

(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
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

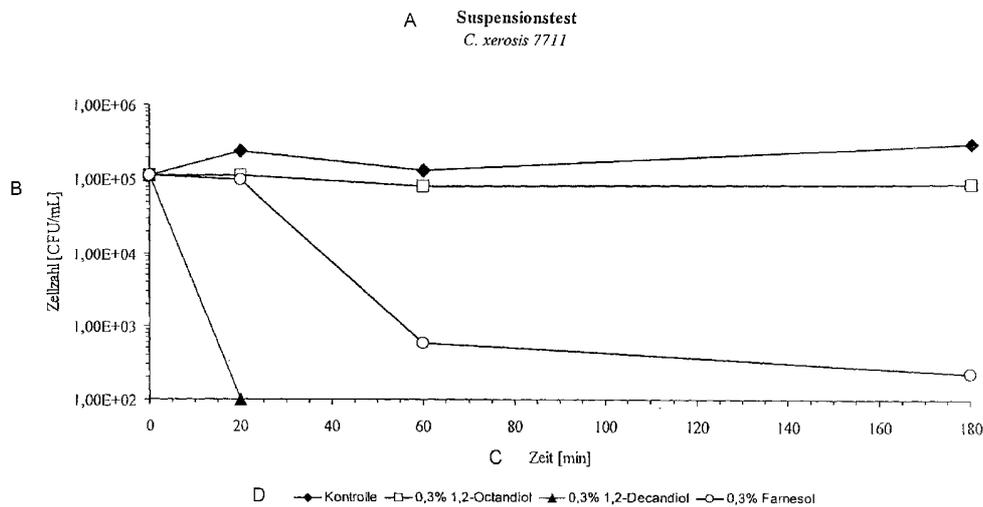
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/000220 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**, 7/32, A01N 31/02
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06751
- (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juni 2002 (19.06.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 01115131.3 22. Juni 2001 (22.06.2001) EP
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **DRAGOCO GERBERDING & CO. AG** [DE/DE]; Dragocostr. 1, 37603 Holzminden (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHMAUS, Gerhard** [DE/DE]; Herrenburgstr. 29, 37671 Hötter-Bosseborn (DE). **HERRMANN, Martina** [DE/DE]; Wilhelm-Raabe-Str. 12, 37603 Holzminden (DE). **JOPPE, Holger** [DE/DE]; Hauptstr. 16, 37586 Dassel (DE).
- (74) **Anwalt: STILKENBÖHMER, Uwe**; Eisenführ, Speiser & Partner, Martinistr. 24, 28195 Bremen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF 1,2-DECANDIOL FOR COMBATING GERMS CAUSING BODY ODOUR

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1,2-DECANDIOL GEGEN KÖRPERGERUCH VERURSACHENDE KEIME



A...SUSPENSION TEST
B...NUMBER OF CELLS
C...TIME
D...CONTROL

(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the development of germs causing body odour in humans or animals. The invention comprises the following step: 1,2-decandiol is topically applied, the applied quantity of 1,2-decandiol being sufficient to inhibit the development of germs causing body odour in the area of application.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 03/000220 A2



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

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

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung des Wachstums von Körpergeruch verursachenden Keimen auf einem menschlichen oder tierischen Körper. Die Erfindung umfasst folgenden Schritt: Topische Applikation von 1,2-Decandiol, wobei die applizierte Menge an 1,2-Decandiol ausreicht, das Wachstum von Körpergeruch bildenden Keimen am Applikationsort zu hemmen.

Verwendung von 1,2-Decandiol gegen Körpergeruch verursachende Keime

Die vorliegende Erfindung betrifft 1,2-Decandiol als Mittel zur Hemmung des Wachstums von Körpergeruch verursachenden Keimen.

- 5 Die menschliche Haut wird von einer Vielzahl verschiedener Bakterien besiedelt. Die meisten dieser Bakterien sind nicht pathogen und für den Geruch der Haut irrelevant. Andere hingegen sind in der Lage, körpereigene Sekrete zu zersetzen, wobei es zu mehr oder minder starkem Körpergeruch (insbesondere Achsel- und Fußgeruch) kommen kann. Zu den Mikroorganismen, welche Körpergeruch
10 verursachen können, zählen insbesondere die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Spezies.

<u>Mikroorganismen</u>	<u>Wirkung</u>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Achselgeruch; Körpergeruch allgemein
<i>Corynebacterium xerosis</i>	Achselgeruch
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	Achselgeruch; Fußgeruch

15

- 20 Bei *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium xerosis* und *Brevibacterium epidermidis* handelt es sich um gram-positive Bakterien.

Körpergeruch lässt sich auf unterschiedliche Weisen bekämpfen. Bei einer ersten Bekämpfungsstrategie wird die mikrobielle Erzeugung von Geruchsstoffen nicht oder nur unwesentlich beeinflusst, aber die gebildeten Geruchsstoffe werden durch Überlagerung mit anderen Duftstoffen maskiert oder sie werden von Absorptionsmitteln absorbiert.

Bei einer alternativen Strategie wird versucht, die Bildung von unangenehmen Geruchsstoffen von vornherein zu verhindern. Dieses Ziel lässt sich zum Einen durch den Einsatz von Antiperspirantien erreichen, d. h. durch den Einsatz von Substanzen, die eine Perspiration unterdrücken oder zumindest stark hemmen. Zum Anderen lässt sich die Bildung von Körpergeruch durch den Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe bekämpfen, welche aufgrund ihrer Wirkung die Bakterien, welche zur Zersetzung körpereigener Sekrete und damit zur Bildung der unangenehmen Geruchsstoffe führen, zerstören oder deren Vermehrung zumindest maßgeblich hemmen.

Ein prominentes Beispiel für einen antimikrobiellen Wirkstoff gegen Körpergeruch bildende Keime ist die Substanz Farnesol, vgl. hierzu DE 27 28 921 A1 (entspricht US 4,220,665) sowie DE 33 15 058 (entspricht EP 0 126 944). Dem Fachmann sind aber auch eine Reihe weiterer Substanzen bekannt, welche bereits zu dem genannten Zweck eingesetzt werden.

In der kosmetischen Industrie besteht ein ständiger Bedarf an Alternativen zu den bislang bekannten antimikrobiellen Wirkstoffen zur Bekämpfung von Körpergeruch. Das Ziel ist dabei immer eine antimikrobielle Substanz mit folgenden Eigenschaften:

- gute Wirksamkeit gegen die für Körpergeruch (inklusive Achsel- und Fußgeruch) verantwortlichen Mikroorganismen bereits in niedriger, aus dermatologischer Sicht unbedenklicher Konzentration,
- toxikologische Unbedenklichkeit,
- gute Hautverträglichkeit, das heißt keine Erzeugung von Hautirritationen bei Applikation einer Wirkstoffmenge, welche die für Körpergeruch verantwortlichen Mikroorganismen abtötet oder zumindest deren Wachstum hemmt,

- Stabilität, insbesondere in den üblichen kosmetischen Formulieren, sowie
- geringe Herstellkosten, das heißt Herstellbarkeit unter Einsatz von Standardverfahren und/oder ausgehend von Standardprekursoren.

5 Die Suche nach einer geeigneten (Wirk)substanz, die zumindest die erste und darüber hinaus eine oder mehrere der weiteren genannten Eigenschaften in ausreichendem Maße besitzt, ist dem Kosmetikfachmann dadurch erschwert, dass keine Abhängigkeit zwischen der chemischen Struktur einer Substanz einerseits und ihrer biologischen Aktivität gegenüber bestimmten Keimen (z. B. den oben
10 genannten für Körpergeruch verantwortlichen Keimen) besteht. Im gleichen Maße gibt es keinen vorhersehbaren Zusammenhang zwischen der antimikrobiellen Wirkung, der toxikologischen Unbedenklichkeit, der Hautverträglichkeit und/oder der Stabilität.

15 Angesichts dieser Sachlage war es die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, einen antimikrobiellen Wirkstoff anzugeben, der zur Hemmung des Wachstums von Körpergeruch verursachenden Keimen geeignet ist.

Insbesondere sollte der anzugebende Wirkstoff gegen *Corynebacterium xerosis*,
20 *Staphylococcus epidermidis* und/oder *Brevibacterium epidermidis* wirksam sein. Die zum Erreichen der gewünschten mikrobiellen Wirkung topisch zu applizierende Wirkstoffmenge sollte dabei vorzugsweise keine Hautirritationen hervorrufen können.

25 Die genannten Aufgaben werden durch die Angabe von 1,2-Decandiol als antimikrobieller Wirkstoff gelöst.

Die Erfindung beruht dabei auf der überraschenden Erkenntnis, dass 1,2-Decandiol bereits in äußerst geringen Applikationsmengen (Konzentrationen) eine exzellente
30 Wirkung gegenüber Körpergeruch bildenden Keimen im Allgemeinen und gegenüber *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Brevibacterium epidermidis* und Mischungen von zwei oder mehr der genannten Keime im Speziellen besitzt.

Obwohl sich die Fachwelt bereits recht umfangreich mit der der im Einzelfall mehr oder weniger guten antimikrobiellen Wirkung von 1,2-Diolen befasst hatte, gab es bislang keinen Hinweis auf die hervorragenden Eigenschaften des 1,2-Decandiols gegenüber den genannten speziellen Keimen. Aus der Literatur lässt sich auch
5 keine Tendenz ablesen, die diese spezielle Wirkung nahegelegt hätte.

So sind aus der JP-A-51 91327 zwar bestimmte Hinweise zur bakteriostatischen Wirkung von 1,2-Decandiol gegenüber bestimmten Keimen im Zusammenhang mit der Konservierung von Lebensmitteln und Kosmetika bekannt, jedoch keine
10 antimikrobielle Wirkung gegenüber den für Körpergeruch verantwortlichen Keimen.

Aus der JP-A-11 322591 ist lediglich bekannt, dass bestimmte 1,2-Alkandiole mit einer Kettenlänge von 4 bis 10 C-Atomen eingesetzt werden können, um die Dosis konventioneller antiseptischer Mikrobizide in einer antimikrobiellen Formulierung zu
15 reduzieren. Als bevorzugt werden 1,2-Pentandiol und 1,2-Hexandiol sowie 1,2-Octandiol genannt. Ein Hinweis auf die Wirkung von 1,2-Decandiol gegenüber Keimen, die für die Bildung von Körpergeruch verantwortlich sind, ist in der japanischen Schrift nicht enthalten.

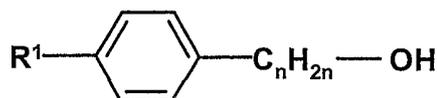
20 In der FR 2,771,632 A1 ist offenbart, dass bestimmte 1,2-Alkandiole mit einer Kettenlänge von 8 bis 18 C-Atomen im Gemisch mit einer N-Acylaminosäure als Mittel gegen Schuppen eingesetzt werden können. Als bevorzugt wird auch hier 1,2-Octandiol genannt.

25 In der US 6,123,953 wird ausgeführt, dass unverzweigte 1,2-Alkandiole mit einer Kettenlänge von insgesamt 5 bis 14 C-Atomen und vorzugsweise 6 bis 8 C-Atomen zur topischen Applikation auf die Haut und hierbei insbesondere zur Behandlung von Akne, zur Behandlung von Kapillarschichten, zur Desinfektion kleiner Wunden (Kratzer), zur Desinfektion der Hände von Chirurgen und Kranken sowie zur
30 Desinfektion der Euter von milchgebenden Tieren geeignet sind. Die US 5,123,953 offenbart ferner, dass Formulierungen, die neben einem Alkandiol ein Gel des Glyceryl-Polymethacrylat-Typs enthalten, in niedriger Konzentration zur Behandlung von Akne, Hautschwierigkeiten, Impetigo, Mikroorganismen basierten Körpergerüchen, „athlete´s food“ und dergleichen eingesetzt werden können. Diese
35 Einsetzbarkeit wird dabei auf eine synergistische Wechselwirkung zwischen dem

Gel und dem Alkandiol zurückgeführt. Als bevorzugtes Alkandiol wird 1,2-Octandiol angegeben. Als Keime, gegen die die genannten Kombinations-Formulierungen wirksam sind, werden genannt: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Lysteria monocytogenis*,
 5 *Propionibacterium acnes* sowie pathogene Keime der Arten *Lysteria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* und *Pseudomonas*. Eine Wirkung von 1,2-Decandiol gegenüber Körpergeruch bildenden Keimen wie insbesondere *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis* und/oder *Brevibacterium epidermidis* ist in der US 6,123,953 nicht offenbart.

10

Die EP 0 524 548 A1 offenbart bestimmte antimikrobiell wirksame Gemische, die neben (A) einem antimikrobiell wirksamen aromatischen Alkohol der Formel 1,



15

(1)

in der R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, (B) ein antimikrobiell wirksames 1,2- oder 1,3-Diol der Formel R²-CHOH-(CHR³)_x-CH₂OH enthalten, wobei x = 0 oder 1 ist und wenn x = 0 ist, R²
 20 eine Alkylgruppe mit 6 bis 22 C-Atomen oder eine Alkoxyethyl- oder 2-Hydroxyalkoxyethylgruppe mit jeweils 6 bis 22 C-Atomen in der Alkoxygruppe ist, und wenn x = 1 ist, die Gruppe R² Wasserstoff ist und R³ eine der vorgenannten Bedeutungen von R² hat, wobei die Komponenten im Gewichtsverhältnis 9:1 bis 1:9 vorliegen. Die offenbarten antimikrobiell wirksamen Gemische werden als geeignet
 25 zur Herstellung antiseptisch wirksamer Hautreinigungsmittel und zur Konservierung wässriger Zubereitungen mikrobiell abbaubarer oder verderblicher Stoffe bezeichnet. Ein Hinweis auf eine Wirkung von 1,2-Decandiol gegenüber Keimen, die für die Bildung von Körpergeruch verantwortlich sind, ist in der EP 0 524 548 A1 nicht enthalten.

30

Eine Reihe weiterer Dokumente befasst sich entweder mit 1,2-Decandiol, ohne antimikrobielle Wirkungen dieser Substanz zu offenbaren, oder befasst sich mit der Wirkung anderer 1,2-Alkandiole ohne dabei 1,2-Decandiol zu betreffen. Hin-

gewiesen sei insoweit auf die folgenden Dokumente: FR 2,755,371; JP 11 310506; WO 99/11237; WO 99/56715; WO 99/56716; JP 20 0044419; JP 11 335258; JP 10 053510; J. Food Sc. 42(3); 699-701; EP 1 000 542; DE 199 24 496 und JP 20 0148720.

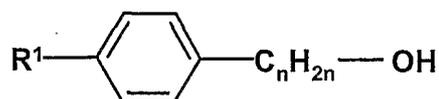
5

Die vorliegende Erfindung betrifft primär ein Verfahren zur Hemmung des Wachstums von Körpergeruch verursachenden Keimen auf einem menschlichen oder tierischen Körper, wobei das Verfahren die topische Applikation von 1,2-Decandiol in einer Menge umfasst, die ausreicht, das Wachstum von Körpergeruch bildenden Keimen am Applikationsort zu hemmen.

Üblicherweise wird 1,2-Decandiol in Form einer Formulierung appliziert werden, welche neben dem 1,2-Decandiol noch übliche Trägersubstanzen sowie beispielsweise einen Duftstoff oder dergleichen umfassen wird. In einem derartigen Verfahren wird eine 1,2-Decandiol umfassende Formulierung topisch so appliziert, dass die mit der Formulierung applizierte Menge an 1,2-Decandiol ausreicht, das Wachstum von Körpergeruch bildenden Keimen am Applikationsort zu hemmen.

Im vorliegenden Zusammenhang besonders wichtig ist die Erkenntnis, dass eine antimikrobiell wirksame Formulierung, welche 1,2-Decandiol umfasst, kein Gel und insbesondere kein Glyceryl-Polymethacrylat-Gel umfassen muss, wie es in der US 6,123,953 offenbart ist.

Genauso wenig ist es notwendig, in einer solchen Formulierung einen Alkohol der Formel 1 vorzusehen,



(1)

in der R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, wie es in der EP 0 524 548 A1 offenbart ist.

30

Auch in Abwesenheit dieser synergistisch wirkenden Substanzen genügen äußerst geringe Mengen an 1,2-Decandiol, um das Wachstum der genannten Keime insoweit zu hemmen, dass es nicht mehr zu einer störenden Geruchsentwicklung kommt. Die applizierte Menge an 1,2-Decandiol wird dabei vorzugsweise so niedrig
5 sein, dass das 1,2-Decandiol keine Hautirritationen hervorruft. Kosmetische Formulierungen, welche Hautirritationen hervorrufen können, sind von einer Verwendung im Markt nahezu ausgeschlossen, und deshalb wurde beispielsweise in der US 6,123,953 ein besonderer Wert darauf gelegt, dass in dem dort beschriebenen Gel-Diol-Substanzgemisch die Konzentration an Diol so gering sein
10 kann, dass ein Hautirritationsrisiko nicht besteht (vgl. US 6,123,953, Spalte 2, Zeilen 9 bis 14).

Wenngleich 1,2-Decandiol gegenüber den genannten Keimen bereits für sich allein eine hervorragende Wirkung besitzt, ist es natürlich doch nicht ausgeschlossen, zur
15 Bekämpfung dieser oder anderer Keime einen weiteren antimikrobiellen Wirkstoff zuzusetzen. Liegt neben 1,2-Decandiol in einer Formulierung noch ein weiterer antimikrobieller Wirkstoff vor, so ist die Formulierung vorzugsweise so zusammengesetzt, dass sie im Vergleich mit einer Vergleichsformulierung, die bei ansonsten gleicher Zusammensetzung kein 1,2-Decandiol umfasst, eine zumindest
20 um den Faktor 4 erhöhte antimikrobielle Wirkung gegen *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis* und/oder *Brevibacterium epidermidis* besitzt und einen zumindest um den Faktor 4 verringerten MHK-Wert bezogen auf diese Keime. Der zweite antimikrobielle Wirkstoff wird also vorzugsweise nur wenig wirksam gegen die genannten Keime sein, aber eine hohe Wirksamkeit gegenüber anderen Keimen
25 besitzen.

Es sei darauf hingewiesen, dass der Begriff 1,2-Decandiol im Rahmen des vorliegenden Textes sowohl (a) das 2S-konfigurierte Enantiomer als auch (b) das
30 2R-konfigurierte Enantiomer sowie (c) beliebige Mischungen aus 2S- und 2R-konfigurierten Decandiolen umfasst. Aus kommerziellen Gründen ist es zwar besonders vorteilhaft, die Razemate der jeweiligen Diole zur Bekämpfung der Körpergeruch bildenden Mikroorganismen einzusetzen, da diese synthetisch besonders leicht zugänglich sind, die reinen Enantiomere oder nicht-razemische Mischungen dieser Enantiomere sind aber ebenfalls für die erfindungsgemäßen
35 Zwecke geeignet.

Mit Blick auf erfindungsgemäße Formulierungen, die 1,2-Decandiol umfassen, ist es bevorzugt, die Konzentration des Diols in diesen Formulierungen auf einen Wert zwischen 0,0002 und 20 Gew.-% einzustellen. Bevorzugt sind dabei
5 Konzentrationen im Bereich zwischen 0,02 und 5 Gew.-%.

1,2-Decandiol besitzt nur einen sehr schwachen Geruch und kann deshalb auch in hoher Konzentration in Parfüm-Öl-Kompositionen eingesetzt werden. Derartige Parfüm-Öl-Kompositionen besitzen dann eine bakterio-statische Wirkung gegenüber
10 Körpergeruch bildenden Keimen, so dass der Eigengeruch einer derartigen Parfüm-Öl-Komposition bei topischer Applikation länger erhalten bleibt. Da der Anteil eines Parfüms in einem kosmetischen Fertigprodukt meist nur etwa bei 1 Gew.-% liegt, wird ein Parfüm, welches 1,2-Decandiol als antimikrobiellen Wirkstoff enthält, vorzugsweise zu etwa 5 bis 50 Gew.-% aus 1,2-Decandiol bestehen. Ein Einsatz
15 auch in derartig hohen relativen Konzentrationen ist unproblematisch möglich.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen näher erläutert.

Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirkung von 1,2-Diolen

20

1. Allgemeine Testbedingungen (MHK-Wert-Messungen)

Zur Herstellung verschiedener Probenkonzentrationen wurde jeweils von 2,6 ml einer 3,3%-igen Stammlösung (3,3 g 1,2-Decandiol oder Vergleichssubstanz in 100
25 ml Ethanol (96% in H₂O; Merck, Art. 1.00971)) ausgegangen. Durch fortlaufende 2:1-Verdünnung mit Ethanol (96%; Merck, Art. 1.00971) wurden weitere Testkonzentrationen (verdünnte Probe) in Form einer geometrischen Verdünnungsreihe hergestellt.

30 Der Nachweis der antimikrobiellen Wirkung von 1,2-Decandiol (bzw. einer Vergleichssubstanz) erfolgte mit Hilfe des Agardilutionsverfahren in Anlehnung an DIN 58 940/ICS und DIN 58 944/ICS. Es wurden Petrischalen von 5,5 cm Durchmesser mit 8,7 ml frisch hergestelltem und bei 50 °C flüssig gehaltenem Mueller-Hinton-Agar (Merck, Art. 1.05437 bzw. Wilkins-Chalgren-Agar-Boillon,
35 Oxoid, Art. CM 643, supplementiert mit 10 g Agar-Agar/Liter) beschickt, denen

jeweils 0,3 ml der jeweiligen Probe, d.h. 3,3 Vol.-% bezogen auf das Gesamtvolumen aus Agar und Probe, zugesetzt wurden.

Durch diese weitere Verdünnung der unverdünnten Stammlösung bzw. der bereits
 5 verdünnten Proben mit dem Testagar (0,3 ml der Stammlösung bzw. der
 entsprechenden verdünnten Probe + 8,7 ml Agar) wurden jeweils 30-fach niedrigere
 Endkonzentrationen eingestellt (bei Verwendung der Stammlösung ergibt sich eine
 Anfangskonzentration von 1100 ppm). Die im folgenden angegebenen
 Konzentrationen beziehen sich auf die Reinsubstanz und sind in ppm umgerechnet.
 10 Pro Testkonzentration und Nährmedium wurden 2 Agarplatten gegossen.

Es wurden folgende Kontrollen mit jeweils 2 Agarplatten durchgeführt:

Tabelle 1: Kontrollen

15

K1: 9,0 ml Mueller-Hinton-Agar	(unbeimpft)
K2: 8,7 ml Mueller-Hinton-Agar + 0,3 ml Ethanol (96%)	(unbeimpft)
K3: 8,7 ml Mueller-Hinton-Agar + 0,3 ml Ethanol (96%)	(beimpft)
K4: 9,0 ml Mueller-Hinton-Agar	(beimpft)

20

Nach Verfestigung und Trocknung (ca. 1 h bei 37 °C) wurden die Testplatten
 punktförmig mit jeweils 1 µl der nachfolgend aufgeführten Testkeimsuspensionen
 beimpft. Zur Überprüfung von Reinheit und Identität wurden die aerob wachsenden
 Bakterien *Brevibacterium epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*; *Staphylococcus*
 25 *epidermidis* auf Columbia Blut-Agar (BioMérieux, Art. 43049) kultiviert. Weitere
 Angaben zu den Testkeimen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Testkeime (Stammbezeichnungen)

Testkeim	Stammbez.
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC12228

30

Die Herstellung der Testkeimsuspensionen der Testkeime für *Brevibacterium epidermidis*, *Corynebacterium xerosis*, und *Staphylococcus epidermidis* erfolgte durch Bebrütung von Mueller-Hinton-Bouillon (Merck, Art. 1.10293) bei 36 °C, die mit wenigen Einzelkolonien der jeweiligen Testkeime beimpft worden war. Nach dem Erreichen einer deutlichen Trübung wurde den Suspensionen so viel sterile Nährbouillon zugegeben, daß deren Trübung dem McFarland Standard 0,5 entsprach (ca. 10⁸ KBE/ml).

Die inokulierten Platten wurden unter den in Tabelle 3 angegebenen Bedingungen bebrütet und anschließend ausgewertet. Als MHK (Minimale Hemmkonzentration) wurde die niedrigste Wirkstoffkonzentration angesehen, bei der makroskopisch kein Wachstum vorhanden ist. Minimales, kaum sichtbares Wachstum oder wenige kleine Einzelkolonien wurden als Hemmung bewertet.

Tabelle 3: Inokulation und Bebrütung

Testkeim	Stamm-Bez.	Wachstumsbedingungen	Nährmedium	Bebrütung
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514	Aerob	Mueller-Hinton-Agar	18h bei 36 °C
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711	aerob	Mueller-Hinton-Agar	18h bei 36 °C
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	aerob	Mueller-Hinton-Agar	18h bei 36 °C

2. MHK-Werte für 1,2-Decandiol im Vergleich mit 1,2-Octandiol

Gemäß den unter 1. beschriebenen allgemeinen Testbedingungen wurden Suspensionen der oben beschriebenen Mikroorganismen bebrütet und die MHK-Werte von 1,2-Decandiol bestimmt (vgl. Tabelle 4). Zu Referenzzwecken wurden ebenfalls die MHK-Werte für 1,2-Octandiol ermittelt.

Tabelle 4: MHK-Werte [ppm] für 1,2-Octandiol und 1,2-Decandiol

Testkeim	Stamm-Bez.	1,2-Octandiol	1,2-Decandiol
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	1800	225
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711	3600	225
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514	3600	450

Der Vergleich der 1,2-Diole zeigt, dass die MHK-Werte für 1,2-Octandiol zwischen 3600 und 1800 ppm liegen und somit relativ hoch sind. Im Gegensatz hierzu liegen die MHK-Werte für 1,2-Decandiol deutlich niedriger.

3. Wachstumskurve für *Corynebacterium xerosis* - Allgemeine Testbedingungen

Eingesetzte Lösungen:

10 AC-Medium: 37g Brain Heart Infusion, 5g Glucose, 1ml Tween 80 ad 1l H₂O

Testsubstanzen:

1,2-Octandiol (0,3%)

1,2-Decandiol (0,3%)

15 Farnesol (0,3%)

Kontrolle:

AC-Medium ohne Wirkstoff

20 Testlösungen:

Jeweilige Testsubstanz in AC-Medium

Suspensionstest (vgl. Fig. 1)

25 60 ml AC-Medium wurden mit 0,4 ml einer frischen Übernachtskultur des Testorganismus *Corynebacterium xerosis* (*C. xerosis* 7711) beimpft. Das Kulturgefäß wurde bei 30°C mit 250 Upm geschüttelt, bis eine Zelldichte von 10⁵ bis 10⁶ Zellen/ml erreicht war. Die Testsubstanzen wurden eingewogen und jeweils in 2,5 ml AC-Medium unter kurzem Erwärmen auf 60°C gelöst. Anschließend wurden

je 2,5ml Bakteriensuspension mit den so gewonnenen Testlösungen versetzt und unter Beibehaltung der Wachstumsbedingungen 20, 60 und 180 min inkubiert. Sodann wurden 100µl der inkubierten Testlösungen entnommen und der Bakterientiter durch Ausplattieren auf Nährmedium bestimmt.

5

In Figur 1 sind die Wachstumskurven für die vorstehend beschriebenen Versuchsansätze aufgezeigt.

4. Ergebnisse (Wachstumskurven *Corynebacterium xerosis*)

10

Die Wachstumskurve für *Corynebacterium xerosis* (Fig. 1) zeigt, dass bei einer Einsatzkonzentration von 0,3% 1,2-Decandiol innerhalb der getesteten Substanzen die bei weitem stärkste Wirksamkeit besitzt. Die Wirksamkeit des 1,2-Decandiols ist sogar größer als die des Farnesols, eines bekannten Deowirkstoffs (siehe oben), der als Positivkontrolle verwendet wurde.

15

5. Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen einer 1% Decandiol enthaltenden Deopumpspray-Formulierung im Vergleich mit einer Deopumpspray-Formulierung ohne 1,2-Decandiol

20

In Anlehnung an die unter 1. beschriebenen allgemeinen Testbedingungen wurden Pumpspray-Formulierungen untersucht, die (a) 1,2-Decandiol enthielten bzw. (b) kein 1,2-Decandiol enthielten.

25

Zur Herstellung verschiedener Konzentrationen an verdünnter Probe wurden (a) 3 ml einer 1 Gew.-% 1,2-Decandiol enthaltenden Deopumpspray-Formulierung (Zusammensetzung: Ethanol: 10 Gew.-%, Propylenglycol: 5 Gew.-%, Lösungsvermittler: 2 Gew.-%, Wasser: 82 Gew.-%, 1,2-Decandiol: 1 Gew.-%) bzw.

30

(b) 3 ml einer 1,2-Decandiol-freien Deopumpspray-Formulierung (Zusammensetzung wie unter (a), jedoch ohne 1,2-Decandiol-Anteil und Anteil Wasser erhöht auf 83 Gew.-%)

fortlaufend 2:1 mit einem Ethanol-Wasser-Gemisch verdünnt (Ethanol 96 %, Merck, Art. 1.00971; Volumenverhältnis Ethanol:Wasser = 1:9).

35

Auf diese Weise wurden Testkonzentrationen in Form geometrischer Verdünnungsreihen hergestellt.

Der Nachweis der antimikrobiellen Wirkung der 1,2-Decandiol-haltigen bzw. 1,2-
5 Decandiol-freien Deopumpspray-Formulierungen erfolgte wieder mit Hilfe des
Agardilutionsverfahrens in Anlehnung an DIN 58 940/ICS und DIN 58 944/ICS.
Aufgrund geringerer Konzentrationen an 1,2-Decandiol in den Formulierungen im
Vergleich mit den allgemeinen Testbedingungen gemäß Punkt 1 oben (1,0 Gew.-%
anstelle von 3,3 Gew.-%) wurden hierbei Petrischalen von 5,5 cm Durchmesser mit
10 nur 6 ml (statt 8,7 ml) frisch hergestellten und bei 50°C flüssig gehaltenen Mueller-
Hinton-Agar (Merck, Art. 1.05437 bzw. Wilkins-Chalgren-Agar-Boillon, Oxoid, Art.
CM 643) beschickt, denen die jeweiligen (Stamm-)Formulierungen selbst, sowie
deren Verdünnungsstufen zugesetzt wurden (jeweils Zusatz von 3 ml, d.h. 33 Vol.-
% bezogen auf das Gesamtvolumen aus Agar und zugesetzter Formulierung).

15

Durch diese weitere Verdünnung mit dem Testagar (3 ml Stammformulierung bzw.
entsprechend verdünnter Probe + 6 ml Agar) wurden jeweils 3-fach niedrigere
Endkonzentrationen erreicht (bei Verwendung der 1,2-Decandiol-haltigen
Stammlösung ergibt sich eine Anfangskonzentration von 3333 ppm 1,2-Decandiol).
20 Pro Testkonzentration und Nährmedium wurden 2 Agarplatten gegossen,
Suspensionen der oben beschriebenen Mikroorganismen bebrütet und die MHK-
Werte bestimmt. Zu Referenzzwecken wurden auch die MHK-Werte der Decandiol-
freien Vergleichs-Pumpspray-Formulierung bestimmt. Weitere Details der MHK-
Wertbestimmungen sind Punkt 1 zu entnehmen.

25

6. MHK-Werte einer 1% Decandiol enthaltenden Deopumpspray-Formulierung
(a) im Vergleich mit einer Deopumpspray-Formulierung ohne 1,2-Decandiol (b)

Gemäß den unter 1. beschriebenen allgemeinen Testbedingungen wurden
30 Suspensionen der oben beschriebenen Mikroorganismen bebrütet und die MHK-
Werte einer 1% Decandiol enthaltenden Deopumpspray-Formulierung (a) im
Vergleich mit einer Deopumpspray-Formulierung ohne 1,2-Decandiol (b) bestimmt
(vgl. Tabelle 5).

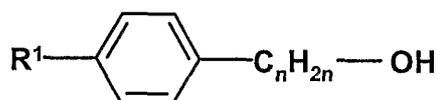
Tabelle 5: MHK-Werte [ppm] für 1,2-Decandiol

Testkeim	Stamm-Bez.	(a)	(b)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 12228	52	3333
<i>Corynebacterium xerosis</i>	ATCC 7711	208	1667
<i>Brevibacterium epidermidis</i>	ATCC 35514	104	1667

Die Versuche zeigten, dass die 1,2-Decandiol-haltigen Deopumpspray-
5 Formulierungen (a) im Vergleich zu Formulierungen, die bei ansonsten gleicher
Zusammensetzung kein 1,2-Decandiol enthalten (b), eine drastisch erhöhte
antimikrobielle Wirkung gegenüber *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus
epidermidis* und *Brevibacterium epidermidis* zeigen.

Ansprüche

1. Verfahren zur Hemmung des Wachstums von Körpergeruch verursachenden
5 Keimen auf einem menschlichen oder tierischen Körper, mit folgendem Schritt:
- topische Applikation von 1,2-Decandiol,
wobei die applizierte Menge an 1,2-Decandiol ausreicht, das Wachstum von Körpergeruch bildenden Keimen am Applikationsort zu hemmen.
- 10 2. Verfahren zur Hemmung des Wachstums von Körpergeruch verursachenden Keimen auf einem menschlichen oder tierischen Körper, mit folgendem Schritt:
- topische Applikation einer 1,2-Decandiol umfassenden Formulierung,
wobei die mit der Formulierung applizierte Menge an 1,2-Decandiol ausreicht, das Wachstum von Körpergeruch bildenden Keimen am Applikationsort zu
15 hemmen.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung kein Glyceryl-Polymethacrylat-Gel und vorzugsweise überhaupt kein Gel umfasst.
- 20 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung keinen Alkohol der Formel 1 umfasst,



(1)

25

in der R¹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die applizierte
30 Menge an 1,2-Decandiol so niedrig ist, dass das 1,2-Decandiol keine Hautirritation hervorruft.

6. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Körpergeruch verursachenden Keime ausgewählt sind aus der Gruppe, die aus

- *Corynebacterium xerosis*,
- 5 - *Staphylococcus epiderimidis*,
- *Brevibacterium epidermidis* und
- Mischungen aus zwei oder mehr der vorgenannten Keime besteht.

10 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 2-6, wobei eine Formulierung eingesetzt wird, die so zusammengesetzt ist, dass sie im Vergleich mit einer Vergleichsformulierung, die bei ansonsten gleicher Zusammensetzung kein 1,2-Decandiol umfasst, einen zumindest um den Faktor 4 verringerten MHK-Wert bezogen auf

- 15 - *Corynebacterium xerosis*,
 - *Staphylococcus epiderimidis* und/oder
 - *Brevibacterium epidermidis*
- besitzt.

20 8. Verwendung von 1,2-Decandiol als antimikrobieller Wirkstoff gegen *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epiderimidis* und *Brevibacterium epidermidis*.

Suspensionstest
C. xerosis 7711

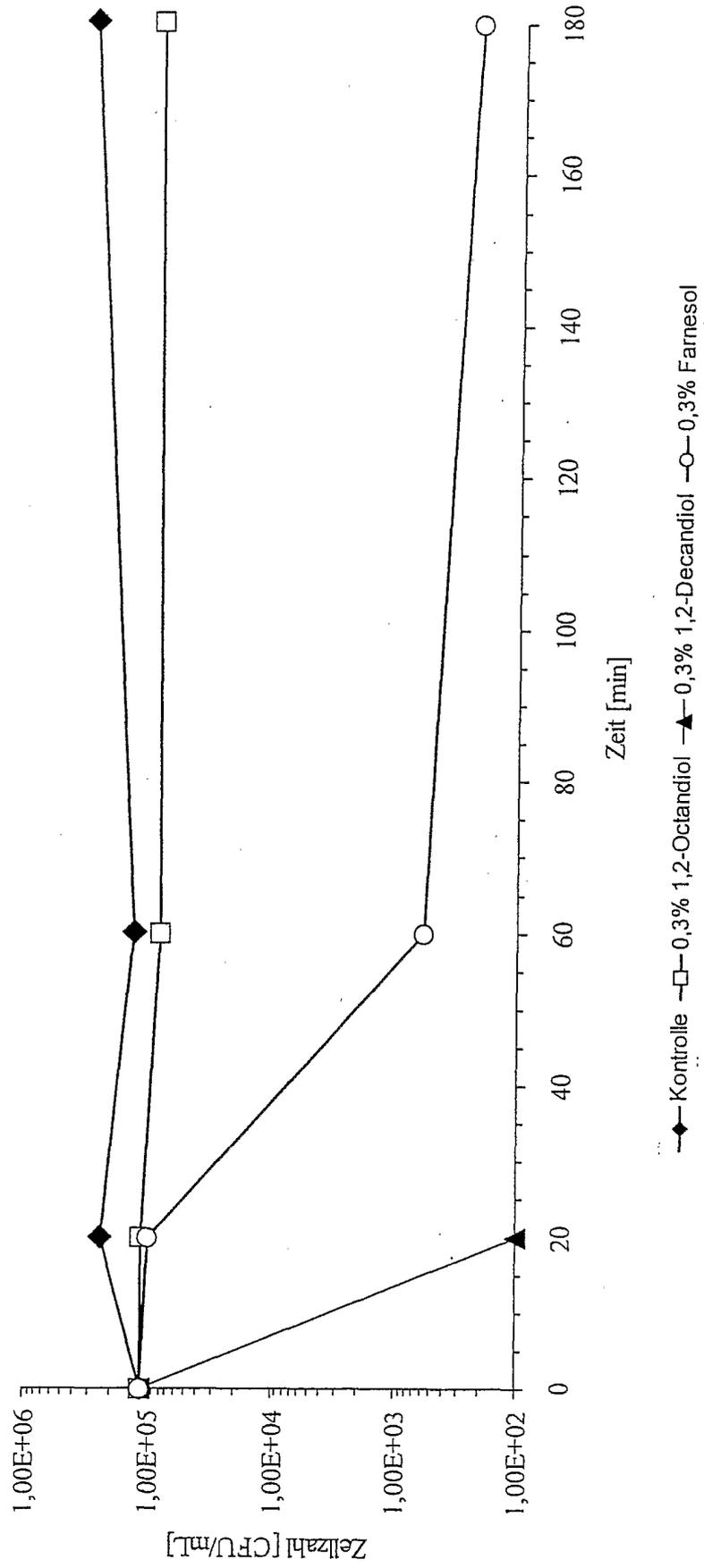


Fig. 1