

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 890 801**

(51) Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/368 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01)
A61K 31/60 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2016 PCT/EP2016/082413**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.08.2017 WO17129338**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2016 E 16812980 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021 EP 3407856**

(54) Título: **Combinaciones activas de ácido perílico y sustancias potenciadoras de la actividad**

(30) Prioridad:

29.01.2016 EP 16153499

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

24.01.2022

(73) Titular/es:

**BRAIN BIOTECH AG (100.0%)
Darmstädter Straße 34-36
64673 Zwingenberg, DE**

(72) Inventor/es:

**REHDORF, JESSICA y
KLEBER, ALICE**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 890 801 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

Combinaciones activas de ácido perílico y sustancias potenciadoras de la actividad

La presente invención se refiere a composiciones de compuestos de ácido perílico y sustancias potenciadoras de la actividad, usos terapéuticos y no terapéuticos de las composiciones, así como un método para preparar las composiciones.

5

Técnica anterior

El ácido perílico y algunos derivados se conocen en la técnica.

El ácido perílico puede producirse mediante la conversión de limoneno utilizando una cepa bacteriana tolerante a los disolventes de *Pseudomonas putida*. Un ejemplo de un proceso de producción de este tipo se proporciona en Speelmans G et al., Appl Microbiol Biotechnol (1998) 50: 538-544.

10

El documento DE 103 08 278 A1 describe el ácido perílico y su aplicación como principio activo frente a microorganismos, incluyendo bacterias, levaduras y hongos. También se describe el uso de ácido perílico como conservante. No se dan a conocer composiciones específicas o sales útiles de ácido perílico.

El documento US 2010/0305214 A1 describe el uso de ácido perílico para aumentar la reparación del tejido y disminuir la inflamación en el tejido. Los ejemplos se refieren únicamente al alcohol perílico y al limoneno. No se describen composiciones específicas.

15

Se ha notificado que el ácido perílico induce apoptosis en células de mieloma múltiple (Beaupre DM et al., Leukemia & Lymphoma, vol. 44, n.º 12, (diciembre de 2003), págs. 2123-2134). La composición de ácido perílico se proporciona a una concentración de 20 mM en medio RPMI 1640, que está tamponado con bicarbonato proporcionando un pH por encima de 7. También se han notificado otros usos farmacológicos.

20

Se sabe que el ácido perílico es activo frente a diferentes cepas microbianas, especialmente frente a bacterias Gram-positivas, levaduras y hongos (mohos). Sin embargo, el ácido perílico ataca menos a las bacterias Gram-negativas. Se supo a partir del documento DE 103 35 634 B4 que el ácido perílico podía, en principio, combinarse con fenoxietanol, que es un conservante común que se sabe que es especialmente eficaz frente a las bacterias Gram-negativas. Sin embargo, no existe un efecto sinérgico y potenciador de la actividad que vaya más allá del efecto esperado debido a la acción conocida de ambos compuestos. Deben usarse concentraciones relativamente altas de ácido perílico y de fenoxietanol para lograr efectos razonables.

25

Por tanto, un problema a resolver por la presente invención era proporcionar composiciones que mostraran actividad de amplio espectro frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, así como levaduras y mohos y que fueran eficaces incluso a concentraciones muy bajas.

30

Este problema se resuelve mediante la materia reivindicada tal como se describe a continuación.

Descripción de la invención

Composiciones

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición que comprende

35

- al menos un compuesto de ácido perílico, y
- al menos una sustancia potenciadora de la actividad.

40

El compuesto de ácido perílico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en ácido perílico, sales de ácido perílico, ésteres hidrolizables de ácido perílico, éteres hidrolizables de ácido perílico y/o derivados de los mismos. En una realización preferida, el compuesto de ácido perílico se selecciona de ácido perílico y sus sales, en particular sus sales de metales alcalinos. Un compuesto de ácido perílico preferido es el ácido perílico. El compuesto de ácido perílico se selecciona preferiblemente de las sales de ácido perílico, en particular las sales de amonio, de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos. En realizaciones preferidas, el compuesto de ácido perílico se selecciona de ácido perílico, perilato de sodio, perilato de potasio, perilato de amonio, perilato de calcio, perilato de magnesio y mezclas de los mismos. En realizaciones particularmente preferidas, el compuesto de ácido perílico se selecciona de ácido perílico y perilato de sodio.

45

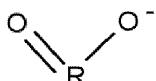
Los presentes inventores han descubierto que las composiciones de la presente invención tienen efectos ventajosos sorprendentes de dos maneras diferentes. En primer lugar, las composiciones de la presente invención tienen un efecto de amplio espectro frente a una gran variedad de microorganismos que incluyen tanto bacterias Gram-negativas como Gram-positivas, así como levaduras y hongos (mohos). En segundo lugar, además, se ha descubierto que la combinación del compuesto de ácido perílico y la sustancia potenciadora de la actividad en las composiciones de la presente invención va acompañada de un efecto sinérgico sorprendente de modo que puede lograrse una inhibición

- eficaz del crecimiento microbiano a concentraciones muy bajas tanto de compuesto de ácido perílico como de sustancia potenciadora de la actividad. En particular, la concentración de compuesto de ácido perílico podría reducirse en un factor de varios cientos de veces hasta varios miles de veces debido a la presencia de una sustancia potenciadora de la actividad en la composición. Por tanto, la actividad de los compuestos de ácido perílico puede 5 potenciarse mediante las sustancias potenciadoras de la actividad.
- Los compuestos de ácido perílico también tienen la ventaja de que sirven como un sistema tampón en la composición, en particular cuando el ácido perílico está presente en la composición junto con una sal de ácido perílico tal como una sal de amonio, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo. En realizaciones preferidas, no es necesario que se añada 10 ningún otro tampón a la composición. Preferiblemente, las composiciones de esta invención no contienen ningún tampón, en particular ningún tampón de bicarbonato.
- Los inventores han descubierto ahora que la eficacia antimicrobiana de los compuestos de ácido perílico depende 15 notablemente del pH. Si se usa una determinada cantidad de compuesto de ácido perílico, será más eficaz en un intervalo de pH de 2 a <7,5, incluso más eficaz a un pH de 3 a 7 o de 4 a 7 y más eficaz a un pH de 4,5 a 6,5. Un pH deseable es al menos 2, más particularmente al menos 3, preferiblemente al menos 4 y lo más preferido al menos 4,5. A un pH por debajo del valor deseado, la eficacia del compuesto volverá a disminuir fuertemente. Si el pH es 20 demasiado alto, la eficacia también disminuirá. Por tanto, el pH debe ser menor de 7,5, preferiblemente menor de 7, más preferiblemente menor de 6,7, más preferiblemente menor de 6 y lo más preferiblemente menor de o igual a 6,5. Por tanto, si se usa al pH más eficaz, puede reducirse la cantidad total de compuesto de ácido perílico en las 25 composiciones.
- El compuesto de ácido perílico se usa preferiblemente en forma de su enantiómero *R*, su enantiómero *S* o cualquier mezcla de los mismos, incluidas mezclas racémicas.
- Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende el compuesto de ácido perílico en una cantidad 30 de al menos 0,00001% (p/v), más preferiblemente al menos 0,0001% (p/v), más preferiblemente al menos 0,001% (p/v), más preferiblemente al menos 0,01% (p/v), más preferiblemente al menos 0,1% (p/v). Si la cantidad de compuesto de ácido perílico en la composición es demasiado pequeña, los efectos antimicrobianos deseados no 35 pueden lograrse de manera suficiente. Sin embargo, la cantidad de compuesto de ácido perílico en la composición no debe ser demasiado alta, porque podrían producirse efectos secundarios no deseados. También desde un punto de vista económico, la cantidad de compuesto de ácido perílico en la composición no debe ser mayor de lo necesario para lograr suficientes efectos antimicrobianos. Por lo tanto, la cantidad de compuesto de ácido perílico en la 40 composición de la presente invención es preferiblemente como máximo el 10% (p/v), más preferiblemente como máximo el 5% (p/v), más preferiblemente como máximo el 2% (p/v), más preferiblemente como máximo el 1% (p/v), más preferiblemente como máximo el 0,8% (p/v), más preferiblemente como máximo el 0,5% (p/v). Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende el compuesto de ácido perílico en una cantidad de desde el 0,00001% (p/v) hasta el 10% (p/v), más preferiblemente de desde el 0,0001% (p/v) hasta el 2% (p/v), incluso más preferiblemente de desde el 0,001% (p/v) hasta el 0,5% (p/v).
- Preferiblemente, la cantidad (p/v) de sustancia potenciadora de la actividad en las composiciones de la presente invención es de al menos el 10% de la cantidad de compuesto de ácido perílico en las composiciones. Más 45 preferiblemente, la cantidad (p/v) de sustancia potenciadora de la actividad en las composiciones de la presente invención es al menos tan alta como la cantidad (p/v) de compuesto de ácido perílico en las composiciones. Más preferiblemente, la cantidad de sustancia potenciadora de la actividad es al menos dos veces mayor, más preferiblemente al menos tres veces mayor, más preferiblemente al menos cuatro veces mayor, más preferiblemente al menos cinco veces mayor, incluso más preferiblemente al menos diez veces mayor de la cantidad de compuesto de ácido perílico en las composiciones. Sin embargo, la cantidad de sustancia potenciadora de la actividad tampoco debe ser demasiado alta. Preferiblemente, la cantidad de sustancia potenciadora de la actividad en las 50 composiciones es como máximo 1000 veces, más preferiblemente como máximo 500 veces, más preferiblemente como máximo 100 veces, más preferiblemente como máximo 50 veces, más preferiblemente como máximo 35 veces, más preferiblemente como máximo 20 veces mayor de la cantidad de compuesto de ácido perílico en las composiciones.
- La relación preferida de la cantidad (p/v) de sustancia potenciadora de la actividad en las composiciones con respecto 55 a la cantidad (p/v) de compuesto de ácido perílico en las composiciones puede variar dependiendo de la sustancia potenciadora de la actividad. Por ejemplo, cuando la sustancia potenciadora de la actividad es un 1,2-diol, la relación de la cantidad de sustancia potenciadora de la actividad con respecto a la cantidad de compuesto de ácido perílico está preferiblemente en el intervalo de desde 0,1 hasta 50, más preferiblemente de desde 1 hasta 10. Cuando la sustancia potenciadora de la actividad es un ácido carboxílico, la relación de la cantidad de sustancia potenciadora de la actividad con respecto a la cantidad de compuesto de ácido perílico está preferiblemente en el intervalo de desde 1 hasta 100, más preferiblemente de desde 5 hasta 50. Cuando la sustancia potenciadora de la actividad es un alcohol aromático, la relación de la cantidad de sustancia potenciadora de la actividad con respecto a la cantidad de compuesto de ácido perílico está preferiblemente en el intervalo de desde 2 hasta 200, más preferiblemente de desde 5 hasta 50.
- La sustancia potenciadora de la actividad es un compuesto orgánico que comprende al menos dos átomos de carbono, más preferiblemente al menos tres átomos de carbono, más preferiblemente al menos cuatro átomos de carbono, más 60 preferiblemente al menos cinco átomos de carbono, más preferiblemente al menos seis átomos de carbono, más

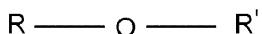
preferiblemente al menos al menos siete átomos de carbono, más preferiblemente al menos ocho átomos de carbono. Sin embargo, el compuesto orgánico no debe ser demasiado grande. De lo contrario, la solubilidad del compuesto orgánico podría ser demasiado baja. Por lo tanto, el compuesto orgánico comprende preferiblemente como máximo 16 átomos de carbono, más preferiblemente como máximo 12 átomos de carbono, más preferiblemente como máximo 10 átomos de carbono.

La sustancia potenciadora de la actividad comprende al menos dos residuos de oxígeno terminal. Preferiblemente, la sustancia potenciadora de la actividad comprende exactamente dos residuos de oxígeno terminal. En realizaciones alternativas, la sustancia potenciadora de la actividad comprende más de dos residuos de oxígeno terminal. En tales realizaciones alternativas, la sustancia potenciadora de la actividad comprende preferiblemente de manera exacta tres residuos de oxígeno terminal. En realizaciones alternativas menos preferidas, la sustancia potenciadora de la actividad comprende preferiblemente seis residuos de oxígeno terminal, más preferiblemente cinco residuos de oxígeno terminal, más preferiblemente cuatro residuos de oxígeno terminal.

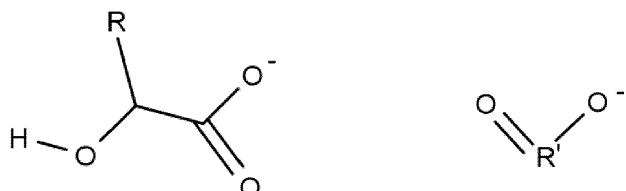
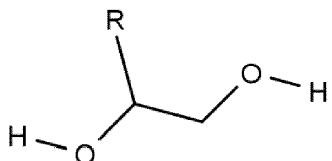
Un residuo de oxígeno terminal según la presente invención es un residuo de oxígeno que está unido covalentemente a exactamente un átomo de carbono en el compuesto orgánico. Además, los residuos de oxígeno terminal también podrían estar unidos a hidrógeno. Sin embargo, preferiblemente la sustancia potenciadora de la actividad comprende como máximo dos grupos hidroxilo. El siguiente esquema muestra ejemplos de residuos de oxígeno terminal, en donde R representa un grupo arbitrario unido al/a los residuo(s) de oxígeno terminal mediante enlaces carbono-oxígeno.



A diferencia de los residuos de oxígeno terminal, los residuos de oxígeno que están unidos covalentemente a dos átomos de carbono se denominan residuos de oxígeno puente según la presente invención. El siguiente esquema muestra residuos de oxígeno puente, en donde R y R' representan grupos arbitrarios unidos al residuo de oxígeno puente a través de enlaces carbono-oxígeno.



Preferiblemente, los residuos de oxígeno terminal están presentes en la sustancia potenciadora de la actividad en estrecha proximidad. "Estar presente en estrecha proximidad" significa según la presente invención que los residuos de oxígeno terminal están unidos a átomos de carbono que están espaciados mediante como máximo dos, más preferiblemente mediante como máximo un átomo de carbono que no está unido a un residuo de oxígeno terminal. Más preferiblemente, los residuos de oxígeno terminal están unidos a átomos de carbono adyacentes o incluso al mismo átomo de carbono. Los residuos de oxígeno terminal que están unidos a átomos de carbono adyacentes o al mismo átomo de carbono en la sustancia potenciadora de la actividad forman un grupo de oxígeno terminal (grupo TO) junto con los correspondientes átomos de carbono y residuos de hidrógeno opcionales según la presente invención. Los inventores plantean la hipótesis de que la presencia de un grupo TO es importante para lograr el efecto sinérgico deseado. En el siguiente esquema se muestran ejemplos de grupos TO, en donde R representa un grupo arbitrario unido al grupo TO mediante un enlace carbono-carbono y R' representa un grupo arbitrario unido a residuos de oxígeno terminal mediante enlaces carbono-oxígeno. Los ejemplos específicos de grupos TO incluyen el grupo diol vecinal, las α -hidroxilcetonas y el grupo ácido carboxílico.



Preferiblemente, los residuos de oxígeno terminal están presentes en la sustancia potenciadora de la actividad en forma de al menos un grupo TO. Según la presente invención, un grupo TO comprende al menos dos residuos de oxígeno terminal, que están presentes en posición geminal o en la posición vecina, es decir, residuos de oxígeno terminal unidos al mismo (geminal) o a átomos de carbono adyacentes (vecinal) en la sustancia potenciadora de la actividad.

5 En realizaciones alternativas, los residuos de oxígeno terminal no están presentes en forma de grupos TO. En tales realizaciones alternativas, los residuos de oxígeno terminales están presentes en forma aislada, es decir, los residuos de oxígeno terminal están unidos a átomos de carbono que no están directamente unidos entre sí.

Preferiblemente, el grupo TO se selecciona del grupo que consiste en el grupo málico, el grupo glicol y el grupo carboxilo tal como se explica a continuación. Más preferiblemente, el grupo TO se selecciona del grupo que consiste 10 en el grupo glicol y el grupo carboxilo. Preferiblemente, el grupo glicol es un grupo glicol terminal.

La sustancia potenciadora de la actividad se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dioles, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos. Preferiblemente, la sustancia potenciadora de la actividad se selecciona del grupo que consiste 15 en alcano-1,2-dioles, ácidos carboxílicos y derivados de los mismos. Más preferiblemente, la sustancia potenciadora de la actividad se selecciona del grupo que consiste en hexano-1,2-diol, octano-1,2-diol, decano-1,2-diol, ácido levulínico, ácido *p*-anísico, ácido propiónico, ácido pelargónico, ácido málico, benzoato de sodio y sorbato de potasio. Incluso más preferiblemente, la sustancia potenciadora de la actividad se selecciona del grupo que consiste 20 en octano-1,2-diol, ácido levulínico, benzoato de sodio y sorbato de potasio.

Preferiblemente, la sustancia potenciadora de la actividad comprende exactamente un grupo TO. En realizaciones 25 alternativas, la sustancia potenciadora de la actividad comprende al menos dos grupos TO, preferiblemente exactamente dos grupos TO. Preferiblemente, la sustancia potenciadora de la actividad comprende como máximo tres grupos TO.

Según la presente invención, un grupo TO con residuos de oxígeno terminal en la posición vecinal podría comprender 25 tres residuos de oxígeno terminal. Por ejemplo, un grupo carboxilo ($C(O)OH$) podría estar unido a un átomo de carbono que esté unido a un grupo hidroxilo. Una sustancia potenciadora de la actividad preferida que comprende tal grupo TO es el ácido málico. Por lo tanto, tal grupo TO se denomina "grupo málico" según la presente invención.

Sin embargo, preferiblemente, los grupos TO comprenden exactamente dos residuos de oxígeno terminal según la 30 presente invención. Un grupo TO especialmente preferido con residuos de oxígeno terminal en la posición vecinal es el grupo glicol ($C(OH)C(OH)$). Especialmente preferiblemente, el grupo TO es un grupo glicol terminal, es decir, un grupo glicol, en donde al menos uno de los átomos de carbono no está unido a un segundo átomo de carbono.

35 Preferiblemente, las sustancias potenciadoras de la actividad que comprenden un grupo glicol no comprenden ningún residuo de oxígeno terminal adicional. Las sustancias potenciadoras de la actividad preferidas que comprenden tal grupo TO son 1,2-dioles. Las sustancias potenciadoras de la actividad especialmente preferidas son alcano-1,2-dioles. Preferiblemente, los alcano-1,2-dioles tienen al menos 6 átomos de carbono. Preferiblemente, los alcano-1,2-dioles tienen como máximo 12 átomos de carbono. Preferiblemente, los alcano-1,2-dioles se seleccionan del grupo que 40 consiste en hexano-1,2-diol, octano-1,2-diol, decano-1,2-diol y dodecano-1,2-diol. Más preferiblemente, el alcano-1,2-diol es octano-1,2-diol.

Más preferidos que los grupos TO con residuos de oxígeno terminal en posición vecinal son los grupos TO con residuos 45 de oxígeno terminal en posición geminal. Lo más preferido, el grupo TO con residuos de oxígeno terminal en posición geminal es un grupo carboxilo. Preferiblemente, la sustancia potenciadora de la actividad comprende como máximo dos grupos carboxilo, más preferiblemente como máximo un grupo carboxilo.

Las sustancias potenciadoras de la actividad preferidas se seleccionan de ácidos carboxílicos y derivados de los 50 mismos. Según la presente invención, los derivados de ácidos carboxílicos se seleccionan del grupo que consiste en sales de ácidos carboxílicos, ésteres hidrolizables de ácidos carboxílicos y/o éteres hidrolizables de ácidos carboxílicos. En una realización preferida, los derivados de ácidos carboxílicos son sales de los mismos, en particular sus sales de metales alcalinos. Los derivados de ácidos carboxílicos se seleccionan preferiblemente del grupo que 55 consiste en sales de amonio, metales alcalinos y metales alcalinotérreos de los mismos. Se prefieren más las sales de sodio, potasio, amonio, calcio y magnesio. En realizaciones particularmente preferidas, los derivados de ácidos carboxílicos son sales de sodio o potasio de los mismos.

Preferiblemente, los ácidos carboxílicos son monoácidos. Preferiblemente, los ácidos carboxílicos tienen un peso 50 molecular de más de 50 g/mol, más preferiblemente más de 65 g/mol, más preferiblemente más de 75 g/mol, más preferiblemente más de 100 g/mol. Preferiblemente, los ácidos carboxílicos tienen un peso molecular de menos de 250 g/mol, más preferiblemente menos de 200 g/mol, más preferiblemente menos de 160 g/mol, más preferiblemente menos de 150 g/mol.

Preferiblemente, los ácidos carboxílicos tienen un pKa de al menos 2,5, más preferiblemente al menos 3,0, más 55 preferiblemente al menos 3,5, más preferiblemente al menos 4,0. Preferiblemente, los ácidos carboxílicos tienen un pKa de como máximo 6,5, más preferiblemente, como máximo 6,0, más preferiblemente como máximo, 5,5, más preferiblemente como máximo 5,0.

Preferiblemente, los ácidos carboxílicos se seleccionan del grupo que consiste en ácido levulínico, ácido *p*-anísico, ácido propiónico, ácido pelargónico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico y ácido súrbico. Más preferiblemente, los ácidos carboxílicos se seleccionan del grupo que consiste en ácido levulínico, ácido *p*-anísico, ácido propiónico, ácido pelargónico, ácido benzoico, ácido salicílico y ácido súrbico. Incluso más preferiblemente, los ácidos carboxílicos se seleccionan del grupo que consiste en ácido levulínico, ácido benzoico, ácido salicílico y ácido súrbico.

Las composiciones de esta invención contienen preferiblemente agua. Los microorganismos necesitan agua para crecer. Por tanto, las composiciones que contienen agua son propensas al deterioro microbiano. Las composiciones de esta invención proporcionan una manera de conservar las composiciones que contienen agua de una manera eficaz. Las composiciones preferidas de esta invención son a base de agua. En el contexto de esta invención, "a base de agua" significa que el agua es el componente principal de la composición, es decir, el componente que está presente en la proporción más alta en comparación con los otros componentes de la composición. En realizaciones preferidas, la cantidad de agua en las composiciones de esta invención es al menos el 10% en peso de la composición, más preferido al menos el 20% en peso de la composición, más preferido al menos el 30% en peso, más preferido al menos el 40% en peso, más preferiblemente al menos el 50% en peso o al menos el 70% en peso.

En realizaciones preferidas, la composición de esta invención se selecciona de productos alimenticios, envases de alimentos, bebidas, alimentos para animales, productos medicinales, productos farmacéuticos, productos cosméticos, productos para el hogar y productos técnicos. Los productos alimenticios adecuados incluyen productos alimenticios que contienen agua, en particular productos lácteos tales como yogur, cuajada, queso, requesón, queso rallado; pero también mermelada, jalea. Los envases de alimentos adecuados incluyen envases de alimentos que contienen agua y envases de alimentos que se han tratado en la superficie con las composiciones de la invención. También incluye cáscaras, sobres, tripas, cortezas y envoltorios dentro de los cuales pueden envasarse o se envasan alimentos. Las realizaciones preferidas incluyen envasado de alimentos para productos de queso y embutidos, incluyendo cortezas de queso y tripas de embutidos. Las bebidas adecuadas incluyen bebidas carbonatadas y no carbonatadas, en particular limonada, cerveza, agua con gas, agua mineral, bebidas energéticas, leche, zumo de frutas, zumo de verduras, batidos y yogur para beber, pero también vino, vino espumoso, vino de frutas, licor y licores. Los alimentos para animales adecuados incluyen alimentos para animales que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen alimentos para animales en particular alimentos para mascotas. Los productos sanitarios adecuados incluyen productos sanitarios de clase IIa. Las realizaciones preferidas incluyen productos medicinales que contienen agua, en particular apóstitos para heridas y productos para la limpieza de heridas y soluciones para lentes de contacto. Los productos farmacéuticos adecuados incluyen productos farmacéuticos que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen gotas oculares, gotas nasales, aerosoles, infusiones, inyecciones, soluciones, emulsiones, dispersiones, pastas, geles, pomadas, cápsulas y formulaciones efervescentes. Los productos cosméticos preferidos incluyen productos cosméticos que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen cremas, lociones, pomadas, barras desodorantes, pulverizadores de bomba, pasta de dientes, enjuague bucal, champú, jabón, gel de ducha, aerosoles, pulverizadores, soluciones, emulsiones, dispersiones y pastas. Los productos para el hogar preferidos incluyen productos para el hogar que contienen agua, en particular los que se utilizan para la limpieza o el mantenimiento de electrodomésticos que utilizan agua como lavadoras, lavavajillas, secadoras, cafeteras, ollas a vapor, etc. Las realizaciones preferidas incluyen detergentes, agentes de lavado y agentes de limpieza. Los productos técnicos preferidos incluyen productos técnicos que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen pinturas, lacas, lubricantes, recubrimientos, materiales de construcción, masa sellante, adhesivos, pasta y cola.

Las composiciones de esta invención comprenden preferiblemente limoneno en una concentración de menos de 50 mM, preferiblemente menos de 25 mM y más preferiblemente menos de 10 mM. En realizaciones preferidas, las composiciones de esta invención no comprenden limoneno en cantidades detectables.

Resultó que la combinación de compuestos de ácido perílico con otros determinados componentes es desventajosa. Por lo tanto, es preferible que dichos otros componentes no estén contenidos en las composiciones de la presente invención o estén contenidos sólo en cantidades menores. Tales componentes se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en éteres de glicerilo y derivados de acetofenona tal como acetofenona sustituida. Preferiblemente, la cantidad (p/v) de éteres de glicerilo en las composiciones de la presente invención es de como máximo el 1%, más preferiblemente como máximo 1000 ppm, más preferiblemente como máximo 500 ppm, más preferiblemente como máximo 100 ppm, más preferiblemente como máximo 50 ppm, más preferiblemente como máximo 20 ppm, más preferiblemente como máximo 10 ppm, más preferiblemente como máximo 1 ppm de la cantidad de compuesto de ácido perílico en las composiciones. Preferiblemente, la cantidad (p/v) de derivados de acetofenona, tal como acetofenona sustituida, en las composiciones de la presente invención es de como máximo el 1%, más preferiblemente como máximo 1000 ppm, más preferiblemente como máximo 500 ppm, más preferiblemente como máximo 100 ppm, más preferiblemente como máximo 50 ppm, más preferiblemente como máximo 20 ppm, más preferiblemente como máximo 10 ppm de la cantidad de compuesto de ácido perílico en las composiciones. Más preferiblemente, la cantidad (p/v) de cada uno de los éteres de glicerilo y los derivados de acetofenona, tal como acetofenona sustituida, en las composiciones de la presente invención es de como máximo el 1%, más preferiblemente como máximo 1000 ppm, más preferiblemente como máximo 500 ppm, más preferiblemente como máximo 100 ppm, más preferiblemente como máximo 50 ppm, más preferiblemente como máximo 20 ppm, más preferiblemente como máximo 10 ppm, más preferiblemente como máximo 1 ppm de la cantidad de compuesto de ácido perílico en las composiciones. Incluso más preferiblemente, las composiciones de la presente invención no comprenden éteres de glicerilo y/o derivados de acetofenona tal como acetofenona sustituida.

Usos de las composiciones

Las composiciones de esta invención son útiles para un gran número de aplicaciones. En un aspecto de esta invención, las composiciones tal como se definen en el presente documento pueden usarse para conservación, para prevención frente al deterioro microbiano, para tratamiento terapéutico frente a una infección microbiana, para cuidado cosmético y/o tratamiento frente a una infección microbiana, como fungicidas, como herbicidas.

5 Conservación

En realizaciones preferidas, las composiciones de esta invención se usan para conservación. Esto puede incluir la conservación de composiciones según esta invención. Las composiciones que pueden conservarse usando composiciones de esta invención incluyen alimentos, envases de alimentos, bebidas, alimentos para animales, 10 productos medicinales, productos farmacéuticos, productos cosméticos, productos para el hogar y productos técnicos.

Los productos alimenticios que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen productos alimenticios que contienen agua, en particular productos lácteos tales como yogur, cuajada, queso, requesón, queso rallado; pero también mermelada y jalea. Otras realizaciones incluyen la conservación de mariscos tal como langostas, 15 ostras, mejillones, pescado y camarones. Con el fin de lograr el efecto conservante deseado, el compuesto de ácido perílico y/o las composiciones de esta invención se añaden preferiblemente al producto alimenticio o se aplican al producto alimenticio.

Los envases de alimentos que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen cáscaras, sobres, tripas, cortezas y envoltorios dentro de los cuales puede envasarse o se envasan alimentos. Las realizaciones preferidas incluyen envases de alimentos para productos de queso y embutidos, incluyendo cortezas de queso y tripas de embutidos. Con el fin de lograr el efecto conservante deseado, el compuesto de ácido perílico y/o las composiciones 20 de esta invención se añaden o aplican preferiblemente a los envases de alimentos.

Las bebidas que pueden conservarse utilizando las composiciones de esta invención incluyen bebidas carbonatadas y no carbonatadas, en particular limonada, cerveza, agua con gas, agua mineral, bebidas energéticas, leche, zumo de frutas, zumo de verduras, batidos y yogur para beber, pero también vino, vino espumoso, vino de frutas, licores y bebidas espirituosas. Para lograr el efecto conservante deseado, el compuesto de ácido perílico y/o las composiciones 25 de esta invención se añaden preferiblemente a la bebida.

Los alimentos para animales que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen alimentos para animales que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen alimentos para animales en particular alimentos para mascotas. Para lograr el efecto conservante deseado, el compuesto de ácido perílico y/o las 30 composiciones de esta invención se añaden preferiblemente al alimento para animales.

Los productos sanitarios que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen productos sanitarios de clase IIa. Las realizaciones preferidas incluyen productos medicinales que contienen agua, en particular apóstitos para heridas y productos para la limpieza de heridas y soluciones para lentes de contacto. Para lograr el efecto conservante deseado, el compuesto de ácido perílico y/o las composiciones de esta invención se añaden o 35 aplican preferiblemente al producto medicinal.

Los productos farmacéuticos que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen productos farmacéuticos que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen gotas oculares, gotas nasales, aerosoles, infusiones, inyecciones, soluciones, emulsiones, dispersiones, pastas, geles, pomadas, cápsulas y formulaciones 40 efervescentes. Para lograr el efecto conservante deseado, el compuesto de ácido perílico y/o las composiciones de esta invención se añaden preferiblemente al producto farmacéutico.

Los productos cosméticos que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen productos cosméticos que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen cremas, lociones, pomadas, pasta de dientes, barras desodorantes, pulverizadores de bomba, enjuague bucal, champú, jabón, gel de ducha, aerosoles, pulverizadores, soluciones, emulsiones, dispersiones y pastas. Para lograr el efecto conservante deseado, el 45 compuesto de ácido perílico y/o las composiciones de esta invención se añaden preferiblemente a la composición cosmética.

Los productos para el hogar que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen productos para el hogar que contienen agua, en particular los que se usan para la limpieza o el mantenimiento de electrodomésticos que usan agua como lavadoras, lavavajillas, secadoras, cafeteras, ollas de vapor, etc. Las realizaciones preferidas incluyen detergentes, agentes de lavado y agentes de limpieza. Para lograr el efecto conservante deseado, el compuesto de ácido perílico y/o las composiciones de esta invención se añaden preferiblemente al producto para el hogar.

Los productos técnicos que pueden conservarse usando las composiciones de esta invención incluyen productos técnicos que contienen agua. Las realizaciones preferidas incluyen pinturas, lacas, lubricantes, recubrimientos, materiales de construcción, masa sellante, adhesivos, pastas y cola. Para lograr el efecto conservante deseado, el 55 compuesto de ácido perílico y/o las composiciones de esta invención se añaden preferiblemente al producto técnico.

Las composiciones de esta invención son particularmente útiles para la conservación de productos que contienen agua. Preferiblemente, el contenido de agua en las composiciones, en donde el compuesto o composición de ácido perílico se usa para fines de conservación es de al menos el 10% en peso, preferiblemente al menos el 20% en peso, más preferiblemente al menos el 30% en peso, más preferido al menos al menos el 40% en peso, más preferido al menos el 50% en peso, más preferido al menos el 60% en peso y lo más preferido al menos el 75% en peso.

En realizaciones preferidas, las composiciones de esta invención se utilizan como conservantes en emulsiones. Las emulsiones son medios difíciles en lo que respecta a la conservación porque comprenden una fase lipófila y una hidrófila. Muchos conservantes son lipófilos y, por tanto, se acumulan en la fase oleosa de una emulsión. Sin embargo, la fase que es más propensa al deterioro bacteriano es la fase acuosa o hidrófila. Los inventores han descubierto que debido al ajuste del pH al intervalo deseado, la eficacia de conservación del conservante de la invención se maximiza en las emulsiones.

Usos antimicrobianos

Las composiciones de esta invención pueden usarse como agentes y composiciones antimicrobianos. Se ha demostrado que las composiciones de esta invención son activas frente a bacterias, levaduras y mohos. Por tanto, una realización preferida de esta invención es utilizar las composiciones como agentes antimicrobianos. El uso antimicrobiano incluye el uso terapéutico y el uso no terapéutico.

Uso terapéutico

En una realización, las composiciones se utilizan como agente antimicrobiano en un método terapéutico. El método incluye preferiblemente la etapa de administrar a un sujeto una cantidad eficaz de la composición de esta invención. La administración puede ser tópica, local y/o sistémica. El sujeto puede ser humano o no humano. Los sujetos preferidos son mamíferos, en particular seres humanos.

Las afecciones patológicas que pueden tratarse con las composiciones de esta invención incluyen infecciones micóticas, infecciones bacterianas e inflamación. Las afecciones patológicas preferidas incluyen pie de atleta, hongos en las uñas, eccema y caries.

El uso terapéutico incluye la aplicación de antimicrobianos frente a infecciones nosocomiales, incluidas las provocadas por MRSA, MRSE, BLEE y VRE. En otra realización, el uso de los compuestos y composiciones frente a infecciones nosocomiales, incluidas las provocadas por MRSA, MRSE, BLEE y VRE, no es terapéutico pero incluye la aplicación como limpiadores o desinfectantes.

Uso no terapéutico

En una realización, las composiciones se utilizan como agente antimicrobiano en un método no terapéutico. El método incluye preferiblemente la etapa de administrar a un sujeto o aplicar a un objeto una cantidad eficaz de la composición de esta invención. La administración a un sujeto puede ser tópica, local y/o sistémica. La aplicación a un objeto puede ser superficial, mediante mezcla, recubrimiento, inmersión o impregnación.

El sujeto puede ser humano o no humano. Los sujetos preferidos son mamíferos, en particular seres humanos. Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse para mejorar el equilibrio de la piel y el control del sebo. Las afecciones no patológicas que pueden tratarse con los compuestos y composiciones de ácido perílico de esta invención incluyen afecciones cosméticas como halitosis, caspa, rosácea, piel impura y de poros grandes, olor corporal, cuperosis y acné.

El uso no terapéutico incluye la aplicación de la composición a un objeto. El objeto puede ser muebles, madera, piedra, metal, material de construcción, superficies en automóviles, fábricas y casas, filtros en acondicionadores de aire y otros.

Las composiciones de esta invención también pueden usarse como herbicidas y fungicidas, en particular en productos fitosanitarios.

Las composiciones de esta invención pueden utilizarse como desinfectantes en hospitales, restaurantes, hoteles, lavanderías, hogares, industria, ganadería, etc.

Método

La invención también incluye un método para preparar una composición según esta invención que incluye las etapas de preparar una mezcla de un compuesto de ácido perílico y una sustancia potenciadora de la actividad.

Ejemplos

Ejemplo 1: Determinación de la concentración mínima de inhibición (MIC)

Se examinó la actividad antimicrobiana de diferentes sustancias y se comparó con el ácido perílico. *in vitro* utilizando el método de microdilución adaptado de la norma DIN EN ISO 20776-1:2006. Además del ácido perílico y su sal de sodio, se estudiaron otros ácidos orgánicos como ácido levulínico, ácido *p*-anísico, ácido benzoico y ácido sóblico, así como alcano-1,2-dioles tales como hexano-1,2-diol, octano-1,2-diol y decano-1,2-diol. Además, se investigaron los conservantes de uso común 2-fenoxietanol, 2-feniletanol y alcohol bencílico.

Todos los experimentos se realizaron en placas de 96 pocillos en un volumen final de 200 µl. Las soluciones de prueba de los compuestos investigados se prepararon en agua tamponada 25 mM. El procedimiento se llevó a cabo de la siguiente manera: se mezclaron 4 µl de la solución madre particular con 196 µl de medio de cultivo que contenía un inóculo definido de la cepa diana respectiva. Se realizaron controles estériles (no inoculados) y controles de crecimiento (tampón en lugar de compuesto añadido). Todas las concentraciones de compuestos se sometieron a prueba por triplicado varias veces. Se examinaron los siguientes gérmenes de contaminación: *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Staphylococcus aureus* ATCC®6538, *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* ATCC®6633, *Candida albicans* ATCC®10231 y *Aspergillus brasiliensis* ATCC®16404. Las cepas se cultivaron en Mueller-Hinton II Bouillon (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*), en peptona dextrosa

de levadura (*Bacillus subtilis*, *Candida albicans*) o en medio de dextrosa de patata (*Aspergillus brasiliensis*). Todos los medios de cultivo se tamponaron con tampón de MES 25 mM. Para la prueba de compuestos, las placas se incubaron a 37°C para *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, a 28°C para *Bacillus subtilis* y *Candida albicans*, y a 25°C para *Aspergillus brasiliensis*. Las placas se evaluaron después de 24 h y 72 h, respectivamente. La concentración mínima de inhibición (MIC) se define como la concentración donde no se observó crecimiento microbiano después de 24 h y 72 h de incubación a la temperatura especificada.

Los resultados se resumen en la tabla 1. Los valores de MIC se proporcionan según el siguiente código de letras. A: MIC > 1% (p/v), B: MIC = 0,5-1% (p/v), C: MIC = 0,1-0,5% (p/v), D: MIC < 0,1% (p/v).

Tabla 1

MIC [A a D]	Gérmenes de contaminación microbiana					
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
Compuesto de prueba						
Ácido <i>R</i> -perílico	C	B	D	D	D	D
Ácido <i>S</i> -perílico	C	B	D	D	D	D
Perilato de sodio	C	B	D	D	D	D
Ácido levulínico	C	C	C	B	A	C
Ácido <i>p</i> -anísico	C	C	C	C	B	C
Ácido salicílico	D	D	D	D	C	C
Benzoato de sodio	B	B	B	D	C	A
Sorbato de potasio	B	A	A	C	B	A
Hexano-1,2-diol	B	B	A	A	A	B
Octano-1,2-diol	B	C	A	C	A	C
Decano-1,2-diol	C	C	D	D	D	D
Dodecano-1,2-diol	B	D	D	D	D	D
2-Fenoxietanol	B	B	B	B	B	B

Ácido deshidroacético	C	C	D	D	D	D
2-Feniletanol	B	B	B	B	B	B
Alcohol bencílico	B	B	B	B	B	B

Los resultados muestran que el ácido perílico es altamente activo frente a bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), levaduras (*Candida albicans*) y mohos (*Aspergillus brasiliensis*). Frente a bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) es necesario aplicar concentraciones más altas para lograr la inhibición del crecimiento. De manera notable, no se observaron diferencias en la actividad entre el ácido R-perílico, el ácido S-perílico y el perilato de sodio.

5

Ejemplo 2: combinación de diferentes sustancias con ácido perílico

La actividad del ácido perílico fue comparativamente baja frente a bacterias Gram-negativas. Por tanto, se sometió a prueba si la MIC respectiva podría reducirse mediante la combinación de ácido perílico con sustancias seleccionadas.

- 10 Se seleccionaron compañeros de combinación representativos basándose en su perfil de actividad frente a bacterias Gram-negativas en el ejemplo 1. Los candidatos probados representaron cuatro grupos de compañeros de combinación potenciales. Los candidatos más prometedores estuvieron representados por el ácido levulínico. El ácido levulínico mostró una mayor actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) y la actividad frente a *Escherichia coli* (Ec) fue comparable a la actividad del ácido perílico. También el octano-1,2-diol, que representa un segundo grupo de candidatos, mostró mayor actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, la actividad frente a *Escherichia coli* fue menor en comparación con el ácido perílico. Los monoalcoholes aromáticos 2-fenoxietanol, 2-feniletanol y alcohol bencílico son un tercer grupo de candidatos. Estas tres sustancias mostraron una actividad comparable frente a *Pseudomonas aeruginosa* pero menor actividad frente a *Escherichia coli* en comparación con el ácido perílico. Finalmente, el sorbato de potasio mostró menor actividad frente a tanto *Pseudomonas aeruginosa* como *Escherichia coli* que el ácido perílico y, por lo tanto, representaba uno de los compañeros de combinación menos prometedores.
- 15
- 20 Los resultados de los experimentos de combinación se resumen en la tabla 2. Los experimentos se realizaron como se describe para el ejemplo 1 anterior. Se determinó un factor de reducción, que expresaba la reducción de la MIC del ácido perílico que podía lograrse mediante la combinación con el compañero de combinación. Por ejemplo, un factor de reducción de 2 significa que la MIC del ácido perílico se redujo en un factor de 2 mediante la combinación de ácido perílico con la respectiva sustancia potenciadora de la actividad.

25

Tabla 2

	Gérmenes de contaminación microbiana	
Factor de reducción	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Compuesto de prueba		
Ácido levulínico	200	40
Ácido salicílico	40	80
Sorbato de potasio	200	40
Octano-1,2-diol	2000	2000
2-Fenoxietanol	30	20
2-Feniletanol	40	8
Alcohol bencílico	20	5

Los resultados de este experimento son muy inesperados. Aunque el ácido levulínico representaba uno de los compañeros de combinación más prometedores y el sorbato de potasio representaba uno de los compañeros de

combinación menos prometedores basándose en los resultados del ejemplo 1, ambos compuestos muestran el mismo efecto potenciador de la actividad frente a bacterias Gram-negativas cuando se combinan con ácido perílico. Estos resultados sugieren que los resultados del ejemplo 1, en el que las sustancias se sometieron a prueba por separado para determinar su actividad frente a bacterias Gram-negativas, no tienen ningún valor predictivo con respecto al efecto potenciador de la actividad cuando se combinan con ácido perílico. Más bien, parece que los ácidos carboxílicos en general son sustancias potenciadoras de la actividad adecuadas. Además, se observó un efecto potenciador de la actividad aún más pronunciado con respecto al octano-1,2-diol, lo que sugiere que los 1,2-dioles son también sustancias potenciadoras de la actividad muy fuertes. Por el contrario, los resultados fueron bastante bajos con respecto a los monoalcoholes aromáticos sometidos a prueba. Parece que la presencia de al menos dos residuos de oxígeno terminal aumenta las propiedades potenciadoras de la actividad en comparación con las sustancias que comprenden sólo un residuo de oxígeno terminal.

Ejemplo 3: efecto potenciador de la actividad en formulaciones cosméticas

Como siguiente etapa, se sometieron a prueba las combinaciones más prometedoras de ácido perílico con ácido levulínico y octano-1,2-diol, respectivamente, en diferentes formulaciones cosméticas. La composición de las formulaciones fue en general la siguiente (cantidades de componentes según el código de la FDA):

Componente	Cantidad [%]
Agua	Añadir hasta 100
Humectante	E
Espesante	F
Aceite	C
Emulsionante	E
Perilato de Na	F-G
Compuesto activo	E-F
Regulador de pH	q.s.

A continuación se muestra la composición de ejemplos específicos (emulsiones de aceite-agua) que comprenden ácido levulínico u octano-1,2-diol.

Componente	Cantidad [% p/v]
Agua	80,7
Glicerol	2,0
Polímero reticulado de alquil-acrilato	0,3
Estearato de sacarosa	2,5
Palmitato de etilhexilo	6,0
Éter de dicaprililo	2,0
Isononanoato de cetearilo	3,0
Goma xantana	0,3
Arginina	3,0
Compuesto de ácido perílico	0,1

Ácido levulínico	0,1
Componente	Cantidad [% p/v]
Agua	80,3
Glicerol	2,0
Polímero cruzado de alquil-acrilato	0,3
Esterato de sacarosa	2,5
Palmitato de etilhexilo	6,0
Éter de dicaprililo	2,0
Isononanoato de cetearilo	3,0
Goma xantana	0,3
Arginina	3,0
Compuesto de ácido perílico	0,1
Octano-1,2-diol	0,5

Para confirmar la actividad frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, levaduras y mohos, se realizaron pruebas de eficacia de conservación según la norma DIN EN ISO 11930. Se examinaron los siguientes gérmenes de contaminación clásica: *Escherichia coli* (Ec en las figuras 1 y 2) ATCC®8739, *Pseudomonas aeruginosa* (Pa en las

- 5 figuras 1 y 2) ATCC®9027, *Staphylococcus aureus* (Sa en las figuras 1 y 2) ATCC®6538, *Candida albicans* (Ca en las figuras 1 y 2) ATCC®10231 y *Aspergillus brasiliensis* (Ab en las figuras 1 y 2) ATCC®16404. La composición de los medios, las condiciones de incubación y los procedimientos de dilución se realizaron según las directrices. El ácido levulínico por sí solo no cumple los criterios de las directrices para una adecuada conservación. El octano-1,2-diol por sí solo no cumple los criterios de las directrices para una adecuada conservación frente a *C. albicans* y *P. aeruginosa*.
10 10 El ácido perílico por sí solo cumple los criterios para una adecuada conservación frente a *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* y *A. brasiliensis*. La combinación de ácido perílico con ácido levulínico y ácido perílico con octano-1,2-diol utilizando concentraciones definidas conduce a mezclas que cumplen los criterios para una conservación adecuada frente a las cinco cepas de prueba.

Descripción de las figuras

- 15 Los resultados se muestran para la combinación de ácido levulínico con ácido perílico en la figura 1 y para la combinación de octano-1,2-diol con ácido perílico en la figura 2.

Los datos se presentan como gráficos de líneas. El eje x muestra los diferentes puntos de tiempo desde el comienzo del experimento el día 0 (T0) hasta el final del experimento el día 28 (T28). El eje y muestra las unidades formadoras de colonias (ufc) de los gérmenes de contaminación sometidos a prueba que estaban presentes por ml de formulación cosmética. Los gérmenes de contaminación sometidos a prueba se identifican mediante diferentes símbolos tal como se indica en los diagramas con las siguientes abreviaturas:

Ec: *Escherichia coli* (Bacteria Gram-negativa)

Pa: *Pseudomonas aeruginosa* (Bacteria Gram-negativa)

Sa: *Staphylococcus aureus* (Bacteria Gram-positiva)

- 25 Ca: *Candida albicans* (Levadura)

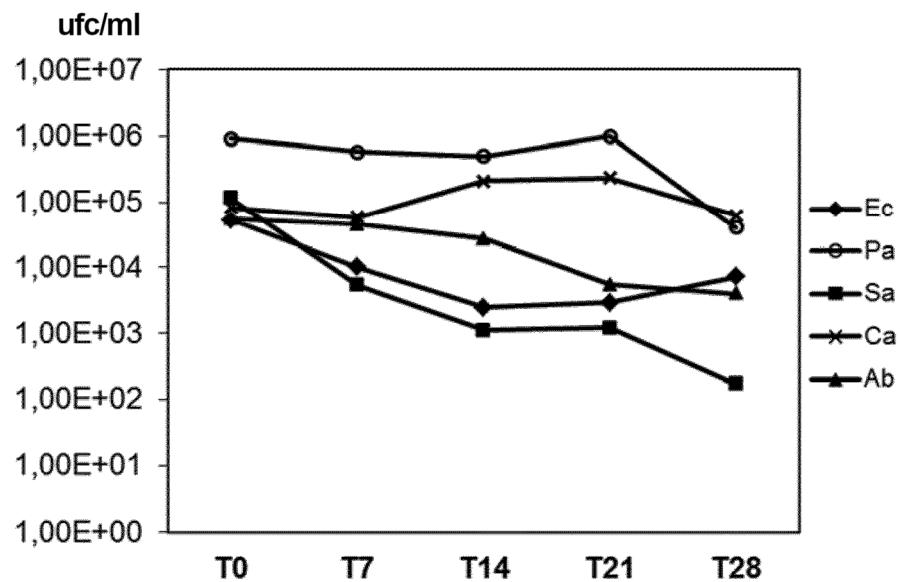
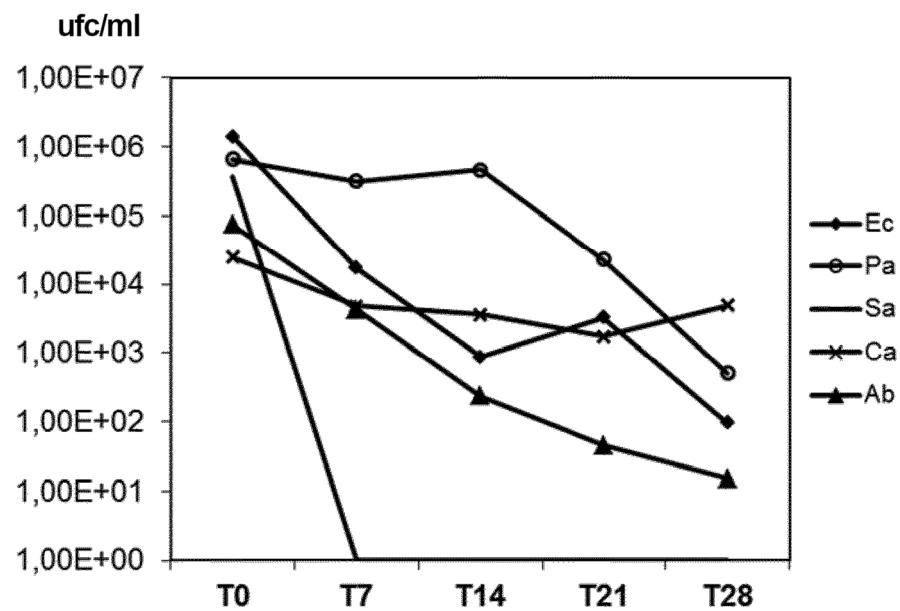
Ab: *Aspergillus brasiliensis* (Moho)

La Figura 1A muestra los resultados para el ácido levulínico solo (intervalo de concentración de C con el 0,1-0,5% (p/v)). La Figura 1B muestra los resultados para el ácido perílico solo (intervalo de concentración de D con < 0,1%

- (p/v)). La Figura 1C muestra los resultados de la combinación de ácido levulínico y ácido perílico (intervalo de concentración para ambos: D con < 0,1% (p/v)).
- La Figura 2A muestra los resultados para octano-1,2-diol solo (intervalo de concentración de C con el 0,1-0,5% (p/v)). La Figura 2B muestra los resultados para el ácido perílico solo (intervalo de concentración de D con < 0,1% (p/v)). La Figura 2C muestra los resultados para la combinación de octano-1,2-diol y ácido perílico (intervalo de concentración para ambos: D con < 0,1% (p/v)).
- 5

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende
 - a. al menos un compuesto de ácido perílico, y
 - b. al menos una sustancia potenciadora de la actividad que potencia la actividad del compuesto de ácido perílico,
- 5 en donde la sustancia potenciadora de la actividad comprende al menos dos residuos de oxígeno terminal y en donde la sustancia potenciadora de la actividad se selecciona del grupo que consiste en 1,2-dioles, ácidos carboxílicos y derivados de ácidos carboxílicos seleccionados del grupo que consiste en sales de ácidos carboxílicos, ésteres hidrolizables de ácidos carboxílicos, y éteres hidrolizables de ácidos carboxílicos.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en donde la composición comprende el compuesto de ácido perílico en una cantidad de al menos el 0,00001% (p/v).
- 15 3. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de ácido perílico se utiliza en forma de su enantiómero *R*, su enantiómero *S* o cualquier mezcla de los mismos, incluyendo mezclas racémicas.
- 15 4. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad de agua en la composición es de al menos el 10% en peso de la composición.
5. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad (p/v) de sustancia potenciadora de la actividad en la composición es de al menos el 10% de la cantidad (p/v) de compuesto de ácido perílico en la composición.
- 20 6. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde la cantidad (p/v) de sustancia potenciadora de la actividad en las composiciones es como máximo 1000 veces mayor que la cantidad (p/v) de compuesto de ácido perílico en las composiciones.
7. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde los residuos de oxígeno terminal están unidos a átomos de carbono adyacentes o al mismo átomo de carbono en la sustancia potenciadora de la actividad para formar un grupo de oxígeno terminal (grupo TO).
- 25 8. Composición según la reivindicación 7, en donde el grupo TO se selecciona del grupo que consiste en el grupo málico, el grupo glicol y el grupo carboxilo.
9. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde la sustancia potenciadora de la actividad se selecciona del grupo que consiste en hexano-1,2-diol, octano-1,2-diol, decano-1,2-diol, dodecano-1,2-diol, ácido levulínico, ácido *p*-anísico, ácido propiónico, ácido pelargónico, ácido málico, ácido salicílico, benzoato de sodio y sorbato de potasio.
- 30 10. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende el compuesto de ácido perílico en una cantidad de al menos el 0,00001% (p/v) y como máximo el 10% (p/v), en donde la cantidad (p/v) de sustancia potenciadora de la actividad en la composición es de al menos el 10% de la cantidad de compuesto de ácido perílico en la composición y como máximo 1000 veces mayor que la cantidad de compuesto de ácido perílico en la composición.
- 35 11. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es una composición cosmética, una composición farmacéutica, una composición nutricional, una composición fitosanitaria o una composición industrial.
12. Composición según al menos una de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento terapéutico en donde el método incluye el tratamiento de una infección microbiana.
- 40 13. Uso de la composición según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 como agente antimicrobiano en un método no terapéutico, o como conservante.
14. Método de preparación de una composición según al menos una de las reivindicaciones 1 a 11, que incluye la etapa de
- 45 - preparar una mezcla de un compuesto de ácido perílico y una sustancia potenciadora de la actividad.

Figura 1**1A****1B**

1C

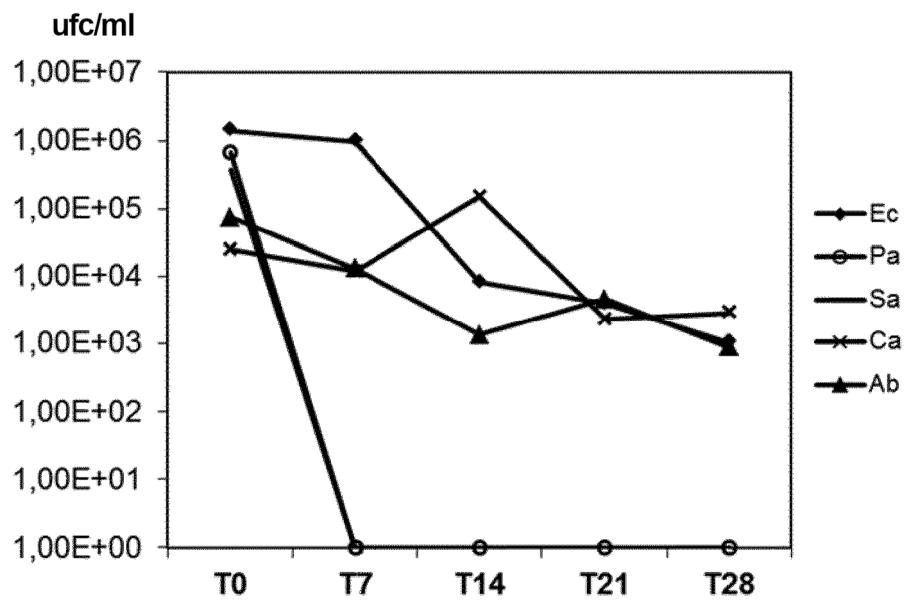
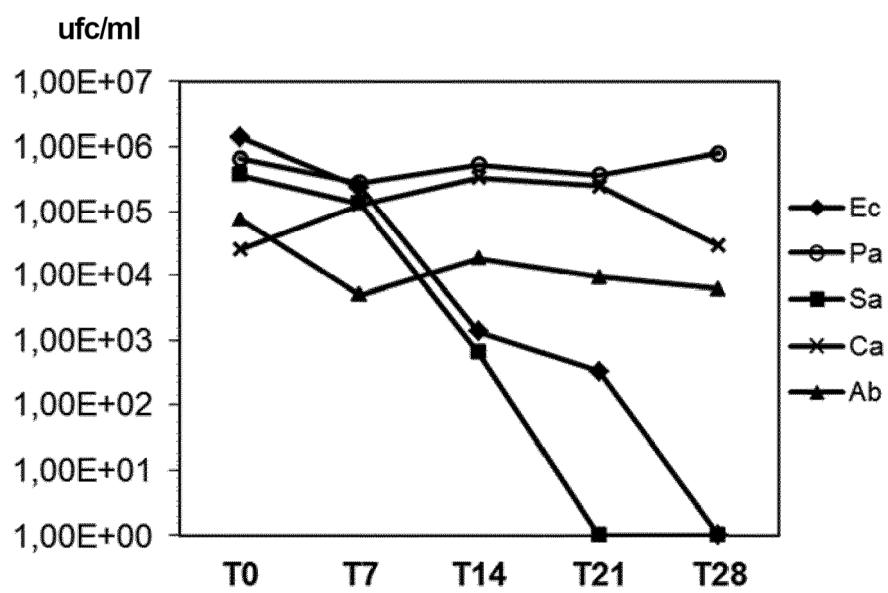
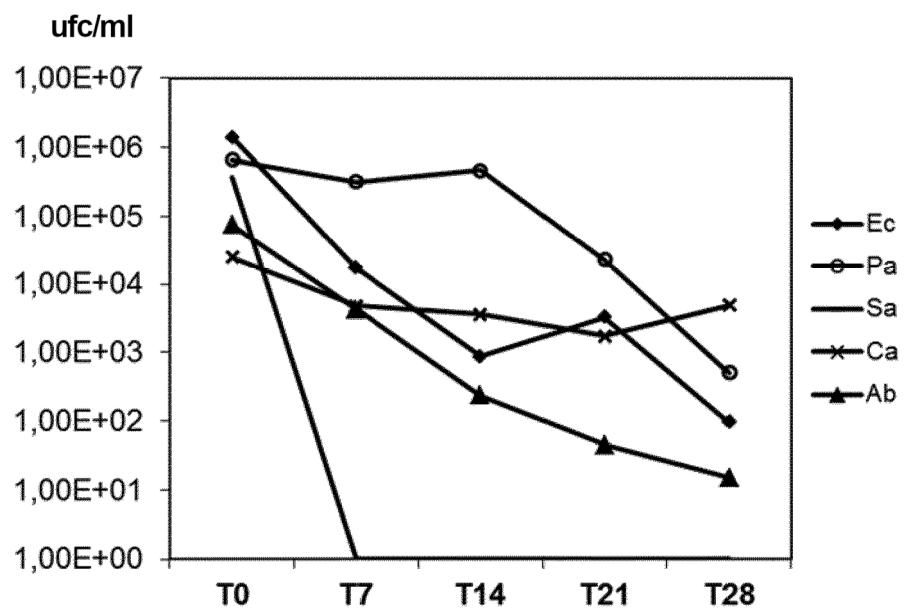


Figura 2

2A



2B



2C

