



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111093611 B

(45) 授权公告日 2024. 03. 12

(21) 申请号 201880057627.7	(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
(22) 申请日 2018.07.03	专利代理师 丁永凡 蒋静静
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 111093611 A	(51) Int.Cl.
(43) 申请公布日 2020.05.01	A61K 8/64 (2006.01)
(30) 优先权数据 102017116407.3 2017.07.20 DE	A61Q 15/00 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2020.03.05	A61K 8/99 (2017.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2018/067991 2018.07.03	A41B 11/00 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02019/015955 DE 2019.01.24	A43B 17/00 (2006.01)
(73) 专利权人 托马斯·莱布兰德 地址 德国海尔布隆	A43B 13/02 (2022.01)
(72) 发明人 托马斯·莱布兰德	A43B 23/02 (2006.01)
	(56) 对比文件
	US 3624200 A,1971.11.30
	US 3079299 A,1963.02.26
	US 5707610 A,1998.01.13
	US 2016081916 A1,2016.03.24
	CN 205682452 U,2016.11.16
	US 2007292355 A1,2007.12.20
	W0 2016071405 A2,2016.05.12
	审查员 陈城
	权利要求书2页 说明书12页

(54) 发明名称

用于在降低或预防体味时应用的短杆菌素及其制剂

(57) 摘要

一种短杆菌素用于治疗 and/或预防人的体味的治疗性或非治疗性的用途,优选通过地方性地(局部)、浅表应用和/或优选通过应用于无创伤的皮肤和/或黏膜。此外描述了一种治疗性的优选药物的组合物或非治疗性的优选化妆品的组合物,所述组合物包含短杆菌素和角质软化剂,所述组合物用于治疗 and/或预防人的体味。同样描述了一种包含短杆菌素和角质软化剂的药剂盒,以及一种包含短杆菌素的鞋类物品。

CN 111093611 B

1. 一种短杆菌素作为唯一的药理活性物质用于降低人的体味的非治疗性用途,其中所述体味从足部,包括所述足部的褶皱交织区域散发。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述体味是由细菌繁殖和/或细菌代谢产物和/或出汗引起和/或促进和/或触发的,和/或其中所述体味与一种或多种上述现象相关。

3. 根据权利要求1所述的用途,

其中局部地、浅表地进行施用,

和/或

其中在无创伤的皮肤上进行所述施用。

4. 一种短杆菌素的用于制备用于治疗人和/或预防人的体味的药物的用途,其中所述体味从足部,包括所述足部的褶皱交织区域散发,其中短杆菌素是所述药物中唯一的药理活性物质。

5. 一种治疗性的组合物或非治疗性的组合物,所述组合物包含短杆菌素作为抵抗体味的唯一的药理活性物质并且包含至少一种角质软化剂,其中所述角质软化剂是尿素。

6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述组合物是药物的组合物或化妆品的组合物。

7. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述组合物以抗菌有效量包含短杆菌素作为唯一的抗菌活性物质并且以角质软化有效量包含至少一种角质软化剂。

8. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述组合物用于治疗人和/或预防人的体味。

9. 根据权利要求5至8中任一项所述的组合物,

其中按所述组合物的总质量计,短杆菌素以在0.01重量%至0.5重量%的范围中的量包含在内,

和/或

其中按所述组合物的总质量计,尿素以在0.5重量%至20.0重量%的范围中的量包含在内。

10. 根据权利要求9所述的组合物,

其中按所述组合物的总质量计,短杆菌素以在0.05重量%至0.2重量%的范围中的量包含在内。

11. 根据权利要求9所述的组合物,

其中按所述组合物的总质量计,尿素以在1.0重量%至15.0重量%的范围中的量包含在内。

12. 根据权利要求9所述的组合物,

其中按所述组合物的总质量计,尿素以在3.0重量%至12.0重量%的范围中的量包含在内。

13. 根据权利要求5至8中任一项所述的组合物,其还包含一种或多种聚乙二醇和/或丙二醇。

14. 根据权利要求5至8中任一项所述的组合物,所述组合物呈如下形式,所述形式选自:乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉剂、粉末喷雾剂、油剂、滚擦制剂、软膏剂、泡沫剂、喷雾剂、条状物和酊剂。

15. 根据权利要求14所述的组合物,所述形式选自:凝胶、乳液、粉末、油剂、滚擦制剂、软膏剂和喷雾剂。

16. 根据权利要求14所述的组合物,所述形式选自乳膏、粉末喷雾剂。

17. 根据权利要求5至8中任一项所述的组合物,分别用于治疗 and/或预防人的体味,其中所述体味从足部和/或从腋下和/或褶皱交织区域散发。

18. 一种药剂盒,其包含如下在空间上分开的组分:

a) 适用于局部施用的以抗菌有效量包含短杆菌素作为唯一的抗菌活性物质的组合物,和

b) 适用于局部施用的、分别以角质软化有效量包含至少一种角质软化剂的至少一种组合物,其中所述角质软化剂是尿素。

19. 一种用于非治疗性地降低人的体味的方法,其中将短杆菌素作为唯一的药理活性物质或包含短杆菌素作为唯一的药理活性物质并且无气味的组合物局部地、浅表地施用于足部的无创伤的皮肤。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述方法用于化妆性地降低人的体味。

## 用于在降低或预防体味时应用的短杆菌素及其制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及短杆菌素 (Tyrothricin) 用于治疗 and/或预防人的体味的治疗性或非治疗性的用途, 优选通过部分 (局部)、表面应用和/或优选通过无创伤的皮肤和/或黏膜上应用来治疗和/或预防人的体味。本发明还涉及用于治疗 and/或预防人的体味的、包含短杆菌素和角质软化剂的治疗性组合物, 优选药物组合物, 或非治疗性组合物, 优选化妆品组合物。本发明同样涉及包含短杆菌素和角质软化剂的药剂盒 (Set), 并且还涉及包含短杆菌素的鞋袜物品。

### 背景技术

[0002] 体味, 特别是作为闻起来令人不愉快的人的体味, 尤其会皮肤表面散发, 特别从足部、腋下或从通风不良的皮肤褶皱 (“皱褶交织区域” (擦烂的区域)), 例如腹股沟区域中 (腹股沟) 或乳房区域下 (乳腺下)) 散发, 或者也会从黏膜 (粘膜) 散发, 例如从口腔黏膜或阴道黏膜散发。根据目前知识, 被视为令人不愉快的上述类型或来源的体味通常是由细菌繁殖和/或某些细菌代谢产物引起和/或促进和/或触发的。

[0003] 在来源于皮肤表面的情况下, 被视为令人不愉快的体味尤其因出汗, 特别是出汗增多或过度的出汗加剧或促进的。显然, 一些在皮肤表面繁殖的微生物的代谢产物, 特别是分解皮肤组分和其它伴随着出汗释放的其他物质的细菌, 在产生这种体味时发挥重要作用。皮肤局部的细菌繁殖的准确组合物和量似乎也影响气味演变的类型和程度。而新形成的未分解的汗液不散发气味或仅散发轻微的气味。

[0004] 皮肤表面处不期望的气味的形成因诸如严重至过度的出汗和通风不良的衣物的因素加剧或促进。过度出汗也称为术语“多汗症”, 特别是术语“原发性局灶性多汗症”。足部区域中的过度出汗也称为术语“跖肌多汗症”以及“足部多汗症”。腋下区域中的过度出汗也称为术语“腋脉多汗症”。

[0005] 过度出汗通常伴随着已知为“汗臭”的现象: 汗臭是指恶臭的汗液并且是多汗症的特殊形式, 其中增加地产生的汗液不断湿透皮肤的角质层并且加剧存在于该处的细菌菌群的增加。随着角质层的角蛋白的降解产生降解产物, 例如短链的脂肪酸和胺类, 所述降解产物能够通过所述细菌菌群的特定细菌进一步代谢为不同的次级产物。这些细菌中的一些似乎具有多种代谢途径, 所述代谢途径部分地关于特定代谢产物的出现是不寻常的: 例如, 一种特殊性是在一些微生物中所观察到的放线硫醇的合成而不是谷胱甘肽的合成。此外, 挥发性 (特别是短链的) 有机硫醇似乎也作为所述细菌菌群中一些细菌的代谢产物。挥发性的有机硫醇通常具有被人视为特别令人不愉快的气味, 部分地被视为令人恶心的气味从而会被视为令人不愉快的体味的最主要的原因——特别是在腹股沟区域、腋下和足部, 例如足趾间的空间中的被视为令人不愉快的体味。

[0006] 来源于顶质分泌腺的顶质分泌性汗液或皮脂被细菌降解, 这导致强的气味, 所述气味能够根据降解产品或代谢产物的组分而变化。通常将“顶质分泌性分泌”理解为分泌囊泡与周围的顶细胞质通过细胞膜的一部分从腺细胞处夹断。

[0007] 汗臭现象尚能够进一步分为“顶质分泌汗性臭”和“外分泌性汗臭”亚类。外分泌腺是将其排泄物,即分泌物释放至自由的表面(例如皮肤或消化道)的腺体,其中在排泄时在没有通过光学显微镜术可识别的细胞质损失的情况下实现分泌物形成(例如小汗腺)的。

[0008] 顶质分泌性汗臭是指汗液的显著分泌,主要通过顶质分泌腺汗腺。于是,顶质分泌性汗液的有机组分被细菌分解为发出令人不愉快的气味的代谢产物。卫生不足促进顶质分泌汗臭的出现。其主要在性成熟年龄之后发生。

[0009] 外分泌性汗臭是指由不同原因的外分泌性汗液的分泌导致的令人不愉快的气味。致角化的外分泌性汗臭的亚类是指这样的状态:其中多汗症,直至过度多汗症,导致最上层的皮肤层(表皮的最上层;角质层)软化,其于是被细菌分解,伴随着随后的气味形成。这种现象也作为“汗臭多汗症”已知。致角化的外分泌性汗臭特别发生在年轻的成年人和中年的成年人中,偶尔也发生在儿童中,特别是男性儿童中。受影响的尤其是足底(跖)区域、手表面(手掌)和皱褶交织区域。

[0010] 尤其通风不良的鞋类促进从足部散发的被感觉为令人不愉快的体味。因此,长时间穿着紧且通风不良的鞋之后,在因积聚的湿气而肿胀并且部分被浸软的起皱皮肤上——特别是高强度地承受负荷的皮肤部位——,经常存在凹陷状的角质皮肤病灶,其在显微镜放大时看起来像浅表凹陷或具有凿除状和坑状外观。这些皮肤病灶也被称为“浅坑(pits)”。这些发现也作为“沟状角化病”、“窝状角质松解症”或“跖凹陷”已知。浅表的角质皮肤层的剥离,例如借助于市售的锉刀,虽然暂时防止从足部散发的令人不愉快的体味,然而通常无法完全消除。上述“浅坑”总是再次出现。

[0011] 受影响的人会觉得以上述方式产生的自己的体味是严重的负担,直到形成心理问题。虽然受影响的人通常每天清洗数次,但“闻起来令人不愉快”的想法仍然存在,这在极端情况下,会发展成作为身体畸形恐惧症的特定形式的气味妄想观念。

[0012] 为了治疗被视为令人不愉快的体味,特别是从足部或腋下散发的体味,已经提出了不同的药剂和方法。除了改善卫生和使用通风良好的衣物之外,还包括:用于清洗相关的身体部位的抗菌肥皂和乳液(通常包含例如有效成分三氯生);借助于例如茶树油的定期足浴;例如含有铝盐如三氯化铝的除臭剂和止汗剂;使用通常使汗干燥的、例如含有氧化锌、锌和/或香料的足部乳膏或粉末;含有香料的鞋类除臭剂或足部喷雾剂;例如加装有干燥剂如氧化锌、碳酸钠、活性炭和/或雪松木的鞋垫;借助于紫外线对鞋进行杀菌;穿天然羊毛短袜,例如美利奴羊毛短袜,和/或使用特定的膳食补充剂,例如锌。

[0013] 但是这些已知的药剂和方法由于不同的原因不适用于速效的、长期保持的和/或持久的治疗和/或预防体味。在大多数上述情况下,定期的,通常每天的应用或治疗是必要的。在一些上述情况下,令人不愉快的气味仅被叠加或掩盖,然而没有消除其原因,至少在较长的时间段内。

[0014] 据此,需要用于速效和长效治疗人的体味,优选从皮肤表面散发的体味的药剂。上述药剂还应优选不引起或促进任何抗生素抗性并且是耐受性良好的。

[0015] 短杆菌素(CAS RN:1404-88-2;也参见欧洲药典中的定义和描述,例如,根据条目01/2005:1662)是来自短杆菌肽和短杆菌酪肽的组的不同的抗菌的和部分地有抗菌作用的线性和环状多肽的混合物;此外,少量存在其他结构上相关的多肽。短杆菌素能够从“短芽孢杆菌杜波斯(*Brevibacillus brevis* Dubos)”的发酵液中获得。其与多肽抗生素相关联,

所述多肽抗生素尤其还包括放线菌素、杆菌肽和多黏菌素。根据其抗菌作用方式,短杆菌素不可逆地破坏不同的微生物的细胞膜。其在这点上类似于抗菌肽(也称为“宿主防御肽”),如从真核生物中已知的那样,例如防御肽和抗菌肽。尽管短杆菌素已使用了数十年,但是抗性发展尚未像在其他抗生素的情况下一样广为人知。

[0016] 短杆菌素已经作为呈咽喉片剂的形式局部有效的抗生素在伴随有吞咽困难的咽喉炎或咽喉疼痛中使用,在咽炎和喉炎中使用以及在口腔黏膜发炎和牙龈发炎中使用。

[0017] 同样已知的是短杆菌素用于缓解性地治疗皮肤的伴有细菌二重感染的小面积的、浅表皮肤的轻微渗出的创伤如撕裂、抓痕或擦伤。

[0018] 短杆菌素关于已知用途的概述例如在C.Lang et al.,Pharmazie 71(2016)299-305中获悉。

[0019] 在文献DE 2316597中描述了一种皮肤病理学制剂,其实现:不同的药理活性物质,其中包括短杆菌素作为抗菌组合物,例如用于烧伤的浅表治疗的抗菌组合物增强地渗透进入并通过组织或皮肤。所描述的制剂包含与亚砷或氧化磷组合的糖酯或糖醚。

[0020] 在文献DE 36 04 865 A1中描述了一种皮肤化妆品,其尤其包含短杆菌素并且适用于在双重感染皮肤病的情况下进行治疗。

[0021] 在文献EP 0 355 536 A2中描述了一种柔性亲水性凝胶膜及一种用于生产和使用所述凝胶膜的方法。短杆菌素作为凝胶膜的颊部施用形式的应用实例之一提及。

[0022] 在文献W0 99/061011中描述了短杆菌素用于治疗某些病毒感染的用途,尤其在治疗皮肤上的传染性软疣时。

[0023] 德国专利商标局在本申请的优先权申请中检索了以下现有技术:

[0024] US 2007/0292355 A1和

[0025] Knols B.G.J.:On human odor,malaria mosquitoes,and Limburger cheese.

[0026] In:The Lancet.,Vol.348,1996,Nov.9,1322。

## 发明内容

[0027] 本发明的主要目的是提供一种应用于治疗和/或预防人的体味,优选从皮肤表面散发的体味的治疗性或非治疗性的药剂,其相对于现有技术具有附加的优点。

[0028] 本发明的另一目的是提供一种治疗性或非治疗性的优选化妆品组合物,其适用于治疗和/或预防人的体味,特别是从皮肤表面散发的人的体味。本发明的另一个特定目的也是提供这样的上述治疗性或非治疗性的优选化妆品组合物,其不具有固有气味或者仅具有低的固有气味。

[0029] 本发明的另一个目的是提供一种药剂盒,其适用于治疗和/或预防人的体味,特别是从皮肤表面散发的体味。

[0030] 在下文中更具体地描述本发明的具体的和/或优选的实施方式及其根据本发明的组合。除非另有说明,否则本发明的优选的方面、参数或实施方式可与本发明的其他方面、参数或实施方式,特别是与其他优选的方面、参数或实施方式组合。除非另外说明,否则相应优选的方面、参数或实施方式彼此的组合又分别产生本发明的优选的方面、参数或实施方式。

[0031] 结合本发明针对短杆菌素的根据本发明的用途或应用所描述的或描述为优选的

实施方式、方面、参数或特性分别也相应地或有意义地适用于根据本发明的组合物或其用途或应用、根据本发明的药剂盒及其用途以及根据本发明的鞋类物品。

[0032] 如果在下文中描述短杆菌素的新的用途或应用、根据本发明的包含短杆菌素的组合物或其用途或应用、根据本发明的药剂盒或其用途、根据本发明的方法和根据本发明的鞋类物品,其“包含”或“包括”详细确定的实施方式、组分或特征,那么也应分别一起公开需在更窄的范围中理解的相应的定义,其中短杆菌素的所述用途或应用、根据本发明的包含短杆菌素的组合物或其用途或应用、根据本发明的药剂盒或其用途、根据本发明的方法和根据本发明的鞋类物品由这些分别详细确定的实施方式、组分或特征“构成”。

[0033] 现已发现,本发明的主要目的以及其他目的和/或子目的是通过短杆菌素的和/或包含短杆菌素的根据本发明的组合物的用于治疗人和/或预防人的体味的治疗性用途、优选药物用途,或非治疗性用途、优选化妆品用途来实现。

[0034] 优选的是短杆菌素的上述说明的根据本发明的用途,其中所述体味是由细菌繁殖和/或细菌代谢产物和/或汗液引起和/或促进和/或触发的,和/或其中所述体味伴随着与一种或多种上述现象发生。

[0035] 还优选的是根据本发明的用途或优选的根据本发明的用途,其中所述体味从皮肤表面散发,优选从足部和/或腋下和/或皱褶交织区域散发,和/或其中所述体味从黏膜散发,优选从口腔黏膜和/或阴道黏膜散发。在此,皱褶交织区域优选包括在鼠蹊部中(腹股沟)和/或在乳房区域下(乳腺),优选在女性乳房区域下的皮肤表面的通风不良的区域和/或足趾间空间的通风不良的区域。

[0036] 同样优选的是根据本发明的用途或在上文称之为优选的根据本发明的用途,其中所述体味从皮肤表面散发,优选从足部和/或腋下和/或皱褶交织区域散发,尤其优选从足部,包括足部的皱褶交织区域散发。

[0037] 如果体味从皮肤表面,优选从足部和/或腋下和/或皱褶交织的区域散发,那么短杆菌素的根据本发明的用途在过度出汗时是特别优选的,优选在存在与如下现象相关联的过度出汗时是特别优选的,所述现象选自以下:多汗症,优选原发性局灶性多汗症、跖肌多汗症、腋脉多汗症和/或足部多汗症;沟状角化病(也称为“跖凹陷”或“窝状角质松解症”,见上文)和汗臭,优选顶质分泌性汗臭、外分泌性汗臭和/或致角化的外分泌性汗臭;和上述现象的混合形式。

[0038] 此外优选的是根据本发明的或在上文中称之为优选的根据本发明的用途,其中施用局部地、浅表地进行,和/或其中所述施用在无创伤的皮肤和/或无创伤的黏膜上进行,优选在无创伤的皮肤上进行。

[0039] 在本发明的范畴中,“无创伤的皮肤”意指皮肤优选是未损伤的并且特别是没有任何表面创伤,例如撕裂、抓痕或擦伤。相比之下,在本发明的范畴中,术语“无创伤的皮肤”不包括疣、角质化和/或灰指甲。相应地并且有意义地,在本发明的范畴中,“无创伤的黏膜”意指黏膜是优选未损伤的。通过说明的方式,应强调的是,从纯医学的角度来看,较小的皮肤表面创伤,如较小的撕裂、抓痕或擦伤,对于短杆菌素用于治疗人和/或预防人的体味的治疗性或非治疗性用途而言是无关紧要的,并且对上述根据本发明的用途或应用不构成任何障碍或禁忌征象。

[0040] 在本发明的范畴中的“局部浅表的用途或应用”意指有效物质即短杆菌素优选以

非经皮和/或非全身性和/或非透皮的方式作用,所述非透皮的方式即不通过经由皮肤吸收进入身体,例如不进入血流或淋巴通道,即不经由短杆菌素的穿过皮肤和/或穿过黏膜的吸附或吸收。然而,根据本发明的局部和/或浅表应用或用途应一起包括短杆菌素到最上层的皮肤层或表皮层(角质层)中的侵入,并且可能也侵入到位于其下的皮肤层中。

[0041] 在自身的研究中,已经发现,在处于1至7天的范围中,例如处于2至7天的范围中,例如处于3至7天的范围中并且通常为5至6天的时间段(“治疗时间段”)内,每天至少一次局部地、浅表地应用包含短杆菌素的组合物,显著降低并且出乎意料地甚至永久消除被视为令人不愉快的体味(“应用成果”)。

[0042] 此外,在自身的研究中已经发现,在显著数量的检查病例中,通常在应用包含短杆菌素的组合物结束之后,仍在处于7至14天的范围中,在许多情况下甚至处在7至21天的范围中,在显著数量的病例的情况下甚至处在7至28天的范围中并且在一些情况下甚至处在7至30天的范围中的较长的时间段(“成功时间段”)内,维持显著降低或者甚至消除被视为令人不愉快的体味。因此,只有在成功时间段已经过去之后,在大多数情况下,在结束一个或多个治疗时间段之后过去7天,在多数情况下,在结束一个或多个治疗时间段之后过去14天,在许多情况下,在结束一个或多个治疗时间段之后过去21天并且在一些情况下,在结束一个或多个治疗时间段之后过去28天,才再次指示重复应用包含短杆菌素的组合物,。

[0043] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防人的体味的短杆菌素。在这种情况下,短杆菌素优选是如下文所述的根据本发明的组合物的组分。

[0044] 所有在上文中针对短杆菌素的根据本发明的用途所说明的根据本发明的设计方案和组合,包括相应称之为优选的设计方案和组合,无限制地并且可能的话有意义地也适合于用于根据本发明的上述应用的短杆菌素。

[0045] 本发明还涉及用于治疗 and/或预防人的体味的治疗性或非治疗性优选化妆性方法,其中将短杆菌素或包含短杆菌素的组合物,优选如下文所述的根据本发明的组合物局部地、浅表地施用于优选无创伤的皮肤和/或优选无创伤的黏膜上。上述施用优选地针对优选无创伤的皮肤进行。上述施用或优选的施用优选以治疗性或非治疗性活性剂量,优选化妆品活性剂量进行。

[0046] 所有在上文中针对短杆菌素的根据本发明的用途所说明的根据本发明的设计方案和组合,包括相应称之为优选的设计方案和组合,无限制地并且可能的话也有意义适合于上述根据本发明的方法。

[0047] 相应用于治疗 and/或预防人的体味的上述根据本发明的方法和/或短杆菌素的和/或优选根据本发明的包含短杆菌素的组合物(优选如下文所述)的根据本发明的用途和/或根据本发明的应用,原则上适合于每天应用,优选每天应用一次或两次,也适用于在较长的时间段内应用。

[0048] 由于根据本发明的方法和/或短杆菌素和/或优选的根据本发明的包含短杆菌素的组合物的根据本发明的用途和/或根据本发明的应用的有利特性——特别是由于速效和长效治疗或预防人的体味——在许多情况下,只需要较少频率的应用。

[0049] 优选的是上述根据本发明的方法和/或短杆菌素和/或的包含短杆菌素的优选根据本发明的组合物(优选如下文所述)根据本发明的用途和/或根据本发明的应用,分别用于治疗 and/或预防人的体味,



[0050] 其中短杆菌素和/或包含短杆菌素的优选的根据本发明的组合物(优选如下文所述),

[0051] 在一定治疗时间段或第一治疗时间段中,优选在1至7天的范围中,优选在2至7天的范围中,尤其优选3至7天的范围中并且更尤其优选在5至6天的范围中,

[0052] 局部和浅表施用每天至少一次,优选每天两次,尤其优选每天两次,早晨一次和晚上一次,

[0053] 其中治疗时间段优选不比每7天更频繁地重复,尤其优选不比每14天更频繁地重复,

[0054] 和/或

[0055] 其中所述施用优选地针对无创伤的皮肤和/或无创伤的黏膜进行。

[0056] 在上述优选的根据本发明的方法和/或上述优选的根据本发明的用途和/或上述优选的根据本发明的应用的一个优选的实施方式中,短杆菌素和/或包含短杆菌素的优选根据本发明的组合物,在第一治疗时间段(如上定义或如上定义为优选的)之后,

[0057] 在第二或另一治疗时间段(“预防复发”),所优选在1至4天的范围中,优选在2至3天的范围中,

[0058] 局部地、浅表施用每天至少一次,优选每天两次,尤其优选每天两次,早晨一次和晚上一次,

[0059] 其中第二或另一治疗期优选不比每30天更频繁地重复,尤其优选不比每21天更频繁地重复,更尤其优选不比每14天更频繁地重复,分别从第一或在前的治疗时间段的结束起算,

[0060] 和/或

[0061] 其中所述施用优选地针对无创伤的皮肤和/或无创伤的黏膜进行。

[0062] 优选地,在上述根据本发明的用途和/或应用和/或上述根据本发明的方法的范畴中,短杆菌素或包含短杆菌素的组合物能够以剂型局部地、浅表地施用。对于优选针对无创伤的皮肤表面的施用而言,例如适合的是本身已知的乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉剂、粉末喷雾剂、滚擦剂、软膏剂、泡沫剂、喷雾剂、条状物和酊剂。对于针对优选无创伤的黏膜——在口腔黏膜的情况下的施用——而言,例如适合的是本身已知的糖果、含药、锭剂、舌下片剂、口含片剂、糖衣片剂或冲洗液或漱口液。对于针对优选无创伤黏膜——在阴道黏膜的情况下——的施用而言,例如适合的是本身已知的乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉末喷雾剂、软膏剂、泡沫剂、喷雾剂、酊剂、冲洗液剂或栓剂。

[0063] 此外,本发明还涉及一种治疗性的,优选药物组合物或非治疗性的,优选化妆品组合物,所述组合物优选以抗菌有效量包含短杆菌素,并且优选以角质软化有效量包含至少一种角质软化剂,优选用于治疗人和/或预防人的体味。优选的根据本发明的组合物是无味的。相比之下,用于治疗人和/或预防人的体味的许多现有技术的组合物——例如除臭剂和止汗剂——具有或多或少的固有气味。

[0064] 根据本发明的组合物适合于并且设置用于在根据本发明应用短杆菌素的范畴中或在“短杆菌素用于治疗人和/或预防人的体味”的根据本发明的方面的范畴中使用,优选用于治疗人和/或预防人的体味,其中所述体味从皮肤表面散发,优选从足部和/或腋下和/或皱褶交织区域散发。

[0065] 在不保证正确性的情况下,假设角质软化剂的作用至少使最上层的皮肤,优选表皮的最上层(角质层)部分溶解或分解,使得一方面较少的皮肤残留物或者不再有皮肤残留物可被微生物例如细菌分解,而另一方面有效成分即短杆菌素对散发被视为令人不愉快的体味皮肤表面或皮肤部分的局部作用变得更容易、被促进和/或首先实现。

[0066] 在上述根据本发明的组合物中,角质软化剂优选选自: $\alpha$ -羟基酸,优选乙醇酸、苦杏仁酸和/或乳酸;阿维A;阿达帕林;尿囊素;氧化铝;壬二酸;过氧化苯甲酰;尿素;异维A酸;一氯乙酸;莫维A胺;类视黄醇;水杨酸;页岩油;二硫化硒;他扎罗汀;焦油;维甲酸和上述角质软化剂的混合物。根据本发明,特别优选尿素作为角质软化剂。

[0067] 优选的是根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物,其中按组合物的总质量计,短杆菌素以在0.01重量%至0.5重量%的范围中,优选在0.05重量%至0.2重量%的范围中量包含在内,和/或(优选“和”)

[0068] 其中按组合物的总质量计,尿素以在0.5重量%至20.0重量%,范围中,优选在1.0重量%至15.0重量%的范围中的,尤其优选在3.0重量%至12.0重量%的范围中的量包含在内。

[0069] 优选的是根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物,其还包含一种或多种聚乙二醇(在下文中也简称为“PEG”)和/或丙二醇。这样的根据本发明的组合物能够有利地——特别是在弃用其他组分时——是无气味的(无味的);这样的组合物是特别优选的。

[0070] 用于在根据本发明的组合物或优选的根据本发明的组合物中使用的优选的聚乙二醇选自具有优选借助于尺寸排阻色谱法确定的如下平均相对分子质量的聚乙二醇,所述平均相对分子质量在200至12000的范围中,优选在200至8000的范围中,最优选在200至6000的范围中。聚乙二醇的特别优选的类型选自:PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1500、PEG 2000、PEG 3000和PEG 4000,其中数字,以对于本领域技术人员常见的方式,分别说明平均相对分子质量。能够单独使用特定平均相对分子质量的聚乙二醇类型,例如“PEG 300”或“PEG 1500”,或者能够有利地使用由相应特定平均相对分子质量的两种或更多种聚乙二醇类型构成的混合物,例如与“PEG 1500”混合的“PEG 300”。通过选择合适的平均相对分子质量的聚乙二醇类型或相应特定平均相对分子质量的两种或更多种聚乙二醇类型的混合物,能够制备不同稠度或黏度的根据本发明的组合物,并且以匹配所期望的使用目的(例如作为软膏剂或作为用于体香剂的填充物)相匹配的方式制备。

[0071] 出于本发明的目的,丙二醇(1,2-二羟基丙烷)包含如下化合物的所有异构体,所述化合物即光学活性的化合物((R)-和(S)-1,2-二羟基丙烷)及其混合物,尤其外消旋体。

[0072] 优选的是根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物,按组合物的总质量计,所述组合物包含总量((多种)聚乙二醇加丙二醇)在15重量%至90重量%的范围中的,优选在30重量%至90重量%的范围中的,尤其优选在40重量%至90重量%的范围中的聚乙二醇和/或丙二醇(如上所述,分别单一地包含或作为包含多种聚乙二醇类型彼此的混合物和/或与丙二醇的混合物)。

[0073] 包含一种或多种聚乙二醇和/或丙二醇的在上文中所描述的优选的根据本发明的组合物具有许多优点:按组合物的总重量(或总质量)计,包含总量为15重量%或更多的一种或多种聚乙二醇和/或丙二醇的上述根据本发明的组合物具有抗菌或防腐作用,使得通

常不需要附加的防腐剂或不必向组合物添加附加的防腐剂。

[0074] 为了提高稳定性,油性稠度(“油剂”)的根据本发明组合物优选装入并储存在棕色玻璃瓶中;呈软膏剂形式的根据本发明的组合物优选装入并储存在经涂覆的、优选不含PVC的铝管中。

[0075] 此外,聚乙二醇和丙二醇具有非常良好的相容性。

[0076] 此外,在自身的实验中已证实,在包含聚乙二醇和/或丙二醇的根据本发明的组合物中,不出现或没有观察到尿素的可能令人担心的(可能的话缓慢出现的)分解从而不出现或没有观察到组合物中的pH值升高,这可能导致损伤有效成分即短杆菌素。相比之下,这种上述优选的根据本发明的组合物在较长的时间段内也是稳定的。

[0077] 就本发明而言,使用丙二醇的另一优点是渗透促进作用,由此能够辅助或增强尿素的上述有利的角质软化作用。

[0078] 因此,特别优选的是根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物,除短杆菌素和尿素之外,所述组合物仅包含聚乙二醇和/或丙二醇。

[0079] 在许多情况下,还优选的是根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物,其附加地包含润湿剂,所述润湿剂优选选自聚二甲基硅氧烷、聚环氧乙烷、聚山梨酯及其混合物。在这一点中,作为润湿剂特别优选的是聚二甲基硅氧烷(PDMS),也以二甲硅油(INN),CAS RN 9006-65-9的名称已知。

[0080] 在许多情况下同样优选的是根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物,其附加地包含皮肤相容的pH调节剂,优选缓冲体系,尤其优选适合于调节或缓冲pH值在7.1至8.5的范围中,优选在7.5至8.0的范围中缓冲体系,例如本身已知的磷酸盐缓冲液、三(羟甲基)氨基甲烷缓冲液(也称为氨基丁三醇)或硼酸盐缓冲液。包含尿素作为角质软化剂的根据本发明的组合物优选具有不高于8.0的并且优选通过缓冲体系稳定的pH值。

[0081] 同样优选的是根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物,其附加地包含变性剂,所述变性剂优选为地那铵衍生物,尤其优选选自苯甲地那铵和糖精地那铵。

[0082] 优选的是,根据本发明的或在上文或下文中称之为优选的根据本发明的组合物是局部组合物,尤其优选是呈如下形式的局部组合物,所述形式选自:乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉剂、粉末喷雾剂、油剂、滚擦制剂、软膏剂、泡沫剂、喷雾剂、条状物和酊剂,尤其优选选自:乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉剂、粉末喷雾剂、油剂、滚擦制剂、软膏剂和喷雾剂。

[0083] 对于根据本发明优选的在足部处的用途或应用,包括出于预防复发的目的的用途,优选的是呈如下形式的本发明的局部组合物,所述形式选自乳膏、粉末、粉剂、粉末喷雾剂、软膏剂和喷雾剂。在这一点中,特别优选的是呈乳膏、软膏剂或粉末形式的根据本发明的局部组合物。在这一点中,最优选的是呈乳膏或软膏剂形式的根据本发明的局部组合物。

[0084] 对于根据本发明优选的在腋内或腋下的用途或应用,包括出于预防复发的目的的用途,优选的是呈如下形式的根据本发明的局部组合物,所述形式选自凝胶、乳液、粉末、油剂、滚擦制剂、泡沫剂、喷雾剂和条状物。在这一点中,特别优选的是呈乳膏、软膏剂、油剂或滚擦制剂形式的根据本发明的局部组合物。

[0085] 为了在黏膜处或在黏膜上使用或应用,优选的是呈如下形式的局部组合物,所述

形式选自：乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉剂、粉末喷雾剂、软膏剂、泡沫剂、喷雾剂、条状物和酊剂。在这一点中，特别优选的是呈乳膏、凝胶、软膏剂、泡沫剂或喷雾剂形式的局部组合物。

[0086] 本发明还涉及根据本发明的组合物或上文称之为优选的根据本发明的组合物和/或根据本发明的或上文称之为优选的根据本发明的局部组合物分别在用于治疗人和/或预防人的体味的用途，优选在治疗和/或预防人的如下体味中的用途，其中所述体味从皮肤表面散发，优选从足部和/或腋下和/或皱褶交织区域散发。

[0087] 以上针对短杆菌素的根据本发明用途所说明的所有根据本发明的设计方案和组合，包括分别称之为优选的设计方案和组合，在没有限制的情况下并且必要时有意义地也适用于根据本发明的组合物或优选的根据本发明的组合物和/或局部组合物，分别应用于治疗人和/或预防人的体味。

[0088] 本发明同样涉及一种根据本发明的组合物或上文称之为优选的根据本发明的组合物和/或根据本发明的局部组合物或上文称之为优选的根据本发明的局部组合物，分别用于治疗人和/或预防人的体味。

[0089] 以上针对短杆菌素的根据本发明的用途所说明的所有根据本发明的涉及方案和组合，包括分别称之为优选的设计方案和组合，在没有限制的情况下并且必要时有意义地也适用于上述组合物和/或局部组合物，分别应用于治疗人和/或预防人的体味。

[0090] 包含短杆菌素和角质软化剂优选尿素的根据本发明的组合物或在上文优选的根据本发明的组合物的用途或应用，在皮肤表面上是优选的，在皮肤或角质皮肤通风不良的部位处是优选的，和/或在如下部位处是优选的，在所述部位处皮肤或角质皮肤肿胀和/或完全或部分浸软，具有病灶（特别是在“沟状角化病”、“窝状角质松解症”或“跖凹陷”的情况下，参见上文）和/或具有汗臭，特别是汗臭多汗症、顶质分泌性汗臭、外分泌性汗臭和/或致角化的外分泌性汗臭的症状。因此，特别优选的是根据本发明的组合物或优选的根据本发明的组合物在足部特别是足底的皮肤表面处和/或在足趾间、在手表面上和/或在皱褶交织区域中，最优选在足部特别是足底的皮肤表面处和/或在足趾间的用途或应用。

[0091] 本发明还涉及一种药剂盒，其包含以下在空间上分离的组分：

[0092] a) 适用于局部施用的以抗菌有效量包含短杆菌素的组合物，和

[0093] b) 适用于局部施用的至少一种组合物，其分别以角质软化有效量包含至少一种角质软化剂。

[0094] “适用于局部施用的组合物”优选选自：乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉剂、粉末喷雾、滚擦制剂、软膏剂、泡沫剂、喷雾剂、条状物和酊剂，尤其优选选自：乳膏、凝胶、乳液、粉末、粉剂、粉末喷雾剂、滚擦制剂、软膏剂和喷雾剂。在根据本发明的试剂盒的情况下，术语“适用于局部施用的组合物”还包括如下预混物和前体，其在常规的用途或应用之前必须首先转换为即用形式或即用组合物。

[0095] 在一个实施方式中，本发明还涉及一种在上文中说明的药剂盒，用于治疗人和/或预防人的体味，和/或涉及根据本发明的上述药剂盒用于治疗人和/或预防人的体味的用途。

[0096] 在另一实施方式中，本发明还涉及一种药剂盒用于在治疗和/或预防人的体味中的上述应用或用途，其中所述应用包括在治疗时间段内，优选交替地将组分a)和b)涂覆到无创伤的皮肤上，所述治疗时间段足以至少在成功时间段内降低，优选至少在成功时间段内克服伴随着出汗的体味，。在本发明的范畴中，术语“治疗时间段”和“成功时间段”与上文

已说明(结合对应用成果的描述)优选具有相同的含义。

[0097] 本发明还涉及鞋类物品,优选包含抗菌有效量的短杆菌素的鞋垫、鞋内底、长袜、短袜或鞋垫。

[0098] 优选地,在根据本发明的所有方面(用途、应用、组合物、组合物的用途/应用;药剂盒、药剂盒的用途)中,除短杆菌素外,不使用其他抗菌有效成分(抗生素)或防腐有效成分,然而其中根据本发明可使用的角质软化剂,优选尿素,在本发明的范畴中不应被视为优选待避免的抗菌有效成分和/或防腐有效成分。使用短杆菌素作为唯一的抗菌有效和/或防腐有效成分结合有如下优点:根据本发明治疗体味仅带来抗性细菌的发展或形成的非常小的风险。

### 具体实施方式

[0099] 接下来说明的实例旨在详细描述本发明而不限其范围。

[0100] 实例1:包含短杆菌素和角质软化剂的根据本发明的组合物(软膏剂)的制备

[0101] 将接下来在表1中说明的内含物/组分组合并且以本身已知的方式彼此混合为均质外观的软膏剂,所述软膏剂是无味的。

[0102] 表1:本发明的软膏剂的组合物

[0103]	成分	量[g]
	短杆菌素	0.1
	尿素(作为角质软化剂)	10.0
	PEG 300	43.2
	PEG 1500	46.7

[0104] 在实例1中制备的根据本发明的组合物(软膏剂)特别适合于涂抹于受体味影响的足部皮肤,特别是足底。

[0105] 实例2:包含短杆菌素和角质软化剂的根据本发明的组合物(油剂)的制备

[0106] 将接下来在表2中说明的内含物/组分组合并且以本身已知的方式彼此混合成均质外观的油,所述油无色无味。

[0107] 表2:根据本发明的油的组合物

[0108]

成分	量 [g]
短杆菌素	0.1
尿素（作为角质软化剂）	10.0
PEG 300	89.9

[0109] 在实例2中制备的根据本发明的组合物(油)适合于例如填充体香剂或直接涂抹于受体味影响的皮肤部分,例如足底或腋下或皱褶交织区域。

[0110] 实例3:包含短杆菌素和角质软化剂的根据本发明的组合物(油)的制备

[0111] 将接下来在表3中说明的内含物/组分组合并且以本身已知的方式彼此混合成均质外观的油,所述油无色无味。

[0112] 表3:其它根据本发明的油的组合物

[0113]

成分	量[g]
短杆菌素	0.1
尿素(作为角质软化剂)	10.0
丙二醇(PH.EUR.8.0)	89.9

[0114] 实施例3中制备的本发明的组合物(油剂)适于例如填充滚擦除臭剂或直接应用于受体味影响的皮肤部分,例如足底或腋下或皱褶交织区域。

[0115] 实例4:用于检查短杆菌素在治疗测试人员的体味时的效力的测试系列

[0116] 对22名志愿者(“测试人员”;14名男性,8名女性)执行测试系列,所述志愿者在测试系列开始之前患有从足部的皮肤表面散发的被视为令人不愉快的体味(“足臭”)。

[0117] 为了评估测试人员的足臭强度,实验者应用主观的气味感觉尺度,据此测试人员被分为下述在表4中所说明的组:

[0118] 表4:根据足臭强度对测试人员的划分

[0119]

尺度值	足臭强度	测试人员的数量
0	无味	不需要治疗
1	几乎不引人注意的	排除标准
2	引人注意的	1
3	明显可察觉的	7
4	强烈的	8
5	非常强烈的	6

[0120] 参与测试系列的入选标准:

[0121] -基于根据表4的主观尺度,至少强度为2的足臭

[0122] -完整的,无病理变化的足部皮肤或足底(无表面创伤或损伤)。

[0123] 参与测试系列的排除标准:

[0124] -足部皮肤(足背、足底、足趾间的空间)的病理变化,例如开放性创伤、变应性或特发性皮肤病、溃疡等;角质化、疣或灰指甲不是排除标准。

[0125] 测试系列的执行:

[0126] 测试人员在分别为6天的时间段内(“治疗时间段”)每天将包含短杆菌素的组合物(“测试软膏”,其包含0.1%短杆菌素并且对应于实例1的组合物)整面地涂覆到起皱皮肤上和的整个区域并且超出至右足的表皮的边界区域约5mm一次(左足作为对照),包括足趾和足趾间的空间。脚趾甲被排除在应用之外,并在开始测试系列之前尽可能地修剪。在涂覆测试软膏剂之后,至少十二小时不清洗测试人员的足部。

[0127] 在测试系列持续时间期间以及测试系列结束之后的后续时间段期间(30天),测试人员不得改变其身体护理习惯,然而在测试系列的持续时间和/或后续时间段内停止用于治疗足臭(不同于根据本发明的治疗)的可能的个人措施或手段,。允许穿鞋,但要尽可能避免赤脚行走。

[0128] 在施用测试软膏之前的6个治疗日的每一天,实验者分别评估和记录足臭的强度(根据表2中的尺度)。在重新涂覆测试软膏之前,分别保证:通过治疗或在治疗期间不出现所不期望的或病理的皮肤改变。

[0129] 测试结果:

[0130] 在治疗时间段结束下一刻,能够实现以下结果(根据表4的足臭强度尺度值):

[0131] 在测试人员的足臭的尺度值为2的情况下,在治疗的第2天几乎没有察觉到任何被视为令人不愉快的足臭。

[0132] 在测试人员的足臭的尺度值为3至5的情况下,从治疗的第3天起,分别确定相对于(可选的)被视为令人不愉快的足臭相应显著降低了2至3的尺度值。

[0133] 从治疗的第5天起,在任何测试对象中都不再察觉到比对应于尺度值2更强的足臭。在15名测试人员中,在治疗时间段结束下一刻用尺度值0或1来评估足臭强度。

[0134] 在任何测试人员中没有出现不期望的副作用(如皮肤刺激或不期望的气味变化)。

[0135] 在所有测试人员中,借助于测试软膏的治疗都是成功的;没有发现治疗失败。

[0136] 在治疗时间段结束之后,仍在28天的后续时间段内每周向测试人员询问治疗成果的持续。这些每周的询问的结果是,在66%的测试人员中,在治疗结束之后,正面的治疗结果也仍然持续14天。在50%的测试人员中,在治疗结束之后,正面的治疗结果也仍然持续21天。

[0137] 因此,作为上述测试系列的记录结果,能够保持:用短杆菌素治疗被视为令人不愉快的体味迅速生效,持续较长的时间段(通常 $\geq 14$ 天),具有高概率的成功性(没有发现治疗失败)并且是耐受性良好的(没有发现副作用)。