

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 052**

51 Int. Cl.:

A01N 37/42 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A01N 59/20 (2006.01)
A01N 37/46 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A01N 43/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011** E 11172876 (2)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** EP 2404502

54 Título: **Composiciones que contienen ácido pirrolidona carboxílico (pca) y sales metálicas**

30 Prioridad:

07.07.2010 IT MI20101252

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.10.2019

73 Titular/es:

LABORATORI BALDACCI S.P.A. (100.0%)
Via San Michele degli Scalzi, 73
56124 Pisa, IT

72 Inventor/es:

BALDACCI, MASSIMO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkingen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

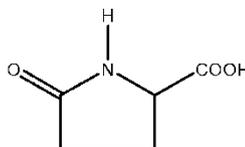
ES 2 726 052 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que contienen ácido pirrolidona carboxílico (pca) y sales metálicas

El PCA, representado en la Fórmula 1 a continuación, es un compuesto orgánico cíclico, más habitualmente conocido como ácido pirrolidona carboxílico o ácido piroglutámico.



Fórmula 1

La acción de vehículo del mismo para promover y mejorar la absorción gastrointestinal de algunos principios activos es conocida en la literatura.

Además, debe considerarse, al igual que la urea y el ácido láctico, un factor de hidratación natural (NMF).

- 10 En realidad, debido a sus propiedades humectantes y emolientes, se utiliza como ingrediente en varias composiciones cosméticas, especialmente como hidratante para la piel y bálsamo para el cabello.

Este compuesto está libre de efectos adversos cuando se aplica a nivel de la piel.

Publicaciones recientes describen la actividad virucida del PCA con respecto a *Rhinovirus* después de la aplicación en las manos (Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2005, 56, 805-807) además de su acción antibacteriana.

- 15 Además, tanto la actividad antibacteriana del cobre contra las bacterias de las cepas de *Staphylococcus* y *Salmonella*, como la actividad de refuerzo del sistema inmunitario y antibacteriano del cinc se conocen en la literatura (Martindale, The complete Drug Reference, 33ª edición, 1999).

Los efectos adversos de tales metales que, cuando se aplican sobre la piel o sobre las mucosas, también puede causar irritación y sensibilidad que pueden llevar a alergias reales.

- 20 Ahora, se ha descubierto sorprendentemente que la asociación entre el PCA y al menos una sal, preferentemente una sal de cobre, de cinc o manganeso, potencia sinérgicamente la acción antiviral y antibacteriana del PCA.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: CMI y CMB de PCA sobre *Staphylococcus aureus* (SA) y *Staphylococcus epidermidis* (SE)

Figura 2: CMI y CMB de CuSO₄ sobre *Staphylococcus aureus* (SA) y *Staphylococcus epidermidis* (SE)

- 25 Figura 3: CMI y CMB de la asociación entre PCA y CuSO₄ sobre *Staphylococcus aureus* (SA) y *Staphylococcus epidermidis* (SE)

Descripción

Por lo tanto, la divulgación proporciona una composición que contiene PCA y al menos una sal metálica, preferentemente una sal de cobre, de cinc o manganeso, más preferentemente una sal de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

- 30 La composición se formula preferentemente en forma de crema, gel, solución, suspensión, barra, toallita húmeda o pulverización.

Dicha sal de cobre, cinc o manganeso se selecciona, preferentemente, entre sulfato de cobre, sulfato de cinc, sulfato de manganeso, cloruro de cinc, cloruro de cobre, cloruro de manganeso o mezclas de las mismas.

- 35 El PCA está presente en la composición de acuerdo con la divulgación en forma no salificada con dicha al menos una sal metálica; es decir, el PCA y dicha al menos una sal metálica están presentes en la composición mencionada anteriormente como dos componentes separados. Esto permite usando, en la composición, una cantidad de dicha sal metálica que varía de 0,0001 a 0,05 % en peso, con respecto al peso total de la composición y no las cantidades molares de dicha sal metálica con respecto al PCA (que se requeriría si se insertaran PCA y sal metálica en la composición mencionada anteriormente mutuamente satisfecha).

- 40 En realidad, se descubrió sorprendentemente que dichas cantidades que varían de 0,0001 a 0,05 % en peso, con respecto al peso total de la composición, amplifican sinérgicamente la actividad antiviral y/o antibacteriana del PCA sin dar lugar a efectos tóxicos, por ejemplo fenómenos de irritación, debido al uso del metal en concentraciones molares con respecto al PCA.

La expresión "actividad antiviral" de acuerdo con la presente invención, se utiliza para indicar una actividad contra virus, en particular contra el virus de la gripe, tal como el virus de la gripe A, el virus de la gripe B y el virus de la gripe C, más específicamente, se utiliza para indicar una actividad contra el virus de la gripe A.

5 El PCA está presente en la composición de acuerdo con la divulgación en una cantidad que varía de 0,0001 a 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

Preferentemente, dicha sal metálica está presente en la composición de acuerdo con la invención en una cantidad que varía de 0,0001 a 0,05 % en peso, con respecto al peso total de la composición cuando se formula en un aerosol nasal, detergente íntimo, detergente íntimo pediátrico o desinfectante de toallitas húmedas y en una cantidad que varía de 0,001 a 0,05 % en peso, con respecto al peso total de la composición cuando está formulado en pulverizador desinfectante, crema hidratante o crema protectora.

Preferentemente, El PCA está presente en la composición en una cantidad que varía de 0,0001 a 0,001 % en peso, con respecto al peso total de la composición cuando se formula en aerosol nasal y en una cantidad que varía de 0,001 a 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición cuando se formula en un pulverizador desinfectante, crema hidratante, crema protectora, lavado de limpieza íntima, lavado de limpieza íntima pediátrico y desinfectante de toallitas húmedas.

Además, se observó que la composición de la invención no da lugar al sistema de absorción de PCA y de dicha sal metálica: la acción de los mismos sigue siendo exclusivamente tópica.

Además, como se observa en los resultados descritos en los siguientes ejemplos, la composición de la invención es capaz de realizar una mayor actividad antibacteriana y/o antiviral con respecto a una composición que contiene PCA solo o la sal metálica sola, preferentemente sulfato de cobre.

La sinergia, dada por la composición de la invención, entre el PCA y la sal metálica queda así probada.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la composición está formulada como pulverizador desinfectante, preferentemente como pulverizador desinfectante para manos.

La expresión "pulverizador desinfectante" de acuerdo con la presente invención se usa para indicar una solución o suspensión a atomizar, es decir, un pulverizador indicado para la presente desinfección eficiente y duradera de la piel (por ejemplo, las manos) y de las mucosas, cuyas principales propiedades se resumen en: desinfección, protección y/o prevención. Dicho pulverizador permite obtener un alto nivel de higiene.

De acuerdo con la divulgación, el pulverizador desinfectante para manos contiene PCA, una sal metálica, preferentemente sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

30 En dicho pulverizador desinfectante para manos, el PCA está presente en una cantidad que varía preferentemente entre 2 y 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición, en peso y dicha sal metálica, preferentemente sulfato de cobre, está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,001 y 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición se formula en forma de crema protectora.

35 La expresión "crema protectora" de acuerdo con la presente invención se usa para indicar una crema capaz de proteger y/o defender la piel contra el ataque de agentes externos potencialmente agresivos; dicha crema protectora contiene, preferentemente, una alta concentración de óxido de cinc que realiza una acción calmante y protectora sobre la piel.

40 De acuerdo con la divulgación, la crema protectora contiene PCA, una sal metálica, preferentemente sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

En dicha crema protectora, el PCA está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,5 y 4 % en peso, con respecto al peso total de la composición y dicho sulfato de cobre, está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,0005 y 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición está formulada como crema hidratante.

45 La expresión "crema hidratante" de acuerdo con la presente invención se usa para indicar una crema capaz de proporcionar el agua requerida a la piel y ayudarla a retener el agua; dicha crema hidratante contiene, preferentemente, una alta concentración de sustancias hidratantes (por ejemplo, glicerina) y grasas (por ejemplo, aceite de soja). De acuerdo con la divulgación, la crema hidratante contiene PCA, una sal metálica, preferentemente sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

50 En dicha crema hidratante, el PCA está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,5 y 4 % en peso, con respecto al peso total de la composición y dicho sulfato de cobre, está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,0005 y 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición. De acuerdo con la divulgación, en dicha crema hidratante, el pH se corrige con agentes reguladores del pH (por ejemplo, trietanolamina) a un valor entre 5 y 6.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición está formulada como lavado de limpieza íntima.

5 La expresión "lavado de limpieza íntima" de acuerdo con la presente invención se usa para indicar un detergente específico en forma de gel para la mucosa y/o la mucosa del área ano-genital, preferentemente caracterizado por un pH comprendido entre 3 y 5, más preferentemente de aproximadamente 4.

De acuerdo con la divulgación, el detergente íntimo contiene PCA, una sal metálica, preferentemente sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

10 En dicho lavado de limpieza íntima, el PCA está presente en una cantidad que varía preferentemente entre 0,5 y 4 % en peso, con respecto al peso total de la composición y dicho sulfato de cobre, está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,0001 y 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición.

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición está formulada como lavado de limpieza íntima pediátrica.

15 La expresión "lavado de limpieza íntima pediátrico" según la presente invención se usa para indicar un lavado de limpieza íntima, tal como se ha indicado anteriormente, destinado a la "población pediátrica", donde la expresión "población pediátrica" se usa para indicar la parte de la población entre el nacimiento y los dieciocho años de edad con un pH comprendido, preferentemente, entre 3 y 7, más preferentemente de aproximadamente 5,5.

De acuerdo con la divulgación, el lavado de limpieza íntima pediátrico contiene PCA, una sal metálica, preferentemente sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

20 En dicho lavado de limpieza íntima pediátrico, el PCA está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,5 y 4 % en peso, con respecto al peso total de la composición y dicho sulfato de cobre, está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,0001 y 0,05 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

25 Debe observarse que los lavados de limpieza íntima de acuerdo con la invención no modifican, de ninguna manera, la carga de lactobacilos generalmente presente en las mucosas genitales, donde realiza su acción fisiológica manteniendo el pH del tejido de la mucosa en valores no compatibles con el crecimiento de los gérmenes patógenos. De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la composición está formulada como un desinfectante de toallitas húmedas, preferentemente un desinfectante de manos de toallita húmeda.

30 La expresión "desinfectante de toallitas húmedas" de acuerdo con la presente invención se usa para indicar un tejido empapado con una sustancia que tiene actividad antiviral y/o antibacteriana. De acuerdo con la divulgación, la toallita contiene PCA, una sal metálica, preferentemente sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable.

En dicha toallita húmeda, el PCA está presente en una cantidad que varía preferentemente entre 0,005 y 5 % en peso con respecto al peso total de la composición y dicho sulfato de cobre, está presente en una cantidad que varía, preferentemente, entre 0,0001 y 0,001 % en peso, con respecto al peso total de la composición. Según una descripción adicional, la composición está formulada en forma de pulverizador nasal.

35 La expresión "pulverizador nasal" de acuerdo con la presente invención se usa para indicar una solución y/o suspensión a atomizar en la mucosa nasal, que contiene opcionalmente una solución salina, agua termal o sus mezclas. Dicha solución y/o suspensión puede ser isotónica, hipotónica o hipertónica con respecto a los fluidos corporales.

40 En dicho pulverizador nasal, el PCA está presente en una cantidad que varía preferentemente entre 0,0001 y 0,001 % en peso, con respecto al peso total de la composición, más preferentemente en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,0005 % en peso y dicha sal metálica, preferentemente sulfato de cobre, está presente en una cantidad que varía preferentemente entre 0,0001 y 0,001 % en peso con respecto al peso total de la composición, más preferentemente en una cantidad equivalente a aproximadamente 0,0005 % en peso.

45 En una realización adicional de la presente invención, la composición contiene PCA y sulfato de cobre en asociación con un componente adicional.

Dicho componente adicional es, preferentemente, ácido glutárico, solución salina, agua termal o sus mezclas.

La composición de acuerdo con la invención tiene la ventaja de no contener alcohol etílico ni conservantes de parabeno, al contrario que las composiciones disponibles actualmente en el mercado.

50 El alcohol etílico se usa generalmente en las composiciones con actividad antiviral y/o antibacteriana para la aplicación en la piel con el objetivo de reducir la flora microbiana. El uso del mismo, especialmente a largo plazo, sin embargo, causa efectos adversos en la piel como deshidratación y enrojecimiento.

Los parabenos, que son los conservantes más utilizados en la industria cosmética, a menudo causan alergias. El

hecho de que no estén presentes en la composición de la invención permite optimizar la tolerancia a la piel de la composición.

En otra divulgación, la composición también revela una actividad antihistamínica, en particular en picaduras de insectos.

- 5 Además, el PCA en la composición de la invención, además de realizar una acción antiviral y/o antibacteriana sobre la piel, también garantiza una acción hidratante y emoliente. Una ventaja adicional de la presente invención radica en el hecho de que la composición de acuerdo con la invención realiza una acción antiviral y/o antibacteriana que dura hasta aproximadamente 4 horas, al contrario que las composiciones actualmente disponibles en el mercado que realizan una acción antiviral que dura solo aproximadamente 30 minutos.

10 **Parte experimental**

Ejemplos

Algunos ejemplos de formulación se indican en las siguientes tablas.

Ejemplo 1

Pulverizador desinfectante

COMPONENTES	% de peso
PCA	4,000
Sulfato de cobre	0,002
Hidróxido sódico	3,100
perfume	0,931
cloruro sódico	0,900
Propilenglicol	0,623
Imidazolidinil urea	0,300
clorfenesina	0,070
limoneno	0,051
citral	0,017
metilisotiazolinona	0,007
linalool	0,0002
geraniol	0,0001
Agua c.s. hasta 100	

15 **Ejemplo 2**

Crema protectora

PRODUCTO	% en peso
PCA	1
Sulfato de cobre	0,001
Óxido de cinc	8
Glicerina	10
Aceite de soja	7
Sorbitol al 70 %	5
Cetiol v	3
Alcohol cetosteárico	3
Miristato de glicerilo	3
Anfisol (DEA-fosfato de cetilo)	2
Óxido de titanio	2
Goma xantana	0,8
Esencia de Sebacream	0,8
Pantenol	0,5
Ácido benzoico	0,4
Ácido sórbico	0,4
Vitamina E	0,4
Extracto líquido de Lecifarma Chamomile	0,05
Agua c.s. hasta 100	

Ejemplo 3

Crema hidratante

PRODUCTO	% en peso
PCA	1
Sulfato de cobre	0,001
Sorbitol al 70 %	10
Aceite de soja	6
Glicerina	5
Cetiol v	2
Alcohol cetílico	2
Miristato de isopropilo	2
Cremophor A25 (BASF) 1 1	1
Cremophor A6 (BASF) 1 1	1
Carbopol 940	0,8
Esencia de Sebacream	0,8
Pantenol	0,5
Aceite de silicona	0,5
Ácido benzoico	0,4
Ácido sórbico	0,4
Vitamina E	0,4
Extracto líquido de manzanilla	0,05
Trietanolamina	c.b.
Agua c.s. hasta 100	

Ejemplo 4

Lavado de limpieza íntima pediátrico

COMPONENTES	% en peso
Dilaureth-7 citrato sódico	3,00
Hidroxietilcelulosa	1,50
Peg 20 ricinoleato de glicerilo	1,05
PCA	1,00
Trideceth-9	0,81
Propilenglicol	0,62
Cocoil potasio proteína de soja hidrolizada	0,60
aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,51
Perfume	0,50
Laureth sulfosuccinato disódico	0,50
Ricinoleamida dea	0,45
Laurilsulfoacetato de sodio	0,40
Hidróxido sódico	0,31
EDTA disódico	0,10
Clorofenesina	0,07
Polisorbato 20	0,06
Metilisotiazolinona	0,0066
Agua c.s. hasta 100	

Prueba in vitro

5 Se realizaron pruebas *in vitro* para evaluar la seguridad y la eficacia de las diversas realizaciones de la invención.

a) "Prueba de parche humana" en pieles sensibles

El producto se aplicó sobre la piel por medio de un parche que contenía el producto para probar.

La evaluación de los efectos adversos después de la aplicación del producto se realizó en 25 voluntarios sanos.

10 Las reacciones cutáneas se evaluaron clínicamente después de 15 minutos, 1 hora, 24 horas, 48 horas desde el momento de la aplicación.

No se observaron irritación, efecto edematoso ni eritema en diversos momentos, permitiendo así clasificar el producto como no irritante según el método de Draize.

b) Actividad antibacteriana

La actividad antibacteriana se estudió mediante un procedimiento cuantitativo *in vitro* con respecto a dos cepas bacterianas diferentes (*Staphylococcus aureus* (SA) ATCC 19207 y *Staphylococcus epidermidis* (SE) ATCC 57787) utilizando diversas composiciones de la invención que contienen PCA solo, sulfato de cobre solo o PCA y sulfato de cobre combinados en diferentes concentraciones.

Las cepas bacterianas fueron adquiridas de la Universidad de Goteborg, Suecia (CCUG, Colección de cultivos, Universidad de Goteborg).

El material de consumo, las placas y los medios se adquirieron en Biomerieux, Florencia.

Las cepas bacterianas se sembraron en un medio de agar sangre sólido y se mantuvieron en incubación a 37 °C durante 24 horas; a continuación, una suspensión bacteriana en caldo de suero bovino de Brucella, equivalente a 0,5 del patrón turbidimétrico de McFarland (se preparó solución de 0,05 ml de BaCl₂ al 1 % y 9,95 ml de H₂SO₄ al 1 % aproximadamente correspondiente a una suspensión bacteriana de 1 x 10⁷ UFC/ml para cada cepa. Las suspensiones obtenidas de este modo se diluyeron 100 veces para obtener una concentración bacteriana de 1 x 10⁵ UFC/ml. Para cada cepa bacteriana se unieron dos placas de múltiples pocillos de 96 pocillos (8 x 12) para tener 16 x 12 pocillos disponibles.

En el pocillo 1A y 1B, la primera en la parte superior izquierda de la primera placa y la correspondiente subyacente, se dispusieron 200 µl de las muestras solubilizadas en caldo con concentración de ácido pirrolidona carboxílico (PCA) a 100 mg/ml y sulfato de cobre pentahidrato (CuSO₄) 25 mg/ml. En los pocillos de 2A a 12A y de 2B a 12B, se dispusieron 100 µl de caldo y de vez en cuando se transfirieron 100 µl desde el pocillo de la izquierda para obtener diluciones en serie y 12 concentraciones para cada muestra analizada por separado.

En el resto de la columna 1 de las dos placas, se dispusieron 200 µl de CuSO₄ 25 mg/ml que se diluyeron en serie horizontalmente desde el pocillo 1 a 12 de cada fila. En toda la fila C, en la que ya había CuSO₄ a concentraciones diferentes, después se introdujeron 100 µl de PCA 100 mg/ml; las diluciones del PCA se realizaron verticalmente para obtener todas las combinaciones posibles de concentración de la mezcla de las muestras.

El pocillo 1C contiene PCA 50 mg/ml y CuSO₄ 12,5 mg/ml; el pocillo 2C PCA 50 mg/ml y CuSO₄ 6,25 mg/ml; el pocillo 3C PCA 50 mg/ml y CuSO₄ 3,125 mg/ml y así sucesivamente y a lo largo de la fila. El ID del pocillo, en cambio, contiene PCA 25 mg/ml y CuSO₄ 12,5 mg/ml; el pocillo 1E PCA 12,5 mg/ml y CuSO₄ 12,5 mg/ml y así sucesivamente y así sucesivamente a lo largo de la columna. El hecho de que las diluciones de PCA se realicen verticalmente y las de CuSO₄ se realicen horizontalmente permite conocer la concentración de los constituyentes en cada pocillo de las placas.

La última fila contiene solo 100 µl de cultivo en caldo como referencia.

Se añadieron 10 µl de las suspensiones bacterianas en cada pocillo.

El esquema de inhibición en los múltiples pocillos se representa a continuación:

- CuSO₄ 100 mM = 25 mg/ml
- CuSO₄ 50 mM = 12,5 mg/ml
- CuSO₄ 25 mM = 6,25 mg/ml
- CuSO₄ 12,5 mM = 3,125 mg/ml
- CuSO₄ 6,25 mM = 1,563 mg/ml
- CuSO₄ 3,125 mM = 0,781 mg/ml

	1		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	PCA 100 mg/ml	Dilución en horizontal			6,25 su SA	3,125 su SE						
B	CUSO4 100.mM	Dilución en horizontal	25									
C	CUSO ₄ 25,mM PCA 25 mg/ml	Dilución de CUSO ₄ en horizontal		CUSO ₄ 3,125. mM + PCA 25 mg/ml								
D	CUSO ₄ + PCA	Dilución de PCA en vertical										
E	CUSO ₄ + PCA											
F	CUSO ₄ + PCA											
G	CUSO ₄ + PCA											
H	CUSO ₄ + PCA			CUSO ₄ 3,125 mM + PCA 0,781 mg/ml								

Las diluciones continúan en una segunda placa (a partir de la concentración de PCA 0,391 mg/ml), pero la inhibición

ES 2 726 052 T3

solo se observa en la columna 1 debido a la acción de CuSO_4 (confirmada a 25 mM = 6,25 mg/ml).

Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C y luego se transfirieron 3 μl de cada dilución en placas de agar sangre que se incubaron durante 1 día.

5 La menor concentración, cuyo subcultivo en placa reveló la ausencia de crecimiento, se consideró la concentración bactericida mínima (MBC), mientras que la concentración más baja en los pocillos que no reveló crecimiento bacteriano (fácilmente detectable debido a una colonización blanca visible en el fondo del pocillo) se consideró la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Las pruebas se realizaron por triplicado con experimentos independientes.

10 El PCA reveló una CMI en *Staphylococcus aureus* (SA) equivalente a 6,25 mg/ml. El subcultivo en la placa de Petri confirmó que la CMB correspondía a la CMI.

En *Staphylococcus epidermidis* (SE), el PCA tiene una CMI y CMB equivalentes a 3,125 mg/ml.

Asimismo, CuSO_4 reveló una CMI y CMB correspondiente y, al contrario que el PCA, no reveló diferentes acciones en diferentes cepas: en SA y SE, la CMI y la CMB son equivalentes a 6,25 mg/ml.

15 Los resultados más importantes se derivan de la sinergia de acción de las muestras: en SA, la CMI y la CMB de la mezcla de constituyentes es PCA 0,781 mg/ml/ CuSO_4 0,781 mg/ml, es decir, 8 veces mejor que el PCA solo y 8 veces mejor que el CuSO_4 solo.

En SE, los resultados de la sinergia entre los constituyentes fueron los mismos del experimento realizado en SA: la CMI y la CMB equivalentes a PCA 0,781 mg/ml/ CuSO_4 0,781 mg/ml.

El triplicado de los experimentos no varió el resultado, validando así el experimento y los datos obtenidos.

20 c) Actividad antiviral

La actividad antiviral se realizó *in vitro* utilizando Rhinovirus tipo 37 producido en células HeLa (Colección Americana de Cultivos Tipo, Mass.).

25 En particular, de los resultados experimentales obtenidos, se puede observar una reducción del recuento viral (expresado en el log de la concentración) cuando se usa la composición de acuerdo con la invención que contiene PCA y sulfato de cobre con respecto a las otras composiciones en las que se usa PCA solo o sulfato de cobre solo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que contiene ácido pirrolidona carboxílico, sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, **caracterizada porque** está formulada como un pulverizador desinfectante en el que el ácido pirrolidona carboxílico está presente en una cantidad que varía entre 2 y 5 % en peso con respecto al peso total de la composición, y dicho sulfato de cobre está presente en una cantidad que varía entre 0,001 y 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 10 2. Composición que contiene ácido pirrolidona carboxílico, sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, **caracterizada porque** está formulada como una crema protectora en la que el ácido pirrolidona carboxílico está presente en una cantidad que varía entre 0,5 y 4 % en peso con respecto al peso total de la composición, y dicho sulfato de cobre está presente en una cantidad que varía entre 0,0005 y 0,05 % en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 15 3. Composición que contiene ácido pirrolidona carboxílico, sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, **caracterizada porque** está formulada como una crema hidratante en la que el ácido pirrolidona carboxílico está presente en una cantidad que varía entre 0,5 y 4 % en peso con respecto al peso total de la composición, y dicho sulfato de cobre está presente en una cantidad que varía entre 0,0005 y 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 20 4. Composición que contiene ácido pirrolidona carboxílico, sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, **caracterizada porque** está formulada como un lavado de limpieza íntima en el que el ácido pirrolidona carboxílico está presente en una cantidad que varía entre 0,5 y 4 % en peso con respecto al peso total de la composición, y dicho sulfato de cobre está presente en una cantidad que varía entre 0,0001 y un 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 5. Composición que contiene ácido pirrolidona carboxílico, sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, **caracterizada porque** está formulada como un lavado de limpieza íntima pediátrico en el que el ácido pirrolidona carboxílico está presente en una cantidad que varía entre 0,5 y 4 % en peso con respecto al peso total de la composición, y dicho sulfato de cobre está presente en una cantidad que varía entre 0,0001 y 0,05 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 30 6. Composición que contiene ácido pirrolidona carboxílico, sulfato de cobre y al menos un excipiente fisiológicamente aceptable, **caracterizada porque** está formulada como un desinfectante de toallitas húmedas en el que el ácido pirrolidona carboxílico está presente en una cantidad que varía entre 0,005 y 5 % en peso con respecto al peso total de la composición, y dicho sulfato de cobre está presente en una cantidad que varía preferentemente entre 0,0001 y 0,001 % en peso, con respecto al peso total de la composición.
- 35 7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada porque** contiene un componente adicional.
8. Composición de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada porque** dicho componente adicional es ácido glutámico, solución salina, agua termal o sus mezclas.

Figura 1

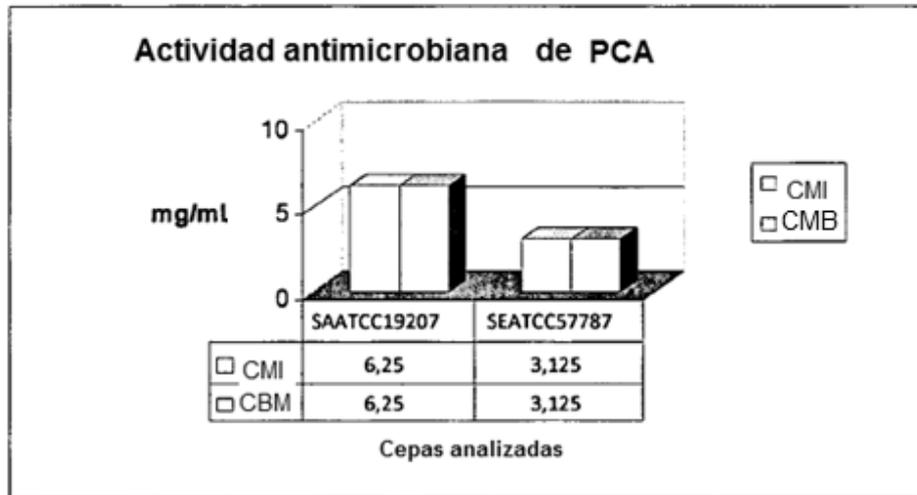


Figura 2

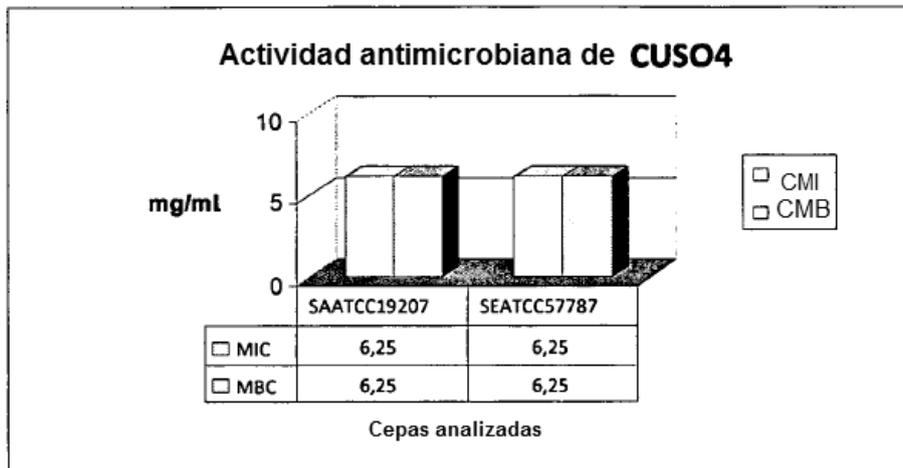
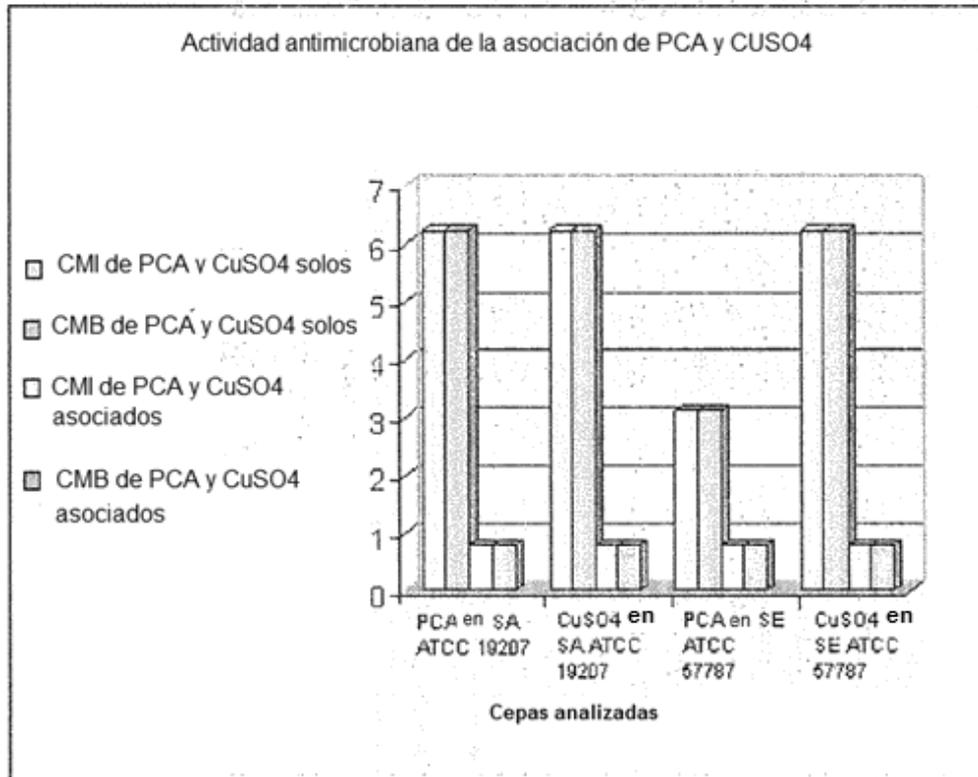


Figura 3



	PCA en SA ATCC 19207	CuSO4 en SA ATCC 19207	PCA en SE ATCC 57787	CuSO4 en SE ATCC 57787
□ MIC PCA y CuSO4 solos	6,25	6,25	3,125	6,25
■ MBC PCA y CuSO4 solos	6,25	6,25	3,125	6,25
□ MIC PCA y CuSO4 asociados	0,781	0,781	0,781	0,781
■ MBC PCA y CuSO4 asociados	0,781	0,781	0,781	0,781