

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/092655 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/127**,  
9/50, 31/20, 31/23, 31/192, 31/222, 31/704, 35/78

(72) Erfinder; und

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04141

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ARIAS, Carmen**  
[ES/ES]; San Josep 23 B, E-08190 Sant Cugat del Vallés  
(ES). **RULL Prous, Santiago** [ES/ES]; C/Francesc Car-  
bonell, 32,4<sup>o</sup>,2a, E-08034 Barcelona (ES). **FABRY, Bernd**  
[DE/DE]; Danziger Str. 31, 41352 Korschenbroich (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. April 2003 (22.04.2003)

(74) Anwalt: **FABRY, Bernd**; Cognis Deutschland GmbH and  
Co. KG, Postfach 13 01 64, 40551 Düsseldorf (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, JP, NZ, US.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

(30) Angaben zur Priorität:  
02009717.6 30. April 2002 (30.04.2002) EP

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-  
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **COGNIS IBERIA, S.L.** [ES/ES]; Poligono San Vin-  
cente, E-08755 Castellbisbal (ES).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.



**WO 03/092655 A2**

(54) Title: USE OF ACTIVE INGREDIENT MIXTURES AS ANTI-ACNE AGENTS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON WIRKSTOFFMISCHUNGEN ALS ANTI-AKNEMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to the use of an active ingredient mixture containing (a) azelaic acids and derivatives thereof and (b) glycyrrhetic acid and derivatives thereof for producing a medicament for combating acne.

(57) Zusammenfassung: Vorgeschlagen wird die Verwendung einer Wirkstoffmischung, enthaltend (a) Azelainsäure sowie deren Derivate und (b) Glyzyrrhetinsäure sowie deren Derivate zur Herstellung eines Medikamentes zur Bekämpfung von Akne.

# Verwendung von Wirkstoffmischungen als Anti-Aknemittel

## Gebiet der Erfindung

Die Erfindung befindet sich auf dem Gebiet der botanischen Extrakte und betrifft die Verwendung einer Wirkstoffmischung als Anti-Aknemittel, enthaltend Azelainsäure und deren Derivate zusammen mit den Wirkstoffen der *Glycyrrhiza glabra*, Mikrokapselformen und Pro-Liposomen, die diese Mischungen enthalten sowie Verfahren zur deren Herstellung.

## Stand der Technik

Unter dem Begriff Akne versteht der Fachmann eine Hauterkrankung, die sich durch entzündliche und nicht entzündliche Knötchen auszeichnen und die zur Bildung von Pusteln, Abszessen und schließlich Narben führen kann. Obschon die Ursachen unterschiedlich sind, lässt sich Akne letztlich auf verstopfte Haarfollikel (Komedone) zurückführen. Neben einer hormonell bedingten Verstopfung der Haarfollikel-Mündungen durch Körperfette, besteht eine wesentliche Ursache für die Entstehung von Akne in der Entwicklung gewebeschädigender freier Fettsäuren und Enzyme durch Bakterien, wie beispielsweise *Propionibacterium acnes*.

Aus dem Stand der Technik sind eine ganze Reihe von Wirkstoffen bekannt, die zur Bekämpfung von Akne mit mehr oder minder großem Erfolg eingesetzt werden können. So sind beispielsweise aus dem Europäischen Patent **EP 0288342 B1** (BFB) topische Zubereitungen zur Beeinflussung der  $\alpha$ -5-Reduktase bekannt, die 1 bis 20 Gew.-% Azelainsäure, 0,1 bis 5 Gew.-% lösliche Zinksalze (genannt sind Zinksulfat und Zinkgluconat) und 0,1 bis 5 Gew.-% Vitamin B6 enthalten und zur Bekämpfung von Akne eingesetzt werden. Gegenstand des Europäischen Patent **EP 0661036 B1** (L'Oréal) sind Anti-Aknemittel in Form von Lipidvesikeln, die als Wirkstoff Azelainsäure enthalten. Schließlich wird in der Spanischen Patentschrift **ES 9702410 B1** (Vinyals) die Verwendung des Zinksalzes der Glyzyrrhetinsäure gegen Akne vorgeschlagen. Keiner dieser Stoffe zeigt jedoch für sich alleine genommen eine befriedigende Wirkung gegenüber den Keimen, die maßgeblich am Entstehen von Akne, speziell von *Acne vulgaris*, beteiligt sind.

Die Aufgabe der Erfindung hat daher darin bestanden, neue Wirkstoffkombinationen zur Verfügung zu stellen, die einerseits gegenüber den am Entstehen von Akne beteiligten Bakterien eine verbesserte Wirkung aufweisen und zudem den Heilungsprozess vorzugsweise durch anti-inflammatorische Eigenschaften unterstützen.

### Beschreibung der Erfindung

10 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Wirkstoffmischung, enthaltend

- (a) Azelainsäure sowie deren Derivate und
- (b) Glyzyrrhetinsäure sowie deren Derivate

15 zur Herstellung eines Medikamentes zur Bekämpfung von Akne.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Azelainsäure und Glyzyrrhetinsäure sowie deren Derivate, die jeweils für sich als Wirkstoffe zur Bekämpfung von Akne bekannt sind, eine synergistische Leistungsverstärkung zeigen. Besonders effizient hat sich erwiesen, die Wirkstoffe in Mikrokapseln oder Pro-Liposomen einzuschließen, aus denen sie gezielt freigesetzt werden können. Dabei haben sich Mikrokapseln auf Basis von Chitosan wiederum als besonders vorteilhaft erwiesen, da diese kationischen Biopolymeren selbst über eine anti-inflammatorische Wirkung verfügen und damit den Heilungsprozess unterstützen.

25

#### Azelainsäure und deren Derivate

Azelainsäure (Komponente a) stellt eine gesättigte Dicarbonsäure mit 9 Kohlenstoffatomen dar, die großtechnisch beispielsweise durch Ozonolyse hergestellt wird. Im Sinne der Erfindung ist es aber nicht nur möglich, dass die reine Säure zum Einsatz gelangt, alternativ oder in Abmischung kommen auch die Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium-, Glucammonium- und Zinksalzen der Azelainsäure, die Ester der Azelainsäure mit linearen oder verzweigten aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie die Voll- oder Partialester der Azelainsäure mit Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und mindestens 2 Hydroxylgruppen in Frage.

Typische Beispiele sind die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Triethanolammonium-, Glucammonium und Zinksalze der Azelainsäure, die Ester der Azelainsäure mit Methanol, Etha-

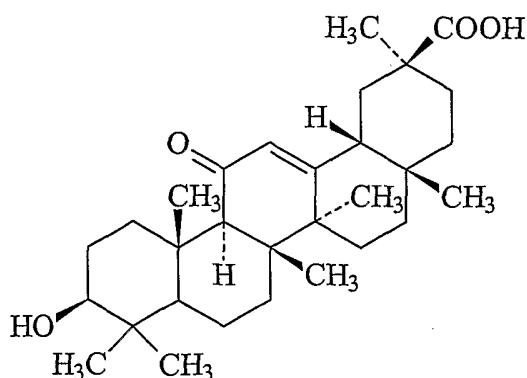
5 nol, den isomeren Propanolen und Butanolen sowie Capronalkohol, Caprylalkohol, 2-Ethylhexylalkohol, Caprinalkohol, Laurylalkohol, Isotridecylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol, Isostearylalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol, Petroselinylalkohol, Linolylalkohol, Linolenylalkohol, Elaeostearylalkohol, Arachylalkohol,
 10 Gadoleylalkohol, Behenylalkohol, Erucylalkohol und Brassidylalkohol und deren Gemischen. Weitere Beispiele sind die Voll- oder Partialester der Azelainsäure mit Glycerin; Alkylenglycolen, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton;
 15 technischen Oligoglyceringemischen mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%; Methyolverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit; Niedrigalkylglucosiden, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid; Zuckeralkoholen mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit; Zuckern mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose; Aminozuckern, wie beispielsweise Glucamin; oder Dialkoholaminen, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propanediol. Vorzugsweise setzt man als Komponente (a) Azelainsäure oder deren Zinksalz ein.

20

### Glyzyrrhetinsäure und deren Derivate

Glyzyrrhetinsäure (Komponente b, s. Abbildung) und deren Derivate finden sich als Komponenten in Extrakten der *Glycyrrhiza glabra* und sind für den Lakritzgeschmack verantwort-
 25 lich.

30



Im Sinne der Erfindung ist es aber nicht nur möglich, dass die reine Säure zum Einsatz gelangt, alternativ oder in Abmischung kommen auch die Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Al-

kylammonium-, Alkanolammonium-, Glucammonium- und Zinksalzen der Glyzyrrhetinsäure, die Ester der Glyzyrrhetinsäure mit linearen oder verzweigten aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie die Voll- oder Partialester der Glyzyrrhetinsäure mit Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und mindestens 2 Hydroxylgruppen in Frage.

5

Typische Beispiele sind die Natrium-, Kalium-, Ammonium-, Triethanolammonium-, Glucammonium und Zinksalze der Glyzyrrhetinsäure, die Ester der Glyzyrrhetinsäure mit Methanol, Ethanol, den isomeren Propanolen und Butanolen sowie Capronalkohol, Caprylalkohol, 2-Ethylhexylalkohol, Caprinalkohol, Laurylalkohol, Isotridecylalkohol, Myristylalkohol, Cetylalkohol, Palmoleylalkohol, Stearylalkohol, Isostearylalkohol, Oleylalkohol, Elaidylalkohol, Petroselinylalkohol, Linolylalkohol, Linolenylalkohol, Elaeostearylalkohol, Arachylalkohol, Gadoleylalkohol, Behenylalkohol, Erucylalkohol und Brassidylalkohol und deren Gemischen.

10

Weitere Beispiele sind die Voll- oder Partialester der Glyzyrrhetinsäure mit Glycerin; Alkylenglycolen, wie beispielsweise Ethylenglycol, Diethylenglycol, Propylenglycol, Butylenglycol, Hexylenglycol sowie Polyethylenglycole mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 100 bis 1.000 Dalton; technischen Oligoglyceringemischen mit einem Eigenkondensationsgrad von 1,5 bis 10 wie etwa technische Diglyceringemische mit einem Diglyceringehalt von 40 bis 50 Gew.-%; Metholverbindungen, wie insbesondere Trimethylolethan, Trimethylolpropan, Trimethylolbutan, Pentaerythrit und Dipentaerythrit; Niedrigalkylglucosiden, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffen im Alkylrest, wie beispielsweise Methyl- und Butylglucosid; Zuckeralkoholen mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit; Zuckern mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Glucose oder Saccharose; Aminozuckern, wie beispielsweise Glucamin; oder Dialkoholaminen, wie Diethanolamin oder 2-Amino-1,3-propandiol. Vorzugsweise setzt man als Komponente (b) das Kalium-, Ammonium- und/oder Zinksalz der Glyzyrrhetinsäure oder deren Ester mit Fettalkoholen mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen ein.

15

20

25

Anstelle der reinen Glyzyrrhetinsäure bzw. deren Derivate kann in einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung der Extrakt der *Glycyrrhiza glabra* direkt eingesetzt werden, welcher üblicherweise eine Mischung von 18- $\beta$ -Glyzyrrhetinsäure, 18- $\beta$ -Glyzyrrhetinsäure-Kaliumsalz und 18- $\beta$ -Glyzyrrhetinsäurestearat darstellt und in einer Reinheit von 98 Gew.-% beispielsweise unter der Marke Plantactiv® GLA 18 (Cognis) im Handel erhältlich ist.

30

35

Die Komponenten (a), (b) und gegebenenfalls (c) können in den Mikrokapseln in Mengen von zusammen 1 bis 30 Gew.-% - bezogen auf das Kapselgewicht – vorhanden sein.

Anti-Aknemittel

Die Endzubereitungen können die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90 enthalten, wobei beträchtliche Synergien im Bereich von 75 : 25 bis 25 : 75 und insbesondere 60 : 40 bis 40 : 60 festgestellt werden. Als weitere Komponenten können die erfindungsgemäß zu verwendenden Zubereitung andere gegen Akne wirksame oder anti-inflammatorische Stoffe enthalten, wie beispielsweise Pflanzenextrakte oder Vitamin B6. Typische Beispiele für geeignete Pflanzenextrakte sind die Wirkstoffe folgender Pflanzen : *Aesculus hippocastanum* (Rosskastanie), *Argania spinosa*, *Baptista tinctoria* (wilder Indigo), *Cantella asiatica*, *Camelilla sinensis* (Grüner Tee), *Chamonella recutita* (Kamille), *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Oleo europea* (Olive), *Litschi chinensis* (Litchi), *Melissa officinalis* (Zitronenmelisse), *Panax ginseng* (Ginseng), *Passiflora incarnata* (Passionsblume), *Prunus dulcis* (Süßmandel), *Pterocarpus marsupium*, *Ruscus aculeatus*, *Trifolium pratense* (Red Clover), *Uva ursi* (Bärtraube), *Vaccinium myrtillus* (Blaubeere), *Vigna acontifolia*, und *Vitis vinifera* (wilder Wein).

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung gelangen solche Zubereitungen zum Einsatz, die - bezogen auf die Wirkstoffe -

- (a) 10 bis 90, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% Azelainsäure und/oder deren Derivate,
  - (b) 10 bis 90, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% Glyzyrrhetinsäure und/oder deren Derivate, und
  - (c) 0 bis 20, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% Pflanzenextrakte und/oder Vitamin B6
- mit der Maßgabe enthalten, dass sich die Mengen zu 100 Gew.-% ergänzen.

Mikrokapseln und Pro-Liposomen

Unter dem Begriff "Mikrokapsel" werden vom Fachmann sphärische Aggregate mit einem Durchmesser im Bereich von etwa 0,0001 bis etwa 5 mm verstanden, die mindestens einen festen oder flüssigen Kern enthalten, der von mindestens einer kontinuierlichen Hülle umschlossen ist. Genauer gesagt handelt es sich um mit filmbildenden Polymeren umhüllte feindisperse flüssige oder feste Phasen, bei deren Herstellung sich die Polymere nach Emulgierung und Koazervation oder Grenzflächenpolymerisation auf dem einzuhüllenden Material niederschlagen. Nach einem anderen Verfahren werden geschmolzene Wachse in einer Matrix aufgenommen („microsponge“), die als Mikropartikel zusätzlich mit filmbildenden Polymeren umhüllt sein können. Die mikroskopisch kleinen Kapseln, auch Nanokapseln genannt, lassen

sich wie Pulver trocknen. Neben einkernigen Mikrokapseln sind auch mehrkernige Aggregate, auch Mikrosphären genannt, bekannt, die zwei oder mehr Kerne im kontinuierlichen Hüllmaterial verteilt enthalten. Ein- oder mehrkernige Mikrokapseln können zudem von einer zusätzlichen zweiten, dritten etc. Hülle umschlossen sein. Die Hülle kann aus natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Materialien bestehen. Natürlich Hüllmaterialien sind beispielsweise Gummi Arabicum, Agar-Agar, Agarose, Maltodextrine, Alginsäure bzw. ihre Salze, z.B. Natrium- oder Calciumalginat, Fette und Fettsäuren, Cetylalkohol, Collagen, Chitosan, Lecithine, Gelatine, Albumin, Schellack, Polysaccharide, wie Stärke oder Dextran, Polypeptide, Proteinghydrolysate, Sucrose und Wachse. Halbsynthetische Hüllmaterialien sind unter anderem chemisch modifizierte Cellulosen, insbesondere Celluloseester und -ether, z.B. Celluloseacetat, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Carboxymethylcellulose, sowie Stärkederivate, insbesondere Stärkeether und -ester. Synthetische Hüllmaterialien sind beispielsweise Polymere wie Polyacrylate, Polyamide, Polyvinylalkohol oder Polyvinylpyrrolidon.

Beispiele für Mikrokapseln des Stands der Technik sind folgende Handelsprodukte (in Klammern angegeben ist jeweils das Hüllmaterial) : *Hallcrest Microcapsules* (Gelatine, Gummi Arabicum), *Coletica Thalaspheeres* (maritimes Collagen), *Lipotec Millicapseln* (Alginsäure, Agar-Agar), *Induchem Unispheres* (Lactose, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose); *Unicerin C30* (Lactose, mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose), *Kobo Glycospheres* (modifizierte Stärke, Fettsäureester, Phospholipide), *Softspheres* (modifiziertes Agar-Agar) und *Kuhs Probiol Nanospheres* (Phospholipide) sowie *Primaspheres* und *Primasponges* (Chitosan, Alginate) und *Primasys* (Phospholipide).

Chitosanmikrokapseln und Verfahren zu ihrer Herstellung sind Gegenstand früherer Patentanmeldungen der Patentanmelderin [WO 01/01926, WO 01/01927, WO 01/01928, WO 01/01929].

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft Mikrokapseln mit mittleren Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5, vorzugsweise 0,001 bis 0,5 und insbesondere 0,005 bis 0,1 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Wirkstoffe enthaltenden Matrix, die dadurch erhältlich sind, dass man

- (a1) aus Gelbildnern, Chitosanen und den Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (a3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und den Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (b3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

5

oder

- (c1) wässrige Zubereitungen der Wirkstoffe mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,
- 10 (c2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt;
- (c3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen in Kontakt bringt und
- (c4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt.

Weiterhin beansprucht wird ein Verfahren zur Herstellung von Mikrokapselformen mit mittleren  
15 Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5, vorzugsweise 0,001 bis 0,5 und insbesondere  
0,005 bis 0,1 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Wirkstoffe enthaltenden  
Matrix, bei dem man

- (a1) aus Gelbildnern, Chitosanen und den Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- 20 (a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (a3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

25

- (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und den Wirkstoffen eine Matrix zubereitet,
- (b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (b3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

30

oder

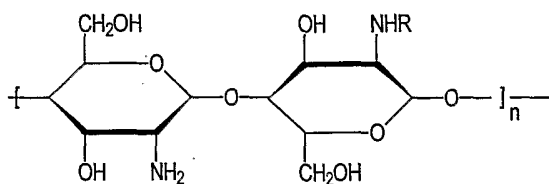
- (c1) wässrige Zubereitungen der Wirkstoffe mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,
- 35 (c2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt,
- (c3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen in Kontakt bringt und
- (c4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt.

### Gelbildner

Im Sinne der Erfindung werden als Gelbildner vorzugsweise solche Stoffe in Betracht gezogen, welche die Eigenschaft zeigen in wässriger Lösung bei Temperaturen oberhalb von 40 °C Gele zu bilden. Typische Beispiele hierfür sind Heteropolysaccharide und Proteine. Als thermogelierende Heteropolysaccharide kommen vorzugsweise Agarosen in Frage, welche in Form des aus Rotalgen zu gewinnenden Agar-Agar auch zusammen mit bis zu 30 Gew.-% nicht-gelbildenden Agaropektinen vorliegen können. Hauptbestandteil der Agarosen sind lineare Polysaccharide aus D-Galaktose und 3,6-Anhydro-L-galaktose, die alternierend  $\beta$ -1,3- und  $\beta$ -1,4-glykosidisch verknüpft sind. Die Heteropolysaccharide besitzen vorzugsweise ein Molekulargewicht im Bereich von 110.000 bis 160.000 und sind sowohl farb- als auch geschmacklos. Als Alternativen kommen Pektine, Xanthane (auch Xanthan Gum) sowie deren Mischungen in Frage. Es sind weiterhin solche Typen bevorzugt, die noch in 1-Gew.-%iger wässriger Lösung Gele bilden, die nicht unterhalb von 80 °C schmelzen und sich bereits oberhalb von 40 °C wieder verfestigen. Aus der Gruppe der thermogelierenden Proteine seien exemplarisch die verschiedenen Gelatine-Typen genannt.

### Chitosane

Chitosane stellen Biopolymere dar und werden zur Gruppe der Hydrokolloide gezählt. Chemisch betrachtet handelt es sich um partiell deacetylierte Chitine unterschiedlichen Molekulargewichtes, die den folgenden – idealisierten – Monomerbaustein enthalten:



Im Gegensatz zu den meisten Hydrokolloiden, die im Bereich biologischer pH-Werte negativ geladen sind, stellen Chitosane unter diesen Bedingungen kationische Biopolymere dar. Die positiv geladenen Chitosane können mit entgegengesetzt geladenen Oberflächen in Wechselwirkung treten und werden daher in kosmetischen Haar- und Körperpflegemitteln sowie pharmazeutischen Zubereitungen eingesetzt. Zur Herstellung der Chitosane geht man von Chitin, vorzugsweise den Schalenresten von Krustentieren aus, die als billige Rohstoffe in großen Mengen zur Verfügung stehen. Das Chitin wird dabei in einem Verfahren, das erst-

mals von Hackmann et al. beschrieben worden ist, üblicherweise zunächst durch Zusatz von Basen deproteiniert, durch Zugabe von Mineralsäuren demineralisiert und schließlich durch Zugabe von starken Basen deacetyliert, wobei die Molekulargewichte über ein breites Spektrum verteilt sein können. Vorzugsweise werden solche Typen eingesetzt, wie die ein durchschnittliches Molekulargewicht von 10.000 bis 500.000 bzw. 800.000 bis 1.200.000 Dalton aufweisen und/oder eine Viskosität nach Brookfield (1 Gew.-%ig in Glycolsäure) unterhalb von 5000 mPas, einen Deacetylierungsgrad im Bereich von 80 bis 88 % und einem Aschegehalt von weniger als 0,3 Gew.-% besitzen. Aus Gründen der besseren Wasserlöslichkeit werden die Chitosane in der Regel in Form ihrer Salze, vorzugsweise als Glycolate eingesetzt.

### Ölphase

Die Matrix kann vor der Bildung der Membran optional in einer Ölphase dispergiert werden.

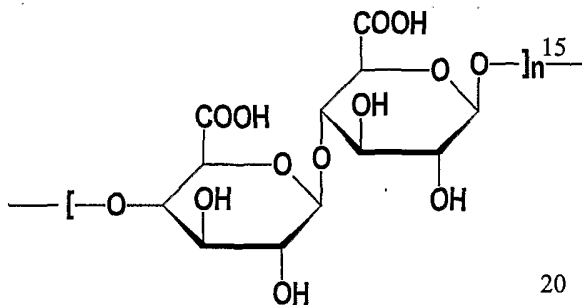
Als Öle kommen für diesen Zweck beispielsweise Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub>-Carbonsäuren mit linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylrucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylerucat, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylerucat, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Oleyloleat, Oleylbehenat, Oleylerucat, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenylloleat, Behenylbehenat, Behenylrucat, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyloleat, Erucylbehenat und Erucylrucat. Daneben eignen sich Ester von linearen C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen, insbesondere Dioctyl Malate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglycerid-mischungen auf Basis von C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuren, Ester von C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub>-Alkoholen (z.B. Finsolv® TN), lineare oder verzweigte, sym-

metrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen, Siliconöle und/oder aliphatische bzw. naphthenische Kohlenwasserstoffe, wie z.B. wie Squalan, Squalen oder Dialkylcyclohexane in Betracht.

5

### Anionpolymere

Die anionische Polymere haben die Aufgabe, mit den Chitosanen Membranen zu bilden. Für diesen Zweck eignen sich vorzugsweise Salze der Alginsäure. Bei der Alginsäure handelt es sich um ein Gemisch carboxylgruppenhaltiger Polysaccharide mit folgendem idealisierten Monomerbaustein:



Das durchschnittliche Molekulargewicht der Alginsäuren bzw. der Alginate liegt im Bereich von 150.000 bis 250.000. Dabei sind als Salze der Alginsäure sowohl deren vollständige als auch deren partiellen Neutralisationsprodukte zu verstehen, insbesondere die Alkalisalze und hierunter vorzugsweise das Natriumalginat („Algin“) sowie die Ammonium- und Erdalkalisalze. besonders bevorzugt sind Mischalginat, wie z.B. Natrium/Magnesium- oder Natrium/Calciumalginate. In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung kommen für diesen Zweck jedoch auch anionische Chitosanderivate, wie z.B. Carboxylierungs- und vor allem Succinylierungsprodukte in Frage. Alternativ kommen auch Poly(meth)acrylate mit durchschnittlichen Molekulargewichten im Bereich von 5.000 bis 50.000 Dalton sowie die verschiedenen Carboxymethylcellulosen in Frage. Anstelle der anionischen Polymeren können für die Ausbildung der Hüllmembran auch anionische Tenside oder niedermolekulare anorganische Salze, wie beispielsweise Pyrophosphate eingesetzt werden.

35

Emulgatoren

Als Emulgatoren kommen beispielsweise nichtionogene Tenside aus mindestens einer der folgenden Gruppen in Frage:

5

➤ Anlagerungsprodukte von 2 bis 30 Mol Ethylenoxid und/ oder 0 bis 5 Mol Propylenoxid an lineare Fettalkohole mit 8 bis 22 C-Atomen, an Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, an Alkylphenole mit 8 bis 15 C-Atomen in der Alkylgruppe sowie Alkylamine mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alkylrest;

10

➤ Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen im Alk(en)ylrest und deren ethoxylierte Analoga;

➤ Anlagerungsprodukte von 1 bis 15 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;

15

➤ Anlagerungsprodukte von 15 bis 60 Mol Ethylenoxid an Ricinusöl und/oder gehärtetes Ricinusöl;

➤ Partialester von Glycerin und/oder Sorbitan mit ungesättigten, linearen oder gesättigten, verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;

20

➤ Partialester von Polyglycerin (durchschnittlicher Eigenkondensationsgrad 2 bis 8), Polyethylenglycol (Molekulargewicht 400 bis 5000), Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Zuckeralkoholen (z.B. Sorbit), Alkylglucosiden (z.B. Methylglucosid, Butylglucosid, Laurylglucosid) sowie Polyglucosiden (z.B. Cellulose) mit gesättigten und/oder ungesättigten, linearen oder verzweigten Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen und/oder Hydroxycarbonsäuren mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie deren Addukte mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid;

25

➤ Mischester aus Pentaerythrit, Fettsäuren, Citronensäure und Fettalkohol und/oder Mischester von Fettsäuren mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen, Methylglucose und Polyolen, vorzugsweise Glycerin oder Polyglycerin.

➤ Mono-, Di- und Trialkylphosphate sowie Mono-, Di- und/oder Tri-PEG-alkylphosphate und deren Salze;

30

➤ Wollwachsalkohole;

➤ Polysiloxan-Polyalkyl-Polyether-Copolymere bzw. entsprechende Derivate;

➤ Block-Copolymere z.B. Polyethylenglycol-30 Dipolyhydroxystearate;

➤ Polymeremulgatoren, z.B. Pemulen-Typen (TR-1, TR-2) von Goodrich;

35

➤ Polyalkylenglycole sowie

➤ Glycerincarbonat.

➤ Ethylenoxidanlagerungsprodukte

Die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid und/oder von Propylenoxid an Fettalkohole, Fettsäuren, Alkylphenole oder an Ricinusöl stellen bekannte, im Handel erhältliche Produkte dar. Es handelt sich dabei um Homologengemische, deren mittlerer Alkoxylierungsgrad dem Verhältnis der Stoffmengen von Ethylenoxid und/ oder Propylenoxid und Substrat, mit denen die Anlagerungsreaktion durchgeführt wird, entspricht. C<sub>12/18</sub>-Fettsäuremono- und -diester von Anlagerungsprodukten von Ethylenoxid an Glycerin sind als Rückfettungsmittel für kosmetische Zubereitungen bekannt.

➤ Alkyl- und/oder Alkenyloligoglykoside

Alkyl- und/oder Alkenyloligoglycoside, ihre Herstellung und ihre Verwendung sind aus dem Stand der Technik bekannt. Ihre Herstellung erfolgt insbesondere durch Umsetzung von Glucose oder Oligosacchariden mit primären Alkoholen mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen. Bezüglich des Glycosidrestes gilt, daß sowohl Monoglycoside, bei denen ein cyclischer Zuckerrest glycosidisch an den Fettalkohol gebunden ist, als auch oligomere Glycoside mit einem Oligomerisationsgrad bis vorzugsweise etwa 8 geeignet sind. Der Oligomerisierungsgrad ist dabei ein statistischer Mittelwert, dem eine für solche technischen Produkte übliche Homologenverteilung zugrunde liegt.

➤ Partialglyceride

Typische Beispiele für geeignete Partialglyceride sind Hydroxystearinsäuremonoglycerid, Hydroxystearinsäurediglycerid, Isostearinsäuremonoglycerid, Isostearinsäurediglycerid, Ölsäuremonoglycerid, Ölsäurediglycerid, Ricinolsäuremonoglycerid, Ricinolsäurediglycerid, Linolsäuremonoglycerid, Linolsäurediglycerid, Linolensäuremonoglycerid, Linolensäurediglycerid, Erucasäuremonoglycerid, Erucasäurediglycerid, Weinsäuremonoglycerid, Weinsäurediglycerid, Citronensäuremonoglycerid, Citronendiglycerid, Äpfelsäuremonoglycerid, Äpfelsäurediglycerid sowie deren technische Gemische, die untergeordnet aus dem Herstellungsprozeß noch geringe Mengen an Triglycerid enthalten können. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die genannten Partialglyceride.

➤ Sorbitanester

Als Sorbitanester kommen Sorbitanmonoisostearat, Sorbitansesquiisostearat, Sorbitan-  
diisostearat, Sorbitantriisostearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitansesquioleat, Sorbitan-  
dioleat, Sorbitantrioleat, Sorbitanmonoerucat, Sorbitansesquierucat, Sorbitandierucat,  
Sorbitanrierucat, Sorbitanmonoricinoleat, Sorbitansesquiricinoleat, Sorbitandiricino-  
leat, Sorbitantriricinoleat, Sorbitanmonohydroxystearat, Sorbitansesquihydroxystearat,  
Sorbitandihydroxystearat, Sorbitantrihydroxystearat, Sorbitanmonotartrat, Sorbitanses-  
qui-tartrat, Sorbitanditartrat, Sorbitantritartrat, Sorbitanmonocitrat, Sorbitansesquicitrat,  
Sorbitandicitrat, Sorbitantricitrat, Sorbitanmonomaleat, Sorbitansesquimaleat, Sorbitan-  
dimaleat, Sorbitantrimaleat sowie deren technische Gemische. Ebenfalls geeignet sind  
Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 10 Mol Ethylenoxid an die ge-  
nannten Sorbitanester.

➤ Polyglycerinester

Typische Beispiele für geeignete Polyglycerinester sind Polyglyceryl-2 Dipolyhydro-  
xystearate (Dehymuls® PGPH), Polyglycerin-3-Diisostearate (Lameform® TGI), Po-  
lyglyceryl-4 Isostearate (Isolan® GI 34), Polyglyceryl-3 Oleate, Diisostearoyl Polyglyce-  
ryl-3 Diisostearate (Isolan® PDI), Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate (Tego Ca-  
re® 450), Polyglyceryl-3 Beeswax (Cera Bellina®), Polyglyceryl-4 Caprate (Polyglyce-  
rol Caprate T2010/90), Polyglyceryl-3 Cetyl Ether (Chimexane® NL), Polyglyceryl-3  
Distearate (Cremophor® GS 32) und Polyglyceryl Polyricinoleate (Admul® WOL  
1403) Polyglyceryl Dimerate Isostearate sowie deren Gemische. Beispiele für weitere  
geeignete Polyolester sind die gegebenenfalls mit 1 bis 30 Mol Ethylenoxid um-  
gesetzten Mono-, Di- und Triester von Trimethylolpropan oder Pentaerythrit mit Laurin-  
säure, Kokosfettsäure, Talgfettsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Behensäure  
und dergleichen.

➤ Anionische Emulgatoren

Typische anionische Emulgatoren sind aliphatische Fettsäuren mit 12 bis 22 Kohlen-  
stoffatomen, wie beispielsweise Palmitinsäure, Stearinsäure oder Behensäure, sowie Di-  
carbonsäuren mit 12 bis 22 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Azelainsäure oder  
Sebacinsäure.

➤ Amphotere und kationische Emulgatoren

Weiterhin können als Emulgatoren zwitterionische Tenside verwendet werden. Als  
5 zwitterionische Tenside werden solche oberflächenaktiven Verbindungen bezeichnet,  
die im Molekül mindestens eine quartäre Ammoniumgruppe und mindestens eine Car-  
boxylat- und eine Sulfonatgruppe tragen. Besonders geeignete zwitterionische Tenside  
sind die sogenannten Betaine wie die N-Alkyl-N,N-dimethylammoniumglycinate, bei-  
10 spielsweise das Kokosalkyldimethylammoniumglycinat, N-Acylaminopropyl-N,N-  
dimethylammoniumglycinate, beispielsweise das Kokosacylamino-propyldimethyl-  
ammoniumglycinat, und 2-Alkyl-3-carboxylmethyl-3-hydroxyethylimidazoline mit je-  
weils 8 bis 18 C-Atomen in der Alkyl- oder Acylgruppe sowie das Kokosacylamino-  
ethylhydroxyethylcarboxymethylglycinat. Besonders bevorzugt ist das unter der CTF-  
15 Bezeichnung *Cocamidopropyl Betaine* bekannte Fettsäureamid-Derivat. Ebenfalls ge-  
eignete Emulgatoren sind ampholytische Tenside. Unter ampholytischen Tensiden wer-  
den solche oberflächenaktiven Verbindungen verstanden, die außer einer C<sub>8/18</sub>-Alkyl- o-  
der Acylgruppe im Molekül mindestens eine freie Aminogruppe und mindestens eine -  
COOH- oder -SO<sub>3</sub>H-Gruppe enthalten und zur Ausbildung innerer Salze befähigt sind.  
Beispiele für geeignete ampholytische Tenside sind N-Alkylglycine, N-Al-  
20 kylpropionsäuren, N-Alkylaminobuttersäuren, N-Alkyliminodipropionsäuren, N-Hy-  
droxyethyl-N-alkylamidopropylglycine, N-Alkyltaurine, N-Alkylsarcosine, 2-Alkyl-  
aminopropionsäuren und Alkylaminoessigsäuren mit jeweils etwa 8 bis 18 C-Atomen in  
der Alkylgruppe. Besonders bevorzugte ampholytische Tenside sind das N-Kokosalkyl-  
aminopropionat, das Kokosacylaminoethylaminopropionat und das C<sub>12/18</sub>-Acylsarcosin.  
25 Schließlich kommen auch Kationtenside als Emulgatoren in Betracht, wobei solche vom  
Typ der Esterquats, vorzugsweise methylquaternierte Difettsäuretriethanolaminester-  
Salze, besonders bevorzugt sind.

30 Herstellverfahren Mikroapseln

Zur Herstellung der Mikroapseln stellt man üblicherweise eine 1 bis 10, vorzugsweise 2 bis 5  
Gew.-%ige wässrige Lösung des Gelbildners, vorzugsweise des Agar-Agars her und erhitzt  
diese unter Rückfluss. In der Siedehitze, vorzugsweise bei 80 bis 100°C, wird eine zweite  
35 wässrige Lösung zugegeben, welche das Chitosan in Mengen von 0,1 bis 2, vorzugsweise 0,25  
bis 0,5 Gew.-% und den Wirkstoffen in Mengen von 0,1 bis 25 und insbesondere 0,25 bis 10  
Gew.-% enthält; diese Mischung wird als Matrix bezeichnet. Die Beladung der Mikroapseln  
mit Wirkstoffen kann daher ebenfalls 0,1 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Kapselgewicht

betragen. Falls gewünscht, können zu diesem Zeitpunkt zur Viskositätseinstellung auch was-  
serunlösliche Bestandteile, beispielsweise anorganische Pigmente zugegeben werden, wobei  
man diese in der Regel in Form von wässrigen oder wässrig/alkoholischen Dispersionen zu-  
setzt. Zur Emulgierung bzw. Dispergierung der Wirkstoffe kann es ferner von Nutzen sein,  
5 der Matrix Emulgatoren und/oder Lösungsvermittler hinzuzugeben. Nach der Herstellung der  
Matrix aus Gelbildner, Chitosan und Wirkstoffmischung kann die Matrix optional in einer  
Ölphase unter starker Scherung sehr fein dispergiert werden, um bei der nachfolgenden Ver-  
kapselung möglichst kleine Teilchen herzustellen. Dabei hat es sich als besonders vorteilhaft  
erwiesen, die Matrix auf Temperaturen im Bereich von 40 bis 60 °C zu erwärmen, während  
10 man die Ölphase auf 10 bis 20 °C kühlt. Im letzten, nun wieder obligatorischen Schritt erfolgt  
dann die eigentliche Verkapselung, d.h. die Ausbildung der Hüllmembran durch Inkon-  
taktbringen des Chitosans in der Matrix mit den anionischen Polymeren. Hierzu empfiehlt es  
sich, die gegebenenfalls in der Ölphase dispergierte Matrix bei einer Temperatur im Bereich  
von 40 bis 100, vorzugsweise 50 bis 60 °C mit einer wässrigen, etwa 1 bis 50 und vorzugs-  
15 weise 10 bis 15 Gew.-%ige wässrigen Lösung des Anionpolymers zu behandeln und dabei -  
falls erforderlich - gleichzeitig oder nachträglich die Ölphase zu entfernen. Die dabei resultie-  
renden wässrigen Zubereitungen weisen in der Regel einen Mikrokapselgehalt im Bereich von  
1 bis 10 Gew.-% auf. In manchen Fällen kann es dabei von Vorteil sein, wenn die Lösung der  
Polymeren weitere Inhaltsstoffe, beispielsweise Emulgatoren oder Konservierungsmittel ent-  
20 hält. Nach Filtration werden Mikrokapseln erhalten, welche im Mittel einen Durchmesser im  
Bereich von vorzugsweise etwa 1 mm aufweisen. Es empfiehlt sich, die Kapseln zu sieben,  
um eine möglichst gleichmäßige Größenverteilung sicherzustellen. Die so erhaltenen Mikro-  
kapseln können im herstellungsbedingten Rahmen eine beliebige Form aufweisen, sie sind  
jedoch bevorzugt näherungsweise kugelförmig. Alternativ kann man die Anionpolymere auch  
25 zur Herstellung der Matrix einsetzen und die Verkapselung mit den Chitosanen durchführen.

In einem alternativen Verfahren wird zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikrokapseln  
wird zunächst eine O/W-Emulsion zubereitet, welche neben dem Ölkörper, Wasser und den  
Wirkstoffen eine wirksame Menge Emulgator enthält. Zur Herstellung der Matrix wird diese  
30 Zubereitung unter starkem Rühren mit einer entsprechenden Menge einer wässrigen Anion-  
polymerlösung versetzt. Die Membranbildung erfolgt durch Zugabe der Chitosanlösung. Der  
gesamte Vorgang findet vorzugsweise im schwach sauren Bereich bei pH = 3 bis 4 statt. Falls  
erforderlich erfolgt die pH-Einstellung durch Zugabe von Mineralsäure. Nach der Membran-  
bildung wird der pH-Wert auf 5 bis 6 angehoben, beispielsweise durch Zugabe von Trietha-  
35 nolamin oder einer anderen Base. Hierbei kommt es zu einem Anstieg der Viskosität, die  
durch Zugabe von weiteren Verdickungsmitteln, wie z.B. Polysacchariden, insbesondere  
Xanthan-Gum, Guar-Guar, Agar-Agar, Alginaten und Tylosen, Carboxymethylcellulose und  
Hydroxyethylcellulose, höhermolekularen Polyethylenglycolmono- und -diesten von Fett-

säuren, Polyacrylaten, Polyacrylamiden und dergleichen noch unterstützt werden kann. Abschließend werden die Mikrokapseln von der wässrigen Phase beispielsweise durch Dekantieren, Filtrieren oder Zentrifugieren abgetrennt.

5

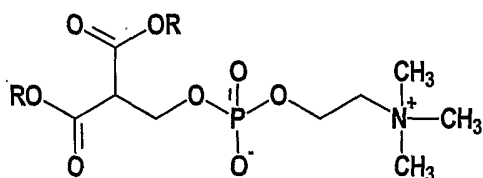
### Pro-Liposomen

Anstelle der beschriebenen Mikrokapseln kommen als Träger für die Wirkstoffgemische auch Pro-Liposomen in Frage. Zur Begriffsklärung sei darauf hingewiesen, dass die Pro-Liposomen kein Wasser enthalten und dieses erst dann unter Bildung von echten Liposomen aufnehmen, wenn sie in eine wässrige Umgebung eingebracht werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft daher pro-liposomale Wirkstoffgemische, die die Komponenten (a) und (b) aufweisen, und welche man erhält, indem man die Gemische in kosmetisch akzeptablen Lösemitteln mit Lecithinen und/oder Phospholipiden behandelt.

15

Unter der Bezeichnung Lecithine versteht der Fachmann diejenigen Glycero-Phospholipide, die sich aus Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und Cholin durch Veresterung bilden. Lecithine werden in der Fachwelt daher auch häufig als Phosphatidylcholine (PC) bezeichnet.

20



25

In der obigen Formel ist ein Lecithin schematisch angegeben, wobei R typischerweise für lineare aliphatische Kohlenwasserstoffreste mit 15 bis 17 Kohlenstoffatomen und bis zu 4 cis-Doppelbindungen steht. Als Beispiele für natürliche Lecithine, die zur Verkapselung in Frage kommen, seien die Kephaline genannt, die auch als Phosphatidsäuren bezeichnet werden und Derivate der 1,2-Diacyl-sn-glycerin-3-phosphorsäuren darstellen. Dem gegenüber versteht man unter Phospholipiden gewöhnlich Mono- und vorzugsweise Diester der Phosphorsäure mit Glycerin (Glycerinphosphate), die allgemein zu den Fetten gerechnet werden. Daneben kommen auch zur liposomalen Verkapselung Sphingosine bzw. Sphingolipide in Frage.

35

Herstellverfahren Pro-Liposomen

Pro-Liposomen können im Sinne der Erfindung erhalten werden, indem man die Wirkstoffe in kosmetisch bzw. pharmazeutisch akzeptablen Lösemitteln mit Lecithinen und/oder Phospholipiden behandelt. Hierzu werden die Wirkstoffe üblicherweise entweder in einem Lösungsmittel vorgelegt und mit den Lecithinen bzw. Phospholipiden bei Temperaturen im Bereich von 30 bis 70 °C in Kontakt gebracht oder aber die wasserfreien Gemische werden in eine Lösung der Lecithine bzw. Phospholipide eingerührt. Die Wirkstoffe und die Lecithine und/oder Phospholipide können dabei im Gewichtsverhältnis 1 : 20 bis 5 : 1, vorzugsweise 1 : 2 bis 4 : 1 eingesetzt werden. Als Lösemittel eignen sich vorzugsweise niedere Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatome, wie z.B. Ethanol oder Polyole, welche in der Regel 2 bis 15 Kohlenstoffatome und mindestens zwei Hydroxylgruppen besitzen; hier ist Propylenglycol bevorzugt.

## Beispiele

---

### Herstellbeispiele

5

**Beispiel 1.** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer homogenen Dispersionen von 10 g Glycerin und 2 g Talk in ad 100 g Wasser und dann mit einer Zubereitung von 25 g Chitosan (Hydagen® DCMF, 1 Gew.-%ig in Glycolsäure, Cognis, Düsseldorf/FRG), 4 g Azelainsäure, 4 g Glyzyrrhetinsäure-Zinksalz, Phenonip® (Konservierungsmittelmischung enthaltend Phenoxyethanol und Parabene) und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in ad 100 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 0,5 Gew.-%ige Natriumalginatlösung getropft. Nach dem Sieben wurde eine wässrige Zubereitung erhalten, die 8 Gew.-% Mikrokapseln mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm enthielt.

**Beispiel 2.** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer homogenen Dispersionen von 10 g Glycerin und 2 g Talk in ad 100 g Wasser und dann mit einer Zubereitung von 25 g Chitosan (Hydagen® DCMF, 1 Gew.-%ig in Glycolsäure, Cognis, Düsseldorf/FRG), 4 g Azelainsäure-Kaliumsalz, 4 g Glyzyrrhetinsäure-Zinksalz, 0,5 g Phenonip® (Konservierungsmittelmischung enthaltend Phenoxyethanol und Parabene) und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in ad 100 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 50 °C temperiert und unter starken Rühren im 2,5fachen Volumen Paraffinöl, das zuvor auf 15 °C gekühlt worden war, dispergiert. Die Dispersion wurde anschließend mit einer wässrigen Lösung enthaltend 1 Gew.-% Natriumlaurylsulfat und 0,5 Gew.-% Natriumalginat und dann mehrfach mit einer 0,5 Gew.-%igen wässrigen Phenoniplösung gewaschen, wobei die Ölphase entfernt wurde. Nach dem Sieben wurde eine wässrige Zubereitung erhalten, die 8 Gew.-% Mikrokapseln mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm enthielt.

**Beispiel 3.** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer homogenen Dispersionen von 10 g Glycerin und 2 g Talk in ad 100 g Wasser und dann mit einer Zubereitung von 25 g Chitosan (Hydagen® DCMF, 1 Gew.-%ig in Glycolsäure, Cognis, Düsseldorf/FRG), 4 g Azelainsäure-Zinksalz, 4 g Glyzyrrhetinsäure-Zinksalz, 0,5 g Phenonip® (Konservierungsmittelmischung enthaltend Phenoxyethanol und Parabene) und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI)

in ad 100 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 15 Gew.-%ige Lösung von Natrium Laureth Sulfate getropft. Nach dem Sieben wurde eine wässrige Zubereitung erhalten, die 9 Gew.-% Mikrokapseln mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm enthielt.

5

**Beispiel 4.** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer homogenen Dispersionen von 10 g Glycerin und 2 g Talk in ad 100 g Wasser und dann mit einer Zubereitung von 25 g Chitosan (Hydagen® DCMF, 1 Gew.-%ig in Glycolsäure, Cognis, Düsseldorf/FRG), 4 g Azelainsäure, 4 g Glycyrrhiza glabra-Extrakt (Plantactiv® GLA 18, 98 Gew.-%ig, Cognis), 0,5 g Phenonip® (Konservierungsmittelmischung enthaltend Phenoxyethanol und Parabene) und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in ad 100 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 15 Gew.-%ige Lösung von Natriumpyrophosphat getropft. Nach dem Sieben wurde eine wässrige Zubereitung erhalten, die 8 Gew.-% Mikrokapseln mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm enthielt.

**Beispiel 5.** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer homogenen Dispersionen von 10 g Glycerin und 2 g Talk in ad 100 g Wasser und dann mit einer Zubereitung von 25 g Chitosan (Hydagen® DCMF, 1 Gew.-%ig in Glycolsäure, Cognis, Düsseldorf/FRG), 4 g Azelainsäure-Zinksalz, 4 g Glycyrrhiza glabra-Extrakt (Plantactiv® GLA 18, 98 Gew.-%ig, Cognis), 0,5 g Phenonip® (Konservierungsmittelmischung enthaltend Phenoxyethanol und Parabene) und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in ad 100 g Wasser versetzt. Die so erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 50 °C temperiert und unter starken Rühren im 2,5fachen Volumen Paraffinöl, das zuvor auf 15 °C gekühlt worden war, dispergiert. Die Dispersion wurde anschließend mit einer 15 Gew.-%igen Natriumpyrophosphatlösung und dann mehrfach mit einer 0,5 Gew.-%igen wässrigen Phenoniplösung gewaschen, wobei die Ölphase entfernt wurde. Nach dem Sieben wurde eine wässrige Zubereitung erhalten, die 10 Gew.-% Mikrokapseln mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm enthielt.

**Beispiel 6.** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Gelatine in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer homogenen Dispersionen von 10 g Glycerin und 2 g Talk in ad 100 g Wasser und dann mit einer Zubereitung von 25 g Chitosan (Hydagen® DCMF, 1 Gew.-%ig in Glycolsäure, Henkel KGaA, Düsseldorf/FRG), 4 g Azelainsäure-Zinksalz, 4 g Glycyrrhiza glabra-Extrakt (Plantactiv® GLA 18, 98 Gew.-%ig,

Cognis), 0,5 g Phenonip® in ad 100 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 0,5 Gew.-%ige Lösung von Hydagen® SCD (succinyliertes Chitosan, Cognis) getropft. Nach dem Sieben wurde eine wässrige Zubereitung erhalten, die 8 Gew.-% Mikrokapseln mit einem mittleren Durchmesser von 1 mm enthält.

5

**Beispiel 7.** In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Rückflusskühler wurden in der Siedehitze 3 g Agar-Agar in 200 ml Wasser gelöst. Anschließend wurde die Mischung innerhalb von etwa 30 min unter starkem Rühren zunächst mit einer homogenen Dispersionen von 10 g Glycerin und 2 g Talk in ad 100 g Wasser und dann mit einer Zubereitung von 25 g Chitosan (Hydagen® DCMF, 1 Gew.-%ig in Glycolsäure, Cognis, Düsseldorf/FRG), 3 g Azelainsäure, 3 g Glycyrrhiza glabra-Extrakt (Plantactiv® GLA 18, 98 Gew.-%ig, Cognis), 2 g Camellia sinensis-Extrakt (Herbalia® Green Tea, Cognis), 0,5 g Phenonip® (Konservierungsmittelmischung enthaltend Phenoxyethanol und Parabene) und 0,5 g Polysorbat-20 (Tween® 20, ICI) in ad 100 g Wasser versetzt. Die erhaltene Matrix wurde filtriert, auf 60 °C erwärmt und in eine 0,5 Gew.-%ige Natriumalginatlösung getropft. Zum Erhalt von Mikrokapseln gleichen Durchmessers wurden die Zubereitungen anschließend gesiebt.

10

15

20

25

**Beispiel 8.** In einer Rührapparatur wurden 0,5 g Konservierungsmittel (Phenonip®) in 50 g einer 2 Gew.-%igen wässrigen Zubereitung von Carboxymethylcellulose gelöst und die Mischung auf pH = 3,5 eingestellt. Anschließend wurde unter starkem Rühren eine Mischung bestehend aus 5 g Azelainsäure, 5 g Glyzyrrhetinsäure-Zinksalz und Sorbitanmonostearat+20EO (Eumulgin® SMS 20, Cognis Deutschland GmbH) hinzugegeben. Danach wurde unter weiterem Rühren eine solche Menge einer 1 Gew.-%igen Lösung von Chitosan in Glycolsäure (Hydagen® CMF Cognis Deutschland GmbH) hinzugegeben, dass sich eine Chitosankonzentration von 0,075 Gew.-% - bezogen auf die Zubereitung – einstellte. Anschließend wurde der pH-Wert durch Zugabe von Triethanolamin auf 5,5 angehoben und die entstandenen Mikrokapseln dekantiert.

30

35

**Beispiel 9.** In einer Rührapparatur wurden 0,5 g Konservierungsmittel (Phenonip®) in 50 g einer 2 Gew.-%igen wässrigen Zubereitung von Polyacrylsäure (Pemulen® TR-2) gelöst, wobei sich ein pH-Wert von 3 einstellte. Anschließend wurde unter starkem Rühren eine Mischung bestehend aus 5 g Azelainsäure, 5 g Glycyrrhiza glabra-Extrakt (Plantactiv® GLA 18, 98 Gew.-%ig, Cognis), und Sorbitanmonolaurat+15EO (Eumulgin® SML 15, Cognis Deutschland GmbH) hinzugegeben. Danach wurde unter weiterem Rühren eine solche Menge einer 1 Gew.-%igen Lösung von Chitosan in Glycolsäure (Hydagen® CMF Cognis Deutschland GmbH) hinzugegeben, dass sich eine Chitosankonzentration von 0,01 Gew.-% - bezogen auf die Zubereitung – einstellte. Anschließend wurde der pH-Wert durch Zugabe von Triethanolamin auf 5,5 angehoben und die entstandenen Mikrokapseln dekantiert.

**Beispiel 10.** In einer Rührapparatur wurden 5 g Azelainsäure und 5 g Glyzyrrhetinsäure-Zinksalz vorgelegt und mit 100 g einer 20 Gew.-%igen Lösung von Sojalecithin in Propylenglycol versetzt. Die Mischung wurde auf 65 °C erwärmt und solange gerührt, bis eine homogene, klare Lösung resultierte.

5

**Beispiel 11.** In einer Rührapparatur wurden 5 g Azelainsäure und 5 g eines gefriergetrockneten Extraktes von Glycyrrhiza glabra vorgelegt und mit 100 g einer 20 Gew.-%igen Lösung von Sojalecithin in Propylenglycol versetzt. Die Mischung wurde auf 65 °C erwärmt und solange gerührt, bis eine homogene, klare Lösung resultierte.

10

### Antibakterielle Wirksamkeit

Im folgenden wurden folgende Wirkstoffe bzw. deren Gemische getestet :

- 5 A1 Azelainsäure
- A1 Azelainsäure-Kaliumsalz
- A2 Azelainsäure-Zinksalz
- B1 Glyzyrrhetinsäure-Zinksalz
- B2 Extrakt der *Glycyrrhiza glabra*; Plantactiv® GLA 18 (Cognis)

10

Die antibakterielle Wirksamkeit der Wirkstoffe und Wirkstoffmischungen wurde mit Hilfe der Diffusionsmethode auf Agar-Platten bzw. der Agar-Verdünnungsmethode untersucht. Dabei wird zunächst ein rundes Filterpapier definierten Durchmessers mit der Testlösung getränkt und dieses dann auf die Oberfläche einer Agarplatte aufgebracht, welche zuvor mit den Test-

15 mikroorganismen inokuliert worden war. Anschließend wird nach definierten Zeiten die Größe der Inhibierungszonen bestimmt. Diese Technik erlaubt es insbesondere die MIC (Minimum Inhibitory Concentration) als die niedrigste Testsubstanzkonzentration zu bestimmen, mit der noch eine vollständige Inhibierung der Mikroorganismen erzielt werden kann.

20

*Agar-Diffusionsmethode.* Das Inokulum wurde unter Verwendung einer frischen Kultur in einer stationären Wachstumsphase (nach ca. 18-24 h) in einer BHI-Lösung (Brain-Heart-Infusion) hergestellt. Die Bakteriensuspension wurde auf 0,5 MacFarland-Einheiten eingestellt, entsprechend  $1,5 \cdot 10^8$  Kolonienbildende Einheiten (cfu)/ml; anschließend wurde die Suspension mit einer Kochsalzlösung 1/100 verdünnt, um einen Wert von  $1,5 \cdot 10^6$  cfu/ml einzustellen. Anschließend wurde Mueller-Hinton Agar (*Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*) und Wilkins-Chalgrens Agar mit 5 Gew.-% Schafsblut (*Propionobacterium acnes*) 15 min bei 121 °C sterilisiert und dann in Petrischalen gegeben. Die Petrischalen wurden mit 2 bis 4 ml der Bakteriensuspensionen versetzt und bei Raumtemperatur getrocknet. Die Filterpapiere wurden mit 20 µl der Testsubstanzen getränkt und auf die Oberfläche der

25 Agarplatten aufgebracht. Die inokulierten Petrischalen wurden 18 bis 24 bei 37 °C inkubiert (die Petrischalen mit *Propionibacterium acnes* unter anaeroben Bedingungen) und die antimikrobielle Wirksamkeit anschließend durch Bestimmung der Wachstumsinhibierungszone ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Angegeben sind jeweils der Durchmesser der Inhibierungsflächen in mm.

30

35

5 *Agar-Verdünnungsmethode (MIC-Bestimmung)*. Wie oben beschrieben wurden verschiedene Agars vorbereitet, mit unterschiedlichen Konzentrationen an Testsubstanzen versetzt, homogenisiert und dann getrocknet. Anschließend erfolgte die Inokulation der Petrischalen mit jeweils 2 µl der Bakteriensuspensionen. Nach dem erneuten Trocknen wurden die Petrischalen bei 37 °C 18 bis 24 h inkubiert. In Tabelle 2 sind die MIC in mg/ml angegeben, d.h. die geringsten Konzentrationen, mit denen noch eine vollständige Inhibierung des Bakterienwachstums erreicht werden kann. Es handelt sich jeweils um den Mittelwert von Doppelbestimmungen.

10

**Tabelle 1**  
Inhibierungszonen [mm]

Wirkstoffverhältnis	Staphylococcus aureus	Staphylococcus epidermidis	Propionibacterium acnes
A1 (Blindprobe)	4	5	7
B1 (Blindprobe)	5	5	4
A1 : B1 = 75 : 25	12	13	10
A1 : B1 = 50 : 50	14	16	12
A1 : B1 = 25 : 75	11	15	10
A2 : B1 = 50 : 50	12	15	10
A3 : B1 = 50 : 50	11	15	11
A1 : B1 = 50 : 50	13	16	13

15

**Tabelle 2:**  
MIC [mg/ml]

Wirkstoffe	Staphylococcus epidermidis	Staphylococcus aureus	Propionibacterium acnes
A1 (Blindprobe)	1,25	>10	1,25
B1 (Blindprobe)	1,25	>10	1,25
A1 : B1 = 75 : 25	1,25	1,25	0,625
A1 : B1 = 50 : 50	0,625	1,25	0,625
A1 : B1 = 25 : 75	1,25	1,25	0,625
A2 : B1 = 50 : 50	1,25	1,25	0,625
A3 : B1 = 50 : 50	1,25	1,25	0,625
A1 : B1 = 50 : 50	0,625	1,25	0,625

20

Die Ergebnisse zeigen, dass die Wirkstoffgemische gegenüber den einzelnen Komponenten über synergistisch verbesserte antimikrobielle Eigenschaften speziell gegenüber solchen Keimen verfügen, die in die Entstehung von Akne involviert sind.

## Patentansprüche

---

1. Verwendung einer Wirkstoffmischung, enthaltend
- 5
- (a) Azelainsäure sowie deren Derivate und
- (b) Glyzyrrhetinsäure sowie deren Derivate
- zur Herstellung eines Medikamentes zur Bekämpfung von Akne.
- 10
2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Komponente (a) Derivate der Azelainsäure einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium-, Glucammonium- und Zinksalzen der Azelainsäure, den Estern der Azelainsäure mit linearen oder verzweigten aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie den Voll- oder Partialestern der Azelainsäure mit Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und mindestens 2 Hydroxylgruppen.
- 15
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 und/oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Komponente (a) Azelainsäure oder deren Zinksalz einsetzt.
- 20
4. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Komponente (b) Derivate der Glyzyrrhetinsäure einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird von Alkali-, Erdalkali-, Ammonium-, Alkylammonium-, Alkanolammonium-, Glucammonium- und Zinksalzen der Glyzyrrhetinsäure, den Estern der Glyzyrrhetinsäure mit linearen oder verzweigten aliphatischen Alkoholen mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen sowie den Voll- oder Partialestern der Glyzyrrhetinsäure mit Polyolen mit 2 bis 15 Kohlenstoffatomen und mindestens 2 Hydroxylgruppen.
- 25
5. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Komponente (b) einen Extrakt der *Glycyrrhiza glabra* einsetzt.
- 30
6. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Komponente (b) das Kalium-, Ammonium- und/oder Zinksalz der Glyzyrrhetinsäure oder deren Ester mit Fettalkoholen mit 16 bis 18 Kohlenstoffatomen einsetzt.
- 35

7. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Komponenten (a) und (b) im Gewichtsverhältnis 90 : 10 bis 10 : 90 einsetzt.
- 5 8. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als weitere Komponente (c) Pflanzenextrakte und/oder Vitamin B6 einsetzt.
9. Verwendung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Komponente (c) Extrakte von Pflanzen einsetzt, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die gebildet wird  
10 von *Aesculus hippocastanum* (Rosskastanie), *Argania spinosa*, *Baptista tinctoria* (wilder Indigo), *Cantella asiatica*, *Camelilla sinensis* (Grüner Tee), *Chamonella recutita* (Kamille), *Ginkgo biloba* (Ginkgo), *Oleo europea* (Olive), *Litschi chinensis* (Litchi), *Melissa officinalis* (Zitronenmelisse), *Panax ginseng* (Ginseng), *Passiflora incarnata* (Passionsblume), *Prunus dulcis* (Süßmandel), *Pterocarpus marsupium*, *Ruscus aculeatus*,  
15 *Trifolium pratense* (Red Clover), *Uva ursi* (Bärtraube), *Vaccinium myrtillus* (Blau-  
beere), *Vigna acontifolia*, und *Vitis vinifera* (wilder Wein) sowie deren Gemischen.
10. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass man Mischungen einsetzt, die - bezogen auf die Wirkstoffe -  
20 (a) 10 bis 90, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% Azelainsäure und/oder deren Derivate,  
(b) 10 bis 90, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% Glyzyrrhetinsäure und/oder deren Derivate, und  
(c) 0 bis 20, vorzugsweise 5 bis 10 Gew.-% Pflanzenextrakte und/oder Vitamin B6  
25 mit der Maßgabe enthalten, dass sich die Mengen zu 100 Gew.-% ergänzen.
11. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Wirkstoffmischungen in Form von Mikrokapseln einsetzt.  
30
12. Verwendung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Wirkstoffmischungen in Form von Pro-Liposomen einsetzt.
13. Mikrokapseln mit mittleren Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Wirkstoffe enthaltenden Matrix, dadurch erhältlich,  
35 dass man

- (a1) aus Gelbildnern, Chitosanen und den Wirkstoffen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 eine Matrix zubereitet,  
(a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,  
(a3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und den Wirkstoffen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 eine Matrix zubereitet,  
(b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,  
(b3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (c1) wässrige Zubereitungen von Wirkstoffen gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,  
(c2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt,  
(c3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen in Kontakt bringt und  
(c4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt.

14. Verfahren zur Herstellung von Mikrokapseln mit mittleren Durchmessern im Bereich von 0,0001 bis 5 mm, bestehend aus einer Hüllmembran und einer die Wirkstoffe enthaltenden Matrix, bei dem man

- (a1) aus Gelbildnern, Chitosanen und den Wirkstoffen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 eine Matrix zubereitet,  
(a2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,  
(a3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

oder

- (b1) aus Gelbildnern, anionischen Polymeren und den Wirkstoffen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 eine Matrix zubereitet,

- (b2) gegebenenfalls die Matrix in einer Ölphase dispergiert,
- (b3) die gegebenenfalls dispergierte Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen behandelt und gegebenenfalls dabei die Ölphase entfernt.

5 oder

(c1) wässrige Wirkstoffzubereitungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 11 mit Ölkörpern in Gegenwart von Emulgatoren zu O/W-Emulsionen verarbeitet,

10 (c2) die so erhaltenen Emulsionen mit wässrigen Lösungen anionischer Polymere behandelt,

(c3) die so erhaltene Matrix mit wässrigen Chitosanlösungen in Kontakt bringt und

(c4) die so erhaltenen Verkapselungsprodukte von der wässrigen Phase abtrennt.

15 15. Pro-liposomale Wirkstoffgemische, dadurch erhältlich, dass man die Wirkstoffkomponenten gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 in kosmetisch akzeptablen Lösemitteln mit Lecithinen und/oder Phospholipiden behandelt.

20 16. Verfahren zur Herstellung von pro-liposomalen Wirkstoffgemischen, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Wirkstoffkomponenten gemäß den Ansprüchen 1 bis 10 in kosmetisch akzeptablen Lösemitteln mit Lecithinen und/oder Phospholipiden behandelt.