



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 36 694 T2 2008.06.05**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 162 950 B1**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 9/127 (2006.01)**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 36 694.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR00/00631**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 910 955.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/054749**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.03.2000**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **21.09.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.12.2001**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **10.10.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **05.06.2008**

(30) Unionspriorität:  
**9903201 16.03.1999 FR**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:  
**Capsulis, Pessac, FR**

(72) Erfinder:  
**Degert, Corinne, F-33160 Saint Medard-en-Jalles,  
FR; Poulin, Philippe Res. Charles, 33400 Talence,  
FR; Ugazio, Stephane, Bebington, Wirral  
CH633BU, GB; Laversanne, Rene, F-33600  
Pessac, FR; Roux, Didier, F-33700 Merignac, FR**

(74) Vertreter:  
**CBDL Patentanwälte, 47051 Duisburg**

(54) Bezeichnung: **MITTEL IN FORM EINER KOMPLEXDISPERSION, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE 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 Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue Medien in Form von komplexen Dispersionen, deren Verfahren zur Herstellung und deren Verwendung.

**[0002]** Es wurden verschiedene Ansätze verwendet, um Wirkstoffe allmählich zu entfernen, indem auf strukturierte Medien zurückgegriffen wurde. Emulsionen sind die einfachsten strukturierten Medien mit zum Beispiel öligen Kompartimenten, die in einem kontinuierlichen Medium dispergiert sind (sogenannte direkte Emulsion oder O/W, das Gegenteil, Wasser-in-Öl, umgekehrte Emulsion oder W/O genannt). Dennoch erlauben diese Systeme, auch wenn sie oft verwendet werden, keine Trennung zweier Medien mit derselben Beschaffenheit, wie etwa eine hydrophile gelöste Substanz, die in einem wäßrigen kontinuierlichen Medium dispergiert werden soll, indem ihre Solubilisation in diesem kontinuierlichen Medium verhindert wird.

**[0003]** Dieser Nachteil wurde durch die Verwendung von Mehrfachemulsionen, bestehend aus einer ersten Emulsion, zum Beispiel umgekehrte  $W_1/O$ , Wassertröpfchen in einem öligen Medium, welche selbst in einem wäßrigen Medium  $W_2$  emulgiert sind, umgangen. Somit wird eine Emulsion  $W_1/O/W_2$  erhalten, wobei eine gelöste Substanz des internen wäßrigen Mediums  $W_1$  theoretisch vom kontinuierlichen Medium  $W_2$  getrennt ist und sich somit nicht auflöst. Offensichtlich ist auch der umgekehrte Fall  $W_1/O/W_2$  möglich. Zum Überblick der Mehrfachemulsionen und deren Herstellung kann auf eines der folgenden Dokumente Bezug genommen werden: S. Matsumoto et al., „Formation and Application of Multiple Emulsions“, J. Dispersion Science and Technology, 10, 455–482 (1989) oder C. Prybilsky et al., „W/O/W Multiple emulsions: Manufacturing and Formulation considerations“, Cosmetics and Toiletries, 106, 143–150 (1994). Viele Patente betreffend die Herstellung und insbesondere die Stabilisierung von Mehrfachemulsionen und deren Anwendungen in der Kosmetik. Im Falle von W/O/W-Emulsionen können angeführt werden: GB 1541463 (LION Dentifrice Co.), WO 9517155 (Beiersdorf), WO 9422414 (Henkel), FR 9302795 (Roussel-Uclaf), EP 0731685 (IFAC), EP 0692957 (Goldschmidt), US 5478561 (Lancaster) und EP 92915365 (Emory Univ.). Diese Dokumente stellen lediglich Beispiele von vielen Patenten auf dem Gebiet dar, das sich hauptsächlich auf die Kosmetik und Pharmazie beschränkt.

**[0004]** Alle diese Dokumente zeigen klassische Verfahren zur Herstellung von Emulsionen dar, indem anfänglich von einer wäßrigen emulgierten Phase mit Hilfe von unterschiedlichen Tensiden in einem öligen Medium ausgegangen wird. Diese erste Emulsion wird dann selbst in einem kontinuierlichen wäßrigen Medium emulgiert. Die Methoden zur Herstellung der ersten Emulsion sind klassische Methoden, die in drei Hauptmethoden unterteilt werden können: die mechanische Dispersion, die Phasenumkehrung und die spontane Emulgierung. Dokument EP 92915365 (Emory Univ.) beschreibt diese unterschiedlichen Methoden genau und liefert mehrere allgemeine Bezüge. Im Grunde verwenden alle diese Methoden zur Emulgierung Wasser  $W_1$  (interne Phase) in Öl eines Tensids mit niedrigem HLB, typischerweise unter 8 und im Allgemeinen von nicht ionischer Beschaffenheit. Dahingegen verwendet die Emulsion des Systems  $W_1/O$  in  $W_2$  ein Tensid mit hohem HLB, der nicht ionisch oder ionisch sein kann. Es wurden viele Zusätze und deren patentierte Verwendung, um zu versuchen, diese komplexen Systeme zu stabilisieren, beschrieben. Die Hauptschwierigkeit rührt von der schwachen Stabilität der Emulsion  $W_1/O$  und der Neigung des für die zweite Emulsion verwendeten Tensids, die erste zu destabilisieren. Unter den am meisten verwendeten Zusätzen können die Zucker (vgl. GB 1541463) und die Polymere aufgeführt werden, die zum Beispiel dazu bestimmt sind, die wäßrige Phase zu gelieren (vgl. FR 9302795). Des Weiteren sind in der Literatur viele Beispiele zur Verwendung von Polymer-tensiden zu finden, welche die Mehrfachemulsionen sichtbar stabilisieren (vgl. zum Beispiel GB 1541463, welche Pluronic® verwendet, US 5478561, welche Polyglycerolester verwendet; oder WO 9422414, welche Polyakylenderivate verwendet).

**[0005]** In der Literatur sind viele Dokumente zu finden, welche Medien beschreiben, wobei ein Wirkstoff in Vesikeln, sogenannten lamellaren Vesikeln, umfassend mindestens eine Tensiddoppelschicht, eingekapselt ist. Diese Vesikel werden oft als unilamellare, paucilamellare oder multilamellare Vesikel bezeichnet, je nachdem, ob sie eine, eine begrenzte Anzahl oder eine große Anzahl Doppelschichten umfassen. Liposome und Niosome® machen Beispiele von lamellaren Vesikeln auf Tensidbasis aus.

**[0006]** Unter den multilamellaren Vesikeln werden jene unterschieden, die nachfolgend als Vesikel mit Zwiebelstruktur bezeichnet werden, die Vesikel in im Wesentlichen Kugelform sind, bestehend aus einer regelmäßigen Abfolge von konzentrischen Doppelschichten und dies vom Zentrum zur Peripherie der Vesikel hin.

**[0007]** Derartige Vesikel unterscheiden sich deutlich von klassischen multilamellaren Vesikeln durch die Regelmäßigkeit der Stapelung der Tensiddoppelschichten, aus denen sie gebildet sind. Die Regelmäßigkeit die-

ser Stapelung rührt vom thermodynamischen Charakter der Vesikel und ihrer Flüssigkeitskristall-Symmetrie her.

**[0008]** Diese Strukturen können durch die mikroskopische Untersuchung der Zusammensetzungen hervorgerufen werden. Die Beobachtung erfolgt durch das Verwenden eines optischen Mikroskops mit polarisiertem Licht, wobei eine lamellare, doppelbrechende Phase sichtbar ist. Diese offenbart sich mittels einer charakteristischen Textur, welche mit der Anwesenheit von Defekten (Korngrenzen) zwischen den anders ausgerichteten Phasenbereichen verbunden ist. Im Falle der konzentrierten Vesikelphase ist die Textur durch ihren einheitlichen und feinen Charakter gekennzeichnet, der mit der Größe der Vesikel verbunden ist. In der dispergierten Vesikelphase sind diese in Form von mehr oder weniger (in Abhängigkeit der Größe) aufgelösten Punkten, leicht doppelbrechend, sichtbar. Die Doppelbrechung läßt sich nur dann beobachten, wenn die Dispersion nicht zu verdünnt ist oder wenn die Vesikel ausreichend umfangreich sind (typischerweise mit einem Durchmesser über 5 µm). Dies geschieht also, wenn die Dispersion relativ verdünnt ist, um zu einem vorhergehenden Konzentrationsvorgang überzugehen, damit die charakteristische Doppelbrechung der Anwesenheit dieser Vesikel deutlich hervorgehoben wird.

**[0009]** Derartige Vesikel können durch die Umwandlung einer lamellaren flüssigkristallinen Phase erhalten werden, welche mindestens ein Tensidmittel unter Einwirkung einer Scherung einverleibt. Beispiele zur Herstellung und Verwendung derartiger multilamellarer Vesikel sind insbesondere in den internationalen Anmeldungen WO 93/19735, WO 95/18601, WO 95/19707, WO 97/00623, WO 98/02144 gegeben.

**[0010]** Multilamellare Tensidvesikel, insbesondere Vesikel mit Zwiebelstruktur, sind Systeme, welche Wirkstoffe einverleiben können, indem sie ein internes Medium, das sich vom externen Medium unterscheidet, schaffen, in welchem die Wirkstoffe gehalten werden. Das Festhalten des Wirkstoffs im Inneren des Vesikels weist zwei Ursprünge auf:

- Thermodynamisch: Der Affinitätsunterschied des Wirkstoffs zwischen dem externen Medium und dem internen Medium bringt seine Teilung zwischen den beiden Medien mit sich. Deswegen wird im Beispiel einer wäßrigen Vesikeldispersion ein amphiphiler Wirkstoff vorzugsweise in den Vesikeln genau bestimmt, während ein sehr hydrophiler Wirkstoff eher im externen Medium bestimmt wird und daher lediglich sehr wenig eingekapselt ist.
- Kinetisch: Jede Membran auf Basis von Tensiden bildet eine Diffusionsabgrenzung, welche den Durchgang verlangsamt und daher das Auslaufen nach außen hinsichtlich des Wirkstoffs. Dieser Mechanismus ist um so wirksamer, als der Wirkstoff ein dickes Molekül ist, dessen Diffusionskoeffizient gering ist.

**[0011]** Es kann daher festgestellt werden, daß ein kleines sehr hydrophiles Molekül nicht oder kaum in den Vesikeln eingekapselt ist, da es durch seine Affinität das externe Medium bevorzugt (immer noch mit der Hypothese einer Dispersion von Vesikeln in einem wäßrigen Medium) und daß die Abgrenzungen, die von den Tensiddoppelschichten gebildet wurden, lediglich gering wirksam sind, dieses zurückzuhalten. Unter kleinem oder dickem Molekül versteht sich ein Molekül, dessen Molmasse jeweils unter oder über 500 bzw. 1000 g/mol liegt. Derselbe Gedankengang gilt für die Einkapselung eines sehr lipophilen Moleküls, wenn die Vesikel in einem öligen Medium dispergiert werden.

**[0012]** Auf dieselbe Weise und noch markanter werden dieselben Mechanismen während der Einkapselung von Molekülen in die klassischen Liposome eingesetzt, welche Vesikel sind, die aus einer kleinen Anzahl an Doppelschichten gebildet sind, die einen (oder mehrere) wäßrige Kerne umgeben. In diesem Fall weist einerseits das Medium des wäßrigen Kerns eine große Ähnlichkeit mit dem externen Medium auf, also ist der Affinitätsunterschied des eingekapselten Wirkstoffs sehr gering, und andererseits impliziert die geringe Anzahl an Membranen eine viel weniger wirksame globale Diffusionsabgrenzung.

**[0013]** Daher besteht eine technische Notwendigkeit, die Einkapselungssysteme, welche auf Tensidmembranen basieren, zu verbessern, um ihnen insbesondere eine bessere Dichtigkeit zu verleihen. Tatsächlich ist wenig Einstellungsraum möglich auf dem thermodynamischen Parameter, wenn es keine bestimmte Wahl von Tensiden ist. Allerdings kann, wenn ein Produkt im Wasser löslich ist, die Abwandlung des Tensids praktisch keine Verbesserung seines Teilungskoeffizienten zwischen dem Wasser der externen Phase und dem Innern des Vesikels bringen. Außerdem ist das externe Medium oftmals ein komplexes Medium, das selbst Tenside enthält (im Falle von Emulsionen oder Shampoos) oder andere Bestandteile (Polymere, Elektrolyten,...), die in der Lage sind, die Affinität für den Wirkstoff für dieses Medium zu verstärken und somit noch seinen Teilungskoeffizient mit der Außenseite zu benachteiligen.

**[0014]** Das einzige wirksame Mittel a priori besteht also im Einsetzen der Auslaufkinetik. Dazu kann die Dicht-

heit der Abgrenzungen abgewandelt werden, zum Beispiel, indem das Tensid ausgewechselt wird, oder diese Dichtheit durch die Einverleibung von einem Polymer in die Membrane oder die wäßrigen Schichten verstärkt werden. Diese Methode trifft auf praktische (die Tenside, die zum Bilden der Membrane verwendbar sind, weisen alle ziemlich ähnliche Diffusionseigenschaften auf), jedoch auch theoretische Schwierigkeiten: Die Einführung eines Polymers in eine Schicht von einigen Nanometern ergibt in den meisten Fällen lediglich eine relativ wenig wirksame Diffusionsabgrenzung, wobei die Polymerschicht sozusagen monomolekular ist.

**[0015]** Eine andere Methode besteht im Einwickeln des Vesikels in eine „Schale“ aus Polymer mittels einer klassischen Einkapselungsmethode durch Polymere, wie zum Beispiel die Koazervation. Auch wenn sie verführerisch ist, weist diese Methode manche Schwierigkeiten auf, einerseits bei der Umsetzung und andererseits bei den Charakteristiken der erhaltenen Objekte. Die Vesikel, die aus Tensidmembranen hergestellt sind, weisen im Allgemeinen Größen in der Nähe eines Mikrometers auf, wohingegen die Kapseln, die durch Koazervation erhalten wurden, Durchmesser zwischen mehreren zehn und mehreren hundert Mikrometern aufweisen. Ferner wird die Koazervation gewöhnlich unter Verwendung einer Emulsion eingesetzt, wobei das oder die Polymere während ihrer „Unlöslichmachung“ in die Grenzfläche zwischen dem Öl und dem Wasser um jedes Emulsionströpfchen adsorbieren. Es ist nicht sicher, ob die Adsorption des Polymers bei der Grenzfläche zwischen dem Wasser und der externen Tensidschicht der Vesikel möglich oder wenigstens wirksam ist. Die Koazervationstechniken sind daher nicht perfekt an die Umhüllung von Vesikeln auf Basis von Tensiden angepaßt. Außerdem sind die Objekte, die mittels dieser Technik erhalten werden, Mikrokapseln, die aufgebrochen werden müssen, um den Wirkstoff freizusetzen, im Gegensatz zu den Vesikeln, die ihren Wirkstoff langsam durch Diffusion freisetzen. Das Einwickeln der Vesikel mit einer Polymerschale ändert also die Beschaffenheit der Vesikel grundlegend und insbesondere ihre Bestimmung und ihre Verwendung. Dasselbe gilt für andere Polymereinwickelungstechniken, wie etwa die Atomisierung.

**[0016]** Ebenfalls wurden in der US-Patentschrift 5 256 422 Medien beschrieben, die aus einer Emulsion des Typs Öl-in-Wasser bestehen, wobei die Wassertröpfchen paucilamellare Fettvesikel in Dispersion enthalten.

**[0017]** Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben nun entdeckt, daß es möglich ist, dispergierte Medien umzusetzen, die keine der Nachteile des Stands der Technik, wie vorhergehend beschrieben, aufweisen, indem multilamellare Vesikel auf Basis von Tensiden als internes Medium verwendet werden und diese in einer hydrophoben Phase dispergiert werden, die dann in einer wäßrigen Phase emulgiert wird.

**[0018]** Die Erfinder konnten anschließend dasselbe Konzept auf wäßrige Medien ausweiten, die durch Emulsion in einem hydrophoben Medium eines wäßrigen Mediums, das eine Vesikeldispersion auf Basis von Tensiden enthält, erhalten wurden.

**[0019]** Es ist wohlbekannt, daß die Tenside, die aus Amphiphilen zusammengesetzt sind, die Eigenschaft aufweisen, sich in Form von Membranen, die entweder Objekte, die in sich eingeschlossen sind, bilden können, wobei dies Vesikel sind, selbst zu verbinden, oder sich in stärkerer Konzentration in Form von lyotroper Struktur mit einer Flüssigkristallorganisation zu organisieren.

**[0020]** Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben danach erkannt, daß dieselben Vorteile erhalten werden können, indem die ursprüngliche Phase der Vesikel mit einer beliebigen Phase ersetzt werden kann, die Tensidmembrane in einem organisierten Zustand enthält.

**[0021]** Derartige Phasen, die Membrane in einem organisierten Zustand enthalten, können insbesondere jede beliebige Phase des Typs lyotrope Phase sein, die in der Lage ist, in einem Medium dispergiert zu werden.

**[0022]** Unter lyotroper Phase versteht sich jede beliebige organisierte Phase, die eine Flüssigkristallsymmetrie aufweist, die aus mindestens einem Tensid und einem entweder polaren, zum Beispiel wäßrigen, oder apolaren, zum Beispiel öligen, Medium hergestellt ist. Die lyotropen Phasen sind nicht nur lamellar (auch smektisch A genannt), sondern können auch andere Strukturen von unterschiedlichen Symmetrien aufweisen: hexagonal, kubisch usw.

**[0023]** Die lyotropen Phasen sind kondensierte Phasen der Tensidmembrane, im Allgemeinen an Tensiden konzentriert, wobei im thermodynamischen Gleichgewicht die Membrane voneinander durch ein Medium mit unterschiedlicher Polarität getrennt sind. Wenn das Medium polarer ist als die Tensidmembran (zum Beispiel Wasser), ergibt sich eine direkte Phase, im umgekehrten Fall (zum Beispiel Öl) ergibt sich eine Umkehrphase. (Eine Beschreibung und Schemas dieser Phasen finden sich in C. L. Khetrapol, A. C. Kunwar, A. S. Tracy, P. Diels, in Nuclear magnetic resonance studies in lyotropic liquid-crystals, 1975.)

**[0024]** Die lamellaren Phasen sind einfach zu visualisierende Beispiele, wobei die Membrane, die insgesamt eben sind, einfach aufeinandergestapelt und durch Schichten polaren oder Ölmediums getrennt sind. In den hexagonalen Phasen bilden die Tenside Röhren, die im Raum nach einer hexagonalen Ausrichtung angeordnet sind. Alle diese Phasen sind anisotrop und weisen eine Flüssigkristallordnung auf. Es gibt ebenfalls kubische Phasen. Des Weiteren weisen diese Phasen Ausrichtungsdefekte auf und sind im Allgemeinen aus einer Mehrzahl von „Körnern“ zusammengesetzt, die durch Defektlinien (Korngrenzen) getrennt sind, die zugleich Brüchigkeitszonen sind, welche ermöglichen, daß sie dispergiert werden (in der Erscheinungsform eines Pulvers für einen Kristall).

**[0025]** Nach einem ersten Aspekt der Erfindung wird nun ein neues komplexes Medium vorgeschlagen, bestehend aus einem ersten Medium in Form von Tröpfchen, die eine Dispersion einer lyotropen Phase, gebildet aus Tensiddoppelschichten, enthält, wobei die Tröpfchen in Emulsion in einer zweiten sogenannten kontinuierlichen Phase sind, die mit dem ersten Medium nicht mischbar ist.

**[0026]** Dieses neue Medium und seine Methode zur Herstellung unterscheiden sich deutlich insofern von den Mehrfachemulsionen des Stands der Technik, als daß im Grunde nach der vorliegenden Erfindung nicht von einer Emulsion ausgegangen wird, sondern von einer Dispersion von Objekten, die bereits vorgebildet sind, was insbesondere das Zurückgreifen auf eine starke Scherung umgeht, die im Falle einer Mehrfachemulsion zur Umsetzung der ersten Emulsion nötig ist.

**[0027]** Ein derartiges Medium unterscheidet sich grundlegend darin von einer Mehrfachemulsion, daß im Falle dieses Mediums die interne Phase vor dem Dispersionsschritt gebildet und strukturiert wird, wohingegen im Fall einer Mehrfachemulsion von einer wäßrigen Phase ausgegangen wird, welche auf klassische Weise im öligen Medium in Emulsion gegeben wird. Dieser Unterschied weist insofern nicht unerhebliche Konsequenzen auf, als daß diese vorhergehende Herstellung der internen Phase eine viel bessere Stabilität verleiht, welche mit der Stabilität, die dieser vorbestehenden Phase eigen ist, verbunden ist.

**[0028]** Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß im Fall der Vesikel die Größe der dispergierten Objekte vor dem Dispersionsschritt festgelegt wird.

**[0029]** Ein weiterer Vorteil im Falle der Medien der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß mindestens im Falle der lyotropen Medien und der multilamellaren Vesikel mit Zwiebelstruktur die dispergierten Objekte Objekte sind, welche eine interne Struktur aufweisen, die sich aus einem thermodynamischen Gleichgewicht ergibt.

**[0030]** Ein weiterer Vorteil der Objekte, die in den Medien der vorliegenden Erfindung dispergiert sind, besteht darin, daß sie nicht a priori in der Lage sind, Koaleszenz- und Ostwald-Reifungsphänomene unterzogen zu werden, welche Hauptursachen für die Destabilisierung von Mehrfachemulsionen sind.

**[0031]** Ein weiterer Vorteil der Medien der Erfindung besteht darin, daß sie die organoleptischen Charakteristiken (Beschaffenheit, Konsistenz..) der Mehrfachemulsionen aufweisen und infolgedessen besonders interessante Systeme für die Kosmetik- und Dermatologieindustrie aufweisen, wo sie als Träger von Wirkstoffen sowie Hydrophilen und Lipophilen und auch als Basen von Kosmetik- oder Dermatologieprodukten mit topischer Wirkung verwendet werden können.

**[0032]** Außerdem verleiht die Anwesenheit der Phase, welche Doppelschichten enthält, in komplexen Medien der Erfindung dem Medium der Erfindung komplementäre Vorteile. Tatsächlich ist es möglich, den Schutz zu verstärken und/oder die Aussalzung eines Wirkstoffs zu kontrollieren, insbesondere eines chemischen oder biologischen Wirkstoffs, indem dieser Wirkstoff in die Phase, welche die Doppelschichten enthält, einverleibt wird.

**[0033]** Eine weitere besonders interessante Verwendung besteht in der Verwendung der Medien der Erfindung als wahre Mikroreaktoren, wobei die temporäre Isolierung gewisser Reagenzien erlaubt und/oder ihr pH-Wert kontrolliert wird.

**[0034]** Eine weitere Verwendung der komplexen Medien der Erfindung besteht darin, daß es möglich ist, diese als Antigenvektoren zu verwenden, die zu einer verstärkten Immunantwort führen.

**[0035]** Tatsächlich basiert die moderne Impfung, insbesondere jene, die Antigene unter Einheiten verwendet, wie etwa die rekombinanten Proteine, die Glykoproteine, die Peptide oder die Polysaccharide, auf der Induk-

tion einer Immunantwort durch die Verabreichung des Antigens auf verschiedenen Wegen. Allerdings ist diese Antwort im Allgemeinen unzureichend, um einen Impfschutz zu erbringen, wenn das Antigen direkt verabreicht wird. Die Induktion eines wirksamen Schutzes erfordert die Verwendung von Adjuvantien oder Vektoren, welche die Antwort des Immunsystems gegenüber dem verabreichten Antigen ausreichend verstärken können. Es sind zahlreiche Systeme entwickelt worden, um diesem Bedürfnis zu entsprechen. Ein paar Beispiele sind zum Beispiel bei Allison A. C., Arch. Immunol Ther Exp., 1997, 45 S. 141–7, O'Hagan D. T., J. Pharma. Pharmacol., 1998, 50 S. 1–10 oder Bennett B. et al., J. Immunol. Methods, 1992, 153 S. 31–40 zu finden. Mehrere der aufgeführten Beispiele in diesen Artikeln lassen die Wirksamkeit der Verwendung der Emulsion des Antigens in Öl erscheinen, um als Adjuvans für dieses Antigen zu dienen.

**[0036]** Das europäische Patent EP 0480 981 beschreibt ebenfalls Mehrfachemulsionen der Art W/O/W, die als Impfstoffe verwendbar sind.

**[0037]** Die Erfinder haben nun beobachtet, daß die Medien der Erfindung bemerkenswerte Antigenvektoren ausmachen. Genauer hat sich ergeben, daß ein Antigen in eine Phase einverleibt werden kann, welche Tensiddoppelschichten in einem organisierten Zustand enthält, vorzugsweise in multilamellare Vesikel, vorzugsweise in multilamellare Vesikel mit Zwiebelstruktur, und daß es danach möglich ist, diese Phase, welche Doppelschichten in einem organisierten Zustand enthält, durch Dispersion in Öl, dann Emulgieren dieses Öls in einem angemessenen Puffer, eine besonders immunogene Zubereitung zu erhalten, die eine viel stärkere Immunantwort als das einzelne Antigen oder das Antigen, das einfach in die Phase, welche Doppelschichten auf Basis von Tensiden enthält, einverleibt ist, induziert.

**[0038]** Schließlich besteht eine weitere Anwendung aus der Verwendung dieser Medien zur Herstellung von Polymermikrokugeln, die einen Wirkstoff einverleiben.

**[0039]** Somit deckt die Erfindung nach einem zweiten Aspekt verschiedene Anwendungen der komplexen Medien der Erfindung ab, die mit den oben aufgelisteten Vorteilen verbunden sind.

**[0040]** Weitere Vorteile, welche die Anwendungen der Medien der vorliegenden Erfindung belegen, werden im Hinblick auf die nachfolgende Beschreibung und die Beispiele deutlicher.

**[0041]** Nach einer ihrer wesentlichen Charakteristiken, betrifft die Erfindung ein komplexes Medium, bestehend aus einem ersten Medium in Form von Tröpfchen, die eine Dispersion einer lyotropen Phase, gebildet aus Tensiddoppelschichten, enthält, wobei die Tröpfchen in Emulsion in einer zweiten sogenannten kontinuierlichen Phase sind, die mit dem ersten Medium nicht mischbar ist.

**[0042]** Die Größe der Tröpfchen des ersten Mediums liegt vorteilhafterweise zwischen 1 und 100 µm, vorzugsweise zwischen 1 und 50 µm.

**[0043]** Die Emulsion enthält vorteilhafterweise 1 bis 90 Masse-% in dem kontinuierlichen Medium dispergiertes Medium, vorzugsweise 1 bis 60 %.

**[0044]** Die Doppelschichten weisen in organisierter Form vorteilhafterweise 1 bis 90 Masse-%, vorzugsweise 25 bis 75 % bezüglich der Tröpfchen auf.

**[0045]** Das erste Medium kann ein wäßriges Medium sein und die kontinuierliche Phase ist somit ein hydrophobes Medium.

**[0046]** Jedoch ist nach einer bevorzugten Variante der Erfindung das erste Medium ein hydrophobes Medium und die kontinuierliche Phase ist ein wäßriges Medium.

**[0047]** Als hydrophobes Medium wird beispielsweise ein Mineralöl oder Pflanzenöl, ein Silikonöl oder ein organisches Lösemittel, das mit Wasser nicht mischbar ist, verwendet.

**[0048]** Unter Phase, die organisierte Doppelschichten enthält, versteht sich sowohl lyotrope Systeme wie auch lamellare Vesikel.

**[0049]** Alle lyotropen Phasen können, sobald sie in einem Medium dispergierbar sind, verwendet werden, um komplexe Dispersionen nach der Erfindung zu bilden.

- [0050]** Die bevorzugten Medien der Erfindung enthalten multilamellare Vesikel in Dispersion in einem Medium, das selbst in Emulsion in einer kontinuierlichen Phase ist, die mit diesem ersten Medium nicht mischbar ist.
- [0051]** Die bevorzugten Medien nach der Erfindung enthalten eine Dispersion von multilamellaren Vesikeln mit Zwiebelstruktur, wie vorhergehend definiert wurde.
- [0052]** Die Größe der multilamellaren Vesikel liegt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 20 µm, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 µm.
- [0053]** Die Verhältnisse der Vesikel in den Tröpfchen, vorteilhafterweise in den Öltröpfchen, liegen vorzugsweise zwischen 1 und 90 Masse-%, typischerweise zwischen 25 und 75 %.
- [0054]** Zur Vereinfachung wird die nachfolgende genauere Beschreibung von Vesikeln mit Zwiebelstruktur, die in einem hydrophoben Medium dispergiert sind, welches selbst in einem wäßrigen Medium emulgiert ist, gegeben.
- [0055]** Dennoch lassen sich die Informationen, die im vorliegenden Dokument enthalten sind, vom Fachmann leicht verallgemeinern, indem er sie auf Umkehrsysteme ausweitet, in denen die Vesikel in einem wäßrigen Medium dispergiert werden, dann diese Dispersion in einem hydrophoben Medium emulgiert wird. Der Fachmann trifft auch auf keinerlei Schwierigkeiten beim Verallgemeinern der Lehre in diesem Dokument im Falle von organisierten Doppelschichtphasen, weder bei direkten noch umgekehrten Dispersionen.
- [0056]** Somit läßt sich die Lehre in diesem Dokument also leicht auf die Umkehrsysteme ausweiten, wobei die hydrophoben Objekte in einem wäßrigen Medium dispergiert werden und diese Dispersion in einer Emulsion des Typs Wasser-in-Öl verwendet wird. Dem Fachmann ist bewußt, daß es tatsächlich lyotrope Phasen gibt, bei denen die Tensidmembrane durch Ölschichten getrennt sind.
- [0057]** Derartige Phasen können im wäßrigen Medium dispergiert werden, damit sich eine wäßrige Dispersion aus kleinen „Körnern“ von lyotropen Phasen ergeben. Dieses wäßrige Medium kann anschließend verwendet werden, um eine Emulsion des Typs Wasser-in-Öl herzustellen. Es wird somit die Entsprechung einer Mehrfachemulsion O/W/O erhalten. Beispiele von Mehrfachemulsionen des Typs O/W/O (als Emulsionen des Typs O/W/O bezeichnet, entsprechend der Abkürzung auf Englisch Oil/Water/Oil) sind in den Patentanmeldungen EP 0 836 847, EP 0 782 646 oder EP 0 559 013 sowie der französischen Anmeldung FR 96.10140, welche fluoridhaltige Öle verwendet, gegeben.
- [0058]** Der Fachmann ist in der Lage, Vesikel herzustellen, insbesondere Vesikel mit multilamellarer Zwiebelstruktur, indem er Formulierungen verwendet, welche sie in einem hydrophoben Medium dispergierbar machen. Derartige Vesikel sind insbesondere in der internationalen Anmeldung WO 95/18601 auf Seite 4, Zeile 32 sowie in den Beispielen 11 und 12 derselben Anmeldung beschrieben.
- [0059]** Anschließend ist es möglich, das Öl, in dem zuvor die Vesikel dispergiert wurden, um eine Emulsion in einem wäßrigen kontinuierlichen Medium herzustellen, zu verwenden.
- [0060]** Der Fachmann wird keine Schwierigkeiten haben, das Tensid auszuwählen, das zur Erzeugung der externen O/W-Emulsion verwendet wird, um so die Destabilisierung der multilamellaren Anordnung der Vesikel zu verhindern und diese aufzulösen, indem insbesondere darauf geachtet wird, daß die starke Konzentration an Tensiden in den Vesikeln, wenn diese nicht sorgfältig gewählt wird, in der Lage ist, die externe Emulsion in kurzen Zeitbereichen zu destabilisieren. Andererseits ist die Auswahl des Öls nicht unbedeutend, da die Dispergierbarkeit der Vesikel stark variiert, je nachdem, ob Pflanzenöl, Mineralöl oder Silikonöl gewählt wurde. Im Allgemeinen wird die Auswahl des Öls von dem Typ der vorgesehenen Anwendung bestimmt. Also sollte das Tensidsystem an den Typ des Öls, das verwendet wird, angepaßt werden.
- [0061]** Für den Fachmann wird es leicht verständlich sein, daß es durch die korrekte Wahl des Systems von verwendeten Tensiden zur Erzeugung der Vesikel, das verwendete Tensid zum Bilden der externen Emulsion und das Öl der Zwischenphase, möglich ist, eine ausgezeichnete Stabilität zu verleihen sowie eine gute Kapazität, einen wasserlöslichen Wirkstoff zurückzubehalten, ohne das interne Medium (Vesikel) zum externen wäßrigen kontinuierlichen Medium hin zu diffundieren.
- [0062]** Nach einer vorteilhaften Variante werden also Polymertenside verwendet, um das Vesikel zu bilden und/oder das Öl, welches die Dispersion von Vesikeln im Wasser enthält, zu emulgieren. Die Tenside des Typs

Polymer werden vorzugsweise aus einer Familie gewählt, in der Verbindungen mit anderem HLB auffindbar sind, so daß eine Verbindung mit „niedrigem“ HLB zur Herstellung der Vesikel verwendet werden kann, die somit in einem Öl dispergierbar sind, und eine Verbindung, die aus derselben Familie stammt, jedoch mit „hohem“ HLB zur Herstellung der externen O/W-Emulsion. Für den Fachmann ist es offensichtlich, daß es schwierig ist, den Begriff „niedriger“ und „hoher“ HLB auf sehr präzise Weise zu chiffrieren. Dennoch ist bekannt, daß sich die Tenside mit niedrigem HLB leichter in Öl dispergieren lassen. Unter niedrigem HLB läßt sich HLB kleiner als 8 verstehen, jedoch gibt es keine offene Grenze. Insbesondere die Phospholipide weisen keinen sehr deutlichen HLB-Wert auf und sind in öligem Medium und in wäßrigem Medium dispergierbar. Dennoch kann ohne Weiteres in Betracht gezogen werden, ein Polymertensid mit niedrigem HLB von einer gegebenen Familie für die Herstellung von Vesikeln und ein Tensid mit hohem HLB von einer anderen Familie zur wäßrigen Emulgierung der öligen Dispersion von Vesikeln zu haben. Mehrere Hauptfamilien entsprechen dieser Erwartung:

- Die Poloxamere, Ethylenoxid- und Propylenoxid-Di- oder Triblock-Polymere, wobei das Verhältnis zwischen den Längen jedes Blocks HLB fixiert (Propylenpolyoxid (auch Polypropylenglykol genannt) spielt dabei die Rolle des lipophilen Teils, wohingegen der Teil auf Basis des Ethylenoxids hydrophil ist). Diese Verbindungen werden insbesondere in der Familie von PLURONIC® und LUTROL® von BASF dargestellt.
- Die Copolymere von Polyalkylenglykol und Alkylglykol. Die Länge des PEG-Teils und die mögliche Methoxylierung der terminalen Hydroxylgruppen zum Abwandeln des HLB der Verbindung in einem großen Bereich. Somit weist ein Methoxy-PEG-17-Dodecylglykol-Copolymer einen HLB von 21 auf und ist daher an die Emulgierung der öligen Dispersion von Vesikeln in Wasser angepaßt, wohingegen ein PEG-45- und Dodecylglykol-Copolymer einen HLB von 4,4 aufweist und daher an die Formulierung von in Öl dispergierbaren Vesikeln angepaßt ist. Diese Verbindungen werden zum Beispiel von AKZO NOBEL in der Reihe EL-FACOS® vertrieben.
- Die Polyglyceride, Ester von Fettsäuren und Glycerinpolymere. Durch das Einstellen der Länge der Fettsäurekette, der Anzahl an substituierenden Ketten und des Grades an Polymerisierung des Glycerols kann der HLB in einem großen Bereich variiert werden.
- Die Ether von Fettalkoholen und Glycerinpolymeren, wobei die Esterfunktion der Polyglyceride durch eine Etherfunktion ersetzt wurde, die gegenüber der Hydrolyse widerstandsfähiger ist.
- Die Ether von Fettsäuren und Polyethylenglykol, die auch Polyoxyl-n-Stearat genannt werden, im Falle eines Esters von Stearinsäure, wobei n die mittlere Länge der Polyethylenglykolkette ist. Die Polyethylenglykolkette kann an einem einzigen oder an zwei Enden verestert werden.
- Die Ether von Fettalkoholen und von Polyethylenglykol, die auch Poloxyl-n-Alkylether genannt werden, wobei n die mittlere Anzahl an Ethylenoxideinheiten in der Kette darstellt.
- Die Mischungen aus Glycerinestern und Polyethylenglykolestern. Durch das Einstellen der Länge der Fettsäurekette, der Anzahl an Ketten und deren Substitution kann der HLB variiert werden. Diese Produkte werden zum Beispiel von GATTEFOSSE (Lyon, Frankreich) unter den Namen GELUCIRE® oder LABRAFIL® vertrieben.
- Hydriertes polyoxyethyleniertes Rizinusöl (ethoxyliertes Glycerinester), resultierend aus der Reaktion von mit Ethylenoxid hydriertem Rizinusöl. Der HLB wird durch die Ethylenoxidzahl reguliert.
- Polyoxyethyleniertes Rizinusöl (ethoxyliertes Glycerinricinoleat)
- Polymethylcyclasiloxan zum Beispiel, Produkte der Familien aus Cyclomethicon und Dimethiconcopolyol, wie etwa die Produkte der Gesellschaft DOW CORNING (DC3552C und DC5200).

**[0063]** Diese Familien sind beispielhaft gegeben und stellen keine vollständige Liste dar. Der Begriff Polymer wird hier im weitesten Sinne von Molekülen mit großer Molmasse gebraucht, wobei gewisse der Verbindungen als Oligomere betrachtet werden können, andere keine Polymere im engen Sinn von Molekülen sind, die aus einer Wiederholung von identischen Motiven gebildet sind. Es ist schwierig, ein Minimum an Molmasse zu definieren, um von Polymer zu sprechen. Als Grenze kann eine Molmasse über 1000 Da angesetzt werden, wobei dies ein Wert ist, ab dem die Diffusion beginnt, ziemlich schwach zu werden.

**[0064]** Mindestens eines der Tenside ist vorteilhafterweise des Typs Polymer, jedoch ist es keineswegs unumgänglich, die Polymertenside zugleich in den Vesikeln und der externen Emulsion zu verwenden. Natürlich verstärkt die Verwendung von Polymertensiden in den beiden Kompartimenten die Stabilität und hauptsächlich die Dichtheit des Ganzen, jedoch können im Fall, daß der gelöste Stoff, der in den Vesikeln eingekapselt werden soll, nicht zu gering ist, die Vesikel, die aus nicht polymeren Tensiden gebildet sind, ausreichen, damit eine stabile Emulsion aus Tröpfchen von Öl-in-Wasser, in denen die den Wirkstoff einkapselnden Vesikel dispergiert sind, erhalten wird. In diesem Fall können die Vesikel aus jedem beliebigen Tensid erhalten werden, dessen HLB ausreichend niedrig ist, um ihre Dispersion im Öl zu erlauben. Dies ist der Fall bei Phospholipiden oder Zuckerestern mit niedrigem HLB.

**[0065]** Wie vorhergehend aufgeführt, können die Medien der Erfindung einen oder mehrere Wirkstoffe in ei-

nem oder dem anderen der Medien enthalten, welche die komplexen Medien der Erfindung ausmachen. Sie können insbesondere einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, die in der Phase, welche die Doppelschichten enthält, eingeschlossen sind, und dies zusammen mit den Vorteilen, die nachfolgend in der Darstellung vorgelegt werden und mit unterschiedlichen Anwendungen verbunden sind, welche nachfolgend dargestellt werden.

**[0066]** Die Herstellung der Medien der Erfindung umfaßt, auf allgemeine Weise, drei Schritte:  
 – die Herstellung einer Phase, enthaltend Tensiddoppelschichten in einem organisierten Zustand,  
 – die Dispersion dieser Phase in einem ersten Medium,  
 – die Emulgierung der Dispersion, die derart erhalten wird, in einem zweiten Medium, das mit dem ersten Medium nicht mischbar ist, mittels eines Tensids, vorzugsweise eines Tensids des Typs Polymer.

**[0067]** Einer oder mehrere Wirkstoffe können ebenso in die Phase, enthaltend die Doppelschichten, wie auch in das erste oder das zweite Medium einverleibt werden.

**[0068]** Dabei kann es sich insbesondere um chemische oder biologische Wirkstoffe handeln.

**[0069]** Im bestimmten Fall der bevorzugten Medien der Erfindung, die aus Dispersionen von multilamellaren Vesikeln bestehen, vorzugsweise multilamellaren Vesikeln mit Zwiebelstruktur in einem hydrophoben Medium, das in einem wäßrigen kontinuierlichen Medium emulgiert wird, wird vorzugsweise gemäß den drei folgenden Schritten vorgegangen:

- Herstellung von Vesikeln auf Basis von Tensiden, zum Beispiel mittels der in einem der vorhergehend aufgeführten Patenten beschriebenen Methode, durch homogene Scherung oder nicht einer lyotropen lamellaren Phase, jedoch auch mittels einer beliebigen anderen Methode aus der Literatur, welche zu beispielsweise Fettvesikeln führt. Die Verwendung von multilamellaren Vesikeln durch ihre beste Stabilität und ihre beste Dichtheit, die mit der größten Anzahl an Membranen, aus denen sie bestehen, verbunden ist, kann in dem Fall bevorzugt werden, in dem diese Charakteristiken für das Endprodukt wichtig sind.
- Dispersion dieser Vesikel in einem hydrophoben Medium, zum Beispiel einem Mineral- oder Pflanzen- oder Silikonöl, wobei die hydrophobe Phase möglicherweise einen Wirkstoff oder einen Fettzusatzstoff enthält, zum Beispiel ein Antioxidans oder ein Konservierungsmittel. Einer oder Verdickungszusatzstoffe können auch dem Öl hinzugegeben werden, wenn nicht direkt ein zu viskoses Öl verwendet werden möchte. Das Öl kann in Abhängigkeit seiner Charakteristiken der Solubilisierung des Wirkstoffs gewählt werden (es wird ein Öl gewählt, bei dem der Wirkstoff der am wenigsten lösliche ist, um die Dichtheit zu verbessern), jedoch auch seiner Viskosität (eine erhöhte Viskosität vermindert die Diffusion des Wirkstoffs).
- Emulgierung dieser Dispersion von Vesikeln in Öl in einer wäßrigen kontinuierlichen Phase mittels eines Tensids, vorzugsweise eines Polymertensids. Das externe Medium kann Wasser sein, eine wäßrige Lösung oder ein Medium, das selbst komplex ist, wie beispielsweise ein Shampoo oder ein Gel.

**[0070]** Die Vesikel sind vorteilhafterweise mit Tensiden mit niedrigem HLB formuliert, vorzugsweise, ob sie Polymere sind oder nicht, derart, daß ihre Dispersion in Öl spontan geschieht oder durch einfaches Rühren erhalten wird. Dies ist ein großer Unterschied zu den klassischen Methoden zur Herstellung von Mehrfachemulsionen, wobei der erste Schritt ein Emulgierungsschritt ist, dessen technische Schwierigkeiten zur Umsetzung dem Fachmann bekannt sind, insbesondere im Fall von Umkehrmulsionen. Es sei bemerkt, daß das Fehlen dieses anfänglichen Schritts des Emulgierens einer wäßrigen Phase in Öl das Verfahren von der Notwendigkeit, auf die manchmal gestoßen wird, befreit, das System einer starken Scherung oder relativ hohen Temperaturen zu unterziehen, was im Falle der Einkapselung von zerbrechlichen Molekülen, zum Beispiel biologischen, sehr wichtig ist.

**[0071]** Ein weiterer großer Unterschied zu den klassischen Systemen von Mehrfachemulsionen ist die Anwesenheit des Vesikels, das als Behälter des Wirkstoffs wirkt, indem er ihn einkapselt, was dieser Art von System eine viel höhere Dichtheit verleiht, wobei die Möglichkeiten der Migration des Wirkstoffs zwischen der internen wäßrigen Phase und der externen wäßrigen kontinuierlichen Phase einschränkt. Ferner erlaubt die Kopplung dieser beiden Technologien, die Einkapselung durch Tensidvesikel und die Emulsionen das Erhalten einer Synergie der Vorteile dieser beiden Methoden. Auf dieselbe Weise kann ein kosmetischer oder therapeutischer Wirkstoff einer topischen Zubereitung zum Beispiel gegenüber der Oxidierung während seiner Lagerung (Wirkung der Emulsion) geschützt werden und während der Anwendung in einer Form, welche die kutane Penetration (Wirkung der Vesikel) begünstigt, bereitgestellt werden.

**[0072]** Eines der Hauptinteressen der Erfindung besteht darin, zu einem viel dichteren Einkapselungssystem zu führen als die gewöhnlichen Techniken, welche Vesikel auf Basis von Tensiden verwenden, oder Techniken von Mehrfachemulsionen und dies ohne die Nachteile der Techniken zur Umhüllung mit Polymeren (schwierige

und teure Umsetzung, große Kapseln, welche eine unangenehme Textur aufweisen, Notwendigkeit, die Polymerschale aufzubrechen, um den Wirkstoff freizusetzen...). Nach einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung ebenfalls die Verwendung der Medien der Erfindung.

**[0073]** Diese Medien, wie vorhergehend angegeben, können insbesondere im Bereich der Kosmetik oder der Dermatologie verwendet werden. Tatsächlich forscht die Kosmetik stets nach neuen Medien, deren Konsistenz und Textur angenehm sind, um neue Basen für Produkte zur Hautpflege zu erzeugen. Die Mehrfachemulsionen werden beispielsweise besonders gesucht von der Kosmetik als Basis für Cremes aufgrund ihrer besonders angenehmen Beschaffenheit. Dennoch leiden sie unter ihrem Mangel an Stabilität und ihrer Schwierigkeit zur Herstellung, wegen der Empfindlichkeit der ersten Emulsion im Herstellungsverfahren der zweiten Emulsion. Die komplexen Medien der vorliegenden Erfindung erweisen sich als besonders interessant in dieser Anwendung, da sie die organoleptischen Vorteile (Beschaffenheit, Konsistenz...) der Mehrfachemulsionen ohne die Nachteile aufweisen. Sie bestehen also aus besonders interessanten Systemen für die Kosmetikindustrie wie sie sind, und dies unabhängig von ihrer Fähigkeit, ein Wirkstoff in die Phase, enthaltend Doppelschichten, einzuverleiben.

**[0074]** Weitere Verwendungen, die genauer mit den Vorteilen in Verbindung stehen, welche wegen der Einverleibung eines Wirkstoffs in die Phase, enthaltend die Doppelschichten, erhalten werden, sind nachfolgend aufgeführt.

**[0075]** Somit ist die Erfindung wegen der kinetischen und nicht thermodynamischen Kontrolle des Auslaufs in allen Fällen besonders interessant, in denen ein wasserlöslicher aber eine geringe Molmasse enthaltender Wirkstoff (also mit starkem Diffusionskoeffizient in den Tensidmembranen) eines wäßrigen kontinuierlichen Mediums isoliert werden soll. Dies ist besonders nützlich im Falle, daß dieser Wirkstoff gegenüber einer Degradierung, zum Beispiel mit der Hydrolyse oder Oxidierung verbunden, geschützt werden soll.

**[0076]** Es gibt viele Beispiele derartiger Wirkstoffe und es werden nicht einschränkend folgende Beispiele genannt:

- wasserlösliche Vitamine
- Hydroxyketone wie etwa Dihydroxyaceton und Erythrose
- $\alpha$ -Hydroxysäuren (Glykolsäuren, Milchsäuren...)
- Elektrolyte
- wäßrige oder Hydroglykolextrakte aus Pflanzen oder aus dem Meer
- Procyanidoligomere und andere Polyphenolderivate

**[0077]** Ferner kann die Methode verwendet werden, um einen wasserlöslichen Wirkstoff mit geringer oder hoher Molmasse gegenüber der Wirkung von kleinen gelösten Stoffen, die im externen Medium enthalten sind, zu schützen, welche ansonsten sehr schnell aus dem Dispersionsmedium zum Inneren der Vesikel migrieren würden und den Wirkstoff zerstören oder abwandeln könnten.

**[0078]** Eine besonders interessante Anwendung ist der Fall, bei dem der Wirkstoff auf einem gegebenen pH-Wert gehalten werden muß, wohingegen das endgültige Produkt aus beispielsweise Sicherheitsgründen bei einem anderen pH-Wert formuliert werden muß. Dies ist der Fall bei den  $\alpha$ -Hydroxysäuren, die, um aktiv zu bleiben, bei einem pH-Wert unter 3 bleiben müssen, jedoch in kosmetische Zubereitungen eingeführt werden, deren pH-Wert in der Nähe von 7 sein muß. Dies ist auch der Fall beim Kaliumthioglykolat, das in Haarentfernungscremes verwendet wird, das bei einem pH-Wert über 9 aktiv ist, jedoch vorzugsweise in Cremes mit einem pH-Wert in der Nähe von 7 vorliegt. Durch das Erzeugen einer kinetischen Abgrenzung zwischen dem externen Medium und dem internen Medium erlaubt die Erfindung das Erreichen einer derartigen Leistung.

**[0079]** Auf allgemeiner Weise erlaubt die Erfindung das Anordnen von wahren Mikroreaktoren, wobei ein Reagens in ein Kompartiment des Systems einverleibt wird und das andere Reagens einer gewünschten Reaktion in das andere Kompartiment eingeschlossen wird. Die Reaktion kann entweder durch Auslösung dank des Reißens der internen Emulsion (zum Beispiel unter der Wirkung einer Abwandlung der Temperatur oder durch die Zugabe eines angemessenen Zusatzstoffes) oder im Gegenteil sehr langsam durch die Diffusion der Reagenzien, welche durch die Wahl der Tenside und des Zwischenöls reguliert werden können, erfolgen.

**[0080]** Die komplexen Medien nach der Erfindung können ebenfalls als Antigenvektoren verwendet werden, um eine ausreichend starke Immunantwort zu induzieren. Somit wird das Antigen in die Phase, enthaltend organisierte Doppelschichten, eingeschlossen.

**[0081]** Nach einer besonders interessanten Variante wird das Antigen in die multilamellaren Vesikel, vorzugsweise mit Zwiebelstruktur, eingeschlossen, welche selbst in Tröpfchen von Öl in Emulsion in Wasser dispergiert sind. Das Einschließen des Antigens in einem derartigen Medium erlaubt gleichzeitig das Vektorisieren des Antigens, das Schützen dieses gegenüber externen Angriffen und insbesondere einer Zerstörung durch die im Organismus vorhandenen Enzyme und dessen Bereitstellen gegenüber des Immunsystems. Bezüglich der klassischen Emulsionen, die als Adjuvans von Antigenen des Typs Wasser in Öl verwendet werden, wird die Erfindung in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion dargestellt, die viel stabiler ist und sich leichter injizieren oder verabreichen läßt.

**[0082]** Nach einer anderen besonders interessanten Variante der Erfindung ist das erste Medium ein hydrophobes Medium, das eine Substanz enthält, die in der Lage ist, sich zu verfestigen, zu verdicken, zu polymerisieren oder auszufallen oder eine Lösung einer solchen Substanz in einem Lösungsmittel, das nicht mischbar ist mit Wasser und in der Lage ist, zu verdampfen.

**[0083]** Der Vorteil eines derartigen Mediums ist das Verstärken der Dichtheit der hydrophoben Phase sowie der Festigkeit des Systems, das nach der Emulgierung erhalten wird.

**[0084]** Was die Substanz betrifft, die in der Lage ist, sich zu verfestigen oder zu verdicken, werden Wachse und Polymere genannt, deren Schmelzpunkt oder Verflüssigungspunkt derart ist, daß das System, enthaltend die Doppelschichten, in der flüssigen Phase der Substanz gebildet werden kann, dann durch das Senken der Temperatur, das Erhalten eines Systems, wobei das hydrophobe Medium verfestigt ist oder ausreichend verdichtet ist, um die Diffusionsphänomene zu verlangsamen. Es kann auch ein Monomer im hydrophoben Medium aufgelöst werden, oder ein Polymer, das in der Lage ist, vernetzt zu werden, und nach der Bildung der komplexen Dispersion die Polymerisierung des Monomers oder die Vernetzung des Polymers durch eine chemische, thermische, fotochemische oder radiochemische Methode zu provozieren. In diesem Fall wird das Tröpfchen der Dispersion der Phase, enthaltend Doppelschichten, durch eine Kugel ersetzt, welche aus einer Polymermatrix gebildet wird, welche Körner aus dieser Phase einverleibt, die viel stabiler sind.

**[0085]** Auf dieselbe Weise kann als hydrophobes Medium zur Dispergierung der Phase, enthaltend die Doppelschichten, eine Lösung in einem hydrophoben volatilen Lösemittel eines Polymers verwendet werden. Nach der Bildung der komplexen Dispersion führt die Verdampfung des Lösemittels zu einer Fällung des Polymers in Form von harten Kugeln, welche die Körner der Phase, enthaltend die Doppelschichten, festhalten.

**[0086]** Die Erfindung ist also auch eine Originalmethode zur Herstellung von Mikrokugeln, die wie Polymermatrizen dargestellt sind, welche einen Wirkstoff einverleiben, in diesem Fall in Form von Körnern (oder in diesen eingeschlossen) einer Phase, enthaltend Doppelschichten, und insbesondere einer lyotropen Phase.

**[0087]** Ein derartiges Verfahren umfaßt:

- die Herstellung einer Phase, enthaltend Tensiddoppelschichten in einem organisierten Zustand, wobei dieser Wirkstoff eingeschlossen ist,
- die Dispersion dieser Phase in einem hydrophoben Medium, in dem ein Monomer oder ein Polymer aufgelöst ist, das in der Lage ist, vernetzt zu werden, oder in einem Medium, bestehend aus einem hydrophoben Lösemittel, in dem ein Polymer aufgelöst ist,
- die Ausführung einer Emulsion in Form von Tröpfchen der Dispersion in einem Medium, das mit dem obigen hydrophoben Medium nicht mischbar ist,
- die Umwandlung der Tröpfchen in feste Körner, jeweils durch Polymerisierung des Monomers bzw. Vernetzung des Polymers bzw. Fällung des Polymers.

**[0088]** Eine derartige Variante ist insbesondere interessant im Falle von multilamellaren Vesikeln, besonders im Falle von multilamellaren Vesikeln mit Zwiebelstruktur.

**[0089]** Diese Variante der Erfindung, die besonders interessant ist, erlaubt die Herstellung von Polymermikrokugeln, in denen Wirkstoffe eingekapselt werden können, insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe wie zum Beispiel Peptide, Proteine (Enzyme davon) oder jedes beliebige Molekül, das von einer derartigen Einkapselung profitieren kann (Verzögerungswirkung, Schutz des Moleküls...). In diesem Fall kann das Polymer vorteilhafterweise aus den resorbierbaren Polymeren ausgewählt werden, welche bei der parenteralen Injektion nützlich sind, wie etwa PlGa (Polylaktidglukosid).

**[0090]** Die Erfindung schlägt daher nach dieser letzten Variante ein Mittel vor zum Einverleiben in einem Medium einen breiten Bereich von Wirkstoffen, die entweder wasserlöslich oder fettlöslich sind. Jedoch läßt sie

sich im Grunde auf die wasserlöslichen Wirkstoffe anwenden.

**[0091]** Die nachfolgenden Beispiele stellen auf nicht einschränkende Weise die vorliegende Erfindung dar.

**[0092]** Genauer

- gibt Beispiel 1 ein Beispiel zur Formulierung und stellt die Herstellung eines komplexen Mediums nach der Erfindung dar, bestehend aus einer Emulsion in einem wäßrigen kontinuierlichen Medium aus Tröpfchen von Mineralöl, in denen Vesikel mit Zwiebelstruktur dispergiert sind, die Vitamin C einschließen,
- hebt Beispiel 2 durch optische Mikroskopie mit polarisiertem Licht und direktem Licht die Struktur der komplexen Medien der Erfindung im Vergleich mit Medien in Form von Doppelemulsionen hervor,
- vermittelt Beispiel 3 eine kinetische Studie des Auslaufs eines Wirkstoffes und hebt das Interesse der Medien der Erfindung hervor, um einen Wirkstoff des externen Mediums zu isolieren,
- hebt Beispiel 4 den Unterschied der Stabilität zwischen einer Doppelemulsion und einer komplexen Dispersion nach der Erfindung hervor,
- hebt Beispiel 5 die Verwendung der Medien der Erfindung hervor, um komplexe Medien umzusetzen, welche pH-Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Kompartimenten aufweisen,
- stellt Beispiel 6 eine Verwendung der komplexen Medien nach der Erfindung dar, um einen pH-Unterschied zu erzeugen,
- zeigt Beispiel 7 das Interesse der Medien der Erfindung bei der Herstellung einer kosmetischen Emulsion, enthaltend einen besonders instabilen Wirkstoff,
- stellt Beispiel 8 die Verwendung der komplexen Medien der Erfindung dar, um Mikrokugeln, bestehend aus einem resorbierbaren Polymer, herzustellen,
- stellt Beispiel 9 die Verwendung der komplexen Medien der Erfindung als Antigenvektor dar, der das Erhalten einer deutlichen Verstärkung der Immunantwort erlaubt.

**[0093]** [Fig. 1](#) bis [Fig. 8](#) werden mit Bezug auf die Beispiele gegeben. Genauer:

- entsprechen [Fig. 1](#) bis [Fig. 4](#) Beispiel 2, welches die Klischees darstellt, die mit optischer Mikroskopie mit direktem Licht ([Fig. 1](#) und [Fig. 2](#)) oder mit polarisiertem Licht ([Fig. 3](#) und [Fig. 4](#)) mit einem Objektiv 20x und einem Okular 10x erhalten werden.

Genauer:

- stellt [Fig. 1](#) ein Klischee dar, das mit optischer Mikroskopie mit direktem Licht im Falle einer klassischen Doppelemulsion erhalten wird,
- stellt [Fig. 2](#) das Klischee dar, das mit direktem Licht im Falle des komplexen Mediums nach der Erfindung, das in Beispiel 2 beschrieben wird, erhalten wird,
- stellt [Fig. 3](#) das Klischee dar, das mit polarisiertem Licht im Falle einer klassischen Doppelemulsion erhalten wird,
- stellt [Fig. 4](#) das Klischee dar, das mit polarisiertem Licht im Falle des komplexen Mediums nach der Erfindung, das in Beispiel 2 beschrieben wird, erhalten wird,
- gibt [Fig. 5](#), die unter Bezugnahme in Beispiel 3 gegeben wird, die Auslaufkinetik von Vitamin C und stellt, genauer auf der Ordinate, den Prozentsatz des eingekapselten Vitamins C in Abhängigkeit der Zeit, die in Tagen auf der Abszisse angegeben wird, dar,
- gibt [Fig. 6](#), die mit Bezug auf Beispiel 5 gegeben wird, die Entwicklung in Abhängigkeit der Zeit der Ergiebigkeit der Einkapselung in die Formulierungen A und B, die in diesem Beispiel beschrieben sind,
- gibt [Fig. 7](#), die mit Bezug auf Beispiel 6 gegeben wird, die Entwicklung in Abhängigkeit der Zeit des pH-Wertes von drei unterschiedlichen Formulierungen nach der Erfindung,
- ist [Fig. 8](#) ein Klischee, das mit optischer Mikroskopie mit polarisiertem Licht im Falle der in Beispiel 7 beschriebenen kosmetischen Emulsion mit einem Objektiv 20x und einem Okular 10x erhalten wird.

## BEISPIELE

### Beispiel 1: Beispiel der Formulierung

**[0094]** Die Durchführung des Verfahrens nach der Erfindung erfolgt in mehreren Schritten. Der erste Schritt entspricht der Herstellung der lamellaren lyotropen Phase. Der zweite Schritt ist derjenige der Dispersion dieser Phase in Öl und der dritte Schritt entspricht der Emulgierung der öligen Emulsion in der wäßrigen kontinuierlichen Phase.

**[0095]** In diesem Beispiel wird eine wäßrige Lösung aus Vitamin C eingekapselt, welche als Sonde zum Messen des Auslaufens aus Beispiel 3 dient.

**[0096]** Die Prozentsätze sind in Gewicht gegeben. Diese Verfahrensweise gilt für die Mengen im Bereich zwischen 10 und 100 g.

Erster Schritt:

Formulierung 1

- 40 % Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS ST9, das von AKZO NOBEL vertrieben wird
- 10 % Polysorbat 60
- 30 % Mineralöl, das als dickes Öl von SIGMA vertrieben wird
- 20 % einer wäßrigen Lösung mit 20 % Vitamin C.

**[0097]** Nach dem Mischen der ersten drei Bestandteile bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 20 % Vitamin C hinzugegeben und dann wird mit dem Spatel während 10 bis 15 Minuten gemischt, bis sich eine homogene Mischung ergibt.

Zweiter Schritt:

Formulierung 2:

- 20 % Formulierung 1
- 80 % Mineralöl

**[0098]** Die beiden Bestandteile werden bei Raumtemperatur dispergiert, dann wird die Mischung unter Rühren 10 bis 15 Minuten mit einem Magnetstab beibehalten.

Dritter Schritt:

- 20 % Formulierung 2
- 80 % wäßrige Lösung aus Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS OW 100 (AKZO NOBEL) zu 1 %

**[0099]** Sobald die Formulierung 2 hinzugegeben worden ist, wird stark von Hand während 10 Minuten gerührt. Es kann auch ein Magnetrührer verwendet werden, der sich bei hoher Geschwindigkeit dreht.

**[0100]** Die Zubereitung wird auf einen pH-Wert = 6 geholt. Der Gehalt an Vitamin C des Endproduktes liegt bei 0,2 (Masse-%).

**[0101]** Es wird eine Emulsion erhalten, wobei deren Beobachtung unter dem Mikroskop die Anwesenheit in den Tröpfchen von Öl der multilamellaren Vesikel zeigt. Ihre Charakterisierung durch optische Mikroskopie erfolgt wie in Beispiel 2.

Beispiel 2: Visualisierung mittels optischer Mikroskopie

**[0102]** In diesem Beispiel wird ein Produkt, das analog zu dem in Beispiel 1 erhaltenen ist, in dem jedoch Vitamin C durch ein Procyanidoligomer ersetzt wurde (OPC, als „Grape seed extract“ bezeichnet, bei der Firma VINYALS, Barcelona, Spanien, erhältlich), mit einem Produkt verglichen, das nach einem Doppemulsionsverfahren, das in der Literatur beschrieben ist, erhalten wird. Die Verfahrensweise ist dieselbe wie in Beispiel 1, jedoch mit den folgenden Formulierungen.

2a – Komplexes Medium nach der Erfindung

Formulierung A

- 40 % Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS ST9, das von AKZO NOBEL vertrieben wird
- 10 % Polysorbat 60
- 20 % Mineralöl
- 30 % einer wäßrigen Lösung mit 10 % OPC

Formulierung B

- 20 % Formulierung A
- 80 % Mineralöl

Formulierung C

- 80 % wäßrige Lösung aus Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS OW 100 (AKZO NOBEL) zu 1 %

2b – Doppelemulsion (Vergleich)

**[0103]** Die Doppelemulsion, welche als Vergleich dient, wird aus der folgenden Formulierung erhalten: Die Prozentsätze sind in Masse gegeben.

A. Eine Dispersion aus lipophilem Tensid in Öl wird vorher hergestellt

- 1 % Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS ST9, das von AKZO NOBEL vertrieben wird
- 99 % Mineralöl

B. Eine Wasser-in-Öl-Emulsion wird aus Mischung A hergestellt

- 20 % wäßrige Lösung aus OPC zu 10 %
- 80 % der in A hergestellten Mischung

Die Mischung erfolgt bei Raumtemperatur durch die Zugabe unter Magnetrühren von Wasser-in-Öl.

C. Die Wasser-in-Öl-Emulsion B wird in einem wäßrigen kontinuierlichen Medium emulgiert

- 20 % der in B erhaltenen Mischung
- 80 % wäßrige Lösung aus 1 % Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS OW 100 (AKZO NOBEL)

Die Mischung wird durch kräftige Mischung von Hand erhalten. Es wird eine weißliche Emulsion erhalten.

2c – Charakterisierung

**[0104]** Die Charakterisierungsmethode ist die optische Mikroskopie mit polarisiertem Licht, welche das Hervorheben der Doppelbrechung einer Struktur erlaubt, welche mit ihrem anisotropen Charakter in Verbindung steht, und im Falle der Erfindung, mit dem Flüssigkristallcharakter der lamellaren Struktur der Vesikel.

**[0105]** Unter Bezugnahme auf [Fig. 1](#) bis [Fig. 4](#) läßt sich leicht der Unterschied des Aspekts der Klischees feststellen.

**[0106]** [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) zeigen, daß bei direktem Licht die Tröpfchen der Mehrfachemulsion klar (transparent) sind (siehe [Fig. 1](#)), wohingegen die Tröpfchen der komplexen Dispersion nach der Erfindung opak sind (siehe [Fig. 2](#)).

**[0107]** Bei polarisiertem Licht zeigt die Mehrfachemulsion ([Fig. 3](#)) keine Doppelbrechung auf (lediglich eine geringe Grenzwirkung, die für die Grenzfläche Wasser/Öl klassisch ist, ist sichtbar), wohingegen die komplexe Dispersion der multilamellaren Vesikel ([Fig. 4](#)) eine starke Doppelbrechung in den öligen Tröpfchen aufzeigt. Diese Doppelbrechung zeigt auf, daß die Vesikel ihre anisotrope lamellare Struktur nach der Dispersion in Öl beibehalten haben. Es fällt außerdem auf, daß im wäßrigen kontinuierlichen Medium keine Doppelbrechung beobachtet wird, was darauf hinweist, daß die Vesikel alle in den öligen Tröpfchen sind.

Beispiel 3: Messung der Kinetik des Auslaufs von Vitamin C

**[0108]** Die Messung der Kinetik des Auslaufs besteht im Dosieren von Vitamin C im wäßrigen kontinuierlichen Medium der komplexen Dispersion, die in Beispiel 1 hergestellt wurde. Dazu werden zunächst die wäßrigen und öligen Medien der externen Emulsion getrennt, dann wird durch eine chemische Dosierung das Vitamin C dosiert. Zur Verifizierung wird die Struktur einer Probe des Systems zerbrochen, indem ein Reinigungsmittel hinzugefügt wird, um die Gesamtheit des Vitamins C (Schlußpunkt) zu dosieren.

a) Trennung

**[0109]** Die komplexe Dispersion aus Beispiel 1 wird bei Raumtemperatur zwei Mal bei 10 000 g zentrifugiert. Der Überstand, der sich aus dem öligen Teil zusammensetzt, wird abgetrennt und die geringerwertige wäßrige Fraktion wird zur Dosierung verwendet

## b) Dosierung

**[0110]** Die Dosierung des Vitamins C erfolgt durch die Dosierung in Iod nach einer klassischen Methode.

**[0111]** 20 g wäßriger Lösung werden zu 30 g Wasser und 20 g Aceton hinzugegeben. Zur Visualisierung des Umschlagspunkts werden 4 Tropfen Stärke hinzugegeben. Die Dosierung erfolgt durch die tröpfchenweise Zugabe einer mit Iod versetzten Lösung.

## c) Schlußpunkt

**[0112]** Zur Bestimmung der Gesamtmenge an Vitamin C, das in der Probe enthalten ist, wird die komplexe Dispersion durch die Zugabe von Natrium-Laurylsulfat (SDS) aufgebrochen. Auf eine eingewogene Menge von 30 g werden 3 g SDS gegeben. Nach dem Rühren wird eine homogene Lösung erhalten, auf der die Dosierung mit Iod erfolgt.

## d) Ergebnis

**[0113]** Die Kurve, die in [Fig. 5](#) dargestellt ist, gibt den Auslauf von Vitamin C über einen Zeitraum von 2 Monaten. Es läßt sich feststellen, daß sie sehr schwach bleibt, unter 20 %, und lange vor diesem Zeitraum stabilisierte. Daraus kann also geschlossen werden, daß die komplexe Dispersion der Erfindung ein wirksames Mittel zur Einkapselung eines Wirkstoffs und zu dessen Isolierung vom externen Medium ist.

## Beispiel 4 Vergleich der Stabilität zwischen der komplexen Dispersion und der Doppelemulsion

**[0114]** Um die komplexe Dispersion nach der Erfindung mit einer Doppelemulsion, die mittels einer klassischen Methode erhalten wird, zu vergleichen, wird eine Doppelemulsion hergestellt, indem dieselben Tenside verwendet werden, wie jene, die in die Formulierung der komplexen Dispersion gegeben werden. Amaranth, ein Farbstoff, wird in jedem Fall eingekapselt und dient als Sonde, um der Kinetik des Auslaufs jeder der Formulierungen zu folgen.

## Komplexe Dispersion, Formulierung A:

**[0115]** Die komplexe Dispersion wird nach der Verfahrensweise, die im Beispiel 1 gegeben wird, hergestellt, indem die wäßrige Lösung aus Vitamin C durch eine wäßrige Lösung aus Amaranth  $10^{-2}$  M ersetzt wird.

## Doppelemulsion, Formulierung B:

**[0116]** Die Doppelemulsion wird nach einer klassischen Methode aus einer ersten Wasser-in-Öl-Emulsion, die selbst in Wasser emulgiert ist, hergestellt. Die Tenside, die benutzt werden, sind dieselben, wie diejenigen, die für Formulierung A verwendet wurden.

**[0117]** Die erste Emulsion  $W_1/O$  wird auf folgende Weise umgesetzt:  
Eine Amarant-Lösung  $10^{-2}$  M wird zu 60 % in Mineralöl, enthaltend 1 % einer Mischung aus Elfacos ST-9/Polyisorbat 60 (4/1) Tensiden, mithilfe einer starken Rührung emulgiert.

**[0118]** Diese Emulsion  $W_1/O$  wird danach in einer wäßrigen Phase, enthaltend 1 % Elfacos OW 100, emulgiert.

**[0119]** Die Ergiebigkeit der Einkapselung von Amaranth für diese Formulierung B wird mit derjenigen der komplexen Dispersion, Formulierung A, im Laufe der Zeit bei 22 °C verglichen. Dazu wird die Formulierung mittels Zentrifugation getrennt, um das externe Medium zu isolieren. Auf diesem externen Medium erlaubt eine Messung der optischen Dichte mittels Spektrometrie das Erkennen der Konzentration an ausgelaufenem Amaranth. Das Ergebnis ist in [Fig. 6](#) ersichtlich.

**[0120]** Es wird beobachtet, daß im Fall der Doppelemulsion der ganze Farbstoff in 15 Tagen ausgelaufen ist, wohingegen die Gesamtheit des Farbstoffes in der komplexen Dispersion der Erfindung auch nach 30 Tagen immer noch eingekapselt ist. Dies zeigt den grundlegenden Unterschied der Stabilität auf, die mit dem Unterschied der Beschaffenheit zwischen einer Doppelemulsion und der komplexen Dispersion nach der Erfindung in Verbindung steht.

Beispiel 5: pH-Unterschied

**[0121]** Eine Zusammensetzung nach der Erfindung wird hergestellt, indem ein pH-Indikator (Kongorot: blauviolett bei einem pH-Wert von 3, rot bei einem pH-Wert von 5) in die multilamellaren Vesikel eingekapselt wird.

Formulierung der multilamellaren Vesikel:

- 40 % Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS ST9, das von AKZO NOBEL vertrieben wird
- 10 % Polysorbat 60
- 30 % Paraffinöl
- 20 % wäßrige Farbindikatorlösung, deren pH-Wert durch Soda eingestellt wird.

**[0122]** Zwei Proben von Vesikeln werden hergestellt,  
– entweder mit einer Farbindikatorlösung mit einem pH-Wert von 3, wobei die Vesikel blau sind  
– oder mit einer Farbindikatorlösung mit einem pH-Wert von 5,9, wobei die Vesikel rot sind.

**[0123]** Jede Probe wird dann zu 20 % in Mineralöl dispergiert, wobei die Dispersionen die Färbung beibehalten und somit den pH-Wert der Vesikel.

**[0124]** Aus den vorhergehenden öligen Dispersionen werden mehrere komplexe Dispersionen verwirklicht, indem 20 % der öligen Dispersionen in einer wäßrigen Lösung aus Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS OW 100 zu 1 % dispergiert werden.

**[0125]** Das Hervorheben der Dichtheit der Systeme gegenüber dem Farbindikator in seinen beiden pH-Wert-Formen wird mit den folgenden komplexen Dispersionen verwirklicht.  
– Ölige Dispersion von Vesikeln bei einem pH-Wert von 3 (blau) in einer Lösung von Elfacos OW 100 bei einem pH-Wert von 3  
– Ölige Dispersion von Vesikeln bei einem pH-Wert von 5,9 (rot) in einer Lösung von Elfacos OW 100 bei einem pH-Wert von 6,5

**[0126]** Wäßrige Lösungen von Elfacos OW 100 zu 1 % Farbindikator werden bei einem pH-Wert von 3,3 und 6,5 verwirklicht, um zu verifizieren, ob die Konzentration an Farbindikator, der in den Vesikeln eingekapselt ist, ausreicht, um die Färbung des externen Mediums im Falle eines Auslaufs zu visualisieren.

**[0127]** Für die beiden verwirklichten Systeme bei einem pH-Wert von 3 und 6,5 wird kein Auslaufen des Farbindikators aus den Vesikeln zum externen wäßrigen Medium hin, das nicht gefärbt bleibt, beobachtet.

**[0128]** Nachdem dieser Punkt verifiziert worden ist, werden komplexe Dispersionen mit Unterschieden hinsichtlich des pH-Wertes zwischen dem wäßrigen Medium, das in den Vesikeln eingekapselt ist, und dem externen wäßrigen Medium, hergestellt:  
– Ölige Dispersion von multilamellaren Vesikeln mit Zwiebelstruktur bei einem pH-Wert von 3 (blau) in einer Lösung von Elfacos OW 100 bei einem pH-Wert von 6,5  
– Ölige Dispersion von multilamellaren Vesikeln mit Zwiebelstruktur bei einem pH-Wert von 5,9 (rot) in einer Lösung von Elfacos OW 100 bei einem pH-Wert von 3,3.

**[0129]** In den beiden komplexen Dispersionen behalten die Vesikel ihre ursprüngliche Färbung, die mit dem pH-Wert der Herstellung in Verbindung steht, und das externe Medium bleibt nicht gefärbt. Diese Herstellungen weisen also eine Verschiebung des pH-Wertes zwischen zwei Kompartimenten der Systeme auf, wobei somit die Beibehaltung der Azidität eines Wirkstoffes erlaubt wird, während dieser gleichzeitig in einer Herstellung bei einem höheren pH-Wert und umgekehrt formuliert wird.

Beispiel 6 Stabilität des pH-Unterschieds

**[0130]** In diesem Beispiel ist ein kleines Molekül, Salicylsäure, das in Wasser unlöslich ist, bei einem geringen pH-Wert (3,5) eingekapselt, wohingegen der pH-Wert des externen Mediums auf anderen Werten, die in der Nähe der Neutralität liegen, die mit einer kosmetischen Verwendung kompatibel sind (5 und 7), festgelegt sind.

Formulierung der multilamellaren Vesikel:

**[0131]** Es wird eine Formulierung A von reinen multilamellaren Vesikeln nach der folgenden Zusammensetzung

zung hergestellt:

- 37 % Polyalkylenglykol des Typs Elfacos ST9, das von AKZO NOBEL vertrieben wird
- 9 % Polysorbat 60
- 19 % Mineralöl
- 10 % Salicylsäure
- 25 % Glycerin

**[0132]** Es werden das Polyalkylenglykol (Elfacos ST9), das Polysorbat 60, das Mineralöl und die Salicylsäure mit Hilfe eines mechanischen Rührers unter Erwärmung auf 80 °C bis zu einer vollständigen Auflösung der Salicylsäure gemischt. Es wird das Glycerol hinzugegeben und mit dem Rühren fortgefahren, bis zu einer Raumtemperatur zurückgekehrt wird. Somit wird eine reine Phase von multilamellaren Vesikeln erhalten, welche in Öl dispergierbar sind.

Dispersion in Öl:

**[0133]** Die Herstellung von konzentrierten multilamellaren Vesikeln A, die derart erhalten worden sind, wird in Mineralöl in den folgenden Anteilen unter mechanischem Rühren bei Raumtemperatur dispergiert:

- 65 % Formulierung A
- 35 % Mineralöl

Bildung der komplexen Dispersion:

**[0134]** Die ölige Dispersion wird also in wässrigem Medium emulgiert.

**[0135]** Das wässrige Medium besteht aus einer Dispersion in Wasser von 1 % Polyalkylenglykol des Typs EL-FACOS OW 100 und 6 % SEPIGEL 305 (Mischung aus Polyacrylamid, C<sub>13-14</sub> Isoparaffin und Laureth 4, das von SEPPIC, Paris, vertrieben wird). Die Verhältnisse der beiden Medien sind:

- 32 % ölige Dispersion
- 68 % wässrige Lösung

**[0136]** Die Emulgierung wird durch die langsame Zugabe der öligen Dispersion auf die wässrige Lösung unter mechanischem Rühren bei Raumtemperatur erhalten.

**[0137]** Die komplexe Dispersion wird somit bei einer Konzentration an Salicylsäure von 2 % verwirklicht und der pH-Wert liegt bei 3,5. Sie weist den Aspekt und die Textur einer kosmetischen Creme auf.

**[0138]** Aus dieser Formulierung werden zwei Herstellungen verwirklicht, indem der pH-Wert mit Triethanolamin auf 5 bis 7 eingestellt wird.

**[0139]** Die Stabilität des pH-Wertes der drei komplexen Dispersionen wird bei Raumtemperatur befolgt. Das Ergebnis ist auf dem Graph, der in [Fig. 7](#) dargestellt ist, gegeben, wo der pH-Wert jeder der Herstellungen in Abhängigkeit der Zeit steht. Es wird beobachtet, daß bei welchem anfänglichen pH-Wert auch immer, keine Variation des pH-Wertes im Laufe der Zeit in der Creme auftritt. Das bedeutet, daß während des Beobachtungszeitraums kein Auslaufen von Salicylsäure festgestellt wurde. Das die multilamellaren Vesikel umgebende Öl wirkt in diesem Fall wie eine Abgrenzung, die jegliche Diffusion zwischen dem internen Medium, in dem sich die Salicylsäure befindet, und dem externen Medium, in dem der pH-Wert eingestellt wird, umgeht.

Beispiel 7: Herstellung einer kosmetischen Emulsion

**[0140]** In diesem Beispiel wird die Herstellung nach dem Verfahren der Erfindung einer kosmetischen Emulsion, enthaltend in Form einer komplexen Dispersion, multilamellare Vesikel, welche ein Procyanidoligomer (OPC) einkapseln, beschrieben. Diese Verbindung ist ein starkes, jedoch besonders instabiles Antiradikal, das unter Einwirkung der Oxidierung eine braunen Verfärbung annimmt.

**[0141]** Die Prozentsätze sind in Masse gegeben.

Schritt 1

**[0142]** Dieser Schritt ist der Schritt der Herstellung der multilamellaren Vesikel, welche das OPC einkapseln.

- 40 % Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS ST9, das von AKZO NOBEL vertrieben wird

- 10 % Polysorbat 60
- 20 % Mineralöl
- 30 % wässrige Lösung, enthaltend 10 % OPC

**[0143]** Nach dem Mischen von ELFACOS, Polysorbat und Mineralöl wird die Lösung zu 10 % OPC hinzugegeben, dann wird mit dem Spatel während 10 bis 15 Minuten gemischt, bis sich eine homogene Mischung ergibt.

**[0144]** Es wird eine dicke Creme, konzentrierte Phase von multilamellaren Vesikeln, enthaltend 3 % OPC erhalten.

#### Schritt 2

**[0145]** Die in Schritt 1 erhaltene Formulierung, die sich aus einer konzentrierten Phase von multilamellaren Vesikeln zusammensetzt, wird in einem Mineralöl dispergiert.

- 20 % Formulierung 1
- 80 % Mineralöl.

**[0146]** Die Dispersion erfolgt einfach bei Raumtemperatur durch die langsame Einverleibung des Mineralöls in die Creme unter manuellem Rühren. Die Dispersion wird danach 10 bis 15 Minuten lang mit einem Magnetstab und einem Magnetrührer gemischt.

#### Schritt 3

**[0147]** Die ölige Dispersion von Vesikeln, die in Schritt 2 erhalten wurde, wird in wässrigem Medium emulgiert. Um die gewünschte Textur und Stabilität zu erhalten, wird ein Geliermittel der wässrigen kontinuierlichen Phase verwendet.

**[0148]** Es wird eine Polyalkylenglykoldispersion des Typs ELFACOS OW 100 zu 1 %, enthaltend 1 % SEPIGEL 305 (Mischung aus Polyacrylamid, C<sub>13-14</sub> Isoparaffin und Laureth 4, das durch die Firma SEPPIC vertrieben wird), hergestellt. Diese Dispersion wird erhalten, indem das SEPIGEL in die Dispersion des Tensids unter starkem mechanischem Rühren einverleibt wird.

#### Formulierung

- 20 % Formulierung, die in Schritt 2 erhalten wurde
- 80 % Polyalkylenglykoldispersion des Typs ELFACOS OW 100 zu 1 %, enthaltend 1 % SEPIGEL

**[0149]** Die Formulierung, die in Schritt 2 erhalten wurde, wird unter mechanischem Rühren zur Tensid- und Polymerdispersion hinzugegeben.

**[0150]** Es wird eine weiße Creme erhalten, mit geschmeidiger Beschaffenheit, die über mehrere Monate bei Raumtemperatur stabil ist, keine Neigung zu Dekantation oder Aufrahmung aufzeigt.

**[0151]** Wie aus [Fig. 8](#) ersichtlich, erlaubt die Beobachtung mittels optischer Mikroskopie mit polarisiertem Licht das Hervorheben der Anwesenheit der multilamellaren Vesikel in den Öltröpfchen.

#### Beispiel 8: Herstellung von Mikrokugeln aus resorbierbarem Polymer

**[0152]** In diesem Beispiel wird die Erfindung verwendet, um Mikrokugeln eines biologisch abbaubaren Polymers Poly-DL-Laktid (PLA) mit einer Masse von 43000 g/Mol, von der Firma PHUSYS vertrieben, herzustellen.

#### Formulierung:

**[0153]** Eine konzentrierte Phase von multilamellaren Vesikeln wird durch das Mischen bei Raumtemperatur der folgenden Bestandteile hergestellt:

- 40 % Sojalecithin
- 10 % Sorbitanoleat
- 50 % Wasser.

**[0154]** Diese konzentrierte Phase wird schnell in einer Lösung zu 10 (Masse-%) Polymer in Dichlormethan dispergiert. Diese Dispersion wird in ungefähr 1 Minute verwirklicht, um eine Degradation der Vesikel zu verhindern. Das Verhältnis zwischen der Polymermasse in Lösung und der dispergierten Vesikelmasse beträgt 2.

**[0155]** Dann wird diese organische Dispersion von Vesikeln bei 3 % in einer wäßrigen Lösung, enthaltend 1 Masse-% Poly(vinylalkohol) mit einer Masse von 30000–70000, von der Firma SIGMA vertrieben, emulgiert. Mithilfe eines Magnetstabs wird die Lösung gerührt, wobei zu Zugabe übergegangen wird. Dieses Rühren wird während 2 bis 3 Stunden verlängert, ohne dabei das Fläschchen zu verstopfen, so daß das organische Löse-mittel verdampft.

**[0156]** Nachdem die Verdampfung beendet ist, können mittels optischer Mikroskopie Kugelobjekte beobachtet werden, die durch die Zugabe von Reinigungsmitteln wie etwa Triton X100 (SIGMA) oder durch die Zugabe einer Lösung, enthaltend 10 % Deoxycholsalz (Hauptbestandteil von Gallensalzen), nicht zerstört wurden. Diese Reinigungsmittel sind für die Auflösung der Strukturen auf Basis von Lecithin bekannt.

**[0157]** Der Widerstand gegenüber diesen Reinigungsmitteln der erhaltenen Objekte in diesem Beispiel gibt an, daß die externe Zusammensetzung dieser Vesikel nicht Phospholipid ist.

#### Beobachtung mittels elektronischer Mikroskopie:

**[0158]** Klischees von elektronischer Mikroskopie bei der Übertragung zeigen im Inneren der Polymermikro-kugeln die Anwesenheit einer dunklen Masse, deren Zusammensetzung nicht bestimmt werden kann, wohin-gegen die leeren Mikrokugeln desselben Polymeres (die aus einer Emulsion hergestellt wurden, welche keine multilamellaren Vesikel enthält), zeigen mittels dieser gleichen Beobachtungstechnik einen Kern, der transpa-rent ist.

#### Einkapselung eines Farbstoffes:

**[0159]** Es kann in die anfängliche lamellare Phase vor den Schritt der Dispersion in der organischen Lösung ein hydrophiler Farbstoff (Methylenblau) einverleibt werden. Dann wird zur Herstellung der Polymermikro-kugeln Pla nach derselben Verfahrensweise wie vorher übergegangen. Es werden dann Polymermikrokugeln er-halten, welche multilamellare Vesikel einverleiben, die den Farbstoff einkapseln.

**[0160]** Die Messung der Ergiebigkeit der Einkapselung erfolgt, indem der Farbstoff durch UV/sichtbare Spek-trofotometrie im Überstand dosiert wird, nachdem die Mikrokugeln durch Zentrifugierung getrennt worden sind. Es ergibt sich eine Einkapselungsergiebigkeit von 85 %, was zeigt, daß die Vesikel während des Schrittes der Bildung der Polymermikrokugeln nicht degradiert wurden.

#### Beispiel 9: Einkapselung eines Antigens zur Verstärkung der Immunantwort

**[0161]** Die Erfindung kann verwendet werden, um ein Antigen einzukapseln, um dieses zu vektorisieren und somit die Immunantwort zu verstärken. Hier wird gezeigt, daß die Verwendung einer komplexen Dispersion, welche aus multilamellaren Vesikeln gebildet wird, welche das Antigen einkapseln, die bedeutende Verstär-kung der Immunantwort erlaubt.

**[0162]** Das gewählte Modell ist das Humanserumalbumin (HSA), das subkutan in Mäuse injiziert wurde. Die Immunantwort wird mittels ELISA-Test gemessen, wobei die gesamten Anti-HSA-Antikörper im Mäuseserum dosiert wurde.

#### Formulierung

**[0163]** Die multilamellaren Vesikel werden hergestellt aus:

• Kaliumoleat	5 %
• Cholesterol	5 %
• Cholesterolsulfat	2,5 %
• Ethoxylierter Laurylalkohol bei 4 Ethylenoxid (Laureth 4)	2 %
• PBS 1x	20 %
• HSA in Lösung zu 20 mg/ml in PBS 1x	20 %
• Phosphatidylcholin zu 90 % (PC90 Natterman)	45,5 %

**[0164]** Die fünf ersten Bestandteile werden gemischt, dann 1 h bei 90 °C inkubiert, bis die Cholesterol- und Cholesterolsulfatkristalle vollständig verschwunden sind. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden langsam die HSA-Lösung, dann Phosphatidylcholin untergemengt. Die Mischung wird 2 Stunden bei 37 °C inkubiert, dann manuell während 5 Minuten geschert.

**[0165]** Die konzentrierte Paste, die erhalten wird, wird vor der Dispersion in zwei Anteile geteilt. Sie wird zu 4 mg/g in HSA titriert.

**[0166]** Ein Anteil wird zu 5 % durch die Zugabe eines wässrigen PBS-Puffers dispergiert. Die endgültige Konzentration an HSA beträgt 20 µg für 100 µl (0,02 Masse-%).

**[0167]** Der andere Anteil wird in Mineralöl dispergiert, nach 200 mg Paste für 0,8 ml Öl. Die Dispersion wird durch die langsame Zugabe bei Raumtemperatur des Mineralöls auf die Paste unter manuellem Rühren erhalten.

**[0168]** Diese ölige Dispersion wird wie in Beispiel 1 beschrieben durch die Zugabe der öligen Dispersion in eine wässrige Lösung aus Polyalkylenglykol des Typs ELFACOS OW 100 (AKZO NOBEL) zu 1 %, nach 0,25 ml Öl für 0,75 ml wässrige Lösung, emulgiert. Die Mischung wird durch kräftige manuelle Mischung homogenisiert. Der endgültige Titer an HSA beträgt 20 µg für 100 µl Dispersion.

#### Protokoll

**[0169]** Die Herstellungen werden subkutan in Gruppen von 4 weiblichen BALB/c Mäusen injiziert, nach einer Injektion zu Z = 0, dann einer Injektion zu Z = 10 Tage. Es wird keine Vergleichsgruppe injiziert, eine Gruppe erhält die wässrige Dispersion, die andere Gruppe erhält die komplexe Dispersion. Die Mäuse werden bei Z = 23 Tage getötet, das Blut wird in Heparinröhrchen aufgefangen und das Serum wird durch Zentrifugation isoliert.

**[0170]** Die Dosierung der gesamten Immunoglobuline erfolgt durch den ELISA-Test auf diesen Seren nach einem klassischen Protokoll, indem Kaninchenimmunoglobuline-Mause-Anti-Immunoglobuline verwendet werden, welche mit Peroxidase gekennzeichnet sind. Die fixierten Immunoglobuline werden durch die Zugabe des Substrats des Enzyms, das ein gefärbtes Produkt ergibt, welches bei 490 nm absorbiert, aufgefangen. Für jedes Serum erfolgt die Reaktion auf einer Reihe von 12 Verdünnungen von 1/25 bei  $1/(25 \times 2^{11})$ .

#### Ergebnisse

**[0171]** Die Messung erfolgt durch die Aufzeichnung der optischen Dichte (OD) in Abhängigkeit der Verdünnung des Serums zu 490 nm. Die Positivitätsgrenze wird als mittlerer Wert der OD definiert, welcher mit der ersten Verdünnung (1/25) mit den Seren der vier nicht injizierten Vergleichsmäuse erhalten wird, erhöht um t Mal den Abstand dieses mittleren Wertes, wobei t der in der Methode von Student definierte Wert ist (vgl. Europäische Pharmakopöe, statistische Methoden).

**[0172]** Die Ergebnisse sind als mittlerer Titer angegeben, der als Faktor der Verdünnung des Serums definiert ist, für den die mittlere OD bei den vier Mäusen der Gruppe über der Positivitätsgrenze liegt. Es werden die folgenden Titer erhalten:

	Mittlerer Titer in gesamten IgG
HSA in PBS	0
Wässrige Dispersion	2870
Komplexe Dispersion	17900

**[0173]** Es kann also eine wichtige Antwort in wässriger Dispersion festgestellt werden, die jedoch deutlich darüber liegt, durch die Injektion der Formulierung in komplexer Dispersion nach der Erfindung.

#### ÜBERSETZUNG DES TEXTES IN DEN ZEICHNUNGEN

**[0174]**

FIG. 5

% Vitamine encapsulée  
Jours

% eingekapselten Vitamins  
Tage

FIG. 6

Rendement d'encapsulation  
Temps (jours)  
Formulation A (dispersion complexe)  
Formulation B (émulsion double)

Ergiebigkeit der Einkapselung  
Zeit (Tage)  
Formulierung A (komplexe Dispersion)  
Formulierung B (Doppelemulsion)

FIG. 7

pH  
Formulation initialement à pH = 7  
  
Formulation initialement à pH = 5  
  
Formulation initialement à pH = 3,5  
  
Temps (jours)

pH-Wert  
Formulierung, anfänglich bei einem pH-Wert =  
7  
Formulierung, anfänglich bei einem pH-Wert =  
5  
Formulierung, anfänglich bei einem pH-Wert =  
3,5  
Zeit (Tage)

### Patentansprüche

1. Komplexes Medium, bestehend aus einem ersten Medium in Form von Tröpfchen, die eine Dispersion einer lyotropen Phase, gebildet aus Tensiddoppelschichten, enthält, wobei die Tröpfchen in Emulsion in einer zweiten sogenannten kontinuierlichen Phase sind, die mit dem ersten Medium nicht mischbar ist.

2. Komplexes Medium nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Größe der Tröpfchen des ersten Mediums zwischen 1 und 100 µm, vorzugsweise zwischen 1 und 50 µm liegt.

3. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion 1 bis 90 Masse-% in dem kontinuierlichen Medium dispergiertes Medium enthält.

4. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Tröpfchen 1 bis 90 Masse-% lyotrope Phase, gebildet aus Tensiddoppelschichten, enthält.

5. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das erste Medium ein hydrophobes Medium ist und daß die kontinuierliche Phase ein wäßriges Medium ist.

6. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersionsphase einer lyotropen Phase in Form einer Dispersion von multilamellaren Vesikeln vorliegt, genannt Vesikel mit Zwiebelstruktur, im wesentlichen in Kugelform, bestehend aus einer regelmäßigen Abfolge von konzentrischen Doppelschichten und dies vom Zentrum zur Peripherie der Vesikel hin.

7. Komplexes Medium nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die multilamellaren Vesikel mit Zwiebelstruktur Abmessungen zwischen 0,1 und 20 µm, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 µm, aufweisen.

8. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einer Dispersion von multilamellaren Vesikeln besteht, genannt Vesikel mit Zwiebelstruktur, im wesentlichen in Kugelform, bestehend aus einer regelmäßigen Abfolge von konzentrischen Doppelschichten und dies vom Zentrum zur Peripherie der Vesikel hin, in Tröpfchen eines hydrophoben Mediums, wobei die Tröpfchen in Emulsion in einem wäßrigen Medium sind.

9. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die kontinuierliche Phase wenigstens ein Tensidmittel umfaßt, das das Emulgieren der Tröpfchen erlaubt.

10. Komplexes Medium nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eines der Tenside, die

das Emulgieren erlauben oder in die Zusammensetzung der Doppelschichten eintreten, ein Tensid ist, das eine Molmasse über 1000 Da hat, vorzugsweise ein Tensid vom Polymertyp.

11. Komplexes Medium nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Tensid vom Polymertyp gewählt ist unter Polyoxameren, Copolymeren von Polyalkylenglycol und Alkylglycol, Polyglyceriden, Ethern von Fettalkoholen und Glycerinpolymeren, Estern von Fettsäuren und von Polyethylenglycol, Ethern von Fettalkoholen und von Polyethylenglycol.

12. Komplexes Medium nach einem Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das erste Medium ein hydrophobes Medium ist, das eine Substanz enthält, die in der Lage ist, sich zu verfestigen, zu verdicken, zu polymerisieren oder auszufallen oder eine Lösung einer solchen Substanz in einem Lösungsmittel, das nicht mischbar ist mit Wasser und in der Lage ist, zu verdampfen.

13. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß es wenigstens einen Wirkstoff enthält.

14. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß es wenigstens einen chemischen oder biologischen Wirkstoff, einverleibt in die lyotrope Phase, enthält, die gebildet ist aus Doppelschichten und verwendet wird zur Herstellung der Dispersion.

15. Komplexes Medium nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Antigen in die lyotrope Phase einverleibt ist.

16. Verfahren zur Herstellung eines Mediums nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

- die Herstellung einer lyotropen Phase, die gebildet ist aus Tensiddoppelschichten,
- die Dispersion dieser Phase in einem ersten Medium,
- das Emulgieren der so erhaltenen Dispersion in einem zweiten Medium, das mit dem ersten Medium nicht mischbar ist, mittels eines Tensids, vorzugsweise eines Tensids vom Polymertyp, wobei einer oder mehrere der Wirkstoffe in die lyotrope Phase und/oder in das erste Medium und/oder in das zweite Medium einverleibt werden können.

17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die lyotrope Phase dispergiert ist in Form von multilamellaren Vesikeln, sogenannten Vesikeln mit Zwiebelstruktur, im wesentlichen in Kugelform, bestehend aus einer regelmäßigen Abfolge konzentrischer Doppelschichten und dies vom Zentrum zur Peripherie der Vesikel hin.

18. Verfahren zur Herstellung von Polymermikrokugeln, die einen Wirkstoff einverleiben, dadurch gekennzeichnet, daß es umfaßt:

- die Herstellung einer lyotropen Phase, die den Wirkstoff einschließt,
- die Dispersion dieser Phase in einem hydrophoben Medium, in welchem sich ein Monomer oder ein Polymer gelöst befindet, das geeignet ist, vernetzt zu werden oder in einem Medium, das aus einem hydrophoben Lösungsmittel besteht, in welchem ein Polymer gelöst wird,
- das Ausführen einer Emulsion in Form von Tröpfchen dieser Dispersion in einem Medium, das nicht mischbar ist mit dem obigen hydrophoben Medium,
- die Umwandlung der Tröpfchen zu festen Körnern, jeweils durch Polymerisation des Monomers oder Vernetzung des Polymers oder Fällen des Polymers.

19. Polymermikrokugeln, die geeignet sind, durch das Verfahren gemäß Anspruch 18 erhalten zu werden.

20. Verfahren zum Kontrollieren der Freisetzung eines Wirkstoffs und/oder Schutz vor einem Abbau, dadurch gekennzeichnet, daß es darin besteht, den Wirkstoff in eine lyotrope Phase einzuverleiben, die aus Tensiddoppelschichten gebildet ist, die Phase in ein erstes Medium zu dispergieren und das erste Medium in einem zweiten Medium zu emulgieren, das mit dem ersten Medium nicht mischbar ist.

21. Verwendung eines komplexen Mediums nach einem der Ansprüche 1 bis 14, um ein Medium auszuführen, das einen pH-Unterschied aufweist.

22. Verwendung eines komplexen Mediums nach einem der Ansprüche 1 bis 14, als Grundlage einer topischen Zusammensetzung zur kosmetischen oder dermatologischen Verwendung.

23. Verwendung eines komplexen Mediums nach Anspruch 15 zur Herstellung einer Zusammensetzung, die vorgesehen ist, die Immunantwort gegenüber dem Antigen zu verstärken.

24. Verwendung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Doppellagen in Form von multilamellaren Vesikeln, sogenannten Vesikeln mit Zwiebelstruktur, im wesentlichen in Kugelform, sind, bestehend aus einer regelmäßigen Abfolge von konzentrischen Doppelschichten und dies vom Zentrum zur Peripherie der Vesikel hin.

Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

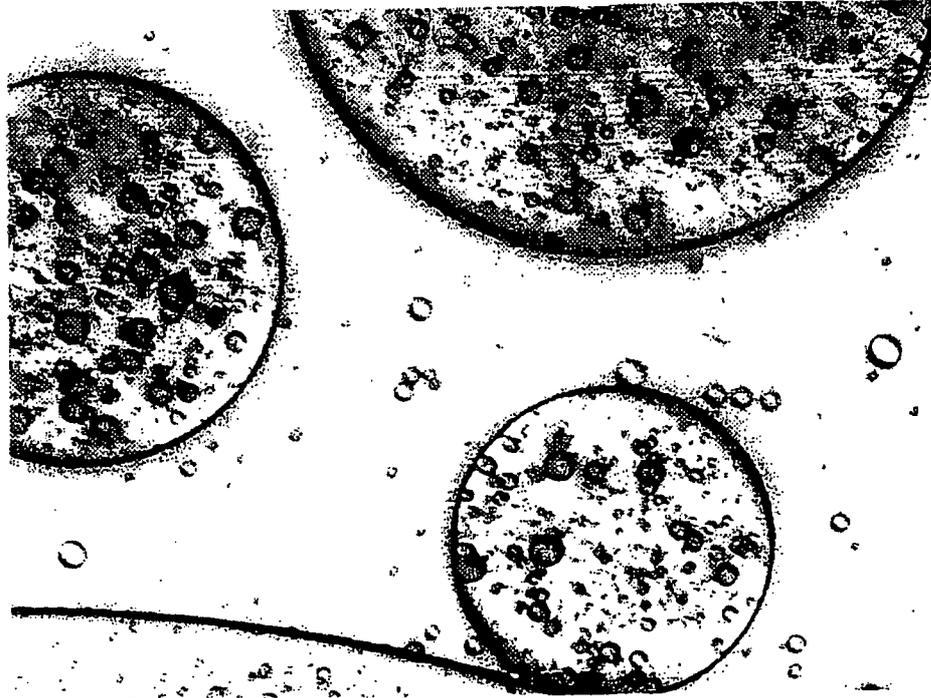


FIG.1

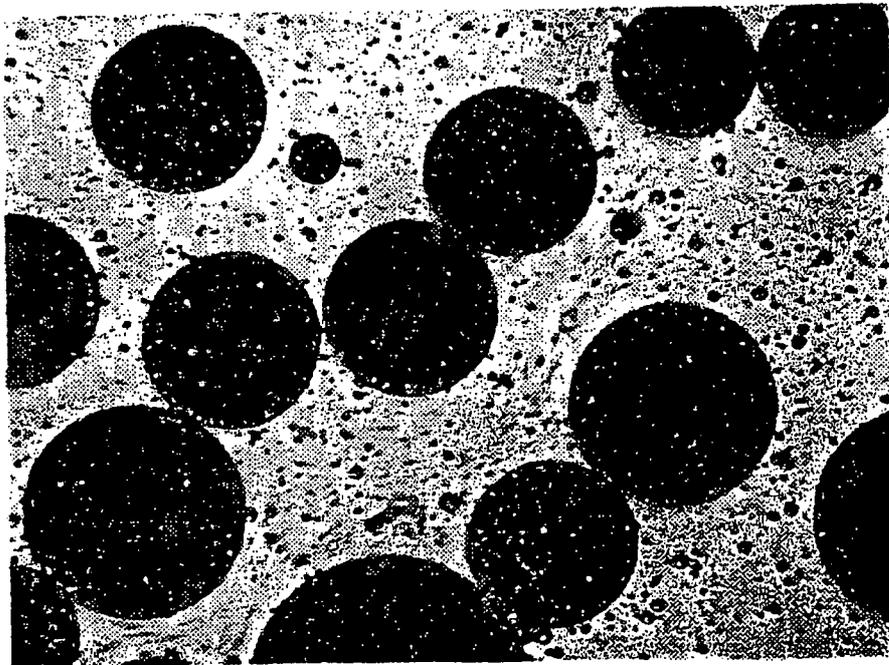


FIG.2

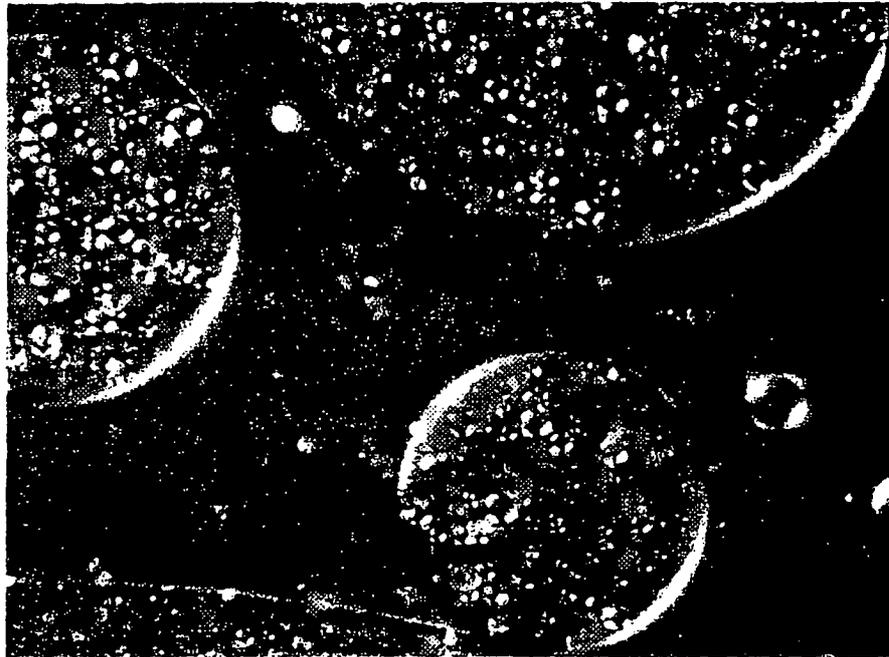


FIG.3

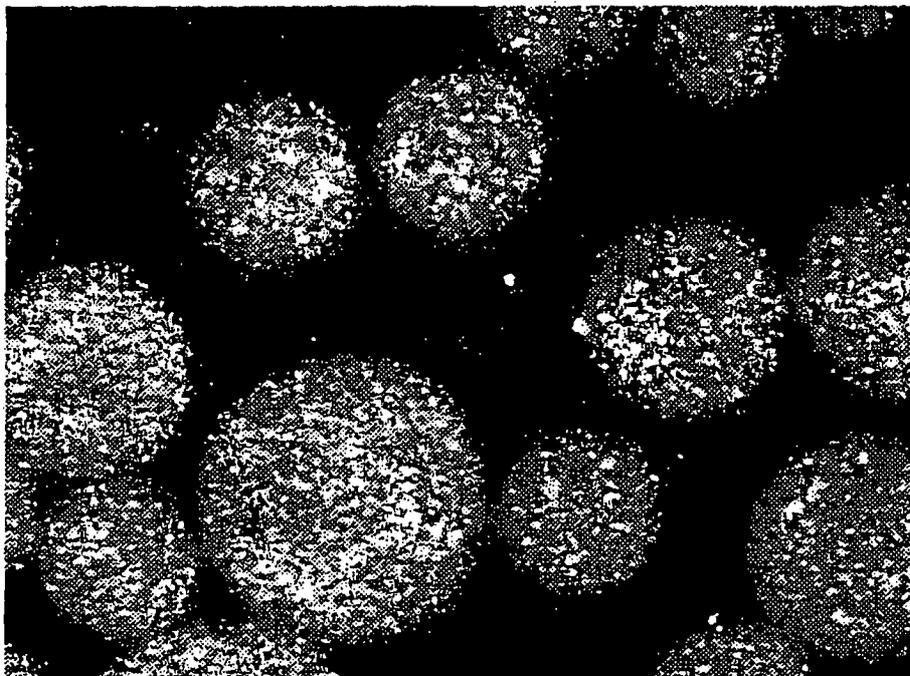


FIG.4

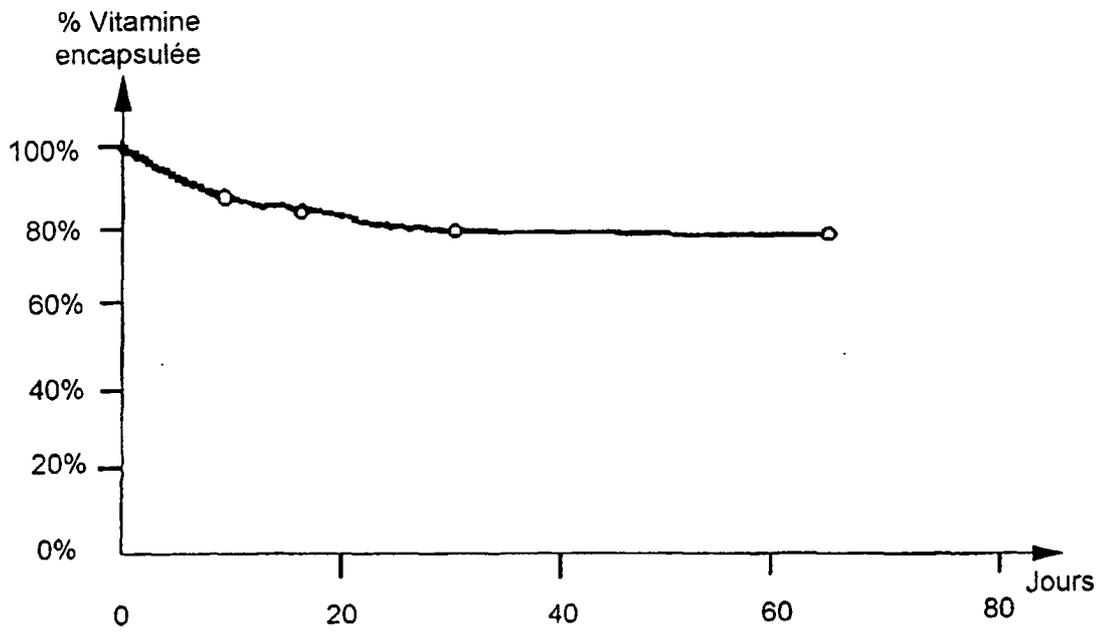


FIG.5

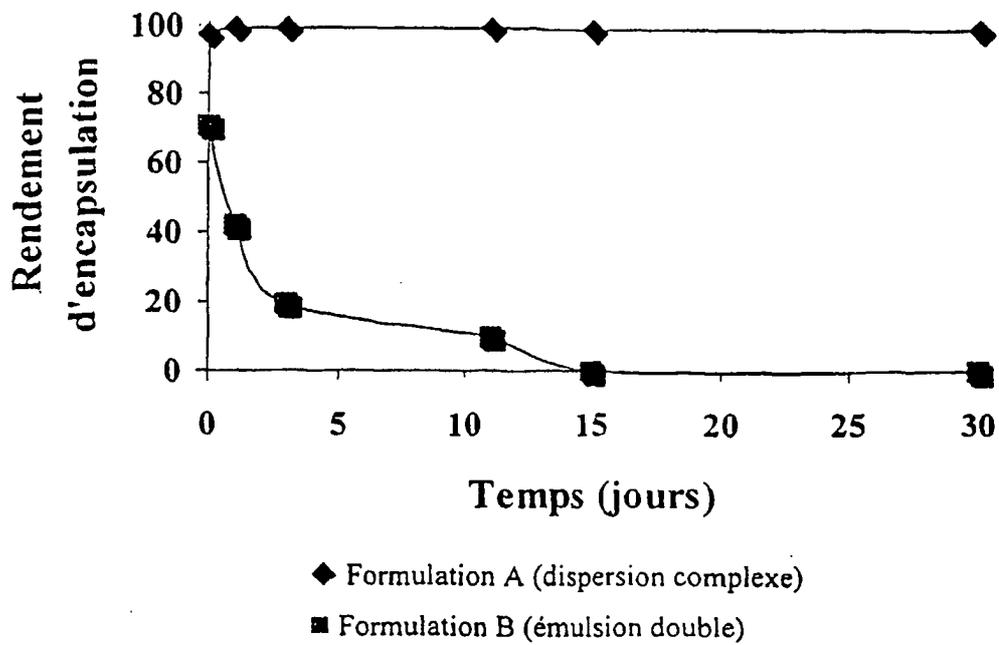


FIG.6

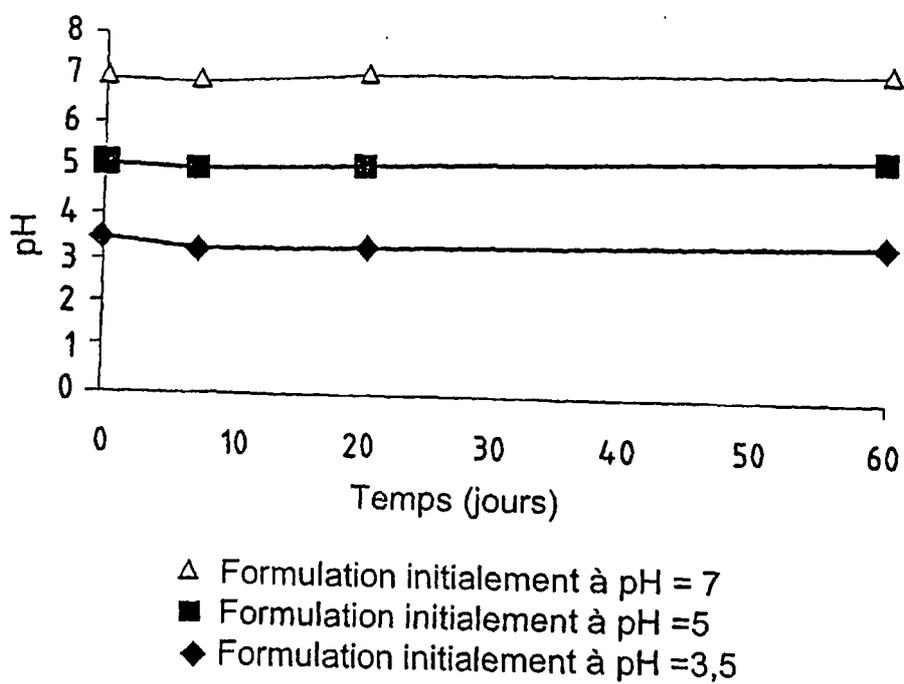


FIG.7

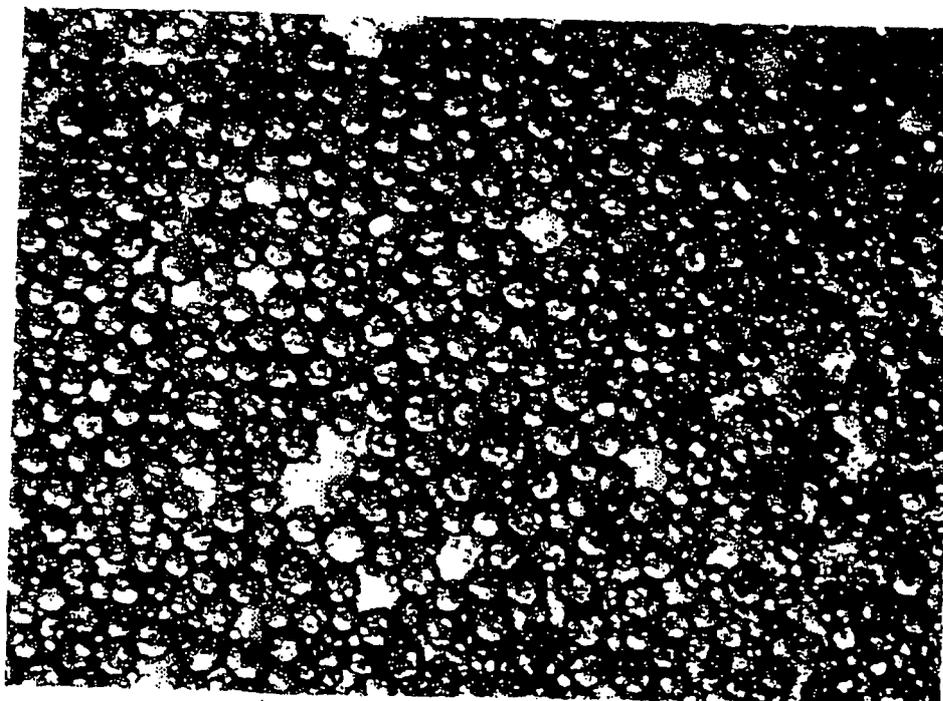


FIG.8