

Brevet N° **84282** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG  
 du **20 juillet 1982**  
 Titre délivré : **- 7 FEV. 1983**



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Intellectuelle  
 LUXEMBOURG

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: KIMBERLY-CLARK CORPORATION, North Lake Street, à NEENAH, Wisconsin 54956, Etats-Unis d'Amérique, (1)  
 représentée par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en (2)  
 qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt juillet 1982 quatre-vingt-deux (3)  
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :  
"Procédé, composition et produit virulicides". (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Neenah Wisconsin le 8.7.82

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 20 juillet 1982

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

1. - Shafi U. HOSSAIN, 1829 North Linwood Avenue, à APPLETON, Conté d'Outagamie, Etat de Wisconsin, Etats-Unis d'Amérique (5)

2. - Kenneth R. SMITH, 2116 North Birchwood Avenue, à APPLETON, Conté d'Outagamie, Etat de Wisconsin, Etats-Unis d'Amérique

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de (6) brevet déposée(s) en (7) aux Etats-Unis d'Amérique

le 20 juillet 1981 (No. 284,688) et le 30 juin 1982 (8)

(No. 392,781) (C.I.P. application)

au nom de s inventeurs (9)

domicile élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, bld. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à // mois. (11)

Le mandataire

### II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

20 juillet 1982

à 15 heures



Pr. le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes,  
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

D. 51.838

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

AUX ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 20 juillet 1981

N° 284.688

du 30 juin 1982

N° 392.781

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : KIMBERLY-CLARK CORPORATION

pour : Procédé, composition et produit virulicides.

La présente invention concerne une classe de compositions virulicides hautement efficaces contre les virus respiratoires communs tels que les rhinovirus, les virus paragrippaux et les adénovirus ; l'invention concerne également les procédés et les produits utilisant ces compositions. En particulier, l'invention concerne un nouveau type de composition virulicide que l'on peut appliquer sur différents substrats tels que des nappes celluloses, des structures non tissées et des matières à base textile. En outre, les compositions virulicides de la classe faisant l'objet de l'invention peuvent également être incorporées dans des pulvérisations nasales, des crèmes faciales, des lotions pour les mains, des crayons à lèvres et des préparations cosmétiques analogues. Ces compositions peuvent également être utilisées comme ingrédients dans des produits de nettoyage pour les cuisines et les salles de bains, les polis pour meubles et parquets et préparations ménagères semblables.

Les virologistes spécialisés dans le domaine des virus respiratoires sont généralement d'accord pour admettre que les rhinovirus, les virus grippaux et les adénovirus font partie du groupe le plus important des agents pathogènes provoquant des maladies respiratoires. On pense que les rhinovirus, en particulier, constituent l'agent causatif principal de ce que l'on appelle généralement le "rhume ordinaire".

L'expression "rhinovirus" implique l'apparition de décharges nasales copieuses lorsque les infections sont provoquées par ce groupe de virus. Les rhinovirus appartiennent à la famille des pico-RNA virus qui, étant dépourvus d'une enveloppe extérieure, sont souvent appelés "virus nus". Bien que l'on connaisse plus de 100 types différents d'antigènes des rhinovirus, ils partagent certaines caractéristiques

importantes. Par exemple, ils sont tous dotés de capsides résistant à l'éther et ils contiennent tous du RNA monocaténaire (RNA = acide ribonucléique) (environ  $2,6 \times 10^6$  daltons). Il est également difficile de les rendre inactifs par des germicides communs tels que des composés d'ammonium quaternaire.

Les adénovirus englobent plus de 30 types antigéniques. Lorsqu'ils envahissent les voies respiratoires, ils provoquent une inflammation des tissus, conduisant ainsi aux symptômes de la pharyngite, de la bronchite, etc. Bien que la plupart des infections dues aux adénovirus se manifestent au cours de l'enfance, il n'est pas rare de voir également apparaître des infections chez l'adulte. Tout comme les rhinovirus, les adénovirus sont dépourvus d'une enveloppe mais, contrairement au rhino-noyau, l'adéno-noyau comporte un DNA bicaténaire (DNA = acide désoxyribonucléique). Les adénovirus sont rarement résistants à l'inactivation.

Les virus paragrippaux appartiennent à la famille des paramyxovirus. Ils jouent un rôle important dans l'apparition des maladies des voies respiratoires inférieures chez l'enfant et des maladies des voies respiratoires supérieures chez l'adulte. Les virus paragrippaux sont des virus contenant du RNA et ils sont dotés d'une enveloppe de lipoprotéine sensible à l'éther et entourant le nucléocapside. Ces virus résistent à l'inactivation par les acides carboxyliques en faibles concentrations.

Les travaux récents de Dick et autres [Dick, E.C. et Chesney, P.J., "Textbook of Pediatric Diseases", Feigin, R.D. et Cherry, J.D. éd., Volume II, page 1167 (1981) W.B. Saunders Pub. Co., Phila, PA] ont éclairci considérablement le mode de transmission des maladies des voies respiratoires provoquées par

les rhinovirus. Bien que l'on ne comprenne pas parfaitement le mode exact de transmission des maladies des voies respiratoires, des études concrètes entreprises par les chercheurs précités ont démontré de  
5 toute évidence que la transmission effective de maladies telles que le rhume ordinaire nécessite habituellement une association ou un contact intime (direct ou indirect) entre le sujet infecté et la victime virtuelle. (Un contact indirect peut être considéré comme  
10 un contact ayant lieu via une surface intermédiaire, par exemple, un dessus de table, un bouton de porte, etc.). Dès lors, on peut interrompre la chaîne d'infection et réduire son pouvoir d'extension si les virus peuvent être neutralisés dès leur sortie du nez  
15 ou de la bouche de la personne infectée et ce, par exposition immédiate à un agent virulicide. De plus, après leur sortie, les virus qui peuvent se nicher sur le visage ou les mains de la personne infectée, peuvent également être "tués" si un agent virulicide approprié  
20 est mis rapidement en contact avec la surface anatomique appropriée, c'est-à-dire le visage, les mains, etc. Un tissu facial contenant une composition virulicide efficace à action rapide constituerait un moyen simple pour réaliser les interventions mentionnées  
25 ci-dessus.

Depuis longtemps, on ressent la nécessité de trouver un agent virulicide sûr et peu coûteux en vue de combattre efficacement les virus communs des  
30 voies respiratoires. De simples germicides ménagers ne sont pas efficaces contre les rhinovirus et les adénovirus.

Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.045.364 au nom de Richter, on décrit un papier à jeter imprégné d'un iodophore (c'est-à-dire de  
35 l'iode et un support) ayant des propriétés germicides

et utile comme agent de pré-lavage selon une routine  
d'épuration chirurgicale. Dans ce brevet, il est  
stipulé que la stabilité de l'iodophore est améliorée  
à un pH inférieur et que, pour régler le pH, on peut  
5 ajouter de faibles quantités d'acides organiques fai-  
bles tels que l'acide citrique ou l'acide acétique.  
Dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.881.210  
aux noms de Drach et al., on décrit un mouchoir pré-  
humidifié à des fins hygiéniques et pouvant contenir  
10 un bactéricide. Dans le brevet des Etats-Unis d'Amé-  
rique n° 3.654.165 aux noms de Bryant et al., on dé-  
crit un produit nettoyant hygiénique à frotter conte-  
nant de l'iode exerçant une action bactéricide. Dans  
le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3.567.118 aux  
15 noms de Shepherd et al., on décrit une matière fibreu-  
se à des fins de nettoyage comportant un revêtement  
d'un acrylate ou d'un méthacrylate hydrophile renfer-  
mant, entre autres, un bactéricide.

Bien que, dans la technique antérieure, il  
20 ait été stipulé que les compositions et les produits  
iodés exercent un effet virulicide à large spectre,  
on n'a pas encore élaboré, à l'échelle industrielle,  
un produit peu coûteux permettant d'interrompre  
efficacement la propagation de virus tels que le rhi-  
25 novirus ou le virus grippal. Les problèmes que pose  
l'iode résultent, par exemple, de sa toxicité et du  
fait qu'il est un produit irritant pour les tissus  
animaux. L'action de l'iode est non sélective, par  
exemple, entre les protéines bactériennes et les pro-  
30 téines des mammifères, tandis que son utilisation  
incontrôlée sur la peau peut provoquer des irritations  
graves. De plus, son activité peut être diminuée ou  
neutralisée par l'action de fluides biologiques tels  
que le sérum sanguin. Les efforts entrepris en vue  
35 de modifier l'iode pour éviter ces difficultés n'ont

pas été pleinement couronnés de succès.

Il existe, dans la littérature, des références relatives à l'action bactéricide d'acides tels que l'acide citrique [par exemple, Reid, James D.,  
 5 "The Disinfectant Action of Certain Organic Acids",  
American Journal of Hygiene, 16, 540-556 (1932)].  
 Toutefois, l'action virulicide est fondamentalement  
 différente de l'action bactéricide en ce sens que les  
 10 virus et les bactéries représentent des micro-organismes  
 différents ayant des caractéristiques différentes.  
 Par exemple, contrairement aux bactéries, les virus  
 ne reproduisent pas les cellules hôtes de l'extérieur.  
 Les composés d'ammonium quaternaire tels que le chlo-  
 15 rure de benzalkonium sont souvent efficaces contre  
 les bactéries, mais non contre les virus tels que les  
 différents rhinovirus.

Bien que, comme on le sait, les rhinovirus soient labiles vis-à-vis de solutions aqueuses d'acides dans des conditions dans lesquelles règne un faible pH [par exemple, Davis, B.D. et al.; "Microbiology"  
 20 page 1303. Harper E. Row (Publishers) New York, 1973  
 et Rueckert, R.R., "Picornaviral Architecture" Comparative Virology - Academic Press, New York (1971),  
 pages 194-306], les références connues ne font pas  
 25 mention de l'utilisation de ce concept dans des contextes  
 épidémiologiques tels que l'interruption de la chaîne d'infection  
 provoquée par les rhinovirus. Au mieux des connaissances  
 actuelles de la Demanderesse, la seule étude systématique de  
 l'action virulicide  
 30 d'acides organiques (acide citrique, acide malique, etc.)  
 qui existe dans la littérature généralement disponible,  
 a été effectuée par Poli, Biondi, Uberti, Ponti, Balsari et  
 Cantoni [Poli, G. et al. : "Virucidal Activity of Organic Acids"  
 35 Food Chem. (Grande-Bretagne) 4(4)251-8 (1979)]. Ces chercheurs ont

découvert que l'acide citrique, l'acide malique, l'acide pyruvique et l'acide succinique, entre autres, étaient efficaces contre le virus de l'herpès, l'orthomyxovirus et le rhabdovirus (virus rabique). Leurs expériences ont été effectuées à la température ambiante avec des solutions aqueuses d'acides purs. Aucun substrat ou support n'a été utilisé. Les trois virus choisis pour les études effectuées par ces chercheurs étaient tous des virus "enveloppés" ressemblant, à cet égard, au virus paragrappal 3. Poli et al. ont également observé que ces acides n'étaient pas efficaces contre l'adénovirus qui, faut-il le rappeler, est un virus "nu". Sur la base de ces observations, ces chercheurs ont conclu que ces acides étaient efficaces contre les virus "enveloppés", mais non contre les virus "nus".

L'homme de métier sait que les adénovirus sont résistants aux acides.

La présente invention fournit un produit, une composition et un procédé virulicides qui sont hautement efficaces vis-à-vis d'un large spectre de virus, ce produit et cette composition pouvant être préparés et utilisés en toute sécurité. L'invention résulte de la découverte selon laquelle des acides carboxyliques tels que l'acide citrique, l'acide malique et l'acide succinique, déployés dans un support approprié et physiologiquement acceptables, étaient efficaces non seulement contre certains virus "enveloppés" des voies respiratoires, mais également contre le rhinovirus qui est un "virus nu". De plus, en présence d'un agent tensio-actif tel que le dodécylsulfate de sodium, ils sont également efficaces contre l'adénovirus. En outre, les produits de la présente invention peuvent englober un substrat tel qu'un tissu facial ou une nappe non tissée contenant des

compositions de ce type. Dans le procédé de l'invention, on met une quantité efficace de cette composition en contact avec la zone atteinte en utilisant ces produits. En règle générale, ces compositions peuvent être manipulées sans difficulté et l'on pense qu'elles n'exercent aucun effet néfaste lorsqu'elles sont utilisées conformément à l'invention. En outre, lorsqu'elles sont appliquées à un substrat tel qu'un tissu facial, ces compositions exercent peu ou pas d'effet néfaste sur la coloration, l'odeur, la force et d'autres propriétés importantes. Les produits peuvent être utilisés sous forme d'un mouchoir sec ou maintenu humide, et ils peuvent être utilisés, par exemple, comme mouchoir imprégné.

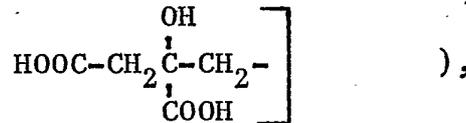
L'invention sera décrite en se référant à certaines de ses formes de réalisation préférées, mais il est entendu qu'elle n'y est nullement limitée. Au contraire, il est entendu qu'elle englobe toutes les variantes, modifications et formes de réalisation équivalentes pouvant rentrer dans l'esprit et le cadre de l'invention tels qu'ils sont définis dans les revendications ci-après.

La présente invention résulte de la découverte inattendue suivante : certains acides tels que l'acide citrique, l'acide malique, l'acide succinique et l'acide benzoïque, utilisés en concentrations appropriées et comme décrit plus en détail ci-après, sont hautement efficaces contre les rhinovirus 16, 1A et 86. Lorsqu'ils sont utilisés en présence d'un agent tensio-actif tel que le dodécyl-sulfate de sodium (SDS), on a constaté que ces acides étaient également efficaces contre le virus paragrappal 3 et l'adénovirus 5. (Les virus particuliers choisis pour les études effectuées, c'est-à-dire RV-16, RV-1A, RV-86, para-3 et adéno-5 sont des virus représentatifs

de leurs classes). En règle générale, les acides carboxyliques hydrosolubles utiles suivant la présente invention possèdent la structure suivante :



- 5 où R peut représenter un groupe alkyle inférieur (1 à 6 atomes de carbone), un groupe alkyle inférieur substitué [par exemple, un groupe hydroxy-alkyle inférieur (par exemple, HOCH<sub>2</sub>-), un groupe carboxy-alkyle inférieur (par exemple, HOOC-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), un groupe carboxy-  
10 hydroxy-alkyle inférieur (par exemple, HOOCCH<sub>2</sub>CHOH-); un groupe carboxy-halo-alkyle inférieur (par exemple, HOOCCH<sub>2</sub>CHBr-); un groupe carboxy-dihydroxy-alkyle inférieur (par exemple, HOOC-CHOH-CHOH-); un groupe dicarboxy-hydroxy-alkyle  
15 inférieur (par exemple :

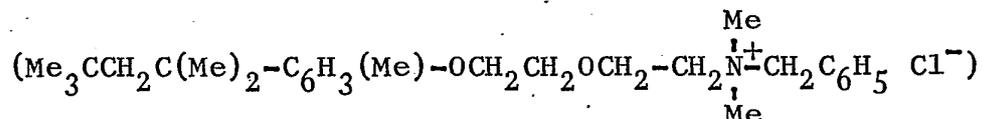


- un groupe alcényle inférieur, un groupe carboxy-  
20 alcényle inférieur (par exemple, HOOCCH=CH-), un groupe dicarboxy-alcényle inférieur (par exemple,

COOH  
HOOC-CH<sub>2</sub><sup>1</sup>C=CH-), un groupe phényle (par exemple, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-), un groupe phényle substitué (par exemple, un  
25 groupe hydroxyphényle HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-). Parmi d'autres acides, il y a, par exemple : l'acide lactique (acide hydroxy-alkylique inférieur) ; l'acide 2-méthylmalique (acide carboxy-hydroxy-alkylique inférieur) ; l'acide 2-chloro-3-méthyl-succinique (acide carboxy-halo-alkylique inférieur) ; l'acide 2-méthyl-tartrique (acide carboxy-dihydroxy-alkylique inférieur) ; l'acide 2-méthyl-citrique (acide dicarboxy-hydroxy-alkylique inférieur) et l'acide fumarique (acide carboxy-alcénylique inférieur). Les définitions ci-  
35 dessus sont utilisées à titre d'illustration, mais

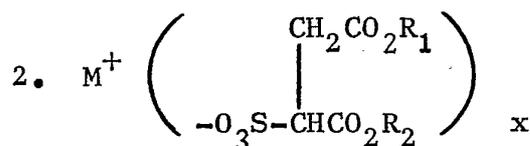
sans aucun caractère limitatif. L'expression "substitué(s)" indique qu'un ou plusieurs atomes d'hydrogène est ou sont substitué(s) par un ou plusieurs atomes d'halogènes (F, Cl, Br, I), groupes hydroxy, groupes amino, groupes thiol, groupes nitro, groupes cyano, etc.

L'agent tensio-actif peut être non ionique (par exemple, les alkylphénols polyoxyéthylénés tels que "TRITON X-100" (marque commerciale déposée), fabriqué par "Rhom and Haas" ; les esters de sorbitol polyoxyéthylénés tels que "TWEEN 40" (marque commerciale déposée), fabriqué par "ICI United States, Inc."), cationique (par exemple, le chlorure de cétalpyridinium ( $C_5H_5N^+(CH_2)_{15}CH_3 Cl^-$ ), le chlorure de méthylbenzéthonium



ou anionique (par exemple, le dodécyl-sulfate de sodium ( $CH_3(CH_2)_{10}-CH_2OSO_3^-Na$ ), l'ester 1,4-bis-(2-éthylhexylique), le sel de sodium de l'acide sulfosuccinique, par exemple, celui fabriqué par "American Cyanamid Company" sous le nom commercial "AEROSOL OT". Les agents tensio-actifs anioniques préférés peuvent être représentés par les structures suivantes :

1.  $(ROSO_3)_x M^+$  ou  $(RSO_3)_x M^+$   
où  $M^+$  représente un cation d'un métal monovalent, bivalent ou trivalent ou un ion ammonium ou ammonium substitué ; x est un nombre entier ; et R représente un groupe alkyle.



où  $M^+$  et x ont les significations définies ci-dessus, tandis que  $R_1$  et  $R_2$  peuvent être identiques ou diffé-

rents et peuvent représenter des groupes aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée. Les agents tensio-actifs anioniques ci-dessus sont donnés à titre d'illustration plutôt que dans un sens limitatif. En règle générale, à eux seuls, les agents tensio-actifs ne sont pas virulicides vis-à-vis de virus nus tels que le rhinovirus.

Bien que l'invention ne soit nullement limitée à l'utilisation d'une nappe cellulosique (par exemple, un tissu facial, un tissu pour salle de bains, des serviettes à mains pour cabinets de toilette et autres utilisations et analogues) comme substrat ou support pour les agents virulicides, un tissu facial imprégné de ces nouveaux agents virulicides illustre à suffisance le principe à la base de l'invention dont il représente une application simple et utile. Pour cette raison, les expériences décrites ci-après ont été effectuées en utilisant des tissus faciaux comme substrat. Parmi les substrats non tissés appropriés; il y a, par exemple, les matières de nettoyage imprégnées telles que les serviettes à mains crêpées par voie humide, de même que les nappes polymères liées par extrusion et soufflées en masse fondue que l'on emploie habituellement dans la fabrication d'articles à jeter pour hôpitaux tels que les vêtements chirurgicaux, les blouses de chirurgiens, les draps de lit, les oreillers et analogues. Des matières textiles de tous types, y compris des lamifiés de matières différentes, peuvent constituer des substrats appropriés. Par exemple, les masques faciaux hygiéniques utilisés par les personnes souffrant de maladies respiratoires constituent un excellent moyen de mise en oeuvre de la présente invention. D'autres supports physiologiquement acceptables et essentiellement inertes, c'est-à-dire ceux qui sont essentiellement

non toxiques et non irritants pour les tissus humains ou animaux dans des conditions d'utilisation normale seront évidents pour l'homme de métier en vue d'applications telles que des lotions, des pulvérisations, des crèmes, des vernis et analogues.

En termes généraux, le procédé expérimental adopté pour la préparation des échantillons mentionnés dans les exemples ci-après était simple et direct. Par simple immersion, on a imprégné des tissus faciaux "KLEENEX" (marque commerciale déposée) à trois plis (280 x 305 mm ; poids de base : environ 12 kg/268 m<sup>2</sup> pour les trois plis combinés) avec des solutions aqueuses d'acide citrique, d'acide malique, l'acide succinique et d'acide benzoïque. On a utilisé les acides soit individuellement, soit sous forme de mélanges homogènes. Habituellement, la solution d'imprégnation contenait également un faible pourcentage d'un agent tensio-actif tel que "Aerosol-OT" [sel de sodium de l'ester 1,4-bis-(2-éthylhexylique) de l'acide sulfosuccinique, fabriqué par "American Cyanamid"] ou le dodécyl-sulfate de sodium. Dans certains cas, on a également utilisé une faible quantité de glycérol pour améliorer la souplesse du tissu. On a pressé les tissus saturés entre des rouleaux afin d'exprimer l'excès d'agent saturant et assurer l'uniformité de la saturation. On a pesé les tissus, on les a séchés et on a calculé le degré de saturation (c'est-à-dire le pourcentage d'absorption de l'agent saturant). Ensuite, les tissus étaient prêts pour pratiquer l'essai de détermination de l'efficacité virulicide.

Le procédé adopté pour l'essai de détermination de l'efficacité virulicide est conforme aux techniques classiques de dosage virologique (DICT<sub>50</sub> = dose infectieuse d'une culture de tissu à 50%) en apportant de simples variations que nécessite la pré-

sence du substrat cellulosique. On donnera ci-après une description du procédé :

PROCEDE DE DOSAGE VIRULICIDE

I. Matières :

5 A. Solutions :

1. Solution neutralisante : 6,4 ml de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  2M  
 1,2 ml d'acide citrique 1M  
 92,4 ml de milieu 199 1X  
 (milieu nutritif  
 10 pour la culture de  
 tissu)

2. Solution saline de Hanks-McIlvaine (HMSS) :  
 2,0 ml d'acide citrique 1M Dilution à 2 litres  
 18,0 ml de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  stérile 2M avec solution saline  
 équilibrée de Hanks  
 15 Le pH de cette solution est de 7.

3. Solution saline équilibrée de Hanks :  
 g/litre dans de l'eau de distil-  
 lation double

NaCl	8,0
20 KCl	0,4
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,2
$\text{CaCl}_2$ (anhydre)	0,14
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	0,06
$\text{KH}_2\text{PO}_4$ (anhydre)	0,06
25 Glucose	1,0
Rouge de phénol	0,005
$\text{NaHCO}_3$	0,35

Remarque : les solutions ci-dessus ne sont pas virulicides.

30 B. Virus et lignes de cellules de culture de tissus :

1. Rhinovirus type 16, type 1A et type 86 :

Les rhinovirus types 16, 1A et 86 (RV 16, 1A et 86 respectivement) sont élevés dans des cellules de culture de tissus HeLa (O-HeLa) de l'état  
 35 d'Ohio (E.U.A.) et ils sont conservés à  $-51,11^\circ\text{C}$

jusqu'à leur utilisation. L'essai virulicide dans lequel interviennent les rhinovirus, est effectué en utilisant des éprouvettes de culture de tissus O-HeLa incubées sur un tambour à rouleaux à 33°C.

5 2. Virus paragrippal type 3 : Le virus paragrippal type 3 (para 3) est élevé dans des cellules de culture de tissus de reins de singes rhésus et il est conservé à -51,11°C jusqu'à son utilisation. L'essai virulicide dans lequel intervient le virus para 3, est effectué en utilisant des éprouvettes de culture de  
10 tissus O-HeLa incubées en position fixe à 33°C.

3. Adénovirus type 5 : L'adénovirus type 5 (adéno 5) est élevé dans des cellules de culture de tissus HEP-2 et il est conservé à -51,11°C jusqu'à son utilisation. L'essai virulicide dans lequel intervient le  
15 virus adéno 5, est effectué en utilisant des éprouvettes de culture de tissus du carcinome d'épithélium humain - 2 (HEP-2), incubées en position fixe à 37°C.

## II. Méthodes

### 20 A. Essai virulicide

On prépare un mélange 1:1 (volume/volume) de virus et de salive. On découpe un échantillon de 6,451 cm<sup>2</sup> de tissu "KLEENEX" (marque commerciale déposée) traité de Kimberly-Clark et on le dépose dans  
25 une boîte de Petri en matière plastique. (Un tissu traité est un tissu imprégné de l'agent virulicide examiné). Au moyen d'une pipette, on dépose directement 0,1 ml du mélange virus/salive sur cet échantillon et on le laisse réagir pendant une minute. Il est  
30 à noter qu'il s'agit là d'une dilution double de virus. Après un temps de réaction d'une minute, au moyen d'une pipette, on dépose 5 ml de solution neutralisante sur l'échantillon se trouvant dans la plaque de Petri et on agite pendant trois secondes. Il  
35 s'agit alors d'une dilution centuple de virus. Au

moyen d'une pipette, on prélève ensuite le mélange de solution neutralisante/virus/salive hors de la plaque de Petri et on l'ajoute dans un tube contenant 5 ml d'une solution saline de Hanks - McIlvaine. On ajoute  
5 l'échantillon dans le même tube en inclinant la plaque et en utilisant la pointe d'une pipette pour l'introduire dans le tube. On fait tourbillonner le tube contenant les 10 ml de solutions et l'échantillon pendant 30 secondes. Ce tube contient une dilution  
10  
10<sup>-2,3</sup> ou 1:200 de virus. A partir de la dilution 10<sup>-2,3</sup>, on forme des dilutions décuples en série (pipette fraîche pour chaque dilution) en prélevant 0,3 ml de la dilution précédente et en l'ajoutant à 2,7 ml de solution saline de Hanks - McIlvaine. On  
15 inocule 0,1 ml dans chaque éprouvette de culture de tissu. En règle générale, on procède à une inoculation dans deux éprouvettes par dilution.

Pour chaque expérience, on utilise deux groupes de témoins. Le premier est appelé "témoin de  
20 virus" et il est destiné à contrôler l'infectiosité de la suspension de virus elle-même sans la salive ou le substrat de tissu. On soumet la suspension de virus à une dilution en série à 10 fois dans la solution saline de Hanks - McIlvaine. On inocule 0,1 ml  
25 de dilutions spécifiques par éprouvette de cellules de culture de tissu. Les informations obtenues avec ce témoin donnent le nombre d'unités virales infectieuses qui sont contenues dans la solution de virus conservée à -51,11°C et elles confirment que la partie  
30 aliquote de la solution de virus utilisée lors de l'expérience n'a pas perdu son infectiosité au cours des processus de congélation, de conservation ou de décongélation.

Le deuxième témoin, à savoir le "témoin de  
35 tissu" consiste à effectuer l'expérience d'essai viru-

licide en utilisant 6,451 cm<sup>2</sup> d'un tissu "KLEENEX" (marque commerciale déposée) non traité. Les informations fournies par ce témoin donnent le nombre d'unités virales infectieuses pouvant être récupérées d'un mouchoir non traité en carré de 25,4 mm après le procédé d'essai virulicide. Les éprouvettes de culture de tissus ayant reçu les inoculations font l'objet d'un examen pendant 7 jours en vue de déterminer l'infection virale.

Le point final d'un essai virulicide pour un mouchoir donné est la dilution de virus qui donne réellement lieu à une infection ou qui est calculée pour infecter une seule des deux éprouvettes ayant reçu l'inoculation. Ce nombre constitue la dose infectieuse de culture de tissu (DICT<sub>50</sub>). Les résultats de l'activité virulicide d'un mouchoir donné sont habituellement indiqués par la "différence logarithmique" entre le logarithme commun du résultat de la valeur DICT<sub>50</sub> de l'échantillon traité, soustrait du logarithme commun de la valeur DICT<sub>50</sub> de l'échantillon non traité.

L'efficacité virulicide d'un échantillon peut être déterminée d'après la "différence logarithmique" de la manière suivante :

$$\text{Efficacité virulicide} = \left( \frac{X - Y}{X} \right) \cdot 100\%$$

où

X = concentration initiale du virus (unités infectieuses/0,1 ml) de l'échantillon non traité utilisé comme témoin.

Y = concentration finale du virus (unités infectieuses/0,1 ml) de l'échantillon traité.

Les exemples ci-après permettent d'expliquer la méthode de calcul. (Dans les expériences, la concentration finale en virus était toujours inférieure ou égale à 10<sup>2,3</sup> unités infectieuses/0,1 ml). Pour la

majorité des résultats, la concentration finale en virus était inférieure à  $10^{2,3}$ , ce qui, avec une concentration initiale en virus de  $10^{6,3}$ , signifierait une différence logarithmique supérieure à 4 et une "mortalité" supérieure à 99,99%.

1. Concentration initiale :  $X = 10^{6,3}$

Concentration finale :  $Y = 10^{2,3}$

Différence logarithmique =  $(\log 10^{6,3} - \log 10^{2,3}) = 4$

10 Efficacité virulicide =  $\left( \frac{10^{6,3} - 10^{2,3}}{10^{6,3}} \right) \times 100\%$

$$= \left( \frac{10^{2,3} (10^4 - 1)}{10^{6,3}} \right) \times 100\%$$

15 = 99,99%.

2. Concentration initiale :  $X = 10^{4,8}$

Concentration finale :  $Y = 10^{2,3}$

Différence logarithmique = 2,5

20 Efficacité virulicide =  $\left( \frac{10^{4,8} - 10^{2,3}}{10^{4,8}} \right) \times 100\%$

= 99,7%.

Le procédé décrit ci-dessus est conforme aux techniques classiques de dosage microbiologique. Il donne des résultats fiables et reproductibles dans les limites de variabilité associées à des expériences biologiques.

#### RESULTATS

Les résultats sont repris dans les tableaux I, II et III. Les données du tableau I démontrent que des acides carboxyliques organiques simples tels que l'acide citrique, l'acide malique, l'acide tartrique, l'acide succinique et leurs dérivés substitués (par exemple, l'acide 2-bromosuccinique), de même que l'acide benzoïque et ses dérivés substitués

(acide salicylique), utilisés dans un tissu facial en concentrations appropriées, sont hautement virulicides contre le rhinovirus 16 et le virus paragrippal 3.

5 De plus, les données du tableau I démontrent qu'en les utilisant conjointement avec un agent tensio-actif tel que l'"Aerosol OT" ou le dodécyl-sulfate de sodium, les concentrations des acides dans le tissu facial peuvent être réduites sans pour autant altérer  
10 l'efficacité virulicide.

Le tableau II donne les résultats d'expériences effectuées avec des mélanges d'acides choisis parmi le groupe comprenant l'acide citrique, l'acide benzoïque, l'acide succinique et l'acide malique. Les  
15 données de ce tableau démontrent que les tissus faciaux traités avec les mélanges d'acides sont virulicides contre le rhinovirus 16 et le virus paragrippal 3. Les données du tableau II démontrent également qu'un tissu facial imprégné avec un système d'acides mixtes tels  
20 que l'acide citrique et l'acide malique, ainsi qu'avec un agent tensio-actif approprié tel que le dodécyl-sulfate de sodium, est efficace contre les rhinovirus 16, 1A et 86, ainsi que contre l'adénovirus 5. Comme le démontrent ces exemples, suivant la présente invention, lorsqu'on les utilise conjointement avec un  
25 agent tensio-actif approprié tel que le dodécyl-sulfate de sodium, des acides organiques simples tels que l'acide citrique/acide malique/acide succinique sont hautement virulicides contre les virus communs  
30 des voies respiratoires dont les rhinovirus 16, 1A et 86, le virus paragrippal 3 et l'adénovirus 5 sont des exemples spécifiques. En outre, des produits dans lesquels on utilise des tissus faciaux comme moyen de déploiement des compositions virulicides mention-  
35 nées sont hautement efficaces.

L'importance de l'invention réside dans le fait qu'elle fournit la base permettant d'interrompre la chaîne d'infection provoquée par les virus des voies respiratoires. Etant donné que les virus ne reproduisent pas les cellules hôtes à l'extérieur, le degré d'inactivation qu'ont démontré les expériences, constitue un moyen simple et pratique en vue de réduire la concentration des virus au voisinage d'une personne infectée par un virus des voies respiratoires, ce qui, à son tour, permet de réduire sensiblement le potentiel de propagation de l'infection.

TABLEAU I

Efficacité virulicide d'acides simples contre le rhinovirus 16 et le virus paragrippal 3 (temps d'exposition : une minute)

Exemple n°	Composition virulicide <sup>a</sup>	Agent tensio-actif <sup>a</sup>	Efficacité virulicide Rhinovirus 16 Virus paragrippal 3
1	Acide citrique (23,2%)	Néant	> 99,99%
2	Acide citrique (18,7%)	Néant	> 99,99%
3	Acide citrique (9,7%)	AOT <sup>b</sup> (1%), SDS <sup>c</sup> (1%)	99,99%
4	Acide citrique (9,4%)	SDS (1%)	> 99,99%
5	Acide succinique (20%)	Néant	> 99,99%
6	Acide succinique (9,1%)	SDS (2%)	> 99,99%
7	Acide 2-bromosuccinique (10,4%)	SDS (1%)	> 99,99%
8	Acide malique (9,4%)	AOT (0,5%)	99,99%
9	Acide tartrique (15%)	Néant	> 99,99%
10	Acide benzoïque (30%)	Néant	> 99,99%
11	Acide salicylique (18%)	Néant	> 99,99%
12	Acide salicylique (9%)	Néant	> 99,99%

<sup>a</sup> Les chiffres repris entre parenthèses représentent le pourcentage de produit chimique utilisé, calculé sur le poids du tissu facial.

<sup>b</sup> AEROSOL OT (marque commerciale déposée), sel de sodium de l'ester 1,4-bis-(2-éthylhexylique) de l'acide sulfosuccinique.

<sup>c</sup> Dodécyl-sulfate de sodium.

TABLEAU II

Efficacité virulicide d'acides mixtes contre le rhinovirus 16 et le virus paragrippal 3 (temps d'exposition : une minute)

Exemple n°	Composition virulicide *		Acide succinique	Agent tensio-actif a	Efficacité virulicide Rhinovirus 16	Efficacité virulicide Virus paragrippal 3
	Acide citrique	Acide benzoïque				
13	10,7	0,2	-	AOT <sup>b</sup> (1)	>99,99	>99,97
14	10,3	0,2	-	AOT (1)	>99,99	>99,97
15	10,1	0,2	-	AOT (1)	>99,99	>99,97
16	7,1	0,2	-	AOT (1)	>99,99	>99,99
17	8,8	0,2	-	AOT (1)	>99,99	>99,99
18	10,3	-	5,2	AOT (1)	>99,99	>99,97
19	10,0	-	5,0	AOT (1)	>99,99	>99,97
20	10,0	-	5,0	AOT (1)	>99,99	>99,97
21	10,4	-	-	AOT (1)	>99,99	>99,99
22	10,5	5,2	-	AOT (1)	>99,99	>99,97
23	10,3	5,3	-	AOT (1)	>99,99	>99,97
24	10,2	5,2	-	AOT (1)	>99,99	>99,97
25	11,1	5,1	-	AOT (1)	>99,99	>99,97
26	10,6	5,6	-	AOT (0,5)	>99,99	>99,7
27	11,1	5,3	-	AOT (1)	>99,99	>99,7
28	10,6	5,6	-	AOT (0,5)	>99,99	>99,7
29	4,8	5,3	-	AOT (1)	>99,99	>99,70
30	13,8	4,8	5,0	AOT (1)	>99,99	>99,99
31	5,7	-	-	TX 100 <sup>c</sup> (2)	>99,99	>99,99
32	-	0,2	-	SDS <sup>d</sup> (2)	>99,97	>99,90
				SDS (2)	99,97	>99,90

a Les chiffres repris entre parenthèses représentent le pourcentage de produit chimique utilisé, calculé sur le poids du tissu facial

b AEROSOL OT (marque commerciale déposée)

c TRITON X-100 (marque commerciale déposée)

d Dodécyl-sulfate de sodium

\* Les chiffres représentent le pourcentage de produit chimique utilisé, calculé sur le poids du tissu facial.

TABLEAU III

Efficacité virulicide d'acides mixtes et du dodécyl-sulfate de sodium contre le rhinovirus 16, le rhinovirus 1A, le rhinovirus 86 et l'adénovirus 5 (temps d'exposition : 1 minute)

Exemple n°	Composition virulicide a		Efficacité virulicide				
	Acide citrique	Acide malique	Agent tensio-actif SDSb	Rhinovirus 16	Rhinovirus 1A	Rhinovirus 86	Adénovirus 5
33	10,8	5,5	2,2	>99,99	-	-	99,90
34	11,2	5,7	2,3	>99,99	-	-	99,90
35	11,4	5,8	2,3	>99,99	-	-	99,70
36	10,8	5,5	2,2	>99,99	-	-	99,99
37	11,2	5,7	2,3	>99,99	-	-	99,99
38	10,0	5,0	2,0	>99,99	>99,9	>99,9	99,90

a Les chiffres représentent le pourcentage de produit chimique utilisé, calculé sur le poids du tissu facial.

b Dodécyl-sulfate de sodium.

Afin d'illustrer plus spécifiquement les meilleurs effets obtenus conformément à l'invention, on a procédé à des exemples supplémentaires en faisant varier la concentration des compositions acides choisies et en mesurant l'activité virulicide après une et cinq minutes. Les résultats sont repris dans le tableau IV. En règle générale, les compositions acides rentrant dans le cadre de l'invention exercent un effet virulicide à un haut degré ; par exemple, dans le cas des rhinovirus ou des virus paragrippaux, elles produisent une inactivation correspondant à une différence logarithmique de 2 ou plus, en une minute ou moins. Pour les adénovirus, ce temps d'inactivation sera de 5 minutes ou moins. En règle générale, le degré d'inactivation est plus important après 5 minutes qu'après 1 minute comme on peut d'ailleurs s'y attendre. Certaines contradictions mineures apparaissent dans les résultats mentionnés en raison de la marge d'erreur et de la nature du procédé d'essai. L'homme de métier comprendra que l'efficacité est également influencée par la quantité de la composition disponible pour le contact avec le virus, cette quantité dépendant, à son tour, de la nature du support. Par exemple, comme indiqué dans le tableau IV ci-après, un support relativement épais comportant de grands espaces vides, par exemple, la laine, peut être inefficace s'il n'est pas traité avec d'importantes quantités de la composition. D'autre part, une structure légère et relativement fermée telle qu'un tissu ou une matière non tissée exigera une plus faible quantité de la composition. Toutefois, sur la base des essais décrits, on peut déterminer l'efficacité d'une combinaison donnée de la composition et du support. Par exemple, comme indiqué dans le tableau IV, l'acide citrique est efficace à des concentrations de 5 à 10%

(en addition). Le procédé adopté est décrit ci-après.

Pour ces exemples, on a obtenu les résultats relatifs à la valeur  $DICT_{50}$  en utilisant des cellules WI-38 à faible passage des laboratoires "Flow Laboratories, Inc." que l'on a fait passer initialement au moins une fois pour assurer le potentiel de croissance. On a divisé les flacons dans le rapport de 1:2 et on les aensemencés dans 96 plaques de cultures de tissus groupées en logements en forme de puits ayant une surface de croissance de base plate de 0,32 cm<sup>2</sup>, ces plaques étant fournies par "M.A. Bioproducts". On a incubé les cellules à 37°C sous une atmosphère de CO<sub>2</sub> à 5% et, après 24 heures, on les a disposées en tapis à 80-90% de la manière habituelle, leur aspect étant normal avant l'utilisation lors du dosage. Le milieu (MM à 2%) utilisé pour les deux dilutions et le maintien des cellules était le milieu "MEM Eagles" avec "Earles BSS" (avec addition de glutamine, de gentamycine et de sérum foetal de veau à 2%). Le rhinovirus 1A a été fourni par le "National Institute of Allergy and Infectious Diseases", Bethesda, Maryland, E.U.A. On a soumis une fiole à une croissance dans des cellules "WI-38" et on a procédé à la récolte après avoir observé un effet cytopathogène de 4<sup>+</sup> deux jours après l'inoculation. On a récolté le virus et on en a formé des parties aliquotes que l'on a ensuite congelées à -70°C pour les soumettre ultérieurement à un titrage dans des cellules WI-38 dans 96 plaques groupées en logements.

Pour le dosage, on a éliminé le milieu des plaques en plaçant une gaze stérile entre chaque plaque et le couvercle et en retournant la plaque. Tous les six logements utilisés ont reçu 0,1 ml de MM à 2%. Aux logements devant être utilisés comme

témoins de cellules, on a ajouté une autre fraction de 0,1 ml de MM à 2%. Aux cellules qui ont dû recevoir les composés, on a ajouté, dans chacun des six logements, 0,1 ml. de la dilution appropriée de matière.

5 Pour la dilution initiale, on a mélangé le virus souche dans le rapport de 1:2 avec MM à 2%. On a ensuite ajouté 100 micromillilitres de cette dilution de virus à un disque traité dans une boîte de Petri. On a appliqué uniformément le virus sur un disque de tissu

10 en utilisant une seringue à microlitres. On a laissé subsister le virus sur le disque pendant une ou cinq minutes, puis on a ajouté 5 ml de MM à 2% au disque se trouvant dans la boîte de Petri et l'on a soumis ce disque à une légère agitation. On a retiré le dis-

15 que et la solution, on les a déposés dans un tube stérile et on les a agités en leur imprimant un mouvement tourbillonnaire pendant 30 secondes, ce qui représente la première dilution. A partir du tube initial, on a formé trois dilutions décuples et l'on

20 a ajouté 0,1 ml des quatre dilutions aux cellules "WI-38" disposées en une seule couche. On a utilisé six logements pour chaque dilution. On a soumis des témoins non traités à des essais à une et cinq minutes, avec et sans virus et l'on a également effectué un

25 titrage de virus avec chaque dosage. On a réincubé les plaques à 37°C dans une atmosphère de CO<sub>2</sub> à 5% pendant la durée de l'essai.

On a également constaté que des acides tels que l'acide sulfamique et l'acide phosphorique étaient

30 virulicides. Toutefois, on a constaté que ces acides dégradent des supports tels que des tissus.

TABLEAU IV

Exem- ple	Acide	Concen- tration % (ad- dition)	Agent tensio- actif SDS (% addi- tion)	Une minute		Cinq minutes		Efficacité vi- rulicide (pourcentage de virus tués)	
				DICT 50 (log <sub>10</sub> ) différence logarithmique	Tissu Témoin traité	Log <sub>10</sub> (DICT 50) différence logarithmique	Tissu Témoin traité	1 minu- te	5 minu- tes
39	glycolique	12	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2	>99,94	>99,82
40	"	9	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2	>99,94	>99,82
41	"	2,4	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2	>99,94	>99,82
42	salicylique	7,2	-	>2,33	<2,0	>2,75	<2	>99,5	>99,8
43	"	5,4	-	>2,33	<2,0	>2,75	<2	>99,5	>99,8
44	"	3,6	-	0	>5,17	0,5	4,67	0	68
45	"	1,4	-	0	>5,25	0	>5,4	0	0
46	succinique	9,2	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2	>99,94	>99,82
47	"	6,9	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2	>99,94	>99,82
48	"	4,6	-	>3,0	<2,0	>3,17	<2	>99,9	>99,93
49	"	1,8	-	0,8	3,9	0,4	3,9	84	60
50	malique	10,5	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2,0	>99,94	>99,82
51	"	7,9	-	NA	NA	>2,75	<2,0	NA	>99,82
52	"	5,2	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2,0	>99,94	>99,82
53	"	2,1	-	2,87	2,38	>2,75	<2,0	99,9	>99,82
54	2-bromo-suc- cinique	2,0	-	1,92	3,33	>2,75	<2,0	98,8	>99,8
55	"	10,2	2,0	2,5	2,5	2,67	2,5	99,7	99,8
56	tartrique	11,7	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2,0	>99,94	>99,82
57	"	8,8	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2,0	>99,94	>99,82
58	"	5,9	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2,0	>99,94	>99,82
59	"	2,3	-	>3,25	<2,0	>2,75	<2,0	>99,94	>99,82

TABLEAU IV (suite)

Exem- ple	Acide	Concen- tration % (addi- tion)	Agent tensio- actif SDS % (addi- tion)	Une minute		Cinq minutes		Efficacité viru- licide (pourcen- tage d'inactiva- tion du rhinovi- rus 1A)	
				DICT 50 (log <sub>10</sub> ) différence logarithmique	Témoins	Log <sub>10</sub> (DICT 50) différence logarithmique	Témoins	1 mi- nute	5 mi- nutes
60	maléique	6,8	-	<2,0	>3,25	a	>2,75	>99,94	a
61	"	4,5	-	<2,0	>3,25	<2,0	>2,75	>99,94	≥99,8
62	"	1,8	-	2,25	>3,00	<2,0	>2,75	>99,9	>99,8
63	aconitique	9,0	-	<2,0	>3,25	<2,0	>2,40	>99,94	>99,6
64	"	6,8	-	<2,0	>3,25	<2,0	>2,75	>99,94	>99,8
65	"	1,8	-	3,40	1,85	3,50	1,25	98,6	94
66	citrique	10,0	-	<2,0	>3,25	<2,0	>2,75	>99,94	>99,8(2)
67	"	7,5	-	<2,0	>3,25	<2,0	>2,40	>99,94	>99,6
68	"	5,0	-	<2,0	>3,25	<2,0	>2,75	>99,94	>99,8(2)
69	"	2,0	-	3,75	1,0	<2,0	>2,4	90	>99,6
70	phosphorique	5,0	-	<2,0	>3,0	<2,0	>3,17	>99,9	>99,93
71	"	3,8	-	<2,0	>3,0	<2,0	>3,17	>99,9	>99,93
72	"	2,5	-	<2,0	>3,0	<2,0	>3,17	>99,9	>99,93
73	"	1,0	-	4,25	0,75	4,40	0,77	82	>83
74	citrique/malique	10/5	-	<2,0	>1,75	<3,0	>1,40	>98,2	>96
75	"	"	-	<2,0	>3,0	<2,0	>3,17	>99,9	>99,93
76	substrat de laine poids de base = 27,03 mg/cm <sup>2</sup>	"	0,093 mg/ cm <sup>2</sup>	4,6	0,4	NA	NA	60,0	NA
77	Masque facial en polypropylène soufflé en masse fondue ; poids de base = 8,13 mg/cm <sup>2</sup>	"	0,093 mg/ cm <sup>2</sup>	a	a	<3,0	1,6	NA	>97,5

## REMARQUE :

- 5 a Dans certains cas, en particulier, avec addition d'un agent tensio-actif, des effets cytopathiques ont empêché d'obtenir des informations utiles. Ces effets sont décrits par Lennette et al. dans "Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial, and Chlamydial Infections", 1979, 5e édition, page 67.

TABLEAU V

Exemple	Acide	µmoles/cm <sup>2</sup>	Acide, % (addition)	Agent tensio- actif % (ad- dition)	Activité virulicide (pourcentage d'inactiva- tion du rhinovirus 16)	
					1 minute	5 minutes
78	sulfamique	2,418	5	-	99	>99,997
79	"	7,254	15	-	99,997	>99,997
80	"	2,418	5	-	99	99
81	"	2,418	5	SDS à 2%	99	>99,99

Etant donné que ces acides sont solubles dans l'eau, ils peuvent être appliqués très aisément en solutions aqueuses sur de nombreux substrats par immersion, enduction ou d'autres moyens classiques tels que la pulvérisation ou l'héliogravure. Lorsqu'on applique la composition sur les substrats, elle doit être utilisée en une quantité suffisante pour exercer l'activité virulicide définie dans la présente spécification. Bien que la limite efficace inférieure des acides n'ait pas été déterminée avec précision, en règle générale, pour une substance telle qu'un tissu facial ayant un poids de base se situant dans l'intervalle de 10,41 à 14,04 kg/268 m<sup>2</sup> (trois plis), on doit avoir une absorption d'au moins environ 2% et, de préférence, d'environ 5% d'acides tels que l'acide citrique, calculé sur une base sèche. On peut également utiliser d'autres substrats tels que des matières non tissées.

En ce qui concerne d'autres substrats, la préférence est donnée à ceux ayant une haute aptitude à l'imprégnation. Comme on l'a indiqué, on pense que le faible effet virulicide obtenu avec des substrats tels que la laine est dû à l'inaptitude de la composition virulicide à pénétrer dans le substrat.

Lorsqu'on utilise des mélanges d'acides, ceux-ci peuvent être en n'importe quelle proportion mais, de préférence, les mélanges contiennent au moins environ 0,2 à 10% de chaque acide, calculé sur le poids du substrat après séchage.

Lorsqu'on fait intervenir des agents tensio-actifs, ceux-ci sont choisis, de préférence, parmi le groupe des agents tensio-actifs anioniques et leur quantité se situe entre environ 0,05 et 5%, calculé sur le poids du substrat après séchage.

Lors de l'application des acides organiques à activité virulicide définis dans la présente spécification dans d'autres substrats ou supports tels que des lotions, des collutoires, des crèmes, des pulvérisations, des vernis et analogues, la quantité efficace du point de vue virulicide peut être déterminée aisément en appliquant les procédés décrits dans la présente spécification. Par exemple, une différence logarithmique de 2 ou plus signifierait que 99% ou plus des virus hôtes sont rendus inactifs au contact des compositions acides antivirales décrites et revendiquées dans la présente spécification.

Dès lors, il est évident que la présente invention fournit un produit virulicide qui, dans des conditions d'utilisation normale, réalise pleinement les objets et avantages énoncés ci-dessus.

Bien que l'invention ait été décrite en se référant à certaines de ses formes de réalisation spécifiques, il est évident que de nombreuses variantes, modifications et variations apparaîtront à l'homme de métier à la lecture de la description ci-dessus. En conséquence, il est entendu que l'invention englobe ces variantes, modifications et variations rentrant dans l'esprit et le cadre des revendications ci-après.

REVENDEICATIONS

1. Procédé en vue d'interrompre ou de prévenir la propagation des virus des voies respiratoires, caractérisé en ce qu'il consiste à mettre une zone renfermant des virus en contact avec une composition à activité virulicide en une quantité efficace du point de vue virulicide, cette composition comprenant un ou plusieurs acides virulicides qui sont essentiellement non toxiques et non irritants pour les tissus humains ou animaux, chacun de ces acides ayant la structure suivante :



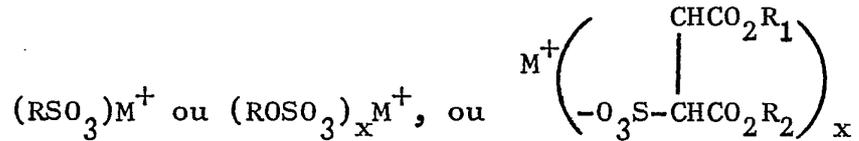
où R est choisi parmi le groupe comprenant un groupe alkyle inférieur ; un groupe alkyle inférieur substitué ; un groupe carboxy-alkyle inférieur ; un groupe carboxy-hydroxy-alkyle inférieur ; un groupe carboxy-halo-alkyle inférieur ; un groupe carboxy-dihydroxy-alkyle inférieur ; un groupe dicarboxy-hydroxy-alkyle inférieur ; un groupe alcényle inférieur ; un groupe carboxy-alcényle inférieur ; un groupe dicarboxy-alcényle inférieur ; un groupe phényle et un groupe phényle substitué.

2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que ces compositions englobent également un agent tensio-actif choisi parmi le groupe comprenant les agents tensio-actifs non ioniques, cationiques et anioniques.

3. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi le groupe comprenant l'acide citrique, l'acide malique, l'acide succinique, l'acide benzoïque et leurs dérivés substitués, de même que des mélanges de deux de ces acides ou plus.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que l'agent tensio-actif est choisi

parmi le groupe comprenant les alkyl-phénols polyoxy-  
éthylénés, les esters de sorbitol polyoxyéthylénés,  
les sels d'ammonium quaternaire ou les sels esters de  
l'acide sulfurique et les sels esters de l'acide sulfo-  
succinique ayant la structure suivante :



où  $M^+$  représente un cation d'un métal monovalent,  
bivalent ou trivalent ou encore un ion ammonium ou  
ammonium substitué,  $x$  est un nombre entier ; et  $R$   
représente un groupe alkyle, tandis que  $R_1$  et  $R_2$  re-  
présentent des groupes aliphatiques à chaîne droite  
ou ramifiée, identiques ou différents.

5. Procédé suivant la revendication 3,  
caractérisé en ce que l'agent tensio-actif est choisi  
parmi le groupe comprenant le sel de sodium de l'ester  
1,4-bis-(2-éthylhexylique) de l'acide sulfosuccinique  
et le dodécyl-sulfate de sodium.

6. Procédé suivant la revendication 3, ca-  
ractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide  
citrique et de l'acide malique.

7. Procédé suivant la revendication 3, ca-  
ractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide  
citrique et de l'acide benzoïque.

8. Procédé suivant la revendication 3, ca-  
ractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide  
citrique et de l'acide succinique.

9. Procédé suivant la revendication 3, ca-  
ractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide  
malique et de l'acide benzoïque.

10. Procédé suivant la revendication 3, ca-  
ractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide  
malique et de l'acide succinique.

11. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide succinique et de l'acide benzoïque.

5 12. Composition virulicide comprenant un support physiologiquement acceptable contenant, en une quantité efficace du point de vue virulicide, un ou plusieurs acides qui sont non toxiques et non irritants pour les tissus humains ou animaux dans la quantité utilisée, chacun de ces acides ayant la structure  
10 suivante :



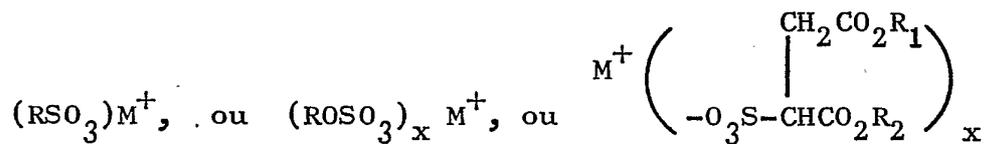
où R est choisi parmi le groupe comprenant un groupe alkyle inférieur ; un groupe alkyle inférieur substitué ; un groupe carboxy-alkyle inférieur ; un groupe  
15 carboxy-hydroxy-alkyle inférieur ; un groupe carboxy-halo-alkyle inférieur ; un groupe carboxy-dihydroxy-alkyle inférieur ; un groupe dicarboxy-hydroxy-alkyle inférieur ; un groupe alcényle inférieur ; un groupe carboxy-alcényle inférieur ; un groupe dicarboxy-  
20 alcényle inférieur ; ainsi qu'un groupe phényle et un groupe phényle substitué.

13. Composition suivant la revendication 12, caractérisée en ce qu'elle contient également un agent tensio-actif choisi parmi le groupe comprenant  
25 les agents tensio-actifs non ioniques, cationiques et anioniques.

14. Composition suivant la revendication 12, caractérisée en ce que l'acide est choisi parmi le groupe comprenant l'acide citrique, l'acide malique, l'acide succinique, l'acide benzoïque et leurs  
30 dérivés substitués, ainsi que des mélanges de n'importe lequel de ces acides.

15. Composition suivant l'une quelconque des revendications 12 et 13, caractérisée en ce que  
35 l'agent tensio-actif est choisi parmi le groupe com-

5 prenant les alkyl-phénols polyoxyéthylénés, les esters de sorbitol polyoxyéthylénés, les sels d'ammonium quaternaire, les sels esters de l'acide sulfurique, les sels d'acides alkyl-sulfoniques et les sels esters de l'acide sulfo-succinique ayant les structures  
10 suivantes :



10 où  $M^+$  représente un cation d'un métal monovalent, bivalent ou trivalent, un ion ammonium ou un ion ammonium substitué ;  $x$  est un nombre entier ; et  $R$  est un groupe alkyle, tandis que  $R_1$  et  $R_2$  représentent des  
15 groupes aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée, identiques ou différents.

16. Composition suivant la revendication 15, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif est choisi parmi le groupe comprenant le sel de sodium de l'ester 1,4-bis-(2-éthylhexylique) de l'acide  
20 sulfosuccinique et le dodécyl-sulfate de sodium.

17. Composition suivant la revendication 14, caractérisée en ce que l'acide est un mélange de l'acide citrique et de l'acide malique.

25 18. Composition suivant la revendication 14, caractérisée en ce que l'acide est un mélange de l'acide citrique et de l'acide benzoïque.

30 19. Composition suivant la revendication 14, caractérisée en ce que l'acide est un mélange de l'acide citrique et de l'acide succinique.

20. Composition suivant la revendication 14, caractérisée en ce que l'acide est un mélange de l'acide malique et de l'acide benzoïque.

35 21. Composition suivant la revendication 14, caractérisée en ce que l'acide est un mélange de

l'acide malique et de l'acide succinique.

22. Composition suivant la revendication 14, caractérisée en ce que l'acide est un mélange de l'acide succinique et de l'acide benzoïque.

5 23. Produit virulicide comprenant un substrat en nappe contenant, en une quantité efficace du point de vue virulicide, une composition comprenant un ou plusieurs acides qui sont non toxiques et non irritants pour les tissus humains ou animaux dans la  
10 quantité utilisée, chacun de ces acides ayant la structure suivante :



où R est choisi parmi le groupe comprenant un groupe alkyle inférieur ; un groupe alkyle inférieur substitué ; un groupe carboxy-alkyle inférieur ; un groupe  
15 carboxy-hydroxy-alkyle inférieur ; un groupe carboxy-halo-alkyle inférieur ; un groupe carboxy-dihydroxy-alkyle inférieur ; un groupe dicarboxy-hydroxy-alkyle inférieur ; un groupe alcényle inférieur ; un groupe  
20 carboxy-alcényle inférieur ; un groupe dicarboxy-alcényle inférieur ; de même qu'un groupe phényle et un groupe phényle substitué.

24. Produit suivant la revendication 23, caractérisé en ce que cette composition englobe également un agent tensio-actif choisi parmi le groupe  
25 comprenant les agents tensio-actifs non ioniques, cationiques et anioniques.

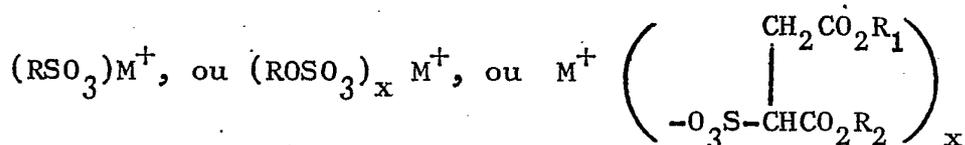
25. Produit suivant l'une quelconque des revendications 23 et 24, caractérisé en ce que le  
30 substrat est choisi parmi le groupe comprenant les tissus cellulosiques, les tissus non tissés et les matières textiles.

26. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi le  
35 groupe comprenant l'acide citrique, l'acide succini-

que, l'acide benzoïque et leurs dérivés substitués, de même que des mélanges de n'importe lequel de ces acides, cet acide étant présent en une quantité d'environ 2% ou plus, calculé sur le poids du substrat.

5 27. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que le substrat est un tissu facial cellulosique.

28. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'agent tensio-actif est choisi  
10 parmi le groupe comprenant les alkyl-phénols polyoxyéthylénés, les esters de sorbitol polyoxyéthylénés, les sels d'ammonium quaternaire, les sels esters de l'acide sulfurique, les sels d'acides alkyl-sulfoniques, les sels esters de l'acide sulfosuccinique ayant  
15 les structures suivantes :



20 où  $M^+$  représente un cation d'un métal monovalent, bivalent ou trivalent, un ion ammonium ou un ion ammonium substitué ; x est un nombre entier ; et R est un groupe alkyle, tandis que  $R_1$  et  $R_2$  représentent des groupes aliphatiques à chaîne droite ou rami-  
25 fiée, identiques ou différents.

29. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'agent tensio-actif est choisi  
30 parmi le groupe comprenant le sel de sodium de l'ester 1,4-bis-(2-éthylhexylique) de l'acide sulfosuccinique et le dodécyl-sulfate de sodium.

30. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide citrique et de l'acide malique.

31. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide citrique et de l'acide benzoïque.

5 32. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide citrique et de l'acide succinique.

33. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide malique et de l'acide benzoïque.

10 34. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide malique et de l'acide succinique.

15 35. Produit suivant la revendication 25, caractérisé en ce que l'acide est un mélange de l'acide succinique et de l'acide benzoïque.