(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**

(10) **DE 40 21 083 A 1**

(51) Int. Cl.[5]:
A 61 K 9/127
A 61 K 31/685
A 61 K 7/50

(21) Aktenzeichen: P 40 21 083.9
(22) Anmeldetag: 3. 7. 90
(43) Offenlegungstag: 23. 1. 92

DE 40 21 083 A 1

(71) Anmelder:
Lautenschläger, Hans, Dr., 5024 Pulheim, DE

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Phospholipidformulierungen und ihre Verwendung für die Zubereitung liposomaler medizinischer und kosmetischer Bäder

(57) Phospholipidformulierungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie Phosphatidylcholin, eine Ölkomponente, Alkohol, Stabilisator, Wirkstoff und gegebenenfalls Hilfsstoff enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung für medizinische und kosmetische Badezubereitungen.

DE 40 21 083 A 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind Phospholipidformulierungen, die pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe enthalten, und ihre Verwendung zur Herstellung liposomaler medizinischer oder kosmetischer Badezubereitungen.

Badezubereitungen, insbesondere konventionelle Ölbäder, werden in der Medizin und der Kosmetik sehr häufig angewandt, um der Haut großflächig Wirkstoffe zuzuführen. Dies kann in Form von Teilbädern, wie z. B. Fußbädern, Sitzbädern, Armbädern oder Vollbädern erfolgen.

Der Begriff des Wirkstoffs ist hierbei unterschiedlich. Während ein pharmazeutischer Wirkstoff dazu geeignet ist, Hautkrankheiten zu heilen oder günstig zu beeinflussen, Erkältungskrankheiten zu lindern, auf Kreislauf und Stoffwechsel einzuwirken, hat ein kosmetischer Wirkstoff eine andere Funktion. Ein kosmetischer Wirkstoff vermindert z. B. die Austrocknung der Haut, bewirkt eine Hautglättung, macht die Haut weich, verbessert die Elastizität der Haut, schützt die Haut vor den Wirkungen der UV-Strahlung.

Die wichtigsten Inhaltsstoffe eines Ölbads sind Ölkomponente, Wirkstoff sowie einer oder mehrere Emulgatoren, die eine Dispersion der Ölkomponente und des Wirkstoffs, insbesondere wenn er lipophilen Charakter hat, im Wasser ermöglichen.

Typische Emulgatoren für Ölbäder sind z. B. ethoxylierte oder propoxylierte Fettalkohole, Ester der Phosphorsäure, Ricinolsäuresulfate, Alkoholethersulfate etc. Je nach Menge des Emulgatoranteils ergeben sich nach Vermischen der Formulierung mit dem Badewasser oberflächenspreitende (niedriger Anteil), milchige oder klare Bäder (hoher Anteil), d. h. die Größe der Ölpartikel der entstehenden Emulsionen wird durch die Emulgatorkonzentration beeinflußt.

Emulgatoren haben neben ihrem Vorteil, lipophile Stoffe in Wasser dispergieren zu können, zwangsläufig den Nachteil, auf die Haut entfettend zu wirken und somit auch sehr viel Wirkstoff, insbesondere wenn er lipophil ist, um Badewasser zu binden. Auch ist dem Fachmann wohlbekannt, daß Emulgatoren in Abhängigkeit einer ihrer Stoffkonstanten, nämlich der kritischen Micellenkonzentration, irritierend auf die Haut wirken können. Je höher die kritische Micellenkonzentration ist, umso höher ist der Anteil nicht-micellar gebundener Emulgatormoleküle und damit das Irritationspotential. Hinzu kommt, daß übliche Emulgatoren, insbesondere anionische, in der Hornschicht der Haut einen starken Quelleffekt bewirken (U. Zeidler, Ärtzliche Kosmetologie 19 (3), 208—219 (1989)). Ölbäder sind daher, insbesondere im kosmetischen Bereich, nicht unumstritten.

Man kann daher als Ziel für eine optimale Ölbadkomposition definieren, daß die Formulierung möglichst viel Ölkomponente und Wirkstoff enthalten soll, möglichst wenig Emulgator, der wiederum möglichst wenig entfettend wirkt und außerdem ein möglichst niedriges Irritationspotential aufweisen soll, wobei die Ölkomponente und der Wirkstoff möglichst gut verfügbar sind.

Hier sind den üblichen Emulgatoren Grenzen gesetzt. Hinzu kommt, daß z. B. bei niedrigen Emulgatorkonzentrationen aufgrund von Aufrahmungserscheinungen der Ölkomponente unangenehme und mühsam zu entfernende Fetträndер in der Badewanne entstehen.

Auch ist der Nutzen medizinischer Ölbäder umstritten, da die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe, wie oben dargelegt, vom Emulgator sehr stark beeinflußt wird.

Eine Verbesserung der Ölbadeigenschaften wurde dadurch erreicht, daß man eine Mischung aus Emulgator (Polyethylenglykol 400-dioleat). Isopropylpalmitat, Maisöl, Lecithin und Wasser vorgeschlagen hat (M. Singer, Clinical Medicine 71, 1921—1924 (1964)). Diese Mischung ist aber insofern auch nachteilig, als sie einen nichtionogenen Emulgator benutzt. Nichtionogene Emulgatoren sind dafür bekannt, daß sie im Vergleich zu anderen Emulgatortypen das größte Penetrationsvermögen in die Haut haben (W. Kästner, Seifen, Öle, Fette, Wachse 116 (1), 3—9 (1990)); außerdem enthält das System aufgrund seines Wassergehalts ein Konservierungsmittel (p-Hydroxybenzoesäurebutylester). Die Allergieauslösung von Konservierungsmitteln ist hinreichend bekannt, und man versucht daher gerade bei Produkten kosmetischer und medizinischer Art dieses Risiko durch die Verwendung konservierungsfreier Präparate auszuschließen; dies ist jedoch hier nicht möglich. Ein weiterer Nachteil ist die bekannte geringe Haltbarkeit von wäßrigen Lecithinprodukten, da sie durch Hydrolyse der Esterbindungen langsam Fettsäuren abspalten und sich so die Eigenschaften der Produkte verändern. Darüber hinaus ist die beschriebene Mischung nicht gegen Autoxidation geschützt. Dies ist jedoch sehr wichtig, da Lecithin durch seinen hohen Linolsäuregehalt besonders empfindlich ist. Diese Empfindlichkeit macht sich, auch für den Laien leicht feststellbar, durch ranzigen Geruch bemerkbar.

Der Wassergehalt hat noch einen weiteren Nachteil, nämlich, daß Ölkomponente und lipophiler Wirkstoff nur einen beschränkten Gehalt haben können, zum anderen aber auch keine hydrolyseempfindlichen Wirkstoffe wie z. B. Vitamin-A-acetat (Akne-Mittel) formuliert werden können. Letzterer Wirkstoff ist außerdem auch sehr oxidationsempfindlich. Die rückfettende Wirkung von Lecithin und der Ölkomponente kann aufgrund des anwesenden Emulgators immer noch nicht voll ausgenutzt werden.

Auch Mischungen von anion- oder kationaktiver Tenside mit Lecithin wurden erwähnt (H. Rebmann, Seifen, Öle, Fette, Wachse 100 (14), 343—346 (1974)). Nachteile dieser Formulierungen sind jedoch auch hier die Anwesenheit von Emulgatoren, die dem Fachmann für ihr Irritationspotential und/oder ihren Einfluß auf die Hornschichtquellung (siehe oben) bekannt sind. Auch alle anderen Nachteile der oben genannten Mischung konnten nicht beseitigt werden, mit Ausnahme, daß Vitamin E als zuzusetzendes Antioxidans beschrieben wurde. Aber auch hier ist dem Fachmann bekannt, das Vitamin E eine nur beschränkte Wirkung als Antioxidans hat, da es selbst gegenüber Luftsauerstoff sehr empfindlich ist.

Als weitere Lösung für diese Probleme wurden kürzlich liposomale (Öl-) Bäder vorgeschlagen, bei denen Liposomen als Träger für Öl- und Wirkstoffkomponente dienen (H. Lautenschläger und J. Röding, Parfümerie und Kosmetik 70 (12), 757—764)).

Liposomen sind Vesikel mit unterschiedlichster Struktur. Je nach Herstellungsverfahren unterscheidet man

unilamellare, oligolamellare, multilamellare oder fusionierte Körper mit Membranstruktur und einem Durchmesser von ca. 15—3500 nm. Eine Übersicht gibt H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf 1989, S. 744—746.

Liposomen im allgemeinen Sprachgebrach sind aus natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Phospholipiden zusammengesetzt, wobei die Hauptkomponente meist aus Phosphatidylcholin besteht. Nebenkomponenten sind z. B. Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinosit, Phosphatidsäure. Man unterscheidet ungesättigte (natürliche), teilhydrierte und hydrierte Phospholipide gemäß ihrer Fettsäurebesetzung.

Ähnlich wie die biologischen Zellen können Liposomen in den vesikulären Innenbereich wasserlösliche Substanzen und in den Membranen amphiphile und lipophile Substanzen speichern (beladene Liposomen). Beispiele für die Beladungen in den Membranen sind Vitamin E, Retinoide, Steroide, lipophile und amphiphile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle.

Insbesondere lipophile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle sind im Kosmetikbereich wichtig für eine optimale Hautpflege, speziell zur Behandlung trockener Haut. Auch bei hochungesättigten Ölen, die z. B. zur Behandlung von atopischer Dermatitis eingesetzt werden (H. P. Nissen, W. Wehrmann, U. Kroll und H. W. Kreysel, Fat. Sci. Technol. 90 (7), 268—271 (1988)), ist die Verteilung und das Eindringen in die Haut von entscheidender Bedeutung. Liposomen sind daher bezüglich Verteilung und Penetration in die Haut das ideale Trägersystem.

Bisher bekannte Liposomen haben aber trotz der genannten idealen Eigenschaften wesentliche Nachteile:

Liposomen klassischer Zusammensetzung sind aufgrund der üblicherweise eingesetzten hochreinen Ausgangsmaterialien — meist sind dies hochangereicherte Phosphatidylcholine — und des komplizierten Herstellungsprozesses wesentlich teurer als übliche Emulsionen mit weniger guten Eigenschaften.

Liposomen klassischer Zusammensetzung haben ein nur geringes Speichervermögen für lipophile Substanzen. Liposomen aus ungesättigten Phospholipiden können zwar ca. 10—30% ihres Gewichts an Triglyceriden aufnehmen, dies bedeutet aber selbst für eine sehr hochkonzentrierte Liposomendispersion mit 10% Liposomengrundstoff (in der Trockensubstanz) eine Endkonzentration von 1—3% Triglycerid in der Formulierung. In vergleichbaren Öl/Wasser-Emulsionen sind dagegen 10—20% lipophile Komponenten üblich.

Ein weiterer gravierender Nachteil hinsichtlich des Einsatzes von Liposomen in Badeformulierungen ist die Tatsache, daß fertige liposomale Badeprodukte sehr viel Wasser enthalten (80% und mehr) und in dementsprechend große Gebinde (500—1000 ml) abgefüllt und konserviert werden müssen. Die Formulierungen sind trotz Konservierung nur beschränkt haltbar, da die Bestandteile der Liposomen zu Hydrolyse-Reaktionen und Oxidierbarkeit neigen und damit die Zusammensetzung während der Lagerung verändert wird. Sie sind daher nur beschränkt lagerfähig. Dies alles ist aus heutiger Sicht unrentabel und unpraktisch und hat bisher den wirtschaftlichen Durchbruch liposomaler Badepräparate verhindert. Das Problem kann auch damit nicht gelöst werden, daß z. B. gefriergetrocknete oder sprühgetrocknete Instant-Liposomen eingesetzt werden, da sie einerseits von der Herstellung sehr teuer und damit unwirtschaftlich sind, andererseits gerade flüssige lipophile Komponenten naturgemäß nicht oder nur sehr beschränkt enthalten können. Hinzu kommt, daß derartige Formulierungen ein besonders großes Volumen einnehmen und daher unvorteilhaft transportiert werden können.

Nun hat sich überraschend gezeigt, daß man die oben genannten Probleme elegant lösen oder umgehen kann, wenn man Phospholipidformulierungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie Phosphatidylcholin (1), eine Ölkomponente (2), Alkohol (3), Stabilisator (4), Wirkstoff (5) und gegebenenfalls Hilfsstoff (6) enthalten, bei der Anrichtung des Bades oder Teilbades in das Badewasser gießt, wobei sich in situ die Bildung von mit Öl und mit Wirkstoffen beladenen Liposomen vollzieht.

Die genannten Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen (1) bis (6) sind:

(1) Phosphatidylcholin: Produkte dieser Art sind unter unterschiedlichen Handelsbezeichnungen im Handel und werden von Lecithinverarbeitern hergestellt. Vorteilhafterweise werden pflanzliche, meist aus der Sojabohne gewonnene, oder tierische, meist aus Hühnerei gewonnene, Phosphatidylcholine eingesetzt.

(2) Ölkomponente: Diese Komponente kann aus nativem Öl, (teil-)synthetischem Öl, Carbonsäureestern, flüssigen Wachsestern, öligen Kohlenwasserstoffen oder Mischungen derselben bestehen. Unter nativen Ölen versteht man Naturöle pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Pflanzliche Öle sind z. B. Sonnenblumenöl, Distelöl, Avocadoöl, Mandelöl, Sojaöl, Rizinusöl, Erdnußöl, Weizenkeimöl, Karottenöl, Aprikosenkernöl, Borretschöl, Nachtkerzenöl, Haselnußöl, Palmkernöl, Sesamöl, Leinöl, Macadamia-Nußöl, Maiskeimöl, Rüböl, Mohnöl, Pfirsichkernöl, Olivenöl, Walnußöl. Tierische Öle sind z. B. Nerzöl und Fischöl. (Teil-)synthetische Öle sind hauptsächlich Triglyceride, deren Säurekomponenten aus definierten oder Mischungen aus mittel- oder langkettigen Fettsäuren bestehen, z. B. Capronsäure, Caprinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Ricinolsäure. Zu den synthetischen Ölen gehören auch die Silikonöle. Unter Carbonsäureestern sind z. B. Isopropylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Oleyloleat, Myristyllactat, Cetyllactat, 2-Ethylhexylpalmitat, Isooctylstearat, Hexyllaurat, Dibutyladipat, 2-Octyldecanol, Isopropyllinoleat zu verstehen. Flüssige Wachsester sind z. B. im Jojobaöl enthalten. Auch feste Wachsester sind verwendbar, wenn sie in den oben genannten flüssigen Ölen gelöst werden können. Ölige Kohlenwasserstoffe sind z. B. Paraffinöl, Heptamethylnonan.

(3) Alkohol: Hierunter versteht man vorzugsweise Ethanol mit einem Gehalt von 90—100%. Es können aber auch andere geradkettige, verzweigtkettige Alkohole oder Polyalkohole wie z. B. Propanol, Isopropanol, 1.2-Propylenglykol, 1.3-Butylenglykol, Glycerin eingesetzt werden. Der Zusatz des Alkohols hat die Funktion, eine homogene Lösung bei der Mischung der Formulierungsbestandteile herzustellen, er hat aber auch den bekannten hautpflegenden Charakter, insbesondere wenn 1.2-Propylenglykol, 1.3-Butylenglykol oder Glycerin eingesetzt werden.

(4) Stabilisator: Der hier verwendete Stabilisator ist in der Regel Harnstoff. Er hat die Funktion, einerseits

die Oxidationsbeständigkeit der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen ganz wesentlich zu erhöhen, andererseits die optimale Bildung der Liposomen beim Eingießen in Wasser zu gewährleisten. Zum anderen ist Harnstoff ein für den Fachmann bekannter hautpflegender natürlicher Stoff, der Bestandteil der Haut ist und unter anderem auch den Wasserhaushalt der Haut positiv beeinflußt. Typische Stabilisatoren sind auch Monosaccharide wie z. B. Glucose, Fructose, Mannose, Galaktose, Sorbitol, Inositol und andere Saccharide. Selbstverständlich können auch Mischungen der genannten Stabilisatoren benutzt werden, wenn diese Vorteile bieten.

(5) Wirkstoff: Hierbei kann es sich um einen oder mehrere kosmetisch wirksame Wirkstoffe oder um einen oder mehrere pharmakologische Wirkstoffe handeln:

Kosmetische Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen sind Fette, Vitamine (insbesondere A, B-Komplex, C, E sowie deren übliche Derivate wie z. B. Vitamin-A-palmitat, Vitamin-E-acetat), Provitamine wie β-Carotin, etherische Öle, selbstbräunende Substanzen wie Tyrosin; UV-Licht-Absorber wie z. B. Urocaninsäure und deren Ester, Hautschutzstoffe wie z. B. Ricinolsäurederivate, Phytosterole, Cholesterin, Cholesterylsulfat, Squalen, Squalan, Palmitinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure. Wirkstoffe wie Panthenol, Bisabolol, Pflanzenextrakte, tierische Extrakte, Linolsäureester, alpha- und gamma-Linolensäureester, Collagen- und Elastin-Hydrolysate und deren Kondensate mit Fettsäuren, Glutathion, Ceramid, Sphingolipide. Vielfach haben die oben genannten Ölkomponenten (2), wie z. B. pflanzliche, tierische Öle und Wachsester, auf Grund ihrer Zusammensetzung ebenfalls kosmetischen Wirkstoffcharakter.

Pharmazeutische Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen sind Retinol und deren Ester, Vitamin-A-säure und deren Ester (Tretinoin), Isotretinoin, Retinoide allgemein, Antimykotika, Antiseptika wie Chlorhexidin, juckreizstillende Substanzen, nichtsteroidale Antirheumatika und deren Ester wie z. B. Salicylsäure, Salicylsäuremethylester; entzündungshemmende Mittel, durchblutungsfördernde Mittel wie z. B. Nicotinsäurebenzylester; Campher, Corticoide wie Hydrocortison, Betamethason, Triamcinolon, Dexamethason, Prednisolon; Heparin, Zytostatika, Antihistaminika, Antiallergika, Antibiotika wie z. B. Tetracyclin, Erythromycin, Gentamycin, Neomycin; antiparasitäre Mittel, Venenmittel, Wundbehandlungsmittel, Adstringentien, Antiaknemittel, Antipsoriatika, Aniseborrhoika, Antisebostatika, Keratolytika, Narbenbehandlungsmittel, Allantoin, Clotrimazol, Guajazulen, Hexylresorcin, Isoprenalin, Fumarsäure, Fumarsäureethylester, Fumarsäurediethylester, Dithranol, Ichthyol, Thymol, Rosmarinöl, Panthenol, Pantothensäure, Kamillenextrakt, Hamamelisextrakt, Salbeiöl, Eukalyptusöl, Fichtennadelöl, Wacholderbeeröl, Baldrianöl, Baldrianextrakt, Eichenrindeextrakt, Weizenkleieextrakt, Kiefernnadelöl, Borneol, Menthol, Schafgarbenblütenextrakt, Limonen, Heublumenextrakt, Molkepulver, Hopfenextrakt, Lavendelöl, Tannin, Aesculin, Aescin, Salicylamid, Latschenkieferextrakt, Nicotinsäuremethylester, Nicotinsäureethylester, Salicylsäurenicotinat, Salicylsäureglycolester, Estradiol, Dichlorophen, Undecylensäure, Colecalciferol, Placentaextrakt, Thymusextrakt, Benzalkoniumchlorid, Griseofulvin, Nystatin, Amphotericin B, Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Tioconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Coffein, Ibuprofen, Indometacin, Etofenamat, Diclophenac, Flufenaminsäure, Silibinin, Silymarin, Linolsäure, alpha-Linolensäure, gamma-Linolensäure, di-homo-gamma-Linolensäure, Eicosapentaensäure, Minoxidil, Superoxiddismutase.

(6) Hilfsstoff: Unter einem gegebenenfalls mit zu formulierenden Hilfsstoff der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen sind z. B. Duftstoffe, Parfümöle, Antioxidantien wie z. B. Ascorbinsäure, Ascorbinsäurepalmitat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Propylgallat, Vitamin E, Vitamin-E-acetat, Vitamin-E-palmitat, Antioxidans-Synergisten wie z. B. EDTA, 1-Hydroxyethan-1.1-diphosphonsäure, Citronensäure, Fumarsäure, Harnsäure und färbende Substanzen sowie deren Mischungen untereinander zu verstehen.

Entsprechend den gewünschten Gehalten der einzusetzenden Wirkstoffe werden die Gehalte der anderen Komponenten der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen angepaßt. Die Gehalte der Einzelkomponenten der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen können daher in folgenden Grenzen variieren:

Phosphatidylcholin (1)	05,0—70,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	03,0—55,0 Gew.-%
Alkohol (3)	03,0—39,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	00,1—07,0 Gew.-%
Wirkstoff (5)	00,1—50,0 Gew.-%
Hilfsstoff (ggfs) (6)	00,1—10,0 Gew.-%

Vorzugsweise betragen die Gehalte der Komponenten der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen:

Phosphatidylcholin (1)	10,0—40,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	20,0—40,0 Gew.-%
Alkohol (3)	20,0—39,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	01,0—07,0 Gew.-%
Wirkstoff (5)	01,0—10,0 Gew.-%
Hilfsstoff (ggfs) (6)	00,1—05,0 Gew.-%

Typische Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen sind:

(A)

Phosphatidylcholin (1)	10,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	40,0 Gew.-%
Alkohol (3)	39,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	01,0 Gew.-%
Wirkstoff (5)	09,9 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

(B)

Phosphatidylcholin (1)	40,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	20,0 Gew.-%
Alkohol (3)	20,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	01,5 Gew.-%
Wirkstoff (5)	08,0 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	00,5 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

(C)

Phosphatidylcholin (1)	26,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	30,9 Gew.-%
Alkohol (3)	35,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	07,0 Gew.-%
Wirkstoff (5)	01,0 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

(D)

Phosphatidylcholin (1)	21,5 Gew.-%
Ölkomponente (2)	40,0 Gew.-%
Alkohol (3)	20,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	03,5 Gew.-%
Wirkstoff (5)	10,0 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	05,0 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

(E)

Phosphatidylcholin (1)	05,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	55,0 Gew.-%
Alkohol (3)	20,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	19,0 Gew.-%
Wirkstoff (5)	01,0 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	entfällt
Summe	100,0 Gew.-%

(F)

Phosphatidylcholin (1)	50,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	40,0 Gew.-%
Alkohol (3)	09,6 Gew.-%
Stabilisator (4)	00,1 Gew.-%
Wirkstoff (5)	00,2 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

(G)	
Phosphatidylcholin (1)	70,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	03,0 Gew.-%
Alkohol (3)	25,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	01,0 Gew.-%
Wirkstoff (5)	00,9 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

(H)	
Phosphatidylcholin (1)	30,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	06,9 Gew.-%
Alkohol (3)	03,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	00,1 Gew.-%
Wirkstoff (5)	50,0 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	10,0 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

(G)	
Phosphatidylcholin (1)	40,0 Gew.-%
Ölkomponente (2)	03,0 Gew.-%
Alkohol (3)	31,0 Gew.-%
Stabilisator (4)	10,0 Gew.-%
Wirkstoff (5)	15,5 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	00,5 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen können dabei vollständig aus Naturstoffen oder naturidentischen Stoffen aufgebaut sein, wie die folgende Formulierung illustriert.

Phosphatidylcholin: 90% (Sojabohne) (1)	32,0 Gew.-%
Ölkomponente: Avocadoöl (2)	32,0 Gew.-%
Alkohol: Ethanol (3)	32,0 Gew.-%
Stabilisator: Harnstoff (4)	03,2 Gew.-%
Wirkstoff: Vitamin E (5)	00,6 Gew.-%
Hilfsstoff: Rosenöl (6)	00,2 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Das Verfahren zur Herstellung der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man nacheinander Phosphatidylcholin (1), Alkohol (3), Stabilisator (4), Wirkstoff (5), Hilfsstoff (6) bei 20 bis 60° C, vorzugsweise bei 20 bis 40° C, mittels eines Ankerrührwerks oder eines anderen üblichen Rührwerks bis zur Lösung rührt und am Schluß die Ölkomponente (2) zumischt.

Die Zubereitung des Teil- oder Vollbades mit Hilfe der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man die Phospholipidformulierungen einfach in das Badewasser gießt oder mit dem einlaufenden Wasser vermischt, wobei beliebige Konzentrationen eingestellt werden können.

Das Verfahren der Herstellung eines (Teil-)Bades unter Anwendung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen zeigt keinen der oben für konventionelle Badezubereitungen erwähnten Nachteile. Dies kommt insbesondere dem Endverbraucher zugute.

Die Hauptvorteile der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen sind:

Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen unterscheiden sich äußerlich nicht von konventionellen Produkten und können auch in gleicher Weise benutzt werden, d. h. die fertigen liposomalen Badezubereitungen bilden sich durch bloßes Eingießen der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen in Wasser. Komplizierte Schritte zur Herstellung der vorliegenden mit Ölkomponente und Wirkstoff beladenen Liposomen entfallen völlig. Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen werden durch einfaches Mischen bzw. Lösen der Einzelkomponenten hergestellt. Dies kann bei Raumtemperatur mit einem üblichen Ankerrührwerk oder einem anderen geeigneten Rührwerk geschehen, der Mischungsvorgang kann aber auch durch Zuhilfenahme einer Wärmequelle bei erhöhter Temperatur bis maximal 60° C, vorzugsweise 20 bis 40° C durchgeführt werden. Die Herstellung der liposomalen Badezubereitungen ist daher besonders kostengünstig.

Liposomen werden erst in situ beim Eingießen der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen in das Badewasser an Ort und Stelle gebildet. Es bilden sich dabei besonders hoch mit Ölkomponente und Wirkstoff beladene Liposomen aus. Sie gehören zu den sogenannten lipidreichen liposomalen Systemen.

Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen werden wasserfrei hergestellt und sind damit hydroly-

tisch stabil, wobei Restwassermengen, die naturgemäß in den Einzelkomponenten enthalten sind, keinen Einfluß auf die Lagerstabilität haben. Eine Oxidationsanfälligkeit der Phospholipidformulierungen ist durch Anwesenheit des Stabilisators, gegebenenfalls auch durch den Hilfsstoff, der Antioxidantien und gegebenenfalls Antioxidans-Synergisten enthält, bei geschlossenem Gefäß, das aus diffusionssicherem Material wie z. B. Glas bestehen sollte, auch über Jahre nicht gegeben.

Für ein gewöhnliches Vollbad reichen je nach Dosierung der Wirkstoffe 10—100 ml der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen aus. Dies ist für eine liposomale Badezubereitung sehr wenig.

Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen lassen sich bei Bedarf ausschließlich aus Naturstoffen herstellen.

Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen benötigen für ihre Anwendung keinen konventionellen Emulgator. Ein Emulgator wäre, insbesondere in größeren Mengen, sogar geradezu schädlich für die Ausbildung der späteren liposomalen Strukturen, da Emulgatoren im allgemeinen die Bilayer der Liposomen zerstören (H. Hauser, Chimia 39, 252 (1985)).

Die Liposomengrundstoffe wie das in den erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen verwendete Phosphatidylcholin sind dafür bekannt, daß sie selbst in oder durch die Haut penetrieren, auf der anderen Seite aber vollständig ohne Nebenwirkungen sind, da sie körpereigen vorkommen. Sie zeigen im Gegenteil sehr positive Wirkungen auf die Physiologie der Haut, wie z. B. eine Reduzierung des transepidermalen Wasserverlustes. Phosphatidylcholin ist daher auch als kosmetischer Wirkstoff anzusehen (H. Lautenschläger, J. Röding und M. Ghyczy, Seifen, Öle, Fette, Wachse 114 (14), 531—534 (1988)). So werden Liposomen heute als Bilayerquelle angesehen, die die bei strapazierter Haut geschädigten Bilayer der Hornschicht wiederherstellen können, ein Effekt der bei Verwendung konventioneller Emulsionen nicht eintreten kann. Ein weiterer Vorteil der Penetration ist die Einschleusung kosmetischer Wirkstoffe in die Hornschicht der Haut, die eine Depotfunktion hat, und der Transport pharmakologisch aktiver Stoffe in und durch die Haut. Die Stoffe gelangen dabei auch an Körperstellen, die mit üblichen Formulierungen nur schwer erreichbar sind. Dies ist z. B. wichtig bei Teilbädern mit antimykotisch wirksamen Wirkstoffen gegen Mykosen, insbesondere den Nagelmykosen.

Phosphatidylcholin wirkt bekanntermaßen nicht entfettend, da es sich im Gegenteil teilweise mit dem Keratin der Hornschicht zu Komplexverbindungen verbindet. Dies bewirkt eine starke rückfettende Wirkung. Diese rückfettende Wirkung ist besonders ausgeprägt, da die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen keinen konventionellen, d. h. naturgemäß entfettenden Emulgator enthalten.

Die Verwendung von Phosphatidylcholin in den erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen hat den Vorteil, daß diese Verbindung eine extrem niedrige Micellenkonzentration besitzt (R. Smith und C. Tanford, J. Mol. Biol. 67, 75—83 (1972)) und daher im Vergleich zu konventionellen Emulgatoren, deren kritische Micellenkonzentration um mehrere Zehnerpotenzen höher liegen, keinerlei irritierende Wirkung auf die Haut ausübt.

Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen benötigen für ihre Haltbarkeit keinerlei Konservierungsmittel und sind daher besonders hautfreundlich. Konservierungsmittel-Allergien oder -Empfindlichkeiten sind daher nicht zu befürchten. Deshalb sind die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen insbesondere für Menschen mit sehr empfindlicher Haut, für Allergiker, Psoriatiker, Atopiker, Neurodermitiker und andere unter Dermatosen, wie z. B. der Ichthyose, leidende Menschen geeignet. Die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen können auch direkt zur Behandlung dieser Krankheiten eingesetzt werden, wenn entsprechende pharmazeutische Wirkstoffe in die erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen eingearbeitet sind. Auch die Behandlung von Sonnenbränden läßt sich sehr vorteilhaft gerade mit stark linol- und linolensäurehaltigen Phospholipidformulierungen durchführen.

Die Liposomen und die darin enthaltenen Öl- und Wirkstoffkomponenten, die bei Anwendung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen entstehen, sind so fein im Wasser verteilt, daß eine sonst bei konventionellen Ölbädern zu beobachtende Aufrahmung der Ölkomponente nicht stattfindet. Die Problematik der nach Ablassen des Badewassers zurückbleibenden schwer zu entfernenden Fetträndern gibt es daher bei Anwendung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen nicht.

Die Liposomen, die bei Anwendung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen entstehen, besitzen je nach Zusammensetzung der Formulierung eine durchschnittliche Größe von 100—2000 nm, d. h. die Größe ist durch Art und Menge der Einzelkomponenten steuerbar.

Je nach Zusammensetzung der Komposition können sehr unterschiedlich geformte Vesikel entstehen:

(a) Klassische uni-, oligo-, multi-lamellare Liposomen bei hohen Gehalten an Phosphatidylcholin (1) und niedrigen Gehalten der Ölkomponente (2) und des Wirkstoffs (5);

(b) Sogenannte Propeller-Liposomen bei vergleichbaren Gehalten an Phosphatidylcholin (1) und Ölkomponente (2) und/oder Wirkstoff (5). Propeller-Liposomen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Aggregaten von Öltröpfchen und klassischen Liposomen bestehen.

(c) Chylomikronenartige Liposomen bei hohen Gehalten an Ölkomponente (2) und Wirkstoffes (5) und niedrigen Gehalten an Phosphatidylcholin (1). Chylomikronenartige Liposomen zeichnen sich dadurch aus, daß sie bei Beibehaltung der lamellaren liposomalen Struktur, die größtenteils durch das Phosphatidylcholin (1) gebildet wird, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte ölige Innenphase besitzen, die durch die Ölkomponente (2) bzw. den Wirkstoff (5) gebildet wird. Im Extremfall kann die Innenphase völlig mit amphiphilen und lipophilen Komponenten ausgefüllt sein. Diese Zubereitungen sind besonders interessant, da sie durch Verwendung von nur wenig Phosphatidylcholin, im Extremfall 5 Gew.-%, sehr preiswert sind und vorteilhaft mit kosmetisch und pharmakologisch wirksamen Eiweißhydrolysatkondensaten als Wirkstoffkomponente (5) kombiniert werden können. Als Wirkstoffkomponenten können z. B. Palmitoyl-collagenhydrolysat, Capryloylcollagenhydrolysat, Undecenoylcollagenhydrolysat sowie die acylierten Hydrolysate des Caseins, des Keratins und des Hydroxyprolins eingesetzt werden. Selbstverständlich können

diesbezüglich auch definierte Reinsubstanzen wie z. B. die N-Palmitoylderivate der Glutaminsäure, des Arginins, der Asparaginsäure, des Lysins, des Serins, des Isoleucins verwendet werden.

Welche Art von liposomalen Vesikeln gebildet werden, ist daher stark vom Zweck des Einsatzes der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen bestimmt, da hiervon die zu wählende Zusammensetzung abhängig ist.

Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen können auch Mischungen von klassischen Liposomen, Propeller-Liposomen und Chylomikronenartigen Liposomen entstehen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen und ihre Anwendung bei Nutzung unterschiedlicher Komponenten wird in den folgenden Beispielen illustriert. Das in den Beispielen verwendete Phosphatidylcholin ist ca. 90%ig angereichert, stammt aus der Sojabohne und ist im Handel unter dem Namen Phospholipon 90 erhältlich. Ähnliche Produkte sind auch unter anderen Namen, z. B. Lipoid S 100, Epikuron 200, Sternlipid PC-90, käuflich. Selbstverständlich lassen sich auch niedrig konzentriertere Produkte einsetzen, wenn sie mit den übrigen Komponenten kompatibel sind. Die den Komponenten vor- oder nachgestellten eingeklammerten Zahlen von (1) bis (6) entsprechen der in der Beschreibung angegebenen Klassifizierung: (1) für Phosphatidylcholin, (2) für Ölkomponente, (3) für Alkohol, (4) für Stabilisator, (5) für Wirkstoff und (6) für Hilfsstoff, wobei wie in Beschreibung ausgeführt, die Komponenten wiederum aus Mischungen von Einzelkomponenten bestehen können.

Beispiel 1

Kosmetisches Bad

(1) Phosphatidylcholin (90%)	32,0 Gew.-%
(3) Ethanol (96%)	32,0 Gew.-%
(4) Harnstoff	3,2 Gew.-%
(5) Vitamin E	0,6 Gew.-%
(6) Rosenöl	0,2 Gew.-%
werden mit einem Ankerrührer unter leichtem Erwärmen (30° C) ca. 30 min gerührt, bis eine klare gelbliche Lösung entstanden ist. Die Lösung wird mit	
(2) Avocadoöl (Chem. Laboratorium Richter, CLR 102) gemischt.	32,0 Gew.-%
	100,0 Gew.-%

Die Dosierung beträgt etwa 50 ml Formulierung pro Vollbad, wobei die Wassermenge ca. 150—200 l beträgt. Die Formulierung wird entweder in das einlaufende Wasser gegossen oder unter Verteilung mit der Hand in das bereitstehende Wasser gegeben, wobei sich das Wasser schwach milchig trübt. Die Wassertemperatur ist beliebig und beträgt im Regelfall etwa 35—45° C. Die Formulierung kann auch für Teilbäder genutzt werden, wobei entsprechend weniger Formulierung eingesetzt wird. Bei besonders stark wirkenden Wirkstoffkomponenten wird die Dosierung zweckmäßigerweise gesenkt.

Herstellung und Verwendung der folgenden Beispiele ist analog zu Beispiel 1:

Beispiel 2

Kosmetisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	10,0 Gew.-%
Sonnenblumenöl (2)	40,0 Gew.-%
1,2-Propylenglykol (3)	39,0 Gew.-%
Harnstoff (4)	01,0 Gew.-%
Bisabolol (5)	09,9 Gew.-%
Vitamin E (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 3

Medizinisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	40,0 Gew.-%
Jojobaöl (2)	20,0 Gew.-%
Ethanol 10 Gew.-%, 1,3-Butylenglykol 10 Gew.-% (3)	20,0 Gew.-%
Harnstoff (4)	01,5 Gew.-%
Salicylsäuremethylester (5)	08,0 Gew.-%
Vitamin-E-acetat (6)	00,5 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 4

Medizinisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	26,0 Gew.-%
Sojaöl (2)	30,9 Gew.-%
Ethanol (3)	35,0 Gew.-%
Harnstoff 6,8 Gew.-%, Inositol 0,2 Gew.-% (4)	07,0 Gew.-%
Gamma-Linolensäureethylester (5)	01,0 Gew.-%
Vitamin-E-acetat (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 5

Kosmetisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	21,5 Gew.-%
Weizenkeimöl 20 Gew.-%, Mandelöl 20 Gew.-% (2)	40,0 Gew.-%
1,3-Butylenglykol (3)	20,0 Gew.-%
Harnstoff (4)	03,5 Gew.-%
Squalen 5 Gew.-%, Bisabolol 5 Gew.-% (5)	10,0 Gew.-%
Vitamin-E-acetat 3 Gew.-%, Parfümöle 2 Gew.-% (6)	05,0 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 6

Medizinisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	05,0 Gew.-%
Distelöl 30 Gew.-%, Sonnenblumenöl 25 Gew.-% (2)	55,0 Gew.-%
1,2-Propylenglykol (3)	20,0 Gew.-%
Harnstoff (4)	01,0 Gew.-%
Fichtennadelöl 12 Gew.-%, Vitamin-E-acetat 7 Gew.-% (5)	19,0 Gew.-%
Hilfsstoff (6)	entfällt
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 7

Kosmetisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	50,0 Gew.-%
Distelöl (2)	40,0 Gew.-%
Ethanol (3)	09,6 Gew.-%
Harnstoff (4)	00,1 Gew.-%
Vitamin-E-palmitat (5)	00,2 Gew.-%
Parfümöl (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 8

Medizinisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	70,0 Gew.-%
Nachtkerzenöl (2)	03,0 Gew.-%
Ethanol (3)	25,0 Gew.-%
Inositol (4)	01,0 Gew.-%
Econazol (5)	00,9 Gew.-%
Vitamin-C-palmitat (6)	00,1 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 9

Medizinisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	30,0 Gew.-%
Nachtkerzenöl (2)	12,9 Gew.-%
Ethanol (3)	03,0 Gew.-%
Harnstoff (4)	00,1 Gew.-%
Rosmarinöl (5)	50,0 Gew.-%
Parfümöl 3 Gew.-%, Vitamin-E-acetat 1 Gew.-% (6)	04,0 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Beispiel 10

Medizinisches Bad

Phosphatidylcholin (90%) (1)	40,0 Gew.-%
Sojaöl (2)	03,0 Gew.-%
Ethanol (3)	31,0 Gew.-%
Harnstoff (4)	10,0 Gew.-%
Ketoconazol (5)	15,5 Gew.-%
Vitamin-E-acetat (6)	00,5 Gew.-%
Summe	100,0 Gew.-%

Patentansprüche

1. Phospholipidformulierungen, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie Phosphatidylcholin, eine Ölkomponente, Alkohol, Stabilisator, Wirkstoff und gegebenenfalls Hilfsstoff enthalten.
2. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Phosphatidylcholingehalt 5 Gew.-% bis 70 Gew.-%, vorzugsweise 10 Gew.-% bis 40 Gew.-% beträgt.
3. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das eingesetzte Phosphatidylcholin pflanzlicher oder tierischer Herkunft ist.
4. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Ölkomponentengehalt 3 Gew.-% bis 55 Gew.-%, vorzugsweise 20 Gew.-% bis 40 Gew.-% beträgt.
5. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ölkomponente ein natives Öl pflanzlichen oder tierischen Ursprungs ist.
6. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ölkomponente ein Wachsester ist.
7. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ölkomponente ein mineralisches Öl, ein flüssiger synthetischer Kohlenwasserstoff oder Silikonöl ist.
8. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ölkomponente ein Neutralöl, d. h. synthetisches Triglycerid, oder ein hautverträglicher Ester einer organischen Carbon- oder Dicarbonsäure ist.
9. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkoholgehalt 3 Gew.-% bis 39 Gew.-%, vorzugsweise 20 Gew.-% bis 39 Gew.-% beträgt.
10. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkohol Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Glycerin oder eine Mischung dieser Alkohole ist.
11. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisatorgehalt 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 1 Gew.-% bis 7 Gew.-% beträgt.
12. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator Harnstoff ist.
13. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Stabilisator ein Monosaccharid, vorzugsweise Glucose, Fructose, Mannose, Galaktose, Sorbitol, Inositol ist.
14. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffgehalt 0,1 Gew.-% bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1 Gew.-% bis 10 Gew.-% beträgt.
15. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus einem oder mehreren kosmetischen Wirkstoffen besteht.
16. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff aus einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen besteht.
17. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Hilfsstoffgehalt eines gegebenenfalls mit zu formulierenden Hilfsstoffs 0,1 Gew.-% bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 Gew.-% bis 5 Gew.-% beträgt.
18. Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der gegebenenfalls mit zu formulierende Hilfsstoff ein Antioxidans, ein Antioxidans-Synergist, ein Duftstoff oder Parfümöl, eine

färbende Substanz oder eine Mischung derselben ist.

19. Verfahren zur Herstellung von Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man nacheinander Phosphatidylcholin, Alkohol, Stabilisator, Wirkstoff, Hilfsstoff bei 20 bis 60°C, vorzugsweise bei 20—40°C, mittels eines Ankerrührwerks oder eines anderen üblichen Rührwerks bis zur Lösung rührt und am Schluß die Ölkomponente zumischt.

20. Verwendung von Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 18 zur Zubereitung liposomaler medizinischer Teil- oder Voll-Bäder.

21. Verwendung von Phospholipidformulierungen nach Anspruch 1 bis 18 zur Zubereitung liposomaler kosmetischer Teil- oder Voll-Bäder.

— Leerseite —