



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 12 866 T2 2005.09.08**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 110 971 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 12 866.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 127 476.0**

(96) Europäischer Anmeldetag: **14.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.06.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **11.08.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.09.2005**

(51) Int Cl.7: **C08B 37/08**
A61K 7/48

(30) Unionspriorität:

35516099	14.12.1999	JP
607929	30.06.2000	US

(73) Patentinhaber:

Kibun Food Chemifa Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

Zimmermann & Partner, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, FR, GB, IT

(72) Erfinder:

**Hirai, Hideki, Tokyo 104-8553, JP; Asai, Michiki,
Tokyo 104-8553, JP**

(54) Bezeichnung: **Propylenglykolhyaluronat und äusserlich anzuwendendes Hautpflegemittel, das dieses enthält**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Propylenglycolester der Hyaluronsäure und ein Mittel für die äußerliche Anwendung an der Haut, das sich im folgenden auf „Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung“, die besagte Propylenglycolester der Hyaluronsäure enthalten, bezieht. Erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung können aufgrund ihrer hervorragenden Viskositätsstabilität, Emulgierbarkeit, Hydratationskraft und feuchtigkeitsspendenden Wirkung als kosmetische und pharmazeutische Produkte breit eingesetzt werden.

[0002] Trockene Haut wird durch übermäßigen Verlust von Feuchtigkeit von der Oberfläche der Haut, die trockener Luft oder Reinigung ausgesetzt ist, verursacht. Heutzutage hemmen verschiedene chemische Umweltschadstoffe ebenfalls Hautfunktionen, wie zum Beispiel Lipid-Absorption, und rufen zu oft trockene Haut hervor. Es gibt deshalb einen Bedarf an einem Präparat für die Haut für die äußerliche Anwendung, um trockene Haut zu verhindern, und um eine hervorragende feuchtigkeitsspendende Wirkung zu liefern.

[0003] Verschiedene wirksame Verbindungen, die eine feuchtigkeitsspendende Wirkung aufweisen, sind zur Verfügung gestellt worden, die hauptsächlich auf wasserlöslichen Polyalkoholen basieren. Einige von ihnen, einschließlich Propylenglycolen, sind schon kommerzialisiert worden. Jedoch sind viele der kommerzialisierten feuchtigkeitsspendenden Verbindungen mit einem unbehaglichen Gefühl während der Anwendung oder einer unzureichenden feuchtigkeitsspendenden Wirkung verbunden, so daß es immer noch einen Bedarf für die Entwicklung einer neuen feuchtigkeitsspendenden Verbindung gibt.

[0004] Eine alternative feuchtigkeitsspendende Verbindung ist Natriumhyaluronat, das aufgrund einer großen Hydratationswirkung spezielles Interesse als eine wertvolle Verbindung auf sich zieht. Jedoch weisen wässrige Lösungen von Natriumhyaluronat einen Nachteil in der Stabilität auf, der bei einem neutralen pH – Bereich groß ist, aber in sauren Lösungen oder Salzlösungen verringert wird. Dies führt zu dem Problem, daß, während der Verwendung als Kosmetikprodukte oder dergleichen, eine feuchtigkeitsspendende Wirkung nicht effektiv unter einigen Lagerungsbedingungen oder Anwendungsbedingungen hergestellt werden kann, und es besteht ein Bedarf für eine diesbezügliche Lösung.

[0005] Unsere Untersuchungen wurden in Hinblick auf diese Probleme des Standes der Technik darauf gerichtet, ein Material zur Verfügung zu stellen, das sogar in Lösungen mit niedrigem pH-Wert oder Salzlösungen dauerhaft existiert und eine hervorragende Emulgierbarkeit und Hydratationswirkung aufweist. So besteht eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, eine Verbindung zur Verfügung zu stellen, die als kosmetische und pharmazeutische Produkte aufgrund hervorragender Viskositätsstabilität, Emulgierbarkeit, Hydratationskraft und feuchtigkeitsspendenden Wirkung breit eingesetzt werden kann.

[0006] Diese Aufgabe wird gelöst durch den Propylenglycolester der Hyaluronsäure entsprechend dem unabhängigen Anspruch 1, die Zusammensetzung entsprechend dem unabhängigen Anspruch 9, den Hautkonditionierer entsprechend dem unabhängigen Anspruch 11, das Feuchthaltemittel für die Haut entsprechend dem unabhängigen Anspruch 12 und den Emulgator entsprechend dem unabhängigen Anspruch 13. Weitere Vorteile, Merkmale, Aspekte und Einzelheiten der Erfindung gehen aus den abhängigen Ansprüchen, der Beschreibung und den Beispielen hervor.

[0007] Als ein Ergebnis von sorgsam wissenschaftlichen Untersuchungen, um die obige Aufgabe zu erfüllen, bewerkstelligten wir die vorliegende Erfindung auf der Grundlage der Erkenntnis, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die bestimmte Voraussetzungen erfüllen, hervorragende Eigenschaften aufweisen.

[0008] Entsprechend einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Propylenglycolester der Hyaluronsäure zur Verfügung, die einen Veresterungsgrad von 10 – 90 %, bevorzugt von 20 – 80 %, besonders bevorzugt von 30 – 70 %, noch bevorzugt von 40 – 60 %, aufweisen, wobei die Propylenglycolester der Hyaluronsäure eine Grenzviskosität von 3 – 35 dl/g, bevorzugt von 11 – 27 dl/g, besonders bevorzugt von 14 – 20 dl/g, aufweisen. Besonders bevorzugte Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, die einen Veresterungsgrad von 40 – 60 % und eine Grenzviskosität von 14 – 20 dl/g aufweisen.

[0009] Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung werden bevorzugt mit amphoteren oberflächenaktiven Stoffen auf Basis von Imidazolin, wie zum Beispiel 2-Lauryl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethyl-imidazolium-betain und 2-Alkyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethyl-imidazolium-betain, gemischt.

[0010] Die vorliegende Erfindung stellt ebenfalls Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung zur Ver-

fügung, die besagte Propylenglycolester der Hyaluronsäure enthalten. Erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung sind als Feuchthaltemittel und Emulgatoren, besonders als Emulgatoren für Systeme mit niedrigem pH-Wert, als Emulgatoren für Systeme, die Kationen enthalten und als Emulgatoren mit großer Hydratation, nützlich.

[0011] Numerische Bereiche, die hierin benutzt werden, schließen beide Grenzwerte ein. Erfindungsgemäße Propylenglycolester der Hyaluronsäure und Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung werden jetzt im einzelnen erklärt werden. Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, die einen Veresterungsgrad von 10 – 90 % und eine Grenzviskosität von 3 – 35 dl/g aufweisen. Der Veresterungsgrad ist bevorzugt 20 – 80 %, besonders bevorzugt 30 – 70 %, noch bevorzugter 40 – 60 %. Die Grenzviskosität ist bevorzugt 11 – 27 dl/g, besonders bevorzugt 13 – 23 dl/g, noch bevorzugter 14 – 20 dl/g. Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, die einen Veresterungsgrad von 10 – 90 % und eine Grenzviskosität von 3 – 35 dl/g aufweisen, bevorzugt Verbindungen, die einen Veresterungsgrad von 20 – 80 % und eine Grenzviskosität von 11 – 27 dl/g aufweisen, besonders bevorzugt Verbindungen, die einen Veresterungsgrad von 30 – 70 % und eine Grenzviskosität von 13 – 23 dl/g aufweisen, noch bevorzugter Verbindungen, die einen Veresterungsgrad von 40 – 60 % und eine Grenzviskosität von 14 – 20 dl/g aufweisen.

[0012] Wie hierin benutzt, bedeutet „Veresterungsgrad“ das Verhältnis von veresterten Carboxylaten zu jenen, die Hyaluronsäure bilden. Entsprechend dem Verfahren von Laurent et al. (T.C. Laurent et al., Biochem. Biophys. Acta, 42 (1960) 476 – 485) kann die Grenzviskosität von Propylenglycolestern der Hyaluronsäure bestimmt werden.

[0013] Die Art und Struktur des Hyaluronsäurerestes, die Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung bilden, sind nicht spezifisch beschränkt. Das Molekulargewicht von Hyaluronsäure, die ein Polysaccharid ist, das Wiederholungseinheiten von einem Disaccharid, das aus D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin besteht, aufweist, ist nicht spezifisch beschränkt, insofern als die Grenzviskosität der sich ergebenden Propylenglycolester innerhalb des besagten Bereiches fällt. Die hierin benutzte Hyaluronsäure kann durch bekannte Mittel synthetisiert oder aus natürlichen Quellen gereinigt werden. Substituenten an D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-glucosamin, die Hyaluronsäure bilden, können teilweise derivatisiert sein, vorausgesetzt, daß die Wirkungen der vorliegenden Erfindung nicht übermäßig behindert werden. Zum Beispiel können Hydroxylgruppen durch Alkoxygruppen oder andere Gruppen ersetzt werden. Diese Substitutionen können in geeigneter Weise innerhalb der Möglichkeit eines Fachmanns durchgeführt werden.

[0014] Bei Propylenglycolestern der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung können Säurereste und Esterreste in ihren Molekülen lokalisiert werden, oder sie können breit verteilt werden. Jedoch sind solche, die zwei oder mehr Moleküle von Hyaluronsäure, die über Propylenglycol quervernetzt sind, aufweisen, ausgeschlossen.

[0015] Verfahren für das Herstellen von Propylenglycolestern der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung sind nicht spezifisch beschränkt. Ein besonders bevorzugtes Verfahren umfasst das Umsetzen einer Mischung von Hyaluronsäure und Natriumhyaluronat mit Propylenoxid. Im speziellen wird zuerst Natriumhyaluronat in der Gegenwart einer Salzsäure/Ethanol-Lösung oder dergleichen teilweise in Hyaluronsäure umgewandelt, und dann wird die Reaktionsmischung mit Ethanol gewaschen, um eine Mischung aus Hyaluronsäure und Natriumhyaluronat zu geben. Dann wird diese Mischung mit einer Lösung aus Propylenoxid in Ethanol verestert. Die Temperatur der Veresterungsreaktion ist hier bevorzugt 50 – 80°C, und die Reaktionszeit beträgt etwa 1 – 10 Stunden. Nach der Reaktion kann das Reaktionsprodukt mit Ethanol gewaschen, mit einer Lösung aus Natriumacetat in Ethanol neutralisiert, wieder mit Ethanol gewaschen und dann getrocknet werden. Entsprechend diesem Verfahren kann ein Propylenglycolester der Hyaluronsäure, der die beabsichtigten Wirkungen der vorliegenden Erfindung aufweist, effizient hergestellt werden.

[0016] Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung sind als Inhaltsstoffe von Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung ziemlich nützlich. Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, die eine hervorragende Viskositätsstabilität in Systemen mit niedrigem pH-Wert und Systemen, die Kationen enthalten, zeigen, und die ebenfalls eine große Emulgierbarkeit, Hydratationskraft und feuchtigkeitsspendende Wirkung zeigen. So sind Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung, die einen Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung enthalten, als Feuchthaltemittel, als Emulgatoren für Systeme mit niedrigem pH-Wert, als Emulgatoren für Systeme, die Kationen enthalten, und als Emulgatoren mit großer Hydratation, nützlich.

[0017] Es wurde festgestellt, daß erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung eine besonders große Stabilität und eine hervorragende feuchtigkeitsspendende Wirkung aufweisen, so daß sie, um Glattheit zu bewahren, angemessene Feuchtigkeit für die Oberfläche der Haut zur Verfügung stellen. Das heißt, daß entsprechend der vorliegenden Erfindung Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung für einen langen Zeitraum Feuchtigkeit in der Haut halten können. Solch eine Wirkung der vorliegenden Erfindung ist besonders bei den Propylenglycolestern der Hyaluronsäure, die die oben beschriebenen Voraussetzungen erfüllen, bemerkenswert. Es konnte nicht erwartet werden, daß solche Verbindungen effektiver als ähnliche Ester der Hyaluronsäure, die von den oben beschriebenen Voraussetzungen abweichen, sind.

[0018] Entsprechend der vorliegenden Erfindung können zum Beispiel Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung als kosmetische oder pharmazeutische Produkte, wie zum Beispiel Toilettenseifen, Shampoos, Gesichtswasser, Spülungen, Augencremes, Lidschatten, Cremes und/oder Emulsionen, Lotionen, Parfüms, Gesichtspuder, kosmetische Öle, kosmetische Produkte für Haar und Kopfhaut, Haarfärbemittel, feste Duftstoffe, Puder, Gesichtspackungen, Rasiercremes, Rasierlotionen, Öle für die Sonnenbräune, Sonnenschutzöle, Lotionen für die Sonnenbräune, Sonnenschutzlotionen, Cremes für die Sonnenbräune, Sonnenschutzcremes, Fundierungen, Pulverduftstoffe, Wangenfarben, Wimperntuschen, Augenbrauenfarben, Nagelcremes, Nagellacks, Nagellackentferner, Haarwasser, Badkosmetika, Lippenfarben, Lippencremes, Eyeliner, Zahnputzmittel, desodorierende Produkte, Kölnischwasser, Haarwachstumsmittel und so weiter, verwendet werden. Erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung können ebenfalls als Salben oder heiße Umschläge verwendet werden. Erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung können ebenfalls verschiedene Inhaltsstoffe, die von besagten Propylenglycolestern der Hyaluronsäure verschieden sind, abhängig von dem Zweck der Anwendung, wie zum Beispiel Verbesserung der weichmachenden Wirkung, Verbesserung des Gefühls bei der Anwendung, Milderung der Dehydratisierung nach der Anwendung, Verbesserung der Löslichkeit, Verbesserung der Emulgierbarkeit, Verbesserung der Stabilität der Emulgierung, Verbesserung der gegenseitigen Verträglichkeit mit öligen Inhaltsstoffen, Milderung des Spannungsgefühls nach der Anwendung, Verbesserung des Hautzustandes, Verbesserung der Distributionsfähigkeit auf der Haut, Milderung der Fettigkeit, Verhinderung von trockener Haut, Steigerung der hautverbessernden Wirkung, Verbesserung der hautschützenden Wirkung, Keratinverbesserung, Normalisierung von epidermaler Keratinisierung (Verhinderung von Parakeratose, Verhinderung von Akanthose und Hemmung der Störung des epidermalen Lipid-Stoffwechsels über beschleunigten Umsatz von der Haut), Milderung von Xeroderma, wie zum Beispiel senile Xeroderma, Verbesserung von trockenen Hautbedingungen, wie zum Beispiel Riß oder Abschuppung, Hemmung der Bildung von Falten, Entfernung von Falten, Wundheilung, Verhinderung und Verbesserung von Pigmentation, Anti-Alterung, Milderung von Schuppen oder Krätze, Milderung von Haarverlust, Verhinderung und Behandlung von Kopfhautkrankheiten, Verbesserung des Härtens, Verbesserung von Weichheit, Verbesserung von Elastizität, Glänze, Unterdrückung von Melanogenese, Verhinderung von Sonnenbrand und so weiter, enthalten.

[0019] Abhängig von dem Zweck der Anwendung können erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung geeigneterweise andere Inhaltsstoffe, wie zum Beispiel Fette und Öle, Phospholipide, UV-Absorptionsmittel, IR-Absorptionsmittel, Emulgatoren, oberflächenaktive Stoffe, Konservierungsmittel, Antipilzmittel, Antioxidationsmittel, aufhellende Mittel, Vitamine, Aminosäuren, Hormone, Peptide, bioaktive Pflanzenextrakte, fluoreszierende Materialien, Pigmente, Farbstoffe, Parfüms, Waschmittel, Sequestrierungsmittel, Bindemittel, Füllmittel, Verdickungsmittel, Zucker, Ernährungszutaten, pH-Wert-Modulatoren, chelatbildende Mittel, antibakterielle Substanzen, Keratin-Verbesserungsmittel, keratolytische Mittel, Antibiotica, Mittel für die Erhöhung der Hautdurchdringung, blutkreislauffördernde Mittel, Antiphlogistika, cytotonische Mittel, antiinflammatorische Mittel, schmerzlindernde Mittel, Weichmacher für die Haut, Aufweichmittel, wundheilende Mittel, Mittel für die Steigerung des Stoffwechsels und so weiter, enthalten. Zusätzliche feuchtigkeitsspendende Inhaltsstoffe, die von Propylenglycolestern der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung verschieden sind, können ebenfalls enthalten sein.

[0020] Geeignete Fette und Öle für die Verwendung in erfindungsgemäßen Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung schließen Fettsäuren, wie zum Beispiel Ölsäure, Behensäure, Isostearinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Linolsäure, γ -Linolensäure, Columboisäure, Eicosa-(n-6,9,13)-triensäure, Arachidonsäure, α -Linolensäure, Thymnodonsäure, Hexaensäure; Esteröle, wie zum Beispiel Pentaerythrit-tetra-2-ethylhexanoat, Isopropylmyristat, Butylstearat, Hexyllaurat, Octyldodecylmyristat, Diisopropyladipat, Diisopropylsebacat; Wachse, wie zum Beispiel Bienenwachs, Spermacet, Lanolin, Carnaubawachs, Candelillawachs, Vaseline; Tier- und Pflanzenöle, wie zum Beispiel Nerzöl, Olivenöl, Rizinusöl, Kakaobutter, Palmenöl, Lebertran, Rindertalg, Butterfett, Nachtkerzenöl, Reiskleieöl, Squalan; Mineralöle, wie zum Beispiel Kohlenwasserstofföle, flüssiges Paraffin; Siliconöle, wie zum Beispiel Methylphenyl-Silicon, Dimethyl-Silicon; höhere Alkohole, wie zum Beispiel Laurylalkohol, Stearylalkohol, Oleylalkohol, Cetylalkohol,

2-Octyldodecanol, 2-Decyltetradecanol und Derivate davon ein. Geeignete organische Säuren schließen α -Hydroxysäure, Hydroxycarbonsäure, Dicarboxysäure, Glycyrrhizinsäure, Glycyrrhetinsäure, Mevalonsäure (Mevalonlacton) ein.

[0021] Geeignete Phospholipide für die Verwendung in erfindungsgemäßen Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung schließen monoacylsterartige Glycerophospholipide und diacylsterartige Glycerophospholipide ein. Spezifische Beispiele schließen Lysophosphatidylcholin, Lysophosphatidylethanolamin, Lysophosphatidylserin, Lysophosphatidylinositol, Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinositol, Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerin, Phosphatidsäure, Sphingomyelin ein. Natürlich gewonnene Lecithine, wie zum Beispiel Eidotter und oben erwähnte Verbindungen, die hydriert sind, können ebenfalls benutzt werden.

[0022] Geeignete UV-Absorptionsmittel für die Verwendung in erfindungsgemäßen Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung schließen Oxybenzon-(2-hydroxy-4-methoxybenzophenon), Oxybenzonsulfonsäure, Oxybenzonsulfonsäure (trihydrat), Guajazulen, Ethylenglycolsalicylat, Octylsalicylat, Dipropylenglycolsalicylat, Phenylsalicylat, Homomenthylsalicylat, Methylsalicylat, Methyl-diisopropylcinnamat, Cinoxat (2-Ethoxyethyl-p-methoxycinnamat), Glyceryl-mono-2-ethylhexyl-di-p-methoxycinnamat, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon, Natrium-2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenon-5,5'-disulfonat, 2,4-Dihydroxybenzophenon, 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenon, p-Aminobenzoessäure, Ethyl-p-aminobenzoat, Glyceryl-p-aminobenzoat, Amyl-p-dimethylaminobenzoat, 2-Ethyl-hexyl-p-dimethylaminobenzoat, p-Hydroxyanisol, 2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat, Isopropyl-p-methoxycinnamat, Diisopropylester der Zimtsäure, 2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)benzotriazol, Natrium-2-hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonat, 4-tert-Butyl-4'-methoxybenzoylmethan, 2-Ethylhexylsalicylat, Glyceryl-p-monobenzoat, Methylorthoaminobenzoat, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Amyl-p-dimethylaminobenzoat, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure, Dicaproyltrioléat, 2-Ethoxyethyl-p-methoxycinnamat, Butylmethoxydibenzoylmethan, Glyceryl-mono-2-ethylhexanoyl-di-p-methoxybenzophenon, 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3'-diphenylacrylat, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon, Ethyl-4-bishydroxypropylaminobenzoat ein.

[0023] Geeignete Emulgatoren und oberflächenaktive Stoffe für die Verwendung in erfindungsgemäßen Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung schließen nicht-ionische oberflächenaktive Stoffe, anionische oberflächenaktive Stoffe, kationische oberflächenaktive Stoffe und amphotere oberflächenaktive Stoffe ein. Beispiele für nicht-ionische oberflächenaktive Stoffe schließen Sorbitanester, wie zum Beispiel Sorbitanmonolaurat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonoisostearat; Polyoxyethylen-Sorbitanester, wie zum Beispiel Polyoxyethylen-Sorbitanmonoisostearat, Polyoxyethylen-Sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen-Sorbitanmonooleat; Glycerolether, wie zum Beispiel Glycerolmonoisostearat, Glycerolmonomyristat; Polyoxyethylen-Glycerolether, wie zum Beispiel Polyoxyethylen-Glycerolmonoisostearat, Polyoxyethylen-Glycerolmonomyristat; Polyglycerin-Fettsäureester, wie zum Beispiel Diglycerylmonostearat, Decaglyceryldecaisostearat, Diglyceroldiisostearat; Glycerin-Fettsäureester, wie zum Beispiel Glycerylmonocaprat, Glycerylmonolaurat, Glycerylmonomyristat, Glycerylmonopalminat, Glycerylmonooleat, Glycerylmonostearat, Glycerylmonolinoleat, Glycerylmonoisostearat, Glycerylmonodilinoleat, Glycerylmonodicaprat; Polyoxyethylen-Glycerin-Fettsäureester, wie zum Beispiel Polyoxyethylen-Glycerylmonomyristat, Polyoxyethylen-Glycerylmonooleat, Polyoxyethylen-Glycerylmonostearat; Polyoxyethylen-verzweigte Alkylether, wie zum Beispiel Polyoxyethylen-Octyldodecylalkohol, Polyoxyethylen-2-Decyltetradecylalkohol; Polyoxyethylen-Alkylether, wie zum Beispiel Polyoxyethylen-Oleylalkoholether, Polyoxyethylen-Cetylalkoholether; Polyoxyethylen-hydriertes Rizinusöl-Fettsäureester, wie zum Beispiel Polyoxyethylen-hydriertes Rizinusöl, Polyoxyethylen-Dihydrocholesterolether, Polyoxyethylen-hydriertes Rizinusöl-Isostearat; Polyoxyethylen-Alkylarylether, wie zum Beispiel Polyoxyethylen-Octylphenolether ein.

[0024] Beispiele für anionische oberflächenaktive Stoffe schließen Salze, von höheren Fettsäuren, wie zum Beispiel Ölsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Palmitinsäure, Myristinsäure, Behensäure, zum Beispiel Diethanolaminsalze, Triethanolaminsalze, Aminosäuresalze, Kaliumsalze, Natriumsalze, Alkalisalze der Ethercarboxylsäure, N-Acylaminosäuresalze, N-Acylsarcosinate, höhere Alkylsulfonate ein. Beispiele von kationischen oder amphoteren oberflächenaktiven Stoffen schließen quaternäre Alkylammoniumsalze, Polyamine und Alkylaminsalze ein.

[0025] Erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung werden bevorzugt in Kombination mit amphoteren oberflächenaktiven Stoffen benutzt, unter denen amphotere oberflächenaktive Stoffe auf Basis von Imidazolin besonders bevorzugt sind. Wie hierin benutzt, bezieht sich „amphotere oberflächenaktive Stoffe auf Basis von Imidazolin“ auf amphotere oberflächenaktive Stoffe, die einen Imidazolinring in ihren Molekülen enthalten und auf amphotere oberflächenaktive Stoffe, die einen geöffneten Imidazolinring auf-

weisen. Beispiele von amphoteren oberflächenaktiven Stoffen auf Basis von Imidazolin schließen 2-Alkyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethyl-imidazolium-betain, Natrium-N-cocoyl-N'-carboxyethyl-N'-hydroxyethyl-ethylendiamin, Dinatrium-N-cocoyl-N'-carboxy-methoxyethyl-N'-carboxymethyl-ethylendiamin und Dinatrium-N-cocoyl-N'-carboxy-methoxyethyl-N'-carboxymethyl-ethylendiamin-laurylsulfat, unter denen besonders 2-Alkyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethyl-imidazolium-betain bevorzugt ist. Diese amphoteren oberflächenaktiven Stoffe auf Basis von Imidazolin sind kommerziell unter den Handelsnamen, wie zum Beispiel Amphitol 20YB von Kao Corporation; ENAGICOL C-40H, CNS von Lion Corporation; LEBON 105, CIB von Sanyo Chemical Industries, Ltd.; Obazoline 662Y, 662N, 662SF, CS-65 von Toho Chemical Industry Co., Ltd.; Miranol C2M-NP, Miracare 2MCA/P, Miranol ULTRAC-32 von Rhodia Nikka; Rewoteric AM2CNM, AMC von Goldschmidt AG erhältlich, unter denen bevorzugt Amphitol 20YB, Obazoline 662N und Miranol ULTRAC-32 benutzt werden können. Amphotere oberflächenaktive Stoffe auf Basis von Imidazolin werden bevorzugt in der Menge von 0.01 – 50 Gewichtsteilen, besonders bevorzugt von 1 – 30 Gewichtsteilen, noch bevorzugter von 3 – 5 Gewichtsteilen pro Gewichtsteil von Propylenglycolestern der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung eingesetzt. Zusammensetzungen, die einen Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung und einen amphoteren oberflächenaktiven Stoff auf Basis von Imidazolin enthalten, sind aufgrund ihrer großen Stabilität durch weniger Änderung in der Viskosität während der Lagerung charakterisiert. Insbesondere stellen Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die einen Veresterungsgrad von 40-60 % aufweisen, eine größere Stabilität im Vergleich mit niedrigeren Estern zur Verfügung.

[0026] Geeignete Pulver für die Verwendung in erfindungsgemäßen Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung schließen Talk, Kaolin, Seifenerde, Stärke, Siliciumdioxid, Kieselsäure, Aluminiumsilicathydrid, chemisch modifiziertes Aluminiummagnesiumsilikat, Natriumpolyacrylat, Tetraalkyl-arylammonium-bentonit, Trialkylarylammonium-bentonit, Ethylenglycolmonostearat, Natriumcarboxymethylcellulose, Carboxyvinyl-Polymere, Kalk, gummihaltige Stoffe, Ethylenglycolmonostearat, Ethylenglycoldistearat etc. ein.

[0027] Geeignete Polyalkohole für die Verwendung in erfindungsgemäßen Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung schließen Glycerin, Polyglycerine (wie zum Beispiel Diglycerin, Triglycerin, Tetraglycerin), Ethylenglycol, Propylenglycol, 1,3-Butylenglycol, 1,4-Butylenglycol, Dipropylenglycol, Polyethylenglycol, Sorbitol, Erythrit, Maltotriose, Threitol, Sucrose, Glucose, Maltose, Multitose, Fructose, Xylitose ein.

[0028] Andere Materialien, die geeignet sind für die Verwendung in erfindungsgemäßen Präparaten für die Haut für die äußerliche Anwendung schließen Vitamine, wie zum Beispiel Vitamin A, Vitamin B₁, Vitamin B₂, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin K; Aminosäuren, wie zum Beispiel Prolin, Leucin, Isoleucin, Alanin, Threonin, Lysin, Cystein, Arginin; Hormone, wie zum Beispiel Östrogen, Pregnenolon, Adrenocortical-Hormon; Peptide, wie zum Beispiel Keratin, Collagen, Elastin; Zucker, wie oben für Polyalkohole aufgelistet; anorganische Salze wie zum Beispiel Natriumchlorid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat, Borax, Natriumsulfat, Natriumsulfid, Natriumthiosulfat, Natriumsesquicarbonat, Magnesiumoxid, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Kaliumchlorid, Kaliumsulfid; Streptococcus themophilus Kulturen; Sterole, wie zum Beispiel Cholesterol, Provitamin D₃, Campesterol, Stigmastanol, Stigmasterol, 5-Dihydrocholesterol, α -Spinastanol, Cholesterol-Festtsäureester; Sphingosine, wie zum Beispiel Sphingosin, Dihydrosphingosin, Phytosphingosin, Dehydrosphingosin, Dehydrophytosphingosin, Sphingadienin; Ceramide; Pseudoceramide; Saponine; Chitinderivate; Oligosaccharide, wie zum Beispiel Maltose, Xylobiose, Isomaltose, Lactose, Sucrose, Raffinose, Maltotriose, Xylotriose, Maltotetraose, Xylotetraose, Maltopentaose, Xylopentaose, Maltohexaose, Xylohexaose, Maltoheptaose, Xylaepataose; Mucopolysaccharide-Säure, wie zum Beispiel Hyaluronsäure, Chondroitinsulfat, Dermatansulfat, Heparin, Heparansulfat; Hefeextrakte etc. ein.

[0029] Erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung können weiterhin Verdickungsmittel, wie zum Beispiel Carboxyvinyl-Polymere, Carboxymethylcellulose, Polyvinylalkohol, Xanthan-Gummi, Carrageenan, Alginate, Propylenglycolester der Alginsäure, Gelatine; Elektrolyte, wie zum Beispiel Natriumchlorid; aufhellende Mittel, wie zum Beispiel Arbutin, Allantoin, Vitamin E-Derivate, Glycyrrhizin, Magnesium-Ascorbylphosphat, Kojisäure, Pantothen säurederivate, Plazentaextrakt, Coix-Samenextrakt, Grüner Tee, Kudzuwurzel, Maulbeerbaumwurzel, Glycyrrhiza, Scutellaria-Wurzel, Aloe, Orangenschale, Kamille, Ganoderma lucidum; hautschützende Mittel, wie zum Beispiel Retinol, Retinolester, Retinolsäure; Hautweichmacher, wie zum Beispiel Stearylalkohol, Glyceryl-Monoricinoleat, Nerzöl, Cetylalkohol, Stearinsäure, Kokosnussöl, Rizinusöl, Isostearinsäure; weichmachende Mittel, wie zum Beispiel Stearinalkohol, Glycerin-Monoricinolat, Glycerin-Monostearat, Cetylalkohol; Mittel für die Steigerung der Hautdurchdringung, wie zum Beispiel 2-Methylpropan-2-ol, 2-Propanol, Ethyl-2-hydroxypropionat, 2,5-Hexandiol, Aceton, Tetrahydrofuran; bioaktive Pflanzenextrakte, wie zum Beispiel Aloe, Arnika, Glycyrrhiza, Salbei- und Swertia-Kräuterextrakte; Konservierungsmittel, wie zum Beispiel Ester der p-Hydroxybenzoesäure, Natriumbenzoat, Harnstoff, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben; anti-inflammatorische Mittel, wie zum Beispiel Salicylsäure; Anti-

biotika, wie zum Beispiel Triclosan; Antioxidationsmittel, wie zum Beispiel α -Tocopherol, Butylhydroxytoluol; Puffer, wie zum Beispiel Triethanolamin oder eine Kombination von Natriumhydroxid und Milchsäure; keratolytische Mittel, wie zum Beispiel Milchsäure, Glycolsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure; Waschmittel, wie zum Beispiel Polyethylenpulver; Pigmente, wie zum Beispiel Calcium, Barium oder Aluminiumpigment, Eisenoxid, Titaniumdioxid, Glimmer und so weiter enthalten.

[0030] Abhängig von dem Zweck der Verwendung können erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung andere Materialien ebenfalls enthalten. Von einem Fachmann kann die Menge von jedem Inhaltsstoff, der dazugegeben wird, und das Verfahren für das Zugeben, bestimmt werden.

[0031] Die folgenden Beispiele und Versuchsbeispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung weiter. Die Materialien, Reagenzien, Verhältnisse, Verfahren oder dergleichen, die in den folgenden Beispielen gezeigt sind, können geeigneterweise geändert werden, ohne vom grundlegenden Gedanken der vorliegenden Erfindung abzuweichen. Deshalb ist der Umfang der vorliegenden Erfindung nicht auf die unten gezeigten Ausführungsformen beschränkt.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von Propylenglycolestern der Hyaluronsäure

[0032] Natriumhyaluronat (300 g; Hyaluronat FCH-200, erhältlich von Kibun Food Chemifa Co., Ltd.) wurde mit einer Mischlösung von 29.7 l Ethanol und von 60 ml Salzsäure gemischt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt und dann mit Ethanol/Wasser (9:1) gewaschen, um eine Mischung aus Hyaluronsäure und Natriumhyaluronat zu geben.

[0033] Für die Veresterung wurden dann 100 g (Trockengewicht) dieser Mischung mit 104 ml einer Lösung von 6.2 Äquivalenten von Propylenoxid in Ethanol/Wasser (8:2) bei 50°C für 4 Stunden gemischt, gefolgt von der wie oben beschriebenen Hyaluronatumwandlung und weiterer Veresterung bei 50°C für 8 Stunden. Nach der Reaktion wurde das Reaktionsprodukt mit Ethanol/Wasser (9:1) gewaschen, mit einer Lösung aus 1.5 Äquivalenten von Natriumacetat in Ethanol/Wasser (9:1) neutralisiert, wieder mit Ethanol/Wasser (9:1) gewaschen und unter reduziertem Druck bei 40°C für 2 Stunden getrocknet, um einen Propylenglycolester der Hyaluronsäure zu geben, der einen Veresterungsgrad von 47.6 % und eine Grenzviskosität von 7.3 dl/g aufweist.

[0034] Ein Vielzahl von Propylenglycolestern der Hyaluronsäure, die verschiedene Veresterungsgrade und Grenzviskositäten aufweisen, wurden durch das oben beschriebene Verfahren hergestellt.

Versuchsbeispiel 1: Stabilitätstest bei einem niedrigen pH-Bereich

[0035] Jede Probe wurde bei einer Probenkonzentration von 0.2 % in einem Zitratpuffer (0.2 % wässriges Paraben) aufgelöst und bei 50°C für 14 Tage gelagert, nach denen die Veränderung der Viskosität bei pH 3, pH 4 und pH 5 bestimmt wurde. Die untere Tabelle zeigt die Anzahl von Tagen, bevor die Viskositätsretention unter 30 % sank. FCH-120, erhältlich von Kibun Food Chemifa Co., Ltd., war das Natriumhyaluronat, das in den folgenden Versuchsbeispielen benutzt wurde. Die Abkürzungen ED8.6 bis ED90.8 beziehen sich auf Propylenglycolester der Hyaluronsäure mit den Kennzahlen, die die Veresterungsgrade anzeigen. Die Viskosität wurde bei 20°C mit einem Brookfield Rotationsviskosimeter (Tokyo Keiki) gemessen.

Tabelle 1

	pH 3	pH 4	pH 5
FCH-120	1	1	4
ED 8.6	1	4	8
ED11.0	4	4	8
ED26.5	> 14	> 14	> 14
ED34.4	> 14	> 14	> 14
ED51.2	> 14	> 14	> 14
ED90.8	> 14	> 14	> 14

[0036] Die Ergebnisse in der obigen Tabelle zeigen, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die einen Veresterungsgrad von mehr als etwa 20 % aufweisen, eine große Stabilität in Systemen mit niedrigem pH-Wert aufweisen.

Versuchsbeispiel 2: Stabilitätstest in der Gegenwart von Kationen

[0037] Bei einer Probenkonzentration von 0.5 % wurde zu jeder Probe eine wässrige Lösung von NaCl, CaCl₂ oder MgCl₂ (1.0 mol/L) gegeben, und die Viskositätsretention wurde nach 30 Minuten bestimmt. Die untere Tabelle zeigt die Ergebnisse der Auswertung, bei denen „x“ eine Viskositätsretention von weniger als 20 % bedeutet, „Δ“ 20–30 % bedeutet, „O“ 30–40 % bedeutet und „□“ mehr als 40 % bedeutet. FCH-SU, erhältlich von Kibun Food Chemifa Co., Ltd., bezieht sich auf ein Natriumhyaluronat mit niedrigem Molekulargewicht.

Tabelle

	NaCl	CaCl ₂	MgCl ₂
FCH-120	Δ	x	x
FCH-SU	O	O	O
ED8.6	□	O	O
ED11.0	Δ	Δ	Δ
ED34.4	O	O	O
ED51.2	□	□	□
ED75.4	□	□	□

[0038] Die Ergebnisse in der obigen Tabelle zeigen, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die einen Veresterungsgrad von mehr als etwa 20 % aufweisen, große Stabilität in der Gegenwart von Kationen aufweisen. Es wurde insbesondere gezeigt, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die einen Veresterungsgrad von mehr als 40 % aufweisen, große Stabilität in der Gegenwart von Kationen aufweisen.

Versuchsbeispiel 3:

[0039] Stabilitätstest in der Gegenwart von amphoteren oberflächenaktiven Stoffen Alle wässrige Lösungen von Amphitol 20YB, erhältlich von Kao Corporation, Miranol ULTRAC-32, erhältlich von Nikko Chemicals Co., Ltd., und Obazoline 662N, erhältlich von Toho Chemical Industry Co., wurden mit 3 unterschiedlichen Konzentrationen von 1.0 %, 1.5 % und 2.5 % hergestellt. Jede Probe wurde mit einer Probenkonzentration von 0.5 % zu jeder wässrigen Lösung eines amphoteren oberflächenaktiven Stoffes gegeben und mit Salzsäure auf pH 3 eingestellt. Die Viskositätsretention wurde nach Lagerung bei 50°C für 30 Tage bestimmt. Die untere Tabelle zeigt die Ergebnisse der Auswertung, basierend auf der Anzahl der Tage bevor die Viskositätsretention unter

20 % sank, bei der „x“ innerhalb eines Tages bedeutet, „Δ“ innerhalb von 4 Tagen bedeutet, „O“ innerhalb von 30 Tagen bedeutet und „□“ über 30 Tage bedeutet. Proben, die in diesem Versuchsbeispiel benutzt wurden, wiesen eine Grenzviskosität von 18.0 – 19.0 dl/g auf.

Tabelle 3

	20YB			ULTRAC-32			662N		
	1.0	1.5	2.5	1.0	1.5	2.5	1.0	1.5	2.5.
FCH-80	x	x	x	x	x	Δ	x	x	x
ED18.9	O	O	□	Δ	Δ	O	Δ	x	x
ED42.2	□	□	□	□	□	□	O	O	□
ED59.4	□	□	□	□	□	□	□	□	□

[0040] Die Ergebnisse in der obigen Tabelle zeigen, daß Zusammensetzungen, die einen Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung und einen amphoteren oberflächenaktiven Stoff auf Basis von Imidazolin enthalten, große Stabilität aufweisen. Es wurde insbesondere gezeigt, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die einen Veresterungsgrad von mehr als 40 % aufweisen, große Stabilität in der Gegenwart von amphoteren oberflächenaktiven Stoffen auf Basis von Imidazolin aufweisen.

Versuchsbeispiel 4: Emulgierbarkeitstest

[0041] Bei einer Probenkonzentration von 0.5 % oder 1.0 % wurde zu einer wässrigen Lösung von jeder Probe eine 1:1 Mischlösung von destilliertem Wasser und Squalan gegeben. Dann wurde die Mischlösung auf 70°C erhitzt und mit einem Hand – Homogenisiergerät bei 10000 U/min für 2 Minuten gerührt, und es wurde der Mischlösung erlaubt, auf Raumtemperatur abzukühlen, um den Stand der Trennung nach 4 Stunden zu beobachten. Die Stabilität der Emulgierung wurde vom Ausmaß der Trennung entsprechend den 4 Wertungen □, O, Δ, x bewertet.

Tabelle 4

	Probenkonzentration	
	0.5 %	1.0 %
FCH-120	x	x
ED8.6	x	x
ED26.5	O	□
ED27.2	□	□
ED34.4	□	□
ED54.4	□	□
ED61.0	O	□
ED75.4	O	□
ED81.7	O	O

[0042] Die Ergebnisse in der obigen Tabelle zeigen, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die einen Veresterungsgrad von mehr als etwa 20 % aufweisen, eine große Stabilität der Emulgierung aufweisen.

[0043] Der gleiche Versuch für die Stabilität der Emulgierung wurde mit ED26.5 und höheren Estern mit ver-

schiedenen Grenzviskositäten durchgeführt, um zu zeigen, daß große Stabilität bei einer Grenzviskosität von 3 – 35 dl/g, bevorzugt von 6 – 35 dl/g, besonders bevorzugt von 11 – 27 dl/g, noch bevorzugter von 14 – 20 dl/g, erhalten wird.

Versuchsbeispiel 5: Emulgierbarkeitstest bei einem niedrigen pH-Bereich

[0044] Eine wässrige Lösung von jeder Probe wurde mit einer Probenkonzentration von 0.1 hergestellt und mit Salzsäure und Natriumhydroxid auf pH 3 – 6 eingestellt. Zu 10 g dieser wässrigen Lösung wurden 10 g Squalan gegeben, und die Mischlösung wurde für 5 Minuten auf 70°C erhitzt, dann für 2 Minuten bei 5000 U/min homogenisiert, und dann wurde der Mischlösung erlaubt, bei Raumtemperatur zu stehen, und die Stabilität der Emulgierung wurde bewertet.

[0045] Eine Reihe von 6 erfindungsgemäßen Propylenglycolestem der Hyaluronsäure, die Veresterungsgrade von 13.5 – 59.4 % und Grenzviskositäten von 16.55 – 19.0 dl/g aufweisen, wurden im Vergleich mit einer FCH-80 Kontrolle untersucht, um zu zeigen, daß entsprechend der vorliegenden Erfindung alle der Proben eine signifikant größere Stabilität der Emulgierung als die Kontrollproben aufweisen.

[0046] Eine andere Reihe von 3 erfindungsgemäßen Propylenglycolestem der Hyaluronsäure, die Veresterungsgrade von 59.4 – 61.1 % und Grenzviskositäten von 7.88-18.1 dl/g aufweisen, wurde im Vergleich mit 3 Kontrollproben FCH-SU, 60 und 80 untersucht, um zu zeigen, daß entsprechend der vorliegenden Erfindung alle der Proben eine signifikant größere Stabilität der Emulgierung als die Kontrollproben aufweisen.

[0047] So wurde gezeigt, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung eine große Stabilität der Emulgierung bei einem pH-Bereich von 3 – 6 aufweisen.

Versuchsbeispiel 6: Hydratationstest

[0048] In 50 ml von jeder wässrigen Lösung von jeder Probe, die Konzentrationen von 0.05 %, 0.1 %, 0.2 % und 0.5 % aufweisen, wurde ein Filterpapier von einem Ende aus 1 cm eingetaucht, und es wurde dem Filterpapier erlaubt, als solches für 30 Minuten zu stehen, und dann wurde es von der wässrigen Lösung entfernt, um den Abstand des Wassers, das sich von dem Wasserpegel fortbewegt hat, zu messen. Der Abstand wird größer, wenn die Hydratationskraft zunimmt. Die Hydratationskraft von jeder Probe wurde entsprechend den 4 Wertungen □, O, Δ, x bewertet.

Tabelle 5

	Hydratationskraft
FCH-SY	Δ
ED11.0	Δ
ED34.4	O
ED51.2	□
ED81.7	□

[0049] Die Ergebnisse in der obigen Tabelle zeigen, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die einen Veresterungsgrad von mehr als etwa 20 % aufweisen, eine große Hydratationskraft aufweisen.

Versuchsbeispiel 7: Hydratationstest bei einem niedrigen pH-Bereich

[0050] Eine wässrige Lösung von jeder Probe mit einer Probenkonzentration von 0.5 % oder 1.0 % wurde hergestellt und mit Salzsäure und Natriumhydroxid auf einen pH von 3-6 eingestellt. Ein Glasfläschchen, das einen Durchmesser von 3 cm aufweist, wurde mit dieser wässrigen Lösung gefüllt und mit einem Filterpapier bedeckt, und dann wurde das Glasfläschchen in einen Brutapparat bei 30°C gestellt. In jedem Glasfläschchen wurde über die Zeit die Änderung des Gewichtes von der wässrigen Lösung gemessen, und die Menge an Feuchtigkeit, die verdunstete, wurde bestimmt, um die Hydratation zu bewerten.

[0051] Zwei erfindungsgemäße Propylenglycolester der Hyaluronsäure, die Veresterungsgrade von 13.5 – 59.4 % und Grenzviskositäten von 16.9 – 18.1 dl/g aufweisen, wurden im Vergleich mit einer FCH-80 Kontrolle untersucht, um zu zeigen, daß entsprechend der vorliegenden Erfindung beide Proben eine signifikant größere Hydratationskraft als die Kontrollprobe aufweisen.

[0052] So wurde gezeigt, daß Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung eine große Hydratationskraft bei einem pH-Bereich von 3 – 6 aufweisen.

Beispiel 2: Herstellung von Schönheitslotionen

[0053] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden bei Raumtemperatur gemischt und gründlich gerührt, um Schönheitslotionen herzustellen. In den folgenden Beispielen bezieht sich der „Wirkstoff“ auf einen Propylenglycolester der Hyaluronsäure, der einen Veresterungsgrad von 10 – 90 % und eine Grenzviskosität von 3 – 35 dl/g aufweist.

Tabelle 6

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	1.0
Methylparaben	0.1
Polyoxyethylen-hydriertes Rizinusöl	1.2
Polyoxyethylen-Sorbitanoleat	0.4
Ethanol	5.3
Gereinigtes Wasser	92.0

Beispiel 3: Herstellung von Puder-Fundierungen

[0054] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden bei Raumtemperatur gemischt und gründlich gerührt, um Puder-Fundierungen herzustellen.

Tabelle 7

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	1.0
Glimmer	37.8
Talk	20.0
Titaniumdioxid	12.0
Kaolin	5.0
Eisenoxid	3.5
Nylonpulver	8.0
Octyldodecyl-Myristat	2.0
Neopentylglycol-Diisooctanoat	2.0
Sorbitan-Monooleat	0.5
Zink-Stearat	1.0
Eisen(III)-oxid	1.0
Squalan	6.0
Konservierungsmittel	0.1
Antioxidationsmittel	0.1

Beispiel 4: Herstellung eines aufhellenden Puders

[0055] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden bei Raumtemperatur pulverisiert, um aufhellende Puder herzustellen.

Tabelle 8

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	20.0
Sucrose	50.0
Polyethylenglycol	10.0
Silika	4.5
Vitamin C	5.0
Vitamin C Dipalmitat	10.0
Farbstoff	0.5

Beispiel 5: Herstellung von Emollient-Cremes

[0056] Nachdem 1,3-Butylenglycol und gereinigtes Wasser, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, gemischt und auf 70°C erhitzt wurden, wurde eine durch Erhitzen geschmolzene Mischung der übrigen Inhaltsstoffe dazugegeben, und die emulgierten Teilchen wurden homogenisiert und gekühlt, um Emollient-Cremes herzustellen.

Tabelle 9

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	5.0
Stearinalkohol	6.0
Stearinsäure	2.0
Hydriertes Lanolin	4.0
Squalan	9.0
Octyldodecanol	10.0
POE (25) Cetylalkoholether	3.0
Glycerinmonostearat	2.0
1,3-Butylenglycol	10.0
Farbstoff	0.5
Konservierungsmittel	0.1
Antioxidationsmittel	0.1
Gereinigtes Wasser	48.3

Beispiel 6: Herstellung von Reinigungsschäumeri

[0057] Stearinsäure, Palmitinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure, Kokonussöl und Konservierungsmittel, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden durch Erhitzen geschmolzen und bei 70°C gehalten, und eine Mischung von Kaliumhydroxid und gereinigtem Wasser wurde unter Rühren dazugegeben. Dann wurden die übrigen Inhaltsstoffe dazugegeben, und die Mischung wurde gründlich gerührt und dann entlüftet und gekühlt, um Reinigungsschäume herzustellen.

Tabelle 10

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	4.5
Stearinsäure	10.0
Palmitinsäure	10.0
Myristinsäure	12.0
Laurinsäure	4.0
Kokosnussöl	2.0
Kaliumhydroxid	6.0
Glycerol-Monostearatester	2.0
POE (25) Sorbitan-Monostearat	2.0
Farbstoff	0.5
Konservierungsmittel	0.1
Chelatbildendes Mittel	0.2
Gereinigtes Wasser	46.7

Beispiel 7: Herstellung von Gesichtspackungen

[0058] Titaniumoxid und Talk, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden gründlich in gereinigtem Wasser dispergiert und dann mit Sorbitol gemischt. Die Mischung wurde durch Erhitzen auf 70°C geschmolzen und mit den übrigen Inhaltsstoffen gemischt, und die Mischung wurde gründlich gerührt und dann entlüftet und gekühlt, um Gesichtspackungen herzustellen.

Tabelle 11

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	4.5
Polyvinylacetat-Emulsion	15.0
Polyvinylalkohol	10.0
Jojobaöl	2.0
Squalan	2.0
POE Sorbitan-Monostearatester	1.0
Titaniumoxid	5.0
Talk	10.0
Sorbitol	10.0
Ethanol	8.0
Farbstoff	0.5
Konservierungsmittel	0.2
Gereinigtes Wasser	31.8

Beispiel 8: Herstellung von Lippenstiften

[0059] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden auf 70°C erhitzt und dann gemischt. Die Mischung wurde gründlich gerührt und geformt und dann schnell abgekühlt, um Lippenstifte herzustellen.

Tabelle 12

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	2.0
Rizinusöl	25.0
Cetyl-2-ethylhexanoat	20.0
Lanolin	10.0
Isopropylmyristatester	10.0
Candelillawachs	9.0
Festes Paraffin	8.0
Carnaubawachs	5.0
Bienenwachs	5.0
Titaniumdioxid	5.0
Farbstoff	1.0

Beispiel 9: Herstellung von Lippencremes

[0060] Wirkstoff, Stearinsäure, Stearinalkohol und Butylstearat, die in der unteren Tabelle beschrieben sind,

wurden auf 70°C erhitzt und dann gemischt und mit einer Mischung der übrigen Inhaltsstoffe vereinigt. Die Mischung wurde gründlich gerührt, um Lippencremes herzustellen.

Tabelle 13

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	4.0
Stearinsäure	14.0
Stearinalkohol	8.0
Butylstearat	10.0
Propylenglycol	10.0
Glycerinmonostearat	4.0
Kaliumhydroxid	1.0
Antioxidationsmittel	0.2
Gereinigtes Wasser	48.8

Beispiel 10: Herstellung von Wangenfarben

[0061] Bis auf Parfüm und flüssiges Paraffin wurden verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, bei Raumtemperatur gemischt und dann mit Parfüm und flüssigem Paraffin besprüht und pulverisiert. Die Mischung wurde formgepreßt, um Wangenfarben herzustellen.

Tabelle 14

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	1.5
Talk	77.8
Kaolin	9.0
Zink-Myristat	5.0
Pigment	3.0
Flüssiges Paraffin	3.0
Parfüm	0.5
Konservierungsmittel	0.2

Beispiel 11: Herstellung von Eyelinern

[0062] Carbon-Black, der in der unteren Tabelle beschrieben ist, wurde pulverisiert und dann in gereinigtem Wasser dispergiert, und die übrigen Inhaltsstoffe wurden bei Raumtemperatur gemischt, um Eyeliner herzustellen.

Tabelle 15

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	10.0
Carbon-Black	5.0
Polyoxyethylen-Dodecylether	2.0
Farbstoff	0.5
Konservierungsmittel	0.2
Gereinigtes Wasser	82.3

Beispiel 12: Herstellung von Wimperntuschen

[0063] Eisenoxid, gereinigtes Wasser und eine Polyacrylatester-Emulsion, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden bei 70°C gemischt und mit einer Mischung der übrigen Inhaltsstoffe, die durch Erhitzen auf 70°C geschmolzen wurden, vereinigt. Die Mischung wurde durch Emulgierung dispergiert, um Wimperntuschen herzustellen.

Tabelle 16

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	4.5
Eisenoxid	10.0
Polyacrylatester-Emulsion	27.0
Festes Paraffin	8.0
Lanolinwachs	8.0
Leichtes Isoparaffin	28.0
Sorbitansesquioleat	4.0
Farbstoff	0.5
Antioxidationsmittel	0.1
Konservierungsmittel	0.1
Gereinigtes Wasser	9.8

Beispiel 13: Herstellung von Augenbrauenfarben:

[0064] Bis auf pulvrige Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden verschiedene Inhaltsstoffe geschmolzen und gemischt, und dann mit pulvrigen Inhaltsstoffen vereinigt. Die Mischung wurde geknetet und geformt, um Augenbrauenfarben herzustellen.

Tabelle 17

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	1.0
Eisenoxid	19.0
Titaniumoxid	5.0
Talk	10.0
Kaolin	15.0
Japanwachs	20.0
Stearinsäure	10.0
Bienenwachs	5.0
Hydriertes Rizinusöl	5.0
Vaseline	4.0
Lanolin	3.0
Flüssiges Paraffin	2.8
Antioxidationsmittel	0.1
Konservierungsmittel	0.1

Beispiel 14: Herstellung von Handcremes

[0065] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden unter Erhitzen bei 70°C gemischt und gründlich gerührt, um Handcremes herzustellen.

Tabelle 18

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	3.0
Glycerin	20.0
Harnstoff	2.0
Monoglyceridstearat	2.5
Vaseline	6.0
Flüssiges Paraffin	10.0
Gereinigtes Wasser	56.5

Beispiel 15: Herstellung von Haar-Shampoos

[0066] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden unter Erhitzen bei 70°C gemischt und gründlich gerührt, um Haar-Shampoos herzustellen.

Tabelle 19

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	5.0
Glycerin	1.0
Natrium-Polyoxyethylenlaurylsulfatester	10.0
Natrium-Laurylsulfatester	6.0
Kokosnussfettsäure-Diethanolamid	3.0
Sequestrierungsmittel	0.1
pH-Wert-Modulator	0.5
Konservierungsmittel	0.2
Gereinigtes Wasser	74.2

Beispiel 16: Herstellung von Haarspülungen

[0067] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden unter Erhitzen bei 70°C gemischt und gründlich gerührt, um Haarspülungen herzustellen.

Tabelle 20

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	3.0
Siliconöl	2.8
Flüssiges Paraffin	1.2
Glycerin	2.5
Cetylalkohol	1.3
Stearylalkohol	1.1
Stearyltrimethylammoniumchlorid	0.6
Farbstoff	1.0
Konservierungsmittel	0.2
Gereinigtes Wasser	86.3

Beispiel 17: Herstellung von Haar-Lotionen

[0068] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden bei Raumtemperatur gemischt, um Haar-Lotionen herzustellen.

Tabelle 21

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	1.0
Polyoxypropylenbutylether	20.0
Hydriertes Polyoxyethylen-Rizinusöl	1.0
Ethanol	50.0
Parfüm	0.5
Gereinigtes Wasser	27.5

Beispiel 18: Herstellung von Bade-Rezepturen

[0069] Verschiedene Inhaltsstoffe, die in der unteren Tabelle beschrieben sind, wurden bei Raumtemperatur gemischt, um Bade-Rezepturen herzustellen.

Tabelle 22

Inhaltsstoff	Gewichtsteil
Wirkstoff	10
Natriumsulfat	50
Natriumhydrogencarbonat	25
Natriumchlorid	13
Farbstoff	2

[0070] Wie von der vorigen Beschreibung ersichtlich ist, sind Propylenglycolester der Hyaluronsäure der vorliegenden Erfindung Verbindungen, die eine hervorragende Viskositätsstabilität in Systemen mit niedrigem pH-Wert und Systemen, die Kationen enthalten, zeigen, und die ebenfalls eine große Emulgierbarkeit, Hydrationskraft und feuchtigkeitsspendende Wirkung zeigen. Deshalb sind erfindungsgemäße Präparate für die Haut für die äußerliche Anwendung besonders als Feuchthaltemittel, als Emulgatoren in Systemen mit niedrigem pH-Wert, als Emulgatoren für Systeme, die Kationen enthalten und als Emulgatoren mit großer Hydratation, nützlich.

Patentansprüche

1. Propylenglycolester der Hyaluronsäure mit einem Veresterungsgrad von 10–90% und einer Grenzviskosität von 3–35 dl/g.
2. Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß Anspruch 1 mit einer Grenzviskosität von 11–27 dl/g.
3. Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß Anspruch 1 oder 2 mit einer Grenzviskosität von 14–20 dl/g.
4. Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß Anspruch 1 oder 2 mit einem Veresterungsgrad von 20–80% und einer Grenzviskosität von 11–27 dl/g.
5. Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß Anspruch 1 oder 2 mit einem Veresterungsgrad von 30–70% und einer Grenzviskosität von 11–27 dl/g.
6. Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 mit einem Veresterungsgrad von 30–70% und einer Grenzviskosität von 14–20 dl/g.

7. Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 mit einem Veresterungsgrad von 40–60% und einer Grenzviskosität von 14–20 dl/g.
8. Zusammensetzung umfassend den Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 und einem amphoteren, oberflächenaktiven Stoff auf Basis von Imidazolin.
9. Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, wobei der amphotere, oberflächenaktive Stoff auf Basis von Imidazolin ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Alkyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethyl-imidazoliumbetain, Natrium-N-cocoyl-N'-carboxyethyl-N'-hydroxyethyl-ethylendiamin, Dinatrium-N-cocoyl-N'-carboxymethoxyethyl-N'-carboxymethyl-ethylendiamin und Dinatrium-N-cocoyl-N'-carboxymethoxyethyl-N'-carboxymethyl-ethylendiamine-laurylsulfat.
10. Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, wobei der amphotere, oberflächenaktive Stoff auf Basis von Imidazolin 2-Alkyl-N-carboxymethyl-N-hydroxyethyl-imidazoliumbetain ist.
11. Hautkonditionierer umfassend den Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.
12. Feuchthaltemittel für die Haut umfassend den Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.
13. Emulgator umfassend den Propylenglycolester der Hyaluronsäure gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen