



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Übersetzung der
europäischen Patentschrift

87 EP 0 629 128 B1

10 DE 691 12 849 T 2

51 Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/127
A 61 K 7/00

21	Deutsches Aktenzeichen:	691 12 849.9
86	PCT-Aktenzeichen:	PCT/EP91/00267
86	Europäisches Aktenzeichen:	91 903 914.9
87	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 91/12794
86	PCT-Anmeldetag:	11. 2. 91
87	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	5. 9. 91
87	Erstveröffentlichung durch das EPA:	21. 12. 94
87	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	6. 9. 95
47	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	7. 11. 96

DE 691 12 849 T 2

30 Unionspriorität: 32 33 31
23.02.90 DE 4005711

73 Patentinhaber:
A. Nattermann & Cie GmbH, 50829 Köln, DE

74 Vertreter:
Beines, U., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 41189
Mönchengladbach

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL,
SE

72 Erfinder:
LAUTENSCHLÄGER, Hans, Heiner, D-5024 Pulheim
3, DE; RÖDING, Joachim, D-5000 Köln 1, DE;
GHYCZY, Miklos, D-5000 Köln 41, DE

54 WÄSSRIGE PHOSPHOLIPIDVESIKELDISPERSION, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE DEREN
VERWENDUNG.

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 Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 691 12 849 T 2

Wäßrige Phospholipidvesikeldispersion, Verfahren zu deren
Herstellung sowie deren Verwendung

5

Gegenstand der Erfindung ist eine wäßrige Dispersion von
0 Phospholipidvesikeln, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und
ihre Verwendung in pharmazeutischen oder kosmetischen Zusam-
mensetzungen.

Liposome sind Vesikel mit sehr unterschiedlicher Struktur. Ab-
15 hängig von dem Herstellungsverfahren der Zusammensetzung ist
es möglich, zwischen unilamellaren, oligolamellaren, multila-
mellaren oder fusionierten Körpern mit einer Membranstruktur
und einem Durchmesser zwischen etwa 15 und 3.500 nm zu unter-
scheiden.

20

Liposomen im allgemeinen Sprachgebrauch werden aus natürli-
chen, halbsynthetischen oder synthetischen Phospholipiden her-
gestellt, wobei die Hauptkomponente üblicherweise Phosphati-
dylcholin ist. Andere Komponenten sind typischerweise Phospha-
25 tidylethanolamin, Phosphatidylinositol und Phosphatidsäure.
Eine Unterscheidung wird zwischen ungesättigten (natürlichen),
teilhydrierten und hydrierte Phospholipide gemäß ihrer Fett-
säurezusammensetzung gemacht. Eine Übersicht gibt H.P. Fied-
ler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und an-

grenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf, 1989, S. 744 - 746.

In der Veröffentlichung von Lautenschläger et al (Seifen-Öle-
5 Fette-Wachse, 114, (1988), 531-534) ist die Wichtigkeit von
Liposomen aus Sojaphospholipiden in Kosmetika herausgestellt,
während Skoza und Papajopolus (Ann. Rev. Biophys. Bioeng.,
1980, 9, 467-476) eine umfangreiche Beschreibung für die Her-
stellung von speziellen Phospholipidvesikeln zu Verfügung ge-
0 stellt haben.

Die vorliegende Erfindung wird jedoch nicht durch eine Zusam-
menschau der beiden zuvor genannten Veröffentlichungen nahege-
legt.

15

Ähnlich wie biologische Zellen können Liposome in dem vesiku-
lären Innenbereich wasserlösliche Substanzen und in den Mem-
branen amphiphile und lipophile Stoffe speichern (beladene Li-
posome). Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Beladung der Mem-
20 branen für eine Anwendung derartige Liposome in Kosmetika und
Pharmazeutika interessanter ist als die Beladung des wäßrigen
Innenbereiches, da im erstgenannten Fall die Beladungssubstanz
weitestgehend in den Membranen verbleibt, wenn diese Liposome
mit anderen Bestandteilen der Zusammensetzung vermischt wer-
25 den. Im Falle der wasserlöslichen Substanzen, die im Inneren
der Liposome angeordnet sind, muß erwartet werden, daß beim
Hinzufügen von Wasser und insbesondere bei Substanzen mit
niedrigem Molekulargewicht Verluste entstehen.

Bisher bekannte Liposome besitzen entscheidende Nachteile in bezug auf die vorstehend genannten Eigenschaften:

5 1. Liposome 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.

0 2. Liposome klassischer Zusammensetzung besitzen nur ein geringes Speichervermögen für lipophile Stoffe. Liposome aus ungesättigten Phospholipiden sind in der Lage, ca. 10 Gew.% - 30 Gew.% an Triglyceriden aufzunehmen. Dies bedeutet, daß selbst hochkonzentrierte Liposomendispersionen, die 10 % Liposomen-
15 grundstoff (bezogen auf die Trockensubstanz) enthalten, nur eine Endkonzentration von 1 - 3 % Triglyceride in der Endformulierung aufweisen. Im Gegensatz hierzu weisen vergleichbare Öl/Wasser-Emulsionen üblicherweise zwischen 10 und 20 % an lipophilen Komponenten auf.

20 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine wäßrige Vesikeldispersion zur Verfügung zu stellen, deren Phospholipidmembranwände besonders geeignet sind, mit lipophilen Stoffen beladen zu werden.

25 Diese Aufgabe wird durch eine wäßrige Vesikeldispersion gelöst, die Phospholipidvesikel, Wasser und ggf. anorganische und/oder organische Elektrolyte aufweist. Die Vesikelmembranen bestehen aus einer Mischung von 10 bis 40 Gewichtsteilen Phos-

phatidylcholin, 30 bis 80 Gewichtsteilen eines lipophilen Stoffs und 10 bis 30 Gewichtsteilen einer phospholipidischen Grundsubstanz, wobei diese phospholipidische Grundsubstanz folgende Zusammensetzung aufweist:

5

15 - 25 Gew.% Phosphatidylethanolamin,

15 - 25 Gew.% Phosphatidylinositol,

15 - 25 Gew.% Phosphatidsäure,

15 - 0 Gew.% Phosphatidylcholin,

0

0 - 1 Gew.% Öl, und

40 - 24 Gew.% in Lecithinen üblicherweise aufgefundenen Begleitstoffe,

wobei sich die Gesamtmenge jeweils auf 100 % summiert und wobei die Vesikeldispersion desweiteren 35 - 99,7 Gew.% Wasser, bezogen auf das Gesamtgewicht, enthält.

15

Zu einer derartigen Dispersion können 0,1 - 5 Gew.% einer anorganischen und/oder einer organischen Base und 0,1 - 5 Gew.% eines anorganischen und/oder organischen Elektrolyten hinzugefügt werden, um so in der Gesamtmischung einen physiologischen pH-Wert und eine physiologische Osmolarität einzustellen.

20

Für eine gute physiologische Verträglichkeit wird der pH-Wert auf einen Bereich zwischen 5 und 8, vorzugsweise zwischen 6,5 und 7, eingestellt. Für die Osmolarität variiert der Bereich zwischen 150 und (bis) 450 m osmol/l und vorzugsweise zwischen 250 bis 350 m osmol/l.

25

Lipophile Stoffe werden besonders gut in den Vesikelmembranen eingelagert. Derartige Membrane können beispielsweise mit Vitamin E, Retinoiden, Steroiden, lipophilen und amphiphilen Wirkstoffen, pflanzlichen und tierischen Ölen, Radikal-scavengern und UV-Absorbern beladen werden. Besonders bevorzugte lipophile Stoffe sind Öle.

Im kosmetischen Bereich, insbesondere zur Behandlung von trockener Haut, werden insbesondere lipophile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle verwendet, um eine optimale Hautpflege zu erreichen. Im Fall von mehrfach ungesättigten Ölen, beispielsweise solchen, die 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. Von daher stellen Liposome das ideale Trägersystem für die Verteilung und das Eindringen in die Haut dar.

Die höhere Beladung der Phospholipidmembranen bewirkt ebenfalls die Aufnahme einer höheren Konzentration an Triglyceriden.

Aufgrund der guten Beladung der Membrane ist es möglich, die erfindungsgemäßen Vesikeldispersionen für pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzungen zu verwenden. Diese können nicht nur Wirkstoffe enthalten, sondern zusätzlich noch die in derartigen Zusammensetzungen üblicherweise verwendeten Hilfsstoffe aufweisen.

Üblicherweise wird die erfindungsgemäße Vesikeldispersion, die wäßrige Phospholipidvesikel, Wasser und irgendein anorganisches und/oder organisches Elektrolyt enthält, durch Dispergierung der Phospholipide in Wasser hergestellt. Hierbei wird wie folgt gearbeitet:

0,1 - 20 Gewichtsteilen eines Phospholipidgrundstoffes, der aus

0

15 - 25 Gew.% Phosphatidylethanolamin,

15 - 25 Gew.% Phosphatidylinositol,

15 - 25 Gew.% Phosphatidsäure,

15 - 0 Gew.% Phosphatidylcholin,

15

0 - 1 Gew.% Öl, und

40 - 24 Gew.% üblicher Lecithin-Begleitstoffen

zusammengesetzt ist, wird in 99,7 - 35 Gewichtsteilen Wasser bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 80 °C dispergiert.

20

Hierzu werden 0,1 bis 20 Gewichtsteile Phosphatidylcholin und 0,1 bis 25 Gewichtsteile eines lipophilen Stoffes hinzugefügt. Anschließend wird, falls gewünscht, der pH-Wert der Dispersion in einen Bereich zwischen 5 und 8 durch Hinzufügung einer anorganischen oder organischen Base eingestellt. Die Dispersion wird dann unter Zusatz eines anorganischen und/oder organischen Elektrolyten auf eine gewünschte Osmolarität eingestellt und weiter homogenisiert, wobei die Gesamtzeit der Homogenisierung zwischen 5 Minuten und 60 Minuten variiert.

25

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann das Phosphatidylcholin als Reinsubstanz, in Form einer ölhaltigen Fraktion oder in einer Komponente, die außerdem noch ölhaltige oder lipophile Stoffe enthält, zugesetzt werden.

5

Der Grundstoff besteht aus einem Phospholipidgemisch, das einen besonders hohen Anteil an Begleitphospholipiden (im Verhältnis zu Phosphatidylcholin) aufweist und das die folgende Zusammensetzung haben kann:

0

15 - 25 Gew.% Phosphatidylethanolamin,

15 - 25 Gew.% Phosphatidylinositol,

15 - 25 Gew.% Phosphatidsäure,

15 - 0 Gew.% Phosphatidylcholin,

15 0 - 1 Gew.% Öl, und

40 - 24 Gew.% übliche Begleitstoffe des Lecithins,

wobei sich die Gesamtmengen auf jeweils 100 Gew.% aufaddieren.

20 Der Grundstoff ist eine farblose bis leicht beige granulierbare Festsubstanz, die durch Extraktion von Rohlecithin mit Ethanol und anschließender, für Rohlecithin üblichen Entölung des Extraktionsrückstandes hergestellt wird (vgl. H. Pardun, Die Pflanzenlecithine, Verlag für chemische Industrie, Augsburg, 1988) und der naturgemäß sehr preiswert ist.

25

Aufgrund der natürlichen Ausgangsmaterialien variiert die Zusammensetzung des Grundstoffes, wobei sich diese Schwankungen auf den pH-Wert und die Osmolarität der hieraus hergestellten

Dispersion auswirken. Von daher ist es zweckmäßig, den pH-Wert der Dispersion mit Hilfe einer in der Pharmazie und Kosmetik üblichen Base, wie z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Triethanolamin o.dgl., auf den für Phospholipide optimalen pH-Wert von 6 bis 7, vorzugsweise von 6,5, einzustellen und hiernach die gewünschte physiologische Osmolarität im Bereich zwischen 150 und 450, vorzugsweise zwischen 250 und 350 m Osmol/l durch Hinzuführung eines geeigneten Elektrolyten einzustellen. Bevorzugte Elektrolyten sind Alkalimetallsalze, wie Natriumchlorid, Natriumsulfat oder andere Sulfate, Chloride und Phosphate. Die Dispersion kann ebenso auf eine gewünschte Osmolarität mit Hilfe eines üblichen Citrat- oder Phosphat-Puffers gebracht werden.

Selbstverständlich können auch andere ionische Zusätze, die dem gewünschten Einsatzzweck der Formulierung dienen und die mit der Formulierung verträglich sind, verwendet werden. Insbesondere bei der Herstellung von kosmetischen Zusammensetzungen sind beispielsweise Salze von Milchsäure und der Pyrrolidincarbonsäure als Bestandteile des sogenannten "Natural Moisturizing Factor" einsetzbar.

Die Temperatur der Herstellung der Dispersion hat wenig Einfluß auf die physiologischen Eigenschaften der Formulierung. Von daher wird vorzugsweise bei Raumtemperatur oder in einem Temperaturbereich zwischen 10 °C und 80 °C gearbeitet. Dies bedeutet, daß Temperaturen im Bereich zwischen 70 °C bis 80 °C, die üblicherweise zur Keimreduzierung benutzt werden, praktikabel sind. Auf Wunsch kann je nach System auch bei hö-

heren oder niedrigeren Temperaturen gearbeitet werden. Das Verfahren beinhaltet den zusätzlichen großen Vorteil, daß hierbei keine Notwendigkeit besteht, irgendwelche üblichen Zusätze für die Vesikelherstellung, so zum Beispiel Cholesterin, Glycerin, Dicetylphosphat, einzusetzen, so daß nur physiologisch verträgliche Komponenten erforderlich sind.

Die Anteile des Grundstoffes, des Phosphatidylcholins und des Öls (bzw. eines anderen kosmetischen, pharmazeutischen oder technisch interessanten lipophilen Stoffes) kann innerhalb der nachfolgenden Grenzen variieren.

Grundstoff:	0,1 - 20 %,
Phosphatidylcholin:	0 - 20 %,
lipophiler Stoff, z.B. Öl:	0 - 25 %.

Diese Angaben machen deutlich, daß der Grundstoff allein Vesikel bildet und mit lipophilen Stoffen ohne Zusatz von Phosphatidylcholin kombiniert werden kann. Andererseits entspricht aber ein vorgegebenes Verhältnis von Grundstoff und Phosphatidylcholin einer maximalen Menge an lipophilem Stoff (Öl), dessen möglichst hoher Anteil Ziel der vorliegenden Erfindung ist. Desweiteren wurde gefunden, daß absolut keine Notwendigkeit besteht, das Phosphatidylcholin als Reinsubstanz hinzuzufügen, da es in Form von "Fraktionen", d.h. in angereicherter Form, eingebracht werden kann. Solche "Fraktionen" sind handelsüblich und enthalten große Anteile an Öl (25 - 75 %). Diese Ölkomponenten sind üblicherweise Soja-, Sonnenblumen-, Distel- oder Rüböl. Andererseits finden auch Mischungen von

Phosphatidylcholin und Öle oder "Fraktionen" und Öle aufgrund ihrer einfachen Handhabbarkeit Verwendung.

Die auf diese Art und Weise hergestellten kosmetischen Zusammensetzungen verbinden die ausgezeichneten Hautpflegeeigenschaften der Phospholipide (Lecithine) und die der nativen Öle oder anderen, üblicherweise in Kosmetika verwendeten lipophilen Wirkstoffen mit gleichzeitiger ausgezeichneter Verteilung und Hautpenetration (H. Lautenschläger, J. Röding und M. Ghyczy, Seifen, Öle, Fette, Wachse 114 (14), 531 (1988)). So können die vorstehend beschriebenen Zusammensetzungen besonders wirkungsvoll zur täglichen Gesichts- und Körperpflege, insbesondere zur Behandlung von trockener Haut, zur Behandlung von Hautunreinheiten und zur Wiederherstellung eines optimalen Linolsäurespiegels in den tieferen Hautschichten angewendet werden.

Der Grundstoff, der in den Beispielen verwendet wurde, weist die folgende Zusammensetzung auf (Quelle: Sojabohnen):

20	Phosphatidylethanolamin	20,2 Gew.%
	Phosphatidylinositol	19,4 Gew.%
	Phosphatidsäure	22,0 Gew.%
	Phosphatidylcholin	10,6 Gew.%
25	N-Acyl-kephalin	2,3 Gew.%
	Lysolecithin	weniger als 1 Gew.%
	Öl	weniger als 1 Gew.% und
	sonstige, in Lecithinen übliche	
	Begleitstoffe	ad 100 Ge.%. .

Ausführungsbeispiel 1

Eine Mischung, bestehend aus 5 g Grundstoff und 7 g Phosphatidylcholin (Phospholipon 90^R), wird in 62,14 g Wasser mit Hilfe
5 eines Hochgeschwindigkeitsrührers (z.B. auf der Basis eines Rotor-Stator-Systems, eines Dissolver-Rührers oder eines Hochdruckhomogenisators) homogenisiert. In die Dispersion werden
20 g Sojabohnenöl eingerührt, die Mischung wird erneut homogenisiert und anschließend wird ein physiologischer osmotischer
0 Druck durch Hinzufügen von 0,7 g Natriumchlorid und 5 g Wasser unter weiterer Homogenisierung eingestellt. Die so entstandene Dispersion wird filtriert und kann - falls erwünscht - mit einem Konservierungsmittel zur Verbesserung der Lagerfähigkeit
versetzt werden.

15

Die mittlere Partikelgröße der so hergestellten Vesikel beträgt 420 nm (gemessen mit der Laserstreulichtmethode).

20

Dieses Beispiel belegt, daß es selbst mit einem relativ kleinen Anteil von Phosphatidylcholin möglich ist, einen Ölgehalt von ca. 20 %, bezogen auf die Endformulierung, zu erreichen. Diese Ölkonzentration ist sechsfach höher als die Ölkonzentration eines klassischen Liposomenkonzentrates, obwohl der Phosphatidylcholin-Gehalt nur etwa der Hälfte des üblichen Phosphatidylcholin-Gehaltes entspricht.
25

Die Dispersion kann unter Verwendung von praktisch allen üblicherweise in der Pharmazie oder der Kosmetik eingesetzten herkömmlichen Rührer hergestellt werden. Die derart hergestellten

Vesikel können abhängig von dem eingesetzten Rührer und der Rührzeit, die zwischen 5 Minuten und 60 Minuten variiert, größer oder kleiner sein. Allgemein liegt die Vesikelgröße im Bereich zwischen 100 nm und 500 nm, wobei jedoch auch 100 nm unterschritten werden können.

Ausführungsbeispiel 2

Eine Mischung von 5 g Grundstoff und 5 g Phosphatidylcholin (Phospholipon 90^R) wird homogen in 80 g Wasser mit Hilfe eines Hochgeschwindigkeitsrührers dispergiert. Die Dispersion wird dann unter Zusatz einer geringen Menge Natriumhydroxid neutralisiert (pH 7), 15 g Nachtkerzenöl wird eingerührt und die Mischung nochmals homogenisiert, ihre Osmolarität wird dann unter Zusatz von Natriumcitrat während der weiteren Homogenisierung auf eine physiologische Osmolarität eingestellt. Die Dispersion wird filtriert und kann - falls erwünscht - mit einem geeigneten Konservierungsstoff zur Verbesserung der Lagerung versehen werden.

Die mittlere Partikelgröße liegt bei 210 nm (Laserstreulichtmethode).

Ausführungsbeispiel 3

Eine Dispersion von 5 g Grundstoff in 80 g Wasser wird durch Homogenisierung mit einem hocheffektiven Rührer hergestellt. In diese Dispersion werden 15 g eines "Compounds" von 50 % Phosphatidylcholin und 50 % Öl (Hauptbestandteil Distelöl,

Handelsname Phosal 50 SA^R) eingerührt. Die Mischung wird durch Zusatz einer geringen Menge Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 6,5 bis 7 eingestellt, erneut homogenisiert und anschließend eine physiologische Osmolarität durch Zusatz einer geringen Menge Natriumchlorid unter kontinuierlicher Homogenisierung eingestellt. Die Dispersion wird filtriert und kann - falls erwünscht - mit einem geeigneten Konservierungsmittel zur Verbesserung der Lagerung behandelt werden.

Die mittlere Partikelgröße beträgt 251 nm (Laserstreulichtmethode).

Selbstverständlich kann bei dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren das eingesetzte "Compound" vor der Zugabe zur Grundstoffdispersion mit Distelöl, anderen Ölen oder lipophilen kosmetischen oder pharmazeutischen Wirkstoffkomponenten verdünnt werden, um so andere erwünschte Öl- oder Wirkstoff-Endkonzentrationen zu erreichen. Die so hergestellte Dispersion kann unmittelbar für die Herstellung von pharmazeutischen, kosmetischen und technischen Produkten verwendet werden, wie dies im nachfolgenden Beispiel für eine kosmetische Hautpflegeformulierung gezeigt ist.

Ausführungsbeispiel 4

100 g der im Beispiel 1 erhaltenen Dispersion werden unter Vakuum vorgelegt und unter kräftigen Rühren mit 0,5 g Xanthan gum (Rhodigel 200^R) versetzt, wodurch eine starke Viskositäts-

erhöhung eintritt. Nach weiterem Rühren wird das fertige Hautpflegepräparat gebildet.

Selbstverständlich lassen sich bei dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren auch alle in der Kosmetik üblichen kompatiblen Additive und Wirkstoff, wie z.B. Antioxidantien, Konservierungsstoffe, Gelbildner, Konsistenzgeber, Parfums, Vitamine o.dgl., in der dem Fachmann bekannten Art und Weise einarbeiten.

Das Beispiel 5 beschreibt eine typische Herstellung für eine Liposomencreme.

Ausführungsbeispiel 5

5 g Grundstoff werden mit Hilfe eines hoctourigen Rührers homogen in 64,6 g Wasser dispergiert. Unter weiterer Homogenisierung werden 7 g Phosphatidylcholin (Phospholipon 90^R), 10 g Jojobaöl (Dragoco) und 0,2 g Vitamin E-acetat (Rhône-Poulenc) hintereinander hinzugefügt. Die Dispersion wird mit einer Mischung aus 0,7 g Natriumdihydrogenphosphat, 0,9 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dodekahydrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) und 5 g Wasser gepuffert und nochmals kurz homogenisiert, um so den pH auf 6,5 einzustellen. Die Vesikelgröße beträgt 493 nm, die Osmolarität 267 m Osmol. Hiernach wird eine Lösung von 5 g Propylen-glykol und 0,5 g Phenonip (NIPA) als Konservierungsmittel hinzugefügt. 1 g Xanthan gum (Rhodigel 200^R) wird als Verdickungsmittel und 0,1 g Parfumöl als Parfümierungsmittel hin-

zugefügt. Abschließend wird die vollständige Mischung nochmals homogenisiert und das Produkt in Tuben abgefüllt.

91903914.9-2114 PCT/EP91/00267

A. Nattermann & Cie. GmbH

5 Anwaltsakte: 5146 (OZ 89006)

Patentansprüche

10

1. Wäßrige Vesikeldispersion, enthaltend Phospholipidvesikel,
Wasser und ggf. anorganische und/oder organische Elektrolyte,
dadurch gekennzeichnet, daß die Membranen der Vesikel aus ei-
15 ner Mischung von

10 bis 30 Gew.% eines Phospholipidgrundstoffes, der die nach-
stehend wiedergegebene Zusammensetzung aufweist:

15 bis 25 Gew.% Phosphatidylethanolamin,

15 bis 25 Gew.% Phosphatidylinositol,

.0 15 bis 25 Gew.% Phosphatidsäure,

15 bis 0 Gew.% Phosphatidylcholin,

0 bis 1 Gew.% Öl, und

40 bis 24 Gew.% üblicher Lecithin-Begleitstoffe,

wobei sich die Mengen auf jeweils 100 Gew.% summieren,

25 10 bis 40 Gew.% Phosphatidylcholin und

30 bis 80 Gew.% eines lipophilen Stoffes bestehen,

und daß die Vesikeldispersion 35 Gew.% bis 99,7 Gew.% Wasser,
bezogen auf das Gesamtgewicht, enthält.

2. Wäßrige Vesikeldispersion nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
5 zeichnet, daß die Vesikeldispersion 0,1 Gew.% bis 5 Gew.% ei-
ner anorganischen und/oder organischen Base und/oder 0,1 Gew.%
bis 5 Gew.% eines anorganischen und/oder organischen Electro-
lyten enthält.

0 3. Wäßrige Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß der lipophile Stoff ein Öl ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer wäßrigen Vesikeldispersion
nach einem der Ansprüche 1 bis 3 durch Dispergieren der die
15 Vesikel ausbildenden Substanz in Wasser, gekennzeichnet durch,
Dispergieren von 0,1 Gewichtsteilen bis 20 Gewichtsteilen ei-
nes Phospholipidgrundstoffes, der die nachfolgend wiedergege-
bene Zusammensetzung aufweist:

15 bis 25 Gew.% Phosphatidylethanolamin,
20 15 bis 25 Gew.% Phosphatidylinositol,
15 bis 25 Gew.% Phosphatidsäure,
15 bis 0 Gew.% Phosphatidylcholin,
0 bis 1 Gew.% Öl, und
40 bis 24 Gew.% üblicher Lecithin-Begleitstoffe,

25 bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 80 °C in 99,7 bis 35
Gewichsteilen Wasser,
Hinzufügen von 0,1 bis 20 Gewichtsteilen Phosphatidylcholin,
Einbringen von 0,1 bis 25 Gewichtsteilen eines lipophilen

Stoffes, ggf. Einstellen des pH-Wertes der Dispersion mit einer anorganischen oder organischen Base auf einen Wert zwischen 5 und 8, und

5

ggf. Einstellen einer gewünschten Osmolarität durch Zusatz eines anorganischen und/oder organischen Elektrolyten und anschließender Homogenisierung durch Rühren bei einer Gesamthomogenisierungszeit von 5 Minuten bis 60 Minuten.

0

5. Verfahren zur Herstellung einer Vesikeldispersion nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Phosphatidylcholin als Reinsubstanz, in Form einer ölhaltigen Fraktion oder als eine solche Komponente hinzugefügt wird, die ölhaltige oder lipophile Stoffe zusätzlich zu dem Phosphatidylcholin enthält.

15

6. Verwendung der wäßrigen Vesikeldispersion nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung von pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, daß zu diesen Zusammensetzungen ggf. Hilfsstoffe hinzugefügt werden.

20

7. Verwendung nach Anspruch 6 für die Herstellung von kosmetischen Zusammensetzungen zur Hautpflege.