, *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina, propionato de 3-(1'-piperidina), *N*-(3',4',5'-metoxibenzoil)-β-alanina, *N*-bencil-β-alanina, *N*-bencenosulfonil-β-alanina, *N*-ciclohexil-β-alanina, *N*-ciclohexilmetil-β-alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina, *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina, *N*-(2'-piridil)-β-alanina, *N*-nicotinoil-β-alanina y sal clorhidrato de amida de β-alanina. Por otro lado, muchas mujeres del panel fueron incapaces de continuar con la prueba de irritación debido a una fuerte irritación sensorial causada por la alanina, que se da a conocer como una sustancia eficaz convencional.

[0081] Se muestran a continuación composiciones externas para la piel como ejemplos de preparaciones según la presente invención. Cada una de estas composiciones tenía un efecto excelente, tal como inhibición de la paraqueratosis, reducción de poros o prevención/mejora de la piel áspera.

Ejemplo de preparación 1; loción

[0082]

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(1) 1,3-butilenglicol	6,0
(2) glicerina	4,0
(3) alcohol oleico	0,1
(4) éster monolaurato de POE (20)-sorbitán	0,5
(5) éster de alcohol POE (15)-láurico	0,5
(6) etanol	10,0
(7) <i>N</i> -benzoil-β-alanina	1,0
(8) agua purificada	resto

(Procedimiento de preparación)

[0083] Se disolvieron (1) y (2) en agua purificada (8) a temperatura ambiente para obtener así una fase acuosa. Se disolvieron los demás componentes en etanol (6) y se mezclaron con la fase acuosa, solubilizándose así. Se añadió entonces *N*-benzoil-β-alanina (7). Se filtró el producto y se envasó, obteniendo una loción.

Preparaciones 2 a 18; loción

[0084] Se prepararon las lociones de los Ejemplos de preparación 2 a 18 de forma similar al Ejemplo de preparación 1, mezclando las siguientes cantidades de componentes en lugar del 1,0 % en masa de *N*-benzoil-β-

alanina usado en los componentes del Ejemplo de preparación 1. Se ajustó la cantidad de agua purificada añadida para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 1,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 2), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 3), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 4), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 5), 3,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 6), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 7), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 8), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 9), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 10), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 11), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 12), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 13), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 14), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina (Ejemplo de preparación 15), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 16), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 17) y 0,5 % en masa de *N*-benzoil-β-alanina, 0,5 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina y 0,5 % en masa de propionato de 3-(1'-piperidina) (Ejemplo de preparación 18).

Ejemplo de preparación 19; loción facial

[0085]

20

Componente (Fase alcohólica)	Cantidad añadida (% en masa)
(1) etanol	10,0
(2) alcohol oleico	0,1
(3) éster monolaurato de POE (20)-sorbitán	0,5
(4) POE (15)-lauriléter	0,5
(5) conservante	según sea necesario
(6) fragancia	según sea necesario
(Fase acuosa)	
(7) <i>N</i> -benzoil-β-alanina	1,0
(8) 1,3-butilenglicol	6,0
(9) glicerina	4,0
(10) agua desionizada	resto

(Procedimiento de preparación)

[0086] Se prepararon cada una de la fase acuosa y fase alcohólica y se mezclaron entonces estas fases.

25

Ejemplos de preparación 20 a 35; loción

[0087] Se prepararon las lociones de los Ejemplos de preparación 20 a 35 de forma similar al Ejemplo de preparación 19, mezclando las siguientes cantidades de componentes en lugar del 1,0 % en masa de *N*-benzoil-β-alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 19. Se ajustó la cantidad de agua desionizada añadida para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 1,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 20), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 21), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 22), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 23), 3,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 24), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 25), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 26), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 27), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 28), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 29), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 30), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 31), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 32), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina (Ejemplo de preparación 33), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 34), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 35).

30

35

40

Ejemplo de preparación 36, crema**[0088]**

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(1) alcohol estearílico	6,0
(2) ácido esteárico	2,0
(3) lanolina hidrogenada	4,0
(4) escualeno	9,0
(5) octildodecanol	10,0
(6) 1,3-Butilenglicol	6,0
(7) PEG 1500	4,0
(8) éster de alcohol POE (25)-cetílico	3,0
(9) monoestearato de glicerilo	2,0
(10) <i>N</i> -benzoil-β-alanina	1,0
(11) tocoferol	0,1
(12) agua purificada	resto

5

(Procedimiento de preparación)

[0089] Se añadieron (6) y (7) a agua purificada (12) y se calentó a 70 °C. Después de calentar y disolver (1) a (5), se añadieron (8), (9) y (11) a los mismos y se llevó la mezcla a 70 °C. Se añadió entonces (10). Se añadió esta mezcla a la fase acuosa, se homogeneizaron las partículas emulsionadas con un homogeneizador y se desgasificó el producto, se filtró y se enfrió, obteniendo así una crema.

10

Ejemplos de preparación 37 a 52; crema

15 **[0090]** Se preparó la crema de los Ejemplos de preparación 37 a 52 de forma similar al Ejemplo de preparación 36, mezclando las siguientes cantidades de componentes en lugar del 1,0 % en peso de *N*-benzoil-β-alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 36. Se ajustó la cantidad de agua purificada para que la cantidad total de componentes añadidas se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 1,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 37), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 38), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 39), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 40), 3,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 41), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (ejemplo de preparación comparativo 42), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 43), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 44), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 45), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 46), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 47), 3,0 % en masa de *N*-benciloxycarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 48), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 49), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina (Ejemplo de preparación 50), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 51) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 52).

20

25

30

Ejemplo de preparación 53; crema**[0091]**

35

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(1) ácido esteárico	5,0
(2) alcohol estearílico	4,0
(3) miristato de isopropilo	18,0
(4) éster monoestearato de glicerilo	3,0
(5) propilenglicol	10,0
(6) <i>N</i> -benzoil-β-alanina	2,0
(7) hidróxido de potasio	0,2
(8) bisulfito de sodio	0,01
(9) conservante	según sea necesario

(10) fragancia según sea necesario
 (11) agua desionizada resto

(Procedimiento de preparación)

[0092] Se añadieron propilenglicol, *N*-benzoil-β-alanina e hidróxido de potasio a agua desionizada, se disolvieron, se calentaron entonces y se mantuvieron a 70 °C (fase acuosa). Se mezclaron los demás componentes, se calentaron entonces y se fundieron y mantuvieron a 70 °C (fase oleosa). Se añadió gradualmente la fase oleosa a la fase acuosa y se preemulsionó, se emulsionó entonces uniformemente con un homogeneizador y se enfrió a 30 °C mientras se agitaba concienzudamente.

10 Ejemplos de preparación 54 a 69; crema

[0093] Se preparó la crema de los Ejemplos de preparación 54 a 69 de forma similar al Ejemplo de preparación 53, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 2,0 % en masa de *N*-benzoil-β-alanina en los componentes del Ejemplo de preparación 53. Se ajustó la cantidad de agua con intercambio iónico añadida para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 2,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 54), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 55), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 56), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 57), 3,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 58), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 59), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 60), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 61), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 62), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 63), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 64), 3,0 % en masa de *N*-benciloxycarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 65), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 66), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina (Ejemplo de preparación 67), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 68) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 69).

Ejemplo de preparación 70; loción aclarante

30

[0094]

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(Fase A)	
(1) alcohol etílico (al 95 %)	10,0
(2) POE (20)-octildodecanol	1,0
(3) pantoteniléter	0,1
(4) ASDA-4Na	1,5
(5) metilparabeno	0,15
(6) etanol	10,0
(Fase B)	
(7) hidróxido de potasio	0,1
(Fase C)	
(8) glicerina	5,0
(9) dipropilenglicol	10,0
(10) <i>N</i> -benzoil-β-alanina	2,0
(11) polímero carboxivinílico	0,2
(12) agua purificada	resto

(Procedimiento de preparación)

35

[0095] Se disolvieron uniformemente cada una de las fases A y C y se añadió la fase A para solubilizar la fase C. Se añadió entonces la fase B y se mezclaron.

Ejemplos de preparación 71 a 86; loción aclarante

40

[0096] Se preparó la loción aclarante de los Ejemplos de preparación 71 a 86 de forma similar al Ejemplo de preparación 70, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 2,0 % en masa de *N*-benzoil-β-alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 70. Se ajustó la cantidad de agua purificada para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 2,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 71), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 72), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 73), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 74), 3,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 75), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 76), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 77), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 78), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 79), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 80), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 81), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 82), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 83), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina (Ejemplo de preparación 84), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 85), and 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 86).

Ejemplo de preparación 87; loción de leche

20 **[0097]**

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(1) ácido esteárico	2,5
(2) alcohol cetílico	1,5
(3) vaselina	5,0
(4) parafina líquida	10,0
(5) éster monooleato de POE (10)	2,0
(6) PEG 1500	3,0
(7) trietanolamina	1,0
(8) <i>N</i> -benzoil-β-alanina	0,5
(9) bisulfito de sodio	0,01
(10) etilparabeno	0,3
(11) polímero carboxivinílico	0,05
(12) fragancia	según sea necesario
(13) agua desionizada	resto

(Procedimiento de preparación)

25 **[0098]** Se disolvió polímero carboxivinílico en una pequeña cantidad de agua desionizada (fase A). Se añadieron PEG 1500, *N*-benzoil-β-alanina y trietanolamina al resto del agua desionizada, se calentaron y disolvieron y se mantuvieron a 70 °C (fase acuosa). Se mezclaron los demás componentes, se calentaron, fundieron y mantuvieron a 70 °C (fase oleosa). Se añadió la fase oleosa a la fase acuosa y se preemulsionó, se añadió la fase A, se emulsionó uniformemente con un homogeneizador y se enfrió el producto a 30 °C mientras se agitaba concienzudamente.

Ejemplos de preparación 88 a 103; loción de leche

35 **[0099]** Se preparó la loción de leche de los Ejemplos de preparación 88 a 103 de forma similar al Ejemplo de preparación 87, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 0,5 % en masa de *N*-benzoil-β-alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 87. Se ajustó la cantidad de agua desionizada añadida para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 0,5 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 88), 0,5 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 89), 1,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 90), 1,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 91), 1,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 92), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 93), 1,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 94), 1,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 95), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 96), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo

97), 1,0 % en masa de *N*-nicotinoil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 98), 1,0 % en masa de *N*-benciloxycarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 99), 1,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 100), 1,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina (Ejemplo de preparación 101), 1,0 % en masa de *N*-fenilacetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 102) y 1,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 103).

Ejemplo de preparación 104; gel

[0100]

10

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(1) etanol al 95 %	10,0
(2) dipropilenglicol	15,0
(3) POE (15)-oleilalcoholéter	2,0
(4) <i>N</i> -benzoil- β -serina	1,0
(5) bisulfito de sodio	0,03
(6) polímero carboxivinílico ("Carbopol 941")	1,0
(7) hidróxido de potasio	0,15
(8) L-arginina	0,1
(9) fragancia	según sea necesario

(Procedimiento de preparación)

15 **[0101]** Se disolvieron uniformemente (4) y (6) en agua purificada (11) (fase acuosa). Por otro lado, se disolvieron (2), (3), (5), (9) y (10) en (1) y se añadió el producto a la fase acuosa. Se neutralizó la mezcla y se espesó con (7) y (8), obteniendo un gel.

Ejemplos de preparación 105 a 120; gel

20 **[0102]** Se preparó el gel de los Ejemplos de preparación 105 a 120 de forma similar al Ejemplo de preparación 104, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 1,0 % en masa de *N*-benzoil- β -alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 104. Se ajustó la cantidad de agua purificada para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 1,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 105), 1,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 106), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 107), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidine)propiónico (Ejemplo de preparación 108), 3,0 % en masa de *N*-bencil- β -alanina (Ejemplo de preparación 109), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 110), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil- β -alanina (Ejemplo de preparación 111), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 112), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina (Ejemplo de preparación 113), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 114), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 115), 3,0 % en masa de *N*-benciloxycarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 116), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 117), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina (Ejemplo de preparación 118), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 119) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 120).

Ejemplo de preparación 121, kit

[0103]

40

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(Fase A)	
dipropilenglicol	5,0
POE (60)-aceite de ricino hidrogenado	5,0
(Fase B)	
aceite de oliva	5,0
acetato de tocoferol	0,2
etilparabeno	0,2

fragancia	0,2
(Fase C)	
<i>N</i> -benzoil-β-alanina	1,0
bisulfito de sodio	0,03
alcohol polivinílico (grado de saponificación de 90, grado de polimerización de 2.000)	13,0
etanol	7,0
agua desionizada	resto

(Procedimiento de preparación)

[0104] Se disolvieron uniformemente las fases A, B y C, y se añadió la fase B a la fase A para solubilizar la microemulsión. A continuación, se añadió la microemulsión a la fase C y se mezclaron.

Ejemplos de preparación 122 a 137; kit

[0105] Se preparó el kit de los Ejemplos de preparación 122 a 137 de forma similar al Ejemplo de preparación 121 mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 1,0 % en masa de *N*-benzoil-β-alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 121. Se ajustó la cantidad de agua desionizada para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 1,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 122), 1,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 123), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 124), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidine)propiónico (Ejemplo de preparación 125), 3,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 126), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 127), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 128), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 129), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 130), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 131), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 132), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 133), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 134), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina (Ejemplo de preparación 135), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 136) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 137).

Ejemplo de preparación 138; kit de despellejamiento

[0106]

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(Fase alcohólica)	
etanol al 95 %	10,0
POE (15)-oleilalcoholéter	2,0
conservante	según sea necesario
fragancia	según sea necesario
(Fase acuosa)	
<i>N</i> -benzoil-β-alanina	3,0
glutacion	3,0
arbutina	3,0
polivinilalcohol	12,0
PEG1500	1,0
agua desionizada	resto

(Procedimiento de preparación)

[0107] Se preparó la fase acuosa a 80 °C y se enfrió entonces a 50 °C. Se añadió posteriormente la fase alcohólica preparada a temperatura ambiente, se mezcló entonces uniformemente y se apartó para enfriar.

Ejemplos de preparación 139 a 154; kit de despellejamiento

[0108] Se preparó el kit de despellejamiento de los Ejemplos de preparación 139 a 154 de forma similar al Ejemplo de preparación 138, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 3,0 % en masa de *N*-benzoil- β -alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 138. Se ajustó la cantidad de agua desionizada para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 2,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 139), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 140), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 142), 3,0 % en masa de *N*-bencil- β -alanina (Ejemplo de preparación 143), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 144), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil- β -alanina (Ejemplo de preparación 145), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 146), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina (Ejemplo de preparación 147), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 148), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 149), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 150), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 151), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina (Ejemplo de preparación 152), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 153) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 154).

Ejemplo de preparación 155; kit en polvo

20 **[0109]**

Componentes (Fase alcohólica)	Cantidad añadida (% en masa)
etanol al 95 %	2,0
conservante	según sea necesario
fragancia	según sea necesario
pigmento	según sea necesario
(Fase acuosa)	
<i>N</i> -benzoil- β -alanina	3,0
propilenglicol	7,0
óxido de cinc	25,0
caolín	20,0
agua desionizada	resto

(Procedimiento de preparación)

25 **[0110]** Se preparó uniformemente la fase acuosa a temperatura ambiente. Se añadió después la fase alcohólica preparada a temperatura ambiente y se mezcló uniformemente.

Ejemplos de preparación 156 a 171; kit en polvo

30 **[0111]** Se preparó el kit en polvo de los Ejemplos de preparación 156 a 171 de forma similar al Ejemplo de preparación 155, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 3,0 % en masa de *N*-benzoil- β -alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 155. Se ajustó la cantidad de agua desionizada para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 3,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 156), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 157), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 158), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 159), 3,0 % en masa de *N*-bencil- β -alanina (Ejemplo de preparación 160), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 161), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil- β -alanina (Ejemplo de preparación 162), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 163), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina (Ejemplo de preparación 164), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 165), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 166), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 167), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 168), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina (Ejemplo de preparación 169), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 170) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 171).

Ejemplo de preparación 172; base de maquillaje de polvo sólido**[0112]**

5

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(1) talco	15,0
(2) sericita	10,0
(3) polvo de nailon esférico	10,0
(4) polvo de anhídrido silícico poroso	15,0
(5) nitruro de boro	5,0
(6) dióxido de titanio	5,0
(7) óxido de hierro	3,0
(8) estearato de cinc	5,0
(9) <i>N</i> -benzoil-β-alanina	3,0
(10) parafina líquida	resto
(11) triisooctanoato de glicerilo	15,0
(12) sesquioleato de sorbitán	1,5
(13) conservante	como sea necesario
(14) fragancia	como sea necesario

(Procedimiento de preparación)

[0113] Se añadió una mezcla de los componentes (9) a (14), se agitó y se mezcló mientras los componentes (1) a (8) se mezclaban y molían. Se moldeó la mezcla en un frasco obteniendo una base en polvo sólido.

Ejemplos de preparación 173 a 187; base de maquillaje de polvo sólido

[0114] Se preparó la base de maquillaje de polvo sólido de los Ejemplos de preparación 173 a 187 de forma similar al Ejemplo de preparación 172, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 3,0 % en masa de *N*-benzoil-β-alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 172. Se ajustó la cantidad de parafina líquida añadida para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 3,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 173), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 174), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)-β-alanina (Ejemplo de preparación 175), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 176), 3,0 % en masa de *N*-bencil-β-alanina (Ejemplo de preparación 177), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 178), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-β-alanina (Ejemplo de preparación 179), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 180), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina (Ejemplo de preparación 181), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 182), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil-β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 183), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 184), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β-alanina (Ejemplo de preparación comparativo 185), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina (Ejemplo de preparación 186), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil-β-alanina (Ejemplo de preparación 187) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina (Ejemplo de preparación 188).

30

Ejemplo de preparación 189; base de maquillaje emulsionada de agua en aceite**[0115]**

Componente	Cantidad añadida (% en masa)
(1) nailon esférico	10,0
(2) polvo de anhídrido silícico poroso	8,0
(3) mica de titanio	2,0
(4) sericita tratada con silicona	2,0
(5) mica tratada con silicona	12,0
(6) dióxido de titanio tratado con silicona	5,0
(7) óxido de hierro tratado con silicona	2,0
(8) agua desionizada	resto

(9) <i>N</i> -benzoil- β -alanina	3,0
(10) decametilciclopentanosiloxano	18,0
(11) dimetilpolisiloxano	5,0
(12) escualeno	1,0
(13) POE-dimetilpolisiloxano modificado	2,0
(14) conservante	según sea necesario
(15) fragancia	según sea necesario

(Procedimiento de preparación)

[0116] Se añadieron (1) a (7) mezclados y molidos y se dispersaron en una solución uniformemente mezclada de los componentes (9) a (15). Se añadió (8) a esta dispersión, se emulsionó y se rellenó un envase, obteniendo una base de maquillaje emulsionada de agua en aceite.

Ejemplos de preparación 190 a 205; base emulsionada de maquillaje de agua en aceite

10 **[0117]** Se preparó la base emulsionada de agua en aceite de los Ejemplos de preparación 190 a 205 de forma similar al Ejemplo de preparación 189, mezclando las siguientes cantidades de componentes añadidos en lugar del 3,0 % en masa de *N*-benzoil- β -alanina de los componentes del Ejemplo de preparación 189. Se ajustó la cantidad de agua desionizada para que la cantidad total de componentes añadidos se llevara al 100 % en masa en cada uno de los Ejemplos de preparación: 3,0 % en masa de *N*-(4'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 15 190), 3,0 % en masa de *N*-(3'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 191), 3,0 % en masa de *N*-(2'-metoxibenzoil)- β -alanina (Ejemplo de preparación 192), 3,0 % en masa de ácido 3-(1'-piperidin)propiónico (Ejemplo de preparación 193), 3,0 % en masa de *N*-bencil- β -alanina (Ejemplo de preparación 194), 3,0 % en masa de *N*-bencenosulfonil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 195), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil- β -alanina (Ejemplo de preparación 196), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilmetil- β -alanina (Ejemplo de preparación 197), 3,0 % en masa de *N*-ciclohexil-*N*-metil- β -alanina (Ejemplo de preparación 198), 1,0 % en masa de *N*-(2'-piridil)- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 199), 3,0 % en masa de *N*-nicotinoil- β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 200), 3,0 % en masa de *N*-benciloxicarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 201), 3,0 % en masa de sal clorhidrato de amida de β -alanina (Ejemplo de preparación comparativo 202), 3,0 % en masa de *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil- β -alanina (Ejemplo de preparación 203), 3,0 % en masa de *N*-fenilacetil- β -alanina (Ejemplo de 25 preparación 204) y 3,0 % en masa de *N*-ciclohexilcarbonil- β -alanina (Ejemplo de preparación 205).

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

30 **[0118]** Los derivados de β -alanina según la presente invención y sales de los mismos tienen una excelente función de inhibición de paraqueratosis, reducción de poros y prevención/mejora de la piel áspera; por lo tanto, se usan en cosméticos incluyendo productos no médicos, productos farmacéuticos, productos alimentarios y en diversos otros campos como inhibidores de la paraqueratosis, agentes reductores de poros y agentes preventivos/mejoradores de la piel rugosa. Además, los derivados de β -alanina de la presente invención y las sales de los mismos se añaden a una composición externa para la piel y se usan en productos cosméticos incluyendo 35 productos no médicos, en productos farmacéuticos y en otros campos como composición externa para la piel que tiene una función tal como inhibición de la paraqueratosis, reducción de poros o prevención/disminución de la piel áspera.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para la piel para uso externo, que comprende ácido 3-(1'-piperidin)propiónico en una cantidad de 0,001 a 20,0 % en masa, y que comprende además uno o más de aceites, tensioactivos, polvos, pigmentos, espesantes, agentes quelantes, siliconas, antioxidantes, absorbentes de UV, humectantes, perfumes, conservantes, neutralizantes y reguladores del pH.
2. Un uso no terapéutico de una composición que comprende ácido 3-(1'-piperidin)propiónico para la piel para uso externo.
3. Composición terapéutica para la piel para uso externo, comprendiendo la composición uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo consistente en ácido 3-(1'-piperidin)propiónico, *N*-monometil-β-alanina, *N*-ciclohexil-β-alanina, *N*-ciclohexilmetil-β-alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina, *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina, *N*-(2'-piridil)-β-alanina, *N*-bencil-β-alanina, *N*-*p*-anisoil-β-alanina (*N*-4'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-*m*-anisoil-β-alanina (*N*-3'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-*o*-anisoil-β-alanina (*N*-2'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina y *N*-fenilacetil-β-alanina, y sales de los mismos, para uso en la inhibición de la paraqueratosis.
4. Un uso no terapéutico de una composición para la piel para uso externo para reducir poros, comprendiendo la composición para la piel uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo consistente en ácido 3-(1'-piperidin)propiónico, *N*-monometil-β-alanina, *N*-ciclohexil-β-alanina, *N*-ciclohexilmetil-β-alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina, *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina, *N*-(2'-piridil)-β-alanina, *N*-bencil-β-alanina, *N*-*p*-anisoil-β-alanina (*N*-4'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-*m*-anisoil-β-alanina (*N*-3'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-*o*-anisoil-β-alanina (*N*-2'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina y *N*-fenilacetil-β-alanina, y sales de los mismos.
5. Un uso no terapéutico de una composición para la piel para uso externo para prevenir o mejorar la piel áspera, comprendiendo la composición para la piel uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo consistente en ácido 3-(1'-piperidin)propiónico, *N*-monometil-β-alanina, *N*-ciclohexil-β-alanina, *N*-ciclohexilmetil-β-alanina, *N*-ciclohexil-*N*-metil-β-alanina, *N*-ciclohexilcarbonil-β-alanina, *N*-(2'-piridil)-β-alanina, *N*-bencil-β-alanina, *N*-*p*-anisoil-β-alanina (*N*-4'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-*m*-anisoil-β-alanina (*N*-3'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-*o*-anisoil-β-alanina (*N*-2'-metoxibenzoil-β-alanina), *N*-3',4',5'-trimetoxibenzoil-β-alanina y *N*-fenilacetil-β-alanina, y sales de los mismos.