

## Verwendung von 1,2-Decandiol gegen Körpergeruch verursachende Keime

pdf fulltext Die vorliegende Erfindung betrifft 1,2-Decandiol als Mittel zur Hemmung des Wachstums von Körpergeruch verursachenden Keimen. 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 verursachen können, zählen insbesondere die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Spezies. Mikroorganismen Wirkung Staphylococcus epidermidis Achselgeruch; Körpergeruch allgemein Corynebacterium xerosis Achselgeruch Brevibacterium epidermidis Achselgeruch; Fußgeruch 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. 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 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. 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*, *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. 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 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 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 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 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 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. 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. 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 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 niedrigen Konzentration zur Behandlung von Akne, Hautschwierigkeiten, Impetigo, Mikroorganismen basierten Körpergerüchen, "athlete's food" und dergleichen eingesetzt werden können. Diese 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*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acnes* sowie pathogene Keime der Arten *Listeria*, *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. Die EP 0 524 548 A1 offenbart bestimmte antimikrobiell wirksame Gemische, die neben (A) einem antimikrobiell wirksamen aromatischen Alkohol der Formel 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  $R_2-CHOH-(CHR_3)_x-CH_2OH$  enthalten, wobei  $x = 0$  oder 1 ist und wenn  $x = 0$  ist, R2 eine Alkylgruppe mit 6 bis 22 C-Atomen oder eine Alkoxymethyl- oder 2-Hydroxyalkoxymethylgruppe 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 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. 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. Hingewiesen 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. 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, 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. 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 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 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 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 um den Faktor 4 erhöhte antimikrobielle Wirkung gegen *Corynebacterium xerosis*, *Staphylococcus epidermidis* und/oder *Brevibacterium epidermidis* besitzt: Der zweite antimikrobielle Wirkstoff wird also vorzugsweise nur wenig wirksam gegen die genannten Keime sein, aber eine hohe Wirksamkeit gegenüber anderen Keimen 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 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 Dirole 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 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 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 bakteriostatische Wirkung gegenüber 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 auch in derartig hohen relativen Konzentrationen ist unproblematisch möglich. Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen näher erläutert.

### 1. Allgemeine Testbedingungen (MHK-Wert-Messungen)

Der Nachweis der antimikrobiellen Wirkung von 1,2-Decandiol 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, Oxoid, Art. CM 643, supplementiert mit 10 g Agar-Agar/Liter) beschickt, denen die verschiedenen Konzentrationen der verdünnten Probe in 3,3 Vol.-% = 0,3 ml zugesetzt wurden. 2,6 ml der 3,3%-igen Proben wurden mit Ethanol (96%; Merck, Art. 1.00971) verdünnt. Durch fortlaufende 2:1-Verdünnung mit Ethanol (96%-ig) wurden die weiteren Testkonzentrationen der jeweiligen Verdünnungsreihen, die in Form geometrischer Reihen angelegt wurden, hergestellt. Durch eine

weitere Verdünnung mit dem Testagar (0,3 ml Probe bzw. entsprechender Verdünnungen + 8,7 ml Agar) wurden jeweils 30-fach niedrigere Endkonzentrationen erreicht (entspricht einer Anfangskonzentration von jeweils 1100 ppm). Die im folgenden angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf die Reinsubstanz und sind in ppm umgerechnet. Pro Testkonzentration und Nährmedium wurden 2 Agarplatten gegossen. Es wurden folgende Kontrollen mit jeweils 2 Agarplatten durchgeführt: Kontrollen 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) 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 epidermidis* auf Columbia Blut-Agar (BioMérieux, Art. 43049) kultiviert. Weitere Angaben zu den Testkeimen sind Tabelle 2 zu entnehmen. Testkeime (Stammbezeichnungen) Testkeim Stammbez. *Brevibacterium epidermidis* ATCC 35514 *Corynebacterium xerosis* ATCC 7711 *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 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. Inokulation und Bebrütung Testkeim Stamm-Bez. Wachstumsbedingungen Nährmedium Bebrütung *Brevibacterium epidermidis* ATCC 35514 Aerob Mueller-Hinton-Agar 18h bei 36 °C *Corynebacterium xerosis* ATCC 7711 aerob Mueller-Hinton-Agar 18h bei 36 °C *Staphylococcus epidermidis* 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. MHK-Werte  $\varnothing$  ppm! für 1,2-Octandiol und 1,2-Decandiol Testkeim Stamm-Bez. 1,2-Octandiol 1,2-Decandiol *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 1800 225 *Corynebacterium xerosis* ATCC 7711 3600 225 *Brevibacterium epidermidis* 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: AC-Medium: 37g Brain Heart Infusion, 5g Glucose, 1ml Tween 80 ad 1l H<sub>2</sub>O Testsubstanzen: 1,2-Octandiol (0,3%) 1,2-Decandiol (0,3%) Farnesol (0,3%) Kontrolle: AC-Medium ohne Wirkstoff Testlösungen: Jeweilige Testsubstanz in AC-Medium Suspensionstest (vgl. Fig. 1) 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  $10^5$  bis  $10^6$  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. In Figur 1 sind die Wachstumskurven für die vorstehend beschriebenen Versuchsansätze aufgezeigt.

4. Ergebnisse (Wachstumskurven *Corynebacterium xerosis*) 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.

简体中文网页