

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201692372** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.05.31

(51) Int. Cl. *A61L 2/238* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2015.06.25

(54) ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ МИКРОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ

(31) **1455871**

(32) **2014.06.25**

(33) **FR**

(86) **PCT/FR2015/051730**

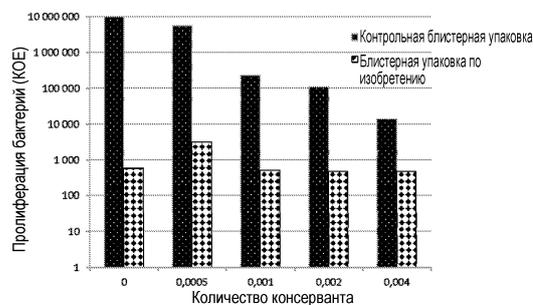
(87) **WO 2015/197992 2015.12.30**

(71) Заявитель:
ПИЛОТ (FR)

(72) Изобретатель:
Маршэн Лоик (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к использованию твердого материала, содержащего матрицу, в которой диспергированы микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, для предотвращения, ограничения и/или устранения загрязнения указанного материала и/или загрязнения композиции, которая контактирует с указанным материалом, по меньшей мере, в данный момент времени, и/или предотвращения, устранения и/или замедления образования биопленок на поверхности указанного материала, где противомикробное средство представляет собой оксид по меньшей мере одного положительно заряженного иона металла, и противомикробное средство не мигрирует с поверхности указанного материала. Изобретение также относится к использованию такого вещества для изготовления изделия, к способу получения указанного изделия и получаемому изделию. В частности, изделие выбрано из пробок, затворов, участков соединения, укупорочных колпачков, крышек, отверстий и кранов, предназначенных закрывать бутылки, флаконы, банки, консервные банки, канистры, баки, бочки или различные емкости, используемые для упаковки и/или хранения пищевых, диетических, косметических, дерматологических или фармацевтических продуктов.



A1

201692372

201692372

A1

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАТЕРИАЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ МИКРОЧАСТИЦЫ ДЛЯ
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ**

Ведение

Настоящее изобретение относится к использованию твердых материалов, содержащих матрицу, в которой диспергированы микрочастицы, где указанные частицы обладают антимикробным действием. Изобретение также относится к использованию такого материала для получения изделия, способа получения указанного изделия и к получаемому изделию.

Область техники, к которой относится изобретение

Составы (композиции), в частности косметические или фармацевтические, которые многократно используют, подвергаются рискам заражения вследствие воздействия на них воздушной среды и/или способа нанесения (аппликатором, пальцем и т.д.) и/или органа, для которого композиция предназначена (например, глаз для глазных капель). Упаковки, контейнеры и/или устройства распределения таких композиций так же могут подвергаться загрязнению.

Для предотвращения и/или ослабления загрязнения композиций, структуру упаковок, контейнеров или устройств распределения таких композиций также адаптируют для изолирования незагрязненной части композиции от части композиции, которая контактировала с воздушной средой, средством нанесения, органом и/или любыми другими потенциальными источниками загрязнения. Таким образом, контейнеры, адаптированные для содержания композиций, которые могут быть загрязнены, могут содержать физические средства закрывания, такие как заслонки, клапаны и/или мембраны, позволяющие изолировать друг от друга две части композиции. Для таких контейнеров требуется конкретный и разработанный способ получения, который увеличивает в частности их стоимость. Кроме того, если такие системы предотвращают загрязнение части композиции, которая является изолированной, то необязательно предотвращают загрязнение части композиции, которую доставляют, например, тогда когда наконечник, служащий для доставки композиция, сам является загрязненным.

Альтернативно, также предусмотрено введение органических или нанометровых противомикробных средств в материал, составляющий всю или часть упаковок, контейнеров или устройств распределения. Таким образом, пластиковые матрицы, содержащие наночастицы серебра (наносеребра), наночастицы оксида цинка или триклозана (5-хлор-2-(2,4-дихлорфеноксифенола), органического биоксида, в частности можно использовать для формирования упаковок, контейнеров или устройств распределения композиций, потенциально подвергающихся загрязнению. В частности, вследствие размера эти два типа средств (нанообъекты и органические соединения) мигрируют и диффундируют в значительной степени из матрицы в композицию. Такая миграция является нежелательной. С одной стороны, такая миграция приводит к "истощению" запасов антибактериального средства, содержащегося в матрице, что приводит к необходимости введения значительного количества такого средства для предотвращения потерь упаковкой, контейнером или устройством для распределения своих антибактериальных свойств. Кроме того, подозреваемая или доказанная токсичность органических антибактериальных средств и нанообъектов удерживает от использования композиций, их содержащих, в частности в косметологической и фармацевтической области. Так было идентифицировано, что, в частности, триклозан нарушает эндокринную функцию. Среди наночастиц, используемых для введения в пластиковые матрицы, можно назвать, в частности, наночастицы оксида цинка, коммерчески доступные под наименованием Zano® 20 от компании Umicore Zinc Chemicals.

Важной являлась бы возможность предоставлять упаковки, контейнеры и/или устройства распределения, адаптированные для композиций, подверженных загрязнению, позволяющие предотвращать и/или ослаблять одновременно загрязнение частей композиций, которые не контактируют непосредственно с источниками загрязнения (обратное загрязнение), загрязнение частей композиции, которые доставляют, загрязнение упаковок, контейнеров и/или устройств распределения композиций и миграцию противомикробных средств, исходно содержащихся в упаковках,

контейнерах и/или устройствах распределения, в композициях. Предпочтительно такие упаковки, контейнеры или устройства должны представлять собой простые механические конструкции, предпочтительно идентичные конструкциям, используемым для композиций, не подвергающихся опасности загрязнения, получение которых является более простым и мало затратным.

В связи с этим фирма-заявитель продемонстрировала, что введение конкретных микрочастиц в матрицы, например, полимерные матрицы, позволяет придавать получаемым материалам противомикробные свойства, так чтобы противомикробные средства могли мигрировать с поверхности веществ в частности в композицию, которая контактирует с материалами. Такие материалы также позволяют устранять и/или замедлять образование биопленок на своей поверхности. В частности, такие материалы можно использовать для получения упаковок, контейнеров или устройств распределения, адаптированных для композиций, подверженных загрязнению.

Сущность изобретения

Первой целью изобретения является использование твердого материала, содержащего матрицу и микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, для предотвращения, ограничения и/или устранения загрязнения указанного материала и/или загрязнения композиции, которая контактирует с указанным материалом по меньшей мере в данный момент времени, и/или предотвращения, устранения и/или замедления образования биопленок на поверхности указанного материала, где противомикробное средство не мигрирует с поверхности указанного материала.

Второй целью изобретения является использование твердого материала, содержащего матрицу и микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, для получения изделия которое можно приводить в контакт по меньшей мере с источником загрязнения микроорганизмами, где противомикробное средство не мигрирует с поверхности материала или изделия.

Другой целью изобретения является изделие, состоящее из

материала, содержащего твердую матрицу и микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, где изделие можно приводить в контакт по меньшей мере с источником загрязнения микроорганизмами, и где противомикробное средство не мигрирует с поверхности материала или изделия.

Последней целью изобретения является способ получения изделия которое можно приводить в контакт по меньшей мере с источником загрязнения микроорганизмами, включающий этап формирования твердого материала, содержащего матрицу и микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, где противомикробное средство не мигрирует с поверхности материала или изделия.

Краткое описание чертежей

Фигура 1: Кинетика снижения пролиферации для блистерной упаковки материала по изобретению и для контрольной блистерной упаковки (пример 1).

Фигура 2: Изменение пролиферации бактерий в зависимости от уровня консерватора для контрольной блистерной упаковки (a) и для блистерной упаковки из материала по изобретению (b) (пример 2).

Фигура 3: Сравнение антибактериального действия контрольной блистерной упаковки и блистерной упаковки из материала по изобретению в зависимости от количества консерванта (пример 2).

Подробное описание изобретения

Первой целью изобретения является использование твердого материала, содержащего матрицу и совокупность микрочастиц, содержащих или состоящих по меньшей мере из одного противомикробного средства, для предотвращения, ограничения и/или устранения загрязнения указанного материала и/или загрязнения композиции, которая контактирует с указанным материалом по меньшей мере в данный момент времени, и/или предотвращения, устранения и/или замедления образования биопленок на поверхности указанного материала, где противомикробное средство не мигрирует с поверхности указанного материала. Микрочастицы в совокупности микрочастиц, содержащиеся

в используемом материале по изобретению, могут относиться к любому типу микрочастиц, содержащих или состоящих по меньшей мере из одного противомикробного средства. Предпочтительно микрочастицы представляют собой сферические микрочастицы. Предпочтительно совокупность микрочастиц представляет собой совокупность отдельных микрочастиц и предпочтительно равномерно распределенных в матрице, в частности на уровне поверхности материала, который может контактировать с источником загрязнения.

Изобретение также относится к способу предотвращения, ограничения и/или устранения загрязнения материала и/или загрязнения композиции, которая контактирует с указанным материалом по меньшей мере в данный момент времени, и/или предотвращения, устранения и/или замедления образования биопленок на поверхности указанного материала, где указанный способ включает получение или использование твердого материала, содержащего матрицу и совокупность микрочастиц, где указанные микрочастицы содержат или состоят по меньшей мере из одного противомикробного средства. В частности, материал позволяет указанному противомикробному средству не мигрировать с поверхности указанного материала.

Под противомикробным средством понимают вещество, которое уничтожает, замедляет рост или блокирует увеличение одного или многих микроорганизмов. Под "ростом" в настоящем изобретении понимают любой клеточный процесс, обеспечивающий объемное увеличение клетки, клеточное деление или пролиферация клетки. Микроб по настоящему изобретению представляет собой любой одноклеточный или многоклеточный организм, патогенный или паразитный по отношению к другим живым организмам, таким как люди. Среди микробов можно назвать в частности плесневые грибки, грибы, дрожжи, бактерии и вирусы. Противомикробное средство по настоящему изобретению может представлять собой, например, антибиотик, фунгицид, фунгистатическое, бактерицидное или бактериостатическое средство.

Под фунгицидом, фунгистатическим, бактерицидным или бактериостатическим средством понимают средство, способное

соответственно уничтожать по меньшей мере один тип плесневого грибка, гриба или дрожжей, замедлять развитие по меньшей мере одного типа плесневого грибка, гриба или дрожжей, уничтожать по меньшей мере один тип бактерий или замедлять развитие по меньшей мере одного типа бактерий. Специалист в данной области может выбирать фунгицид, фунгистатическое, бактерицидное или бактериостатическое средство используемых частиц по изобретению в зависимости условий использования и эффекта, которые необходимо получать.

Под бактерией понимают эубактерии и архебактерии. Эубактерии включают фирмикутов, грациликутов и тенериккутов. Грациликуты включают грамотрицательные бактерии, такие как *Enterobacteriaceae*, такие как, например, *Klebsellia* (такие как *Klebsellia pneumoniae*) и *Escherichia* (такие как *Escherichia coli*). Фирмикуты включают грамположительные бактерии, такие как *Micrococcaceae*, такие как, например, стафилококки (такие как *Staphylococcus aureus*) и трубочки, образующие эндоспоры, включая бациллы (*Bacillaceae*), такие как, например, *Bacillus circulans*. Все ссылки указаны в Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Williams & Wilkens, 1st ed. Vol. 1-4, (1984).

Под плесневыми грибами, понимают в частности грибы и дрожжи.

Под грибами понимают грибы или мицеты, встречающиеся в окружающей среде. Термин мицеты (*Myceteeae*) включает *Amastigomycota*, такие как, например, *Deuteromycotina*, которые включают дейтеромицет. Дейтеромицеты включают аспергиллы (*Aspergillus niger*) и кандиды (*Candida albicans*).

Под биопленкой в настоящем изобретении понимают состоящее из многих клеток сообщество микроорганизмов (например, бактерий, грибов, водорослей или простейших), плотно прилегающих друг к другу и к поверхности материала, и отмечаемое секретацией адгезивного и защитной матрицы.

В одном из вариантов осуществления частицы представляют собой частицы оксида (например, монооксида или диоксида) положительно заряженного иона металла (M^{n+} , где n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4), в частности с двойным

положительным зарядом (M^{2+}), более конкретно оксид металла не является оксидом меди. Например, частицы могут представлять собой частицы оксида цинка, оксида магния, диоксида титана, смесь таких частиц, или частицы, содержащие несколько таких оксидов. В частности, частицы могут представлять собой частицы, содержащие наночастицы такого оксида в матрице, такой как матрица аморфного диоксида кремния.

Один из конкретных вариантов осуществления относится к частицам, содержащим оксид цинка или состоящим из оксида цинка (ZnO), или содержащим оксид магния или состоящим из оксида магния (MgO), или смесь оксида магния и оксида цинка. Один более конкретный вариант осуществления относится к частицам, содержащим оксид цинка или состоящим из оксида цинка (ZnO).

Такие частицы оксида цинка или магния, или их смесь также могут содержать диоксид титана. Диоксид титана может содержаться в отношении не более 10% по массе, предпочтительно не более 5% по массе, в частности не более 2% по массе в пересчете на общую массу частиц.

Частицы, в частности частицы оксида металла, по изобретению можно лигировать по меньшей мере с одним химическим элементом, так называемой добавкой. Добавку предпочтительно адаптируют для увеличения и/или оптимизации свойств снижения и/или подавления пролиферации загрязнителей, предпочтительно фунгицидных, фунгистатических, бактерицидных или бактериостатических свойств частиц оксида металла. Например, частицы оксида цинка можно лигировать по меньшей мере с положительно заряженным ионом (D^{m+} , где m представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 4) в частности с кальцием, натрием, магнием, титаном и/или алюминием.

Добавка содержится в отношении не более 10% по массе, предпочтительно не более 5% по массе, в частности не более 2% по массе в пересчете на общую массу частиц.

Частицы также могут содержать вещество, обладающее противомикробными свойствами, другое соединение, обладающее конкретными свойствами. Например, частицы могут также содержать активный ингредиент, такой как эфирное масло.

В одном из вариантов осуществления микрочастицы

представляют собой мезопористые частицы, инкапсулирующие при необходимости соединения, обладающие конкретными свойствами, предпочтительно противомикробными, такое как эфирное масло. В одном из вариантов осуществления мезопористые микрочастицы представляют собой частицы оксида иона металла, такого как определено выше, инкапсулирующие соединения, такое как эфирное масло.

Частицы, содержащиеся в используемом материале по изобретению, представляют собой микрочастицы, т.е. их средний диаметр (в большинстве случаев) находится в диапазоне от 0,1 до 1000 микрометров. В одном конкретном варианте осуществления средний диаметр частиц находится в диапазоне от 0,1 до 5 микрометров, предпочтительно от 0,4 до 5 микрометров, в частности от 0,5 до 3 или от 0,5 до 2 микрометров, в частности средний диаметр составляет приблизительно 0,5 микрометров. Специалисту в данной области известны способы, адаптированные для определения величины диаметра частиц или совокупностей частиц по изобретению. Например, средний диаметр частиц в совокупности, стандартное отклонение и распределение размеров в частности можно определять статистическим анализом, проводимым на изображениях, получаемых с помощью микроскопии, например, сканирующей электронной микроскопии (МЕВ) или микроскопии в проходящем свете (МЕТ).

Термин "приблизительно" по отношению к числовой величине в настоящей заявке означает центрированный интервал по числовому значению и охватывает 10% выше и ниже этой величины.

В настоящем изобретении совокупность отдельных частиц означает совокупность частиц, где частицы не являются агрегированными, т.е. каждая частица совокупности не является связанной с другими частицами сильными химическими связями, такими как ковалентные связи.

Совокупность используемых частиц по изобретению при необходимости может содержать, как правило, частицы, не отвечающие такой характеристике, при условии, что критерий отсутствия агрегации справедлив по меньшей мере для 50% от числа всех частиц. Предпочтительно по меньшей мере 60%, по меньшей

мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% от числа всех содержащихся частиц являются обособленными.

Предпочтительно используемые частицы по изобретению не образованы в результате агрегации многих частиц меньшего размера. Это можно четко визуализировать, например, микроскопическими исследованиями, в частности сканирующей электронной микроскопией (МЕВ) или микроскопией в проходящем свете (МЕТ). Это означает, что единственные возможные компоненты частицы по изобретению представляют собой кристаллиты с размером значительно меньшим, чем размер частиц по изобретению. Частица по изобретению предпочтительно образована по меньшей мере двумя кристаллитами. Кристаллит относится к области вещества с той же структурой что и монокристалл, т.е. в центре каждой атомной плоскости, определяющей эту структуру, не существует значительного разрыва непрерывности кристаллического порядка, за исключением точечных дефектов (пропуски, вставка или замена атомов) или линейных дефектов (сдвиги).

Предпочтительно используемые частицы по изобретению являются обособленными и не поддающиеся деформации. Таким образом, поверхность каждой частицы, которая контактирует с другими частицами, как правило, является очень незначительной. В одном из вариантов осуществления радиус кривизны мениска, образующего поверхность соприкосновения двух различных частиц в совокупности составляет менее 5%, предпочтительно менее 2% радиуса каждой из двух частиц, в частности в матрице по изобретению.

Частицы по изобретению являются сферическими, в частности их коэффициент сферичности является больше или равным 0,75. Предпочтительно коэффициент сферичности является больше или равным 0,8, больше или равным 0,85, больше или равным 0,9, а также больше или равным 0,95.

Коэффициент сферичности частицы представляет собой отношение самого маленького диаметра частицы к самому большому диаметру частицы. Для идеальной сферы это отношение равно 1. Коэффициент сферичности можно рассчитывать, например, путем

измерения соотношения сторон посредством любого программного обеспечения, адаптированного для изображений, например, изображений, получаемых микроскопией, в частности сканирующей электронной микроскопией или микроскопией в проходящем свете частицы.

Совокупность используемых частиц по изобретению при необходимости может содержать, как правило, частицы не удовлетворяющие требуемым критериям сферичности, при условии, что средняя сферичность совокупности частиц соответствует критериям, установленным в настоящем изобретении. Предпочтительно полагают, что по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% частиц совокупности обладают сферичностью, такой как определено выше.

Микрометрические частицы, в частности по размеру, такие как определено выше, более конкретно характеризуются увеличенными удельными поверхностями. В конкретном варианте осуществления частицы по изобретению обладают удельными поверхностями большими или равными $15 \text{ м}^2/\text{г}$, предпочтительно большими или равными $30 \text{ м}^2/\text{г}$. Удельные поверхности частиц по изобретению могут достигать до $700 \text{ м}^2/\text{г}$ или $600 \text{ м}^2/\text{г}$. Хорошо известно, что, удельные поверхности изменяются в частности в зависимости диаметра частиц и их пористости. Согласно конкретному варианту осуществления средний диаметр частиц по изобретению составляет от 0,2 до 5 микрометров и предпочтительно от 0,4 до 3 микрометров, и обеспечивает удельные поверхности большие или равные $15 \text{ м}^2/\text{г}$, предпочтительно большие или равные $30 \text{ м}^2/\text{г}$. Удельные поверхности можно измерять различными способами, в частности способом Брюнера-Эммета-Теллера (ВЕТ) или способом Баррета-Джойнера-Халенды (ВЖН). Величины удельных поверхностей, указанные выше, приведены для способа ВЕТ, если не указано иное.

В одном конкретном варианте осуществления частицы являются такими, как описано в патентной заявке Франции, зарегистрированной 7 мая 2014 года под номером FR 1454141, или в патентной заявке PCT № PCT/FR2015/051223, зарегистрированной 7 мая 2015 года.

Используемые обособленные частицы по изобретению можно получать любым способом, известным специалисту в данной области. В частности, их можно получать способом, описанным в патентной заявке Франции, зарегистрированной под номером FR 1454141 или в патентной заявке PCT № PCT/FR2015/051223.

В этой заявке описан способ получения совокупности частиц, называемый "пиролиз аэрозолей" (или спрей-пиролиз), который применяют при температурах сушки и необязательно пиролиз. В частности, этот способ включает следующие ниже последовательные этапы:

(1) распыления жидкого раствора, содержащего предшественник или неорганические материалы, из которого или из которых можно получать частицы в данной молярной концентрации в растворителе с получением тумана из капелек раствора,

(2) сушки тумана при температуре (называемой температурой сушения), способной обеспечивать испарение растворителя и образование частиц,

(3) сушки таких частиц при температуре (называемой температурой пиролиза), способной обеспечивать разложение предшественника с образованием неорганического материала,

(4) необязательно уплотнения частиц,

(4') необязательно быстрого охлаждения частиц и

(5) восстановления частиц, получаемых таким образом.

Более конкретно способ получения совокупности частиц по изобретению в основном применяют в реакторе. Получаемая таким образом совокупность частиц может, таким образом, соответствовать большим количествам, более конкретно количества, получаемое в сутки, может составлять более 100 г, 500 г, 1 кг, 15 кг или 20 кг, где это количество изменяется в зависимости от загрузки подаваемого и/или желаемого раствора в реактор. Получаемая таким образом совокупность частиц обладает преимуществом, которое заключается в том, что большие количества полностью соответствуют характеристикам частиц, таким как описываемые выше.

Этап (1) распыления проводят предпочтительно при

температуре от 10 до 40°C и/или предпочтительно в течение промежутка времени менее или равного 10 секундам, в частности менее или равного 5 секундам. На этапе (1) жидкий раствор в основном находится в форме водного или водно-спиртового раствора или в форме коллоидной соли. Более конкретно, жидкий раствор этапа (1) вводят в реактор распылением.

Этап (2) сушки (сушения) проводят предпочтительно при температуре от 40 до 120°C и/или предпочтительно в течение промежутка времени менее или равного 10 секундам, в частности от 1 до 10 секунд.

Этап (3), называемый этапом пиролиза, предпочтительно проводят при температуре от 120 до 400°C и/или предпочтительно в течение промежутка времени менее или равного 30 секундам в частности от 10 до 30 секунд.

Необязательный этап (4) уплотнения можно проводить в широком диапазоне температур в частности от 200 до 1000°C. Этот этап проводят предпочтительно при температуре от 400 до 1000°C, в частности когда частицы, которые желают получать, находятся по меньшей мере частично в кристаллической форме. Когда необходимо получать плотные, но не кристаллические частицы, в частности аморфные частицы, температура уплотнения может являться более низкой, например, она может составлять приблизительно от 200°C до 300°C, в частности для аморфного диоксида кремния. Предпочтительно этап уплотнения проводят в течение промежутка времени менее или равного 30 секундам, в частности от 20 до 30 секунд.

Этап (5) восстановления проводят предпочтительно при температуре менее 100°C и/или предпочтительно в течение промежутка времени менее или равного 10 секундам, в частности менее или равного 5 секундам. Этап (5) восстановления частиц проводят предпочтительно путем осаждения частиц на фильтре на выходе реактора.

Температуры каждого из этапов могут находиться вне диапазонов температур, приведенных выше. Это объясняется тем, что для тех же частиц температура, которую необходимо применять,

может зависеть от скорости, с которой капли, а затем частицы циркулируют в реакторе. Кроме того капли, а затем частицы быстро циркулируют в реакторе, чем меньше времени они проходят, тем более необходимо увеличивать устанавливаемую температуру для получения аналогичного результата.

Предпочтительно этапы (2), (3) и (4) проводят в том же реакторе. В частности, совокупность этапов способа (за исключением этапов последующей обработки) проводят в том же реакторе.

Совокупность этапов способа, в частности этапов (2), (3) и (4), проводят последовательно друг за другом. Профиль применяемой температуры в реакторе адаптируют в зависимости от частиц, которые желательно получать, так чтобы эти три этапа проходили один за другим. Предпочтительно температуру в реакторе регулируют посредством по меньшей мере одного, предпочтительно 3, нагревательных элементов, температуру которых можно задавать независимо.

Способ получения совокупности частиц по настоящему изобретению предпочтительно также включает между этапом (3) или при необходимости этапом уплотнения частиц (4), когда их получают, и этап восстановления частицы (5), этап (4') быстрого охлаждения частиц. Этап быстрого охлаждения (4') соответствует быстрому снижению температуры. Более конкретно, когда проводят этап уплотнения частиц (4), предпочтительно проводят этап быстрого охлаждения, и он преимущественно соответствует снижению температуры по меньшей мере при $300^{\circ}\text{C}/\text{с}$, например, с получением температуры в диапазоне от 15 до 50°C . Более конкретно, когда не проводят этап уплотнения частиц (4), при необходимости проводят этап быстрого охлаждения, и, если его проводят, то он соответствует преимущественно снижению температуры по меньшей мере при $100^{\circ}\text{C}/\text{с}$. Этап быстрого охлаждения (4') предпочтительно проводят посредством подачи газа, предпочтительно холодного воздуха на всю или часть окружности реактора. Газ называют холодным в настоящем изобретении, если он находится при температуре в диапазоне от 15 до 50°C , предпочтительно от 15 до

30°C. В одном из вариантов осуществления поступающий в реакторе газ представляет собой газ, отличный от воздуха. В частности, он может представлять собой нейтральный газ (такой как азот или аргон), газ-восстановитель (такой как водород или монооксид углерода) или любую смесь таких газов.

Способ получения совокупности частиц проводят предпочтительно при отсутствии потока газа, векторизирующего туман с начала (например, низа) реактора. Ламинарный поток, позволяющий приносить вещество в зону, в которой температура является повышенной, преимущественно создается исключительно за счет тяги в конце (например,верху) реактора, что приводит к снижению давления, например, в диапазоне от порядка нескольких паскалей до нескольких десятков паскалей.

Такой вариант осуществления позволяет использовать реактор без входного отверстия для газа в его нижнюю часть, что ограничивает, таким образом, нарушения способа и потери и, таким образом, оптимизирует эффективность способа и распределение получаемых частиц по размеру.

В другом варианте осуществления реактор, в котором проводят способ, содержит также входное отверстие для газа на уровне, где образуется туман. Газ, который поступает в реакторе на этом уровне, предпочтительно представляет собой воздух, в частности горячий воздух, т.е. при температуре от 80 до 200°C.

Предпочтительно способ по изобретению не включает другой этап нагревания, отличный от этапов, которые проводят внутри реактора пиролиза аэрозолей.

Предшественник или предшественники, или неорганические вещества, из которого или из которых желательно получать частицы (в частности оксида положительно заряженного иона металла, такого как ZnO или MgO), могут быть любого происхождения. Его(их) вводят на этапе (1) способа в форме жидкого раствора, в частности водного или водно-спиртового раствора, содержащего ионы металлов (в частности органическую или минеральную соль представляющего интерес металла) или молекулы-предшественники (такие как органосиланы), а также в форме коллоидной соли (такой

как коллоидная дисперсия наночастиц металла или оксида представляющего интерес металла). Предпочтительно предшественник или предшественники неорганического вещества или неорганических веществ вводят на этапе (1) способа в форме жидкого раствора, в частности водного или водно-спиртового раствора, содержащего ионы металлов (такие как органическая или минеральная соль представляющего интерес металла). Предшественник или предшественники неорганического вещества или неорганических веществ выбирают в зависимости частиц, которые желательно получить.

Для материалов по изобретению доказана высокая эффективность против загрязнения, при том, что процентное содержание частиц, вводимых в матрицу, является незначительным. Эффективность против загрязнения, в частности, можно измерять в соответствии с нормой ISO22196 (или JIS Z 2801), которая позволяет оценивать антибактериальную активность на пластиковых поверхностях и других непористых поверхностях. Таким образом, в конкретном аспекте материалы по изобретению тестировали в соответствии с этой нормой, и они обладают антибактериальной активностью в диапазоне от 0 до 7 КОЕ/см² или в диапазоне от 1 и 7 КОЕ/см², в частности в диапазоне от 2 и 7 КОЕ/см², более конкретно в диапазоне от 4 и 5,3 КОЕ/см². Специалист в данной области адаптирует критерии конкретного антимикробного действия в зависимости предполагаемого применения.

Как известно, процентные содержания маленьких частиц необходимо адаптировать, чтобы предотвращать миграцию частицы из материала. Сочетание эффективности против загрязнения и отсутствия высвобождения частиц материалов по изобретению может обеспечивать уменьшение процентного содержания консервантов, даже высвобождать их в композициях, в частности, питательных и/или фармацевтических, дерматологических или косметических, которые контактируют с такими веществами. Таким образом, было продемонстрировано, что материалы по изобретению позволяют при определенных условиях уменьшать фактор 4 процентное содержание консервантов в композиции при контактирование с пластиковой матрицей с получением такого же процента пролиферации бактерий.

Сочетание эффективности против загрязнения и отсутствие высвобождения частиц материалов по изобретению также может позволять увеличивать срок годности композиции. Свойства материалов по изобретению также могут позволять снижать дозы облучения, например, гамма-облучения, используемого для обеззараживания и/или стерилизации изделий, выполненных из таких материалов. Фактически хорошо известно, что стерилизация облучением имеет недостатки. Например, она может способствовать обесцвечиванию и/или придавать запах упаковке и/или косметической композиции.

Матрица, используемая для получения материала по изобретению, преимущественно представляет собой жидкую матрицу, независимо от ее вязкости, которая позволяет после введения совокупности микрочастиц в матрицу и при необходимости после дополнительного этапа, такого как этап сушки, получения твердого материала, который можно использовать по изобретению. Характеристика "жидкая" матрицы при необходимости можно получать посредством действия, например, нагреванием, матрицы, которая не является жидкой. Введение микрочастиц в матрицу предпочтительно проводят, когда матрица находится в жидкой или расплавленной форме, после введения микрочастиц матрице придают твердое состояние для получения твердого материала.

Предпочтительно матрица представляет собой неорганическую или органическую матрицу, например, семейства полимеров, в частности полимерную матрицу типа пластика, каучука, лака, лакокрасочного покрытия, текстиля, силикона, клея, покрытий, эластомера. Согласно конкретному варианту изобретения полимерная матрица состоит из термопластичных полимеров, таких как, в частности, сополимер акрилонитрил-бутадиен-стирол, ацетатцеллюлозы, полистирол, в частности пенополистирол, полиамиды, поли(бутилентерефталат), поликарбонаты, полиэтилен высокой плотности, полиэтилен низкой плотности, поли(этилентерефталат), поли(метилметакрилат), полиформальдегид, полипропилен, поли(винилацетат), поли(винилхлорид), поли(молочная кислота) (PLA), поликапролактон, полигидроксиалканоат (PHA), полисахариды, сополимер стирол-

акрилонитрил или смесь таких полимеров.

В одном конкретном варианте осуществления полимерная матрица представляет собой матрицу биополимера, т.е. полимер из биомассы, которая вырабатывается живыми организмами, такими как, например, растения, водоросли, животные или грибы.

Матрица также может представлять собой лакокрасочное покрытие, чернила или матрицу-предшественника текстильного материала или любого материала, способного образовывать пленки и/или покрытия на поверхностях. В качестве текстильного материала можно назвать, в частности, материалы, подходящие для одежды, ковров, штор, постельных принадлежностей и текстильные материалы медицинского назначения, такие как повязки.

Соотношение микрочастиц, распределенных в материале, может изменяться в широком диапазоне в зависимости природы частиц и матрицы и предполагаемого использования материала и/или изделия. Предпочтительно материал или изделие по изобретению имеет незначительное процентное содержание частиц по отношению к матрице, в частности от 0,1 до 10% или от 0,1 до 5%, более конкретно от 0,5 до 3%, или от 1 до 3% частиц по массе в пересчете на общую массу (массу матрицы и частиц). Наиболее предпочтительно материал или изделие по изобретению содержит приблизительно от 0,2 до 2,5% по массе частиц в пересчете на общую массу (массу матрицы и частиц). Специалист в данной области может регулировать соотношение частиц в материале с получением как эффекта против загрязнения, в частности, желаемого противомикробного эффекта, так и процента высвобождения (миграция частиц из материала) как можно более низкого. Хорошо известно, что намного легче поддерживать слабый процент высвобождения при незначительном количестве частиц в материале. Материалы по изобретению обладают характеристикой сохранять процент высвобождения на очень низком уровне (даже равный нулю), что соответствует очень слабой миграции (даже ее отсутствию) частиц, когда соотношение частиц является достаточным для получения заметного противомикробного эффекта.

Используемый материал по изобретению также обладает свойствами подавления и/или замедления пролиферации

загрязнителей. Эти свойства являются наиболее эффективными, когда композиция и/или объект, который может быть загрязнен, помещают вблизи от указанного материала. В частности, композиция и/или объект, который может быть загрязнен, приводят в контакт с материалом для замедления и/или устранения пролиферации загрязнителей.

Свойства, придаваемые материалу в результате введения частиц по изобретению в матрице, не уменьшаются или слабо уменьшаются со временем, т.к. не существует какого-либо переноса частиц в композицию и/или объект. Например, антибактериальное действие частиц оксида цинка получают в результате образования активных форм кислорода, которые уничтожают бактерии, когда частицы контактируют с кислородом воздуха. Не происходит какого-либо потребления частиц оксида цинка, а только потребление кислорода воздуха или окружающей среды, в которой находится материал.

В настоящем изобретении тот факт, что отсутствует миграция микрочастиц из материала, в частности не происходит какого-либо переноса микрочастиц в композицию, которая контактирует с материалом, означает, что по меньшей мере 1 мг, предпочтительно менее 0,5 мг, в частности менее 0,01 мг основного элемента, составляющего микрочастицы, находится в 1 килограмме композиции. Основным элементом, составляющим микрочастицы, представляет собой оксид металла, такой как определяют выше, в частности оксид магния и/или оксид цинка.

В частности такое процентное содержание можно измерять следующим ниже и рекомендованным Европейской фармакопеей (например: главы 3.E3 для полиолефинов, 3.E5 для полиэтиленов или 3.E6 для полипропиленов) способом: образцы материалов предварительно нарезают на кусочки со стороной не более 1 см. В коническую колбу из боросиликатного стекла с круглым горлышком помещают 100 г исследуемого материала по изобретению. Добавляют 20 мл 0,1M соляной кислоты. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа при постоянном перемешивании. Раствор охлаждают при температуре окружающей среды (например, от

18 до 25°C) и оставляют отстаиваться. Экстрагируемые вещества измеряют посредством атомно-абсорбционной спектрометрии. Испытания позволяют измерять процентное содержание экстрагируемых веществ < 1 м.д. в этих условиях испытаний для полипропилена, такого как матрица (где экстрагируемое вещество представляет собой цинк, когда микрочастицы являются на основе ZnO).

Таким образом, когда противомикробное средство по изобретению представляет собой оксид металла в форме микрочастиц, термины "противомикробное средство не мигрирует с поверхности указанного материала" могут относиться к проценту миграции, меньшему или равному 50 м.д., 25 м.д., в частности меньшему или равному 10 м.д. или более конкретно менее 5 м.д. иона металла (нижняя горница, как правило, находится диапазоне от 0 до 1 м.д. иона металла). Условия этих тестов представляют собой, конечно, более жесткие условия, чем условия использования, встречающееся для материалов в обычных условиях использования.

Хорошо известно, что иногда в конкретных ситуациях можно наблюдать процент миграции, выходящий за границы этого диапазона, в частности, когда материал помещают в условия, способствующие его разрушению, например, очень кислые условия. Тем не менее, такие условия, как правило, являются несовместимыми с пищевыми, косметическими, дерматологическими или фармацевтическими композициями.

В соответствии с этим, используемые материалы по изобретению сохраняют свои свойства подавления и/или замедления пролиферации загрязнителей в течение более длительного времени по сравнению с материалами, содержащими противомикробные средства, которые могут мигрировать из материала. Предпочтительно материал сохраняет свои свойства в течение более длительного периода времени по сравнению с периодом времени хранения композиции, которая контактирует с материалом. В частности, материал сохраняет свои свойства в течение всего своего срока эксплуатации.

Предпочтительно композиция, которая контактирует с материалом по изобретению, представляет собой пищевую, диетическую, косметическую, дерматологическую или фармацевтическую композицию. Предпочтительно она представляет собой жидкость, такую как офтальмологический раствор, крем, такой как косметический или дерматологический крем, гель или пищевой продукт. Таким образом, согласно конкретному варианту изобретения по изобретению композиция представляет собой композицию, физиологически приемлемую для млекопитающего, в частности человека, т.е. она не вызывает аномальных функций или реакций организма, указанного выше млекопитающего, не было обнаружено никаких признаков опасности физиологически приемлемой для млекопитающего композиции.

Данное время, в течение которого композиция контактирует с материалом, может изменяться в значительной степени. Таким образом, когда материал используют для получения устройства распределения, например, косметического крема, композиция может оставаться в контакте с материалом в течение нескольких недель, нескольких месяцев, даже нескольких лет. Когда материал используют для получения или покрытия трубок, несущих пищевые композиции, композиция может оставаться в контакте с материалом в течение гораздо более короткого времени порядка минуты или секунды, даже менее секунды.

Использование материала по изобретению позволяет поддерживать композицию, содержащуюся в изделии, выполненном из материала по настоящему изобретению, т.е. без какого-либо загрязнения микроорганизмами, возникающего в результате воздействия, предпочтительно повторяющегося воздействия, воздушной среды и/или средства нанесения, и/или органа, для которого композиция предназначена.

Под "повторяющимися воздействиями" понимают тот факт, что изделие используют по меньшей мере два раза для доставки по меньшей мере части композиции, и что следовательно часть композиции, которая остается контактировать с изделием после первого использования.

Кроме того, отверстие, позволяющее доставлять композицию,

например, выводящая концевая часть насоса или тюрбика, остается чистой, несмотря на контактирование с воздушной средой, средством нанесения и/или органом. Таким образом, отсутствует загрязнение части композиции, которую доставляют при последующем использовании через это отверстие, в отличие от ранее представленных систем, таких как системы с мембранами или клапанами, отверстия которых могут являться загрязненными.

В случае пищевых продуктов использование контейнера по изобретению позволяет, в частности, ограничивать пролиферацию микроорганизмов, в частности на поверхности пищевого продукта, и, таким образом, отсрочивать, даже увеличивать, срок годности, в определении которого, как правило, учитывают риск пролиферации бактерий на уровне пищевого продукта.

Другой целью изобретения является использование материала, содержащего матрицу и микрочастицы, такие как определено выше, для изготовления изделия, которое можно приводить в контакт по меньшей мере с одним источником загрязнения микроорганизмами.

Под "источником загрязнения микроорганизмами" в настоящем изобретении понимают любой элемент, способный содержать микроорганизмы и способный их передавать материалу, композиции и/или изделию, таким как определено в настоящем изобретении.

В одном из вариантов осуществления источник загрязнения микроорганизмами выбран из воздушной среды, средство нанесения, такого как кисть или шпатель, и органа тела человека или животного.

Другой целью изобретения является способ получения изделия, которое можно приводить в контакт по меньшей мере с источником загрязнения микроорганизмами, включающий этап формирования твердого материала, содержащего матрицу и микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, такого как описано выше.

Способ получения может включать предварительный этап диспергирования микрочастиц в матрице. Такое диспергирование можно проводить посредством простого смешивания, при необходимости при механическом или магнитном перемешивании, или при обработке ультразвуком.

Таким образом, способ получения включает этап формирования изделия любым способом, известным специалисту в данной области и пригодным для формирования матрицы и/или материала. Таким образом, например, в случае полимерной матрицы этап формирования можно проводить путем отливки, впрыска, литьем под давлением с раздувом и ориентированием, или экструзии с последующим раздувом.

Другой целью изобретения является изделие, формируемое или состоящее из твердого материала, содержащего матрицу и микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, такого как определено выше, где изделие, в частности, можно приводить в контакт по меньшей мере с одним источником загрязнения микроорганизмами.

В одном из вариантов осуществления, изделие представляет собой любую часть упаковки, контейнера или устройства распределения пищевой, диетической, косметической, дерматологической или фармацевтической композиции. Изделие по изобретению может являться одноразовым или многоразовым.

Изделие по изобретению также можно выбирать, в частности, из пробок, затворов, мест соединений, укупочных колпачков, крышек, затычек и затворов, предназначенных закрывать бутылки, флаконы, банки, консервные банки, канистры, бочки, баки и различные емкости, используемые для упаковки и/или хранения пищевых, диетических, косметических, дерматологических или фармацевтических продуктов.

Альтернативно изделие может представлять собой полностью или часть бутылок, флаконов, банок, консервных банок, канистр, бочек, баков и различных емкостей, используемых для упаковки и/или хранения пищевых, диетических, косметических, дерматологических или фармацевтических продуктов.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изделие представляет собой контейнер и/или устройств распределения композиции, в частности офтальмологического раствора, такого как глазные капли или продукт для линз. Преимущественно он представляет собой одноразовый или многоразовый флакон, при необходимости с фармацевтической целью. Например, специалисту в

данной области хорошо известны 3-компонентные устройства распределения офтальмологического продукта. Один, два или три из трех компонентов устройства можно выполнять с использованием материала по изобретению.

Среди изделий, пригодных для сохранения и/или распределения фармацевтических продуктов, можно привести, в частности, ложки (такие как ложки для сиропа), шприцы (такие как шприцы для введения, например, сиропа), блистерные упаковки (такие как блистерные упаковки таблеток или желатиновых капсул), мешки (такие как мешки для перфузии), тьюбики, канюли, насосы и флаконы.

Среди изделий, пригодных для хранения и/или распределения пищевых продуктов, можно привести лотки, затворы и пленки упаковки.

Среди изделий, пригодных для контактирования с источниками загрязнения, также можно упомянуть систему труб, трубопроводы и рабочие поверхности.

Форма упаковок, контейнеров или устройств распределения пищевой, диетической, косметической, дерматологической или фармацевтической композиции хорошо известна в данной области техники. Например, устройства распределения раствора, как правило, содержат литой корпус по существу цилиндрической формы (включая корпуса овальной формы), имеющий дно и носик, или канюлю, и закрываемую пробку, в частности, крышку на винтовую пробку, на верхней части.

Материал или изделие по изобретению можно использовать в самых разнообразных способах использования и областях. Например, такой материал или изделие можно использовать для получения и/или нанесения покрытия труб, несущих компоненты, которые могут подвергаться загрязнению, в частности в пределах промышленной площадки. Таким образом, например, материал или изделие можно использовать для получения труб, подающих корм или пищевые продукты на продовольственных предприятиях. Использование материала или изделия по изобретению позволяет, в частности, в этом случае ограничивать образование биопленок и появление и/или пролиферацию бактерий. Это позволяет устранять необходимость или

снижать частоту промываний труб, что часто включает конвертные способы и требует иммобилизации труб в течение значительного промежутка времени, что может отрицательно сказываться на производительности завода. Кроме того, использование изделий или материалов по изобретению позволяет получать желаемый эффект на любой поверхности, даже на уровне скрытых участков или, например, труднодоступных для промывания углах.

Аналогично, изделия и/или материалы по изобретению можно использовать для изготовления оборудования для любой окружающей среды, подвергаемой загрязнению, например, оборудование операционной, оборудование стерильной комнаты, хирургический инструмент или рабочий стол (рабочая поверхность) в лаборатории.

Примеры ниже приведены в качестве иллюстрации, а не ограничения настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Оценка антибактериального эффекта материалов по изобретению

Исследовали пролиферацию различных типов бактерий (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) на поверхности блистерных упаковок из материала по изобретению и сравнивали с пролиферацией, получаемой для эквивалентных блистерных упаковок, не содержащих частиц. Испытание проводили согласно норме JIS Z 2801:2010. Испытания проводили в трех повторениях, где приводимые ниже результаты соответствуют среднему значению для трех образцов.

Штаммы *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, как правило, связаны с развитием бактерий пищевых продуктов.

Штаммы *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, как правило, связаны с развитием бактерий на уровне носа, таким образом, скорее всего, в конечном итоге оказываются на любом изделии, которое контактирует с лицом.

Образец по изобретению представляет собой блистерную упаковку на основе полиэтилена низкой плотности (Purell PE

1840Н, такого как доступный от компании Lyondelbasell), содержащую сферические частицы оксида цинка со средним диаметром 0,50 мкм, с удельной поверхностью приблизительно 15 м²/г, синтезированную способом, описанным в патентной заявке, зарегистрированной под номером LR 1454141. Количество сферических частиц оксида цинка составляет 2% по массе в пересчете на общую массу.

Контрольный образец представляет собой блистерную упаковку на основе полиэтилена низкой плотности (Purell PE 1840Н, такого как доступный от компании Lyondelbasell).

Эталонные штаммы являются следующими: *Escherichia coli* CIP 53126 и *Staphylococcus aureus* CIP 53156.

Блистерные упаковки обрабатывали спиртом. Группу блистерных упаковок промывали дистиллированной стерильной водой, затем сушили в вытяжном шкафу с ламинарным потоком перед испытанием. Пленка для покрытия представляет собой стерильную пленку мешков Stomacher (40 мм×40 мм) (AES).

Получали суспензии с раствором Nutrient Broth, разбавленным 1/500. Раствор восстановления представляет собой раствор SCDLP, рекомендуемый нормами. Дальнейшие разбавления проводят в PBS (фосфатно-солевом буфере). Среда представляет собой триптиказо-соевый агар (Biomérieux).

Нанесения проводили на блистерные упаковки в количестве $1,83 \times 10^5$ КОЕ (колониеобразующие единицы). Размножение измеряли через 24 часа после нанесения или через 1 час после нанесения (для *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*).

Результаты представлены в таблице 1 ниже, где величину загрязнения приводили к 1 для контрольной блистерной упаковки (без частиц).

Штамм	Пролиферация для блистерной упаковки по изобретению	Пролиферация для контрольной блистерной упаковки
<i>Escherichia coli</i>	0,000628765	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,009632989	1
<i>Pseudomonas</i>	0,459916667	1

<i>aeruginosa</i>		
<i>Listeria monocytogenes</i>	$6,21 \times 10^{-5}$	1
<i>Salmonella enterica</i>	$1,43 \times 10^{-6}$	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,011402338	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,41005694	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,300787534	1

Таблица 1

Пролиферация на блистерных упаковках, выполненных из материала по изобретению, является значительно ниже, чем для блистерных упаковок, не содержащих частиц, не зависимо от рассматриваемого типа бактерий.

За пролиферацией бактерий наблюдали на протяжении всего испытания продолжительностью 24 часа для *Escherichia coli*. На фигуре 1 продемонстрирована кинетика снижения пролиферации для блистерных упаковок из материала по изобретению и для контрольной блистерной упаковки.

Можно получать другие блистерные упаковки на основе полиэтилена низкой плотности (Pure 11 PE 1840N такого как доступный от компании Lyondelbasell), содержащие сферические частицы, такие как указано выше, с количествами частиц в диапазоне от 0,2 до 2,5% по массе в пересчете на общую массу.

Пример 2: Исследование влияния материала по изобретению на количество консервантов

Питательный раствор (Nutrient Broth) наносят на блистерную упаковку материала по изобретению и на контрольную блистерную упаковку, такую как определено в примере 1. В растворе Nutrient Broth изменяли дозу консерванта (метилпарабен) и сравнивали процент пролиферации *Escherichia coli* в различных условиях через 6 и 24 часа испытания. Количество консерванта выражают в процентах по массе раствора.

На фигуре 2 продемонстрирована динамика пролиферации бактерий в зависимости от процентного содержания консерванта для

контрольной блистерной упаковки (а) и для блистерной упаковки из материала по изобретению (b).

На фигуре 3 продемонстрировано сравнение антибактериальной активности контрольной блистерной упаковки и блистерной упаковки из материала по изобретению в зависимости от количества консерванта.

Видно, что также слабую антибактериальную активность можно получать для блистерной упаковки из материала по изобретению, когда раствор содержит только 0,1% консерванта, также как для контрольной блистерной упаковки, когда раствор содержит 0,4% консерванта.

Таким образом, использование материала по изобретению может обеспечивать возможность уменьшения количества консерванта фактора 4 в композиции, которую приводят в контакт с указанным материалом, по сравнению с композицией, которую приводят в контакт с материалом, не содержащим частиц.

Пример 3: Исследование обратного загрязнения

Этот пример относится к оценке обработке флакона *roug contenance* продукта типа глазных капель после моделирования использования в течение 14 дней и регулярного нанесения потенциальных загрязнителей, встречающихся у человека (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus subtilis*).

Материалы и способы

Используют следующие штаммы: *Staphylococcus aureus* CIP 4.83, *Pseudomonas aeruginosa* CIP 82118 и *Bacillus subtilis* (образующая споры форма) CIP 52.62. Хранение и поддержание штаммов проводят в соответствии с нормой EN 12353 (сентябрь 2006 года). Исходные суспендирования бактерий проводят в соответствии с Европейской фармакопеей (7-издание, 2012 год, глава 2.6.12). Рабочие суспензии получают из исходных суспензий, проводя шесть последовательных десятичных разведений в стерильной жидкости для суспендирования, содержащей 9 г/л триптон-соли (соответствующей теоретическому доведению от 1×10^2 до 3×10^2 КОЕ/мл). Суспензии подсчитывали путем посева на чашки.

Эталонный флакон содержит флакон, наконечник и пробку из полиэтилена (Purell 1840H). Тестируемый флакон для испытания содержит флакон, наконечник и пробку из материала по изобретению (полиэтилен Purell 1840H, содержащий сферические частицы ZnO со средним диаметром 500 нм и с удельной поверхностью приблизительно 15 м²/г). Флакон, наконечник и пробка содержат 2% по массе сферических частиц ZnO в пересчете на общую массу.

В два флакона вносили 9 мл бульон Nutrient Broth (3 г мясного экстракта, 10 г соевого пептона, 5 г NaCl, количество, необходимое для 1 л) в соотношении 1/500. pH составлял в диапазон от 6,8 до 7,2. Протокол применяли к 10 тестируемые флаконы и 10 контрольные флаконы.

В течение 2 недель проводят 8 моделирований использования по 4 моделирования в неделю на двух типах флаконов. Способ выполнения модуляции использования воспроизводят как два использования в сутки.

Способ выполнения модуляции использования является таким, как указано ниже:

- получение рабочих суспензий трех микроорганизмов, таких как описано выше,
- получение свежеприготовленной смеси объемом 10 мл, содержащей три суспензии в равных частях,
- пропитывание этой суспензией по собственному усмотрению стерильной щеточки,
- откручивание пробки, удаление капли продукта в обычном порядке использования,
- моделирование использования путем применения щеточки для пропитывания на область распределения продукта, и
- повторное откручивание пробки и помещение флаконов при температуре окружающей среды до следующего моделирования.

На 7-14 сутки оценивают концентрацию микроорганизмов, содержащихся в бульоне. На 14 сутки стерильное состояние бульона также подтверждают для тестируемого флакона.

Для подсчета количества проводили испытание в соответствии с рекомендациями из главы 2.6.12 Европейской фармакопеи. После гомогенизации содержимого флакона посредством мешалки вихревого

типа вводили 2×100 мкл в агаровую среду Trycase-soja (Biomérieux) для общей аэробной флоры и Sabouraud (AES) для общей грибковой флоры. Чашки инкубировали при 32,5±2,5°С в течение 3–5 суток для среды Trycase-soja и 22,5±2,5°С в течение 5–7 суток для среды Sabouraud.

Для оценки стерильности проводили испытание в соответствии с рекомендациями из главы 2.6.1 Европейской фармакопеи. Его проводили только для флаконов из материала по изобретению и в двух режимах отбора проб.

Для флаконов №1–№5 бульон собирали после посева через наконечник, чтобы наиболее неблагоприятные моделировать условия.

Для флаконов №6–№10 бульон собирали непосредственно внутри флакона после откручивания и снятия наконечника.

Весь бульон (приблизительно 8,5 мл), содержащийся в различных флаконах отбирали, а затем вводили в 100 мл бульона Trycase-soja (Biomérieux). Инкубировали при 22,5±2,5°С в течение 14 суток. Наблюдение помутнения подтверждало положительный результат испытания. Только в этом случае его изолировали для обеспечения возможности идентификации загрязнения.

Использовали два типа контрольных образцов.

Отрицательный контрольный образец

Флакон из полиэтилена, содержащий 9 мл бульона, помещали в те же условия окружающей среды, что и флаконы, которые тестировали, для подтверждения стерильного состояния через 14 суток моделирования.

Положительный контрольный образец

Флакон из полиэтилена, содержащий 9 мл бульона, инокулировали тремя видами бактерий (конечная концентрация приблизительно 3 КОЕ/мл) и помещали в те же условия окружающей среды, что и флаконы, которые тестировали, для подтверждения сохранения жизнеспособности микроорганизмов в течение 14 суток моделирования.

Результаты

Результаты, приведенные в таблицах ниже, выражают в числе КОЕ для 100 микролитров бульона.

Подсчет

В таблице 2 ниже приведены результаты подсчета на 7 и 14 сутки в агарозной среде Trycase-soja. Флаконы по изобретению представляют собой флаконы "PE+ZnO", другие флаконы ("флаконы PE") представляют собой эталонные флаконы из полиэтилена.

Образец	7 суток		14 суток	
	Флакон PE	Флакон PE+ZnO	Флакон PE	Флакон PE+ZnO
№1	33**	<1	>300**	<1
№3	2**	<1	>300**	<1
№4	6*	<1	>300**	<1
№5	1**	<1	>300**	2**
№6	>300*	<1	>300**	<1
№7	1**	<1	>300**	<1
№8	1**	<1	>300**	<1
№9	>300**	<1	>300**	<1
№10	>300**	<1	>300**	<1
Отрицательный контрольный образец	<1	<1	<1 КОЕ	<1
Положительный контрольный образец	>300*	>300*	>300*	>300*

* детекция *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus subtilis*

** детекция в основном *Pseudomonas aeruginosa*

Таблица 2

В таблице 3 ниже приведены результаты подсчета на 7 и 14 сутки в среде Sabouraud. Флаконы по изобретению представляют собой флаконы "PE+ZnO", другие флаконы ("флаконы PE") представляют собой эталонные флаконы из полиэтилена.

Образец	T7 суток		T14 суток	
	Флакон PE	Флакон PE+ZnO	Флакон PE	Флакон PE+ZnO
№1	28	<1	>300	<1
№2	5	<1	>300	<1
№3	2	<1	>300	<1
№4	13	<1	>300	<1
№5	1	<1	>300	1
№6	>300	<1	>300	<1
№7	1	<1	>300	<1
№8	<1	<1	>300	<1

№9	>300	<1	>300	<1
№10	>300	<1	>300	<1
Отрицательный контрольный образец	<1	<1	<1	<1
Положительный контрольный образец	>300	>300	>300	>300

Таблица 3

Популяция, наблюдаемая на агарозе Sabouraud, преимущественно является бактериального происхождения (главным образом *Pseudomonas aeruginosa*), за исключением флакона №6 из полиэтилена, где детектировали наличие плесневых грибов, а также основную бактериальную флору.

Через 7 суток моделирования ни в одном флаконе из 10, которые тестировали, не выявляли наличия загрязнения для серии PE+ZnO (флаконы по изобретению). В тоже время, 9 флаконов из серии PE (эталонные флаконы) из 10, которые тестировали, являлись загрязненными, где уровень загрязнения являлся гетерогенным 1 КОЕ детектируемый >300 КОЕ.

Через 14 суток моделирования в одном единственном флаконе из 10, которые тестировали, для серии PE+ZnO (флаконы по изобретению) выявляли наличие *Pseudomonas aeruginosa*. В тоже время, все флаконы серии PE (эталонные флаконы) являлись загрязненными со значительным уровнем загрязнения, т.к. превышает 300 КОЕ для 100 мкл бульона.

Оценка стерильности

В таблице 4 ниже обобщены результаты контроля стерильности для флаконов по изобретению, в которых образец отбирали непосредственно во внутренней части флакона.

Образец	Рост	Идентификация
№6	отрицательный	-
№7	отрицательный	-
№8	отрицательный	-
№9	отрицательный	-
№10	отрицательный	-
Отрицательный контрольный образец	отрицательный	-
Положительный контрольный образец	положительный	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

образец		<i>Staphylococcus aureus</i>
---------	--	------------------------------

Таблица 4

Результаты демонстрируют сохранение стерильного состояния бульона для 5 флаконов, где образец отбирали непосредственно во внутренней части флакона.

Заключение

Использование материала по изобретению для флакона и наконечника позволяет ограничивать риск загрязнения бульона в тестируемых условиях, а именно искусственное загрязнение на уровне наконечника, связанного с грам+ бактерией (*S. aureus*), грам- бактерией (*P. aeruginosa*) и грам- бактерий в спорообразующей форме (*Bacillus subtilis*).

В тех же условиях использование флаконов из полиэтилена характеризуется обратным загрязнением со значительным ростом по меньшей мере 1 из 3 присутствующих загрязнителей.

Контроли стерильности, проводимые для флаконов по изобретению, подтверждают отсутствие обратного загрязнения продукта, содержащегося в упаковке.

Пример 4: Исследование антимикробного действия

Группу материалов, проиллюстрированных выше (неорганические и органические, такие как пластики, каучук, лак, лакокрасочное покрытие, текстиль, силикон, клей, покрытия, эластомер), тестировали в соответствии с нормой IS022196, и получаемые результаты соответствуют антибактериальной активности для *Escherichia coli* образцов в диапазоне от 1 до 7 КОЕ/см². Процентное содержание частиц по массе в пересчете на общую массу (массу матрицы и частиц) составляет от 0,2 до 2%, и удельные поверхности частицы составляют от 15 до 30 м²/г для среднего диаметра частиц 0,50 мкм.

Для описываемого в норме теста необходимым является использование 3 обрабатываемых образцов (40 мм×40 мм) и 6 необрабатываемых образцов для каждого анализируемого микроорганизма.

А. Инокулят известной концентрации микроорганизма, который необходимо тестировать, равномерно наносимый на поверхности образцов.

В. Определение концентрации жизнеспособных микроорганизмов, приводимое непосредственно после инокуляции, а затем после инкубации в течении 24 часов способом культивирования в агарозной среде.

С. Сравнение таких подсчетов позволяет определять величину антимикробного действия анализируемой поверхности.

Штативы обрабатывали спиртом. Все штативы ополаскивали стерильной дистиллированной водой, затем сушили в вытяжном шкафу с ламинарным потоком перед испытанием.

Стерильная пленка мешков Stomacher (40 мм×40 мм).

Условия испытания:

- Температура контактирования: $36\pm 1^{\circ}\text{C}$
- Относительная влажность: 80%
- Время контактирования: 24 часа

Результаты

Для частиц MgO:

MgO с матрицей на основе полиэтилена низкой плотности RIBLENE (испытание в соответствии с IS022196 *E. coli*)

T0 контрольный образец: $1,38\times 10^5$ КОЕ

T0 образец: $1,44\times 10^5$ КОЕ

T24 часа контрольный образец: $2,83\times 10^7$ КОЕ

T24 часа образец: 60 КОЕ

Для частиц ZnO и MgO (количества: 0,5% и 0,2% по массе в пересчете на общую массу соответственно):

ZnO/MgO (массовое отношение 2,5) с матрицей на основе полиэтилена низкой плотности Purell PE 1840H (испытание в соответствии с IS022196 *E. coli*)

T0 контрольный образец: $1,67\times 10^5$ КОЕ

T0 образец: $1,72\times 10^5$ КОЕ

T24 часа контрольный образец: $2,56\times 10^7$ КОЕ

T24 часа образец: 196 КОЕ

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение твердого материала, содержащего матрицу и совокупность микрочастиц, содержащих или состоящих по меньшей мере из одного противомикробного средства, для предотвращения, ограничения и/или устранения загрязнения указанного материала и/или загрязнения композиции, которая контактирует с указанным материалом по меньшей мере в данный момент времени, и/или предотвращения, устранения и/или замедления образования биопленок на поверхности указанного материала, где противомикробное средство представляет собой бактерицидное или бактериостатическое средство, которое представляет собой оксид по меньшей мере одного положительно заряженного иона металла, и противомикробное средство не мигрирует с поверхности указанного материала.

2. Применение по п. 1, где количество микрочастиц составляет от 0,1 до 10% или от 0,1 до 5%, более конкретно от 0,5 до 3% или от 1 до 3% по массе в пересчете на массу матрицы и частиц.

3. Применение по п. 1 или 2, где средний диаметр микрочастиц находится в диапазоне от 0,1 до 5 микрометров, предпочтительно от 0,4 до 5 микрометров.

4. Применение по любому из предшествующих пунктов, где микрочастицы имеют удельные поверхности большие или равные 15 м²/г.

5. Применение по любому из предшествующих пунктов, где микрочастицы содержат оксид цинка или состоят из оксида цинка (ZnO), или содержат оксид магния или состоят из оксида магния (MgO), или смеси оксида магния и оксида цинка.

6. Применение по п. 5, где микрочастицы выбирают из микрочастиц ZnO, микрочастиц ZnO, лигированных натрием или алюминием, и мезоструктурированных микрочастиц, содержащих ZnO.

7. Применение по любому из пп. 1-6, где матрица представляет собой полимерную матрицу.

8. Применение по п. 7, где полимерная матрица представляет собой термопластичную полимерную матрицу, выбранную из сополимера акрилонитрил-бутадиен-стирол, ацетатцеллюлозы,

полистирола, в частности пенополистирола, полиамидов, поли(бутилентерефталата), поликарбонатов, полиэтилена, поли(этилентерефталата), поли(метилметакрилата), полиформальдегида, полипропилена, поли(винилацетата), поли(винилхлорида), поли(молочной кислоты) (PLA), поликапролактона, полигидроксиалканоата (PHA), полисахаридов и сополимера стирол-акрилонитрил.

9. Применение по любому из пп. 1-8, где композиция является физиологически приемлемой для млекопитающего и предпочтительно выбрана из пищевой композиции, диетической композиции, косметической композиции, дерматологической композиции и фармацевтической композиции.

10. Применение твердого материала, содержащего матрицу и микрочастицы, содержащие или состоящие по меньшей мере из одного противомикробного средства, где указанный материал является таким, как определено в пп. 1-9, для получения изделия, которое можно приводить в контакт по меньшей мере с источником загрязнения микроорганизмами.

11. Изделие, состоящее из твердого материала, содержащего матрицу и совокупность микрочастиц, содержащих или состоящих по меньшей мере из одного противомикробного средства, где указанный материал является таким, как определено по любому из пп. 1-9.

12. Изделие по п. 11, где изделие можно приводить в контакт по меньшей мере с одним источником загрязнения микроорганизмами, и где противомикробное средство не мигрирует с поверхности материала или изделия.

13. Изделие по п. 11 или 12, где изделие используют в стерильной среде, в операционной, в лаборатории или в пищевой промышленности.

14. Изделие по любому из пп. 11-13, где изделие представляет собой всю или часть упаковки, контейнера или устройства распределения пищевых, диетических, косметических, дерматологических или фармацевтических составов.

15. Изделие по любому из пп. 11-14, где изделие выбрано из пробок, затворов, участков соединения, укупорочных колпачков, крышек, отверстий и кранов, предназначенных закрывать бутылки,

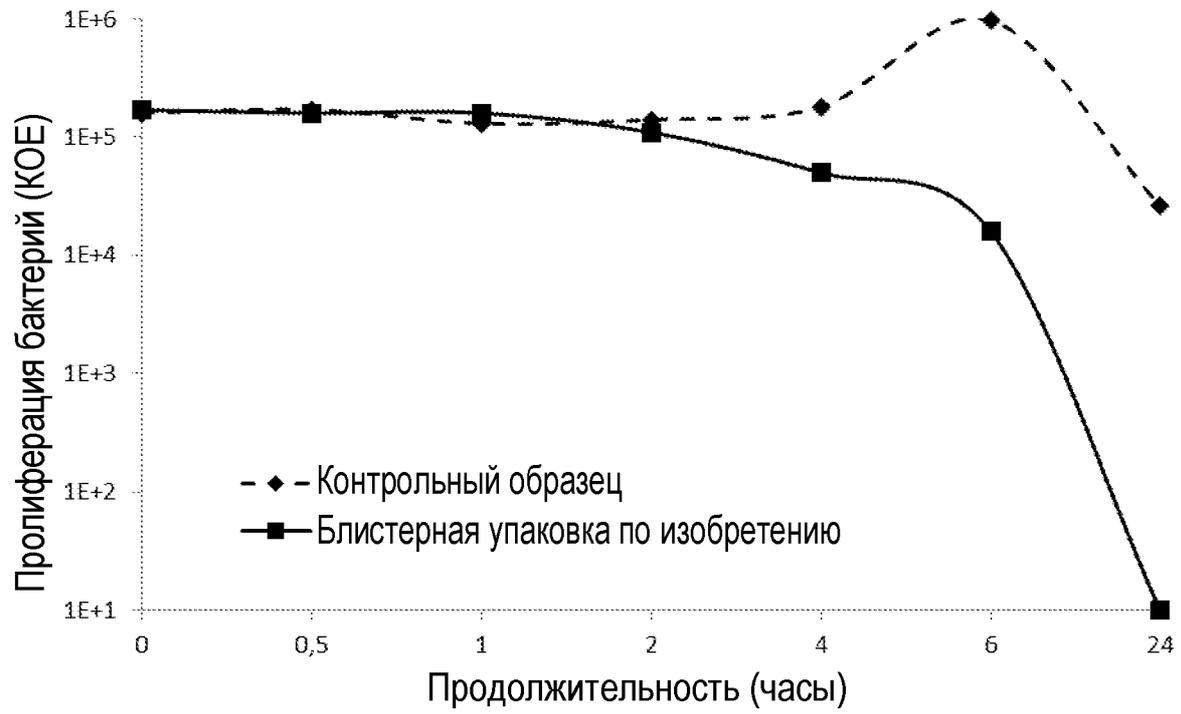
флаконы, банки, консервные банки, канистры, бочки, баки или различные емкости, используемые для упаковки и/или хранения пищевых, диетических, косметических, дерматологических или фармацевтических продуктов.

16. Изделие по любому из пп. 11-14, где изделие представляет собой всю или часть бутылок, флаконов, банок, консервных банок, канистр, бочков, баков или различных емкостей, используемых для упаковки и/или хранения пищевых, диетических, косметических, дерматологических или фармацевтических продуктов.

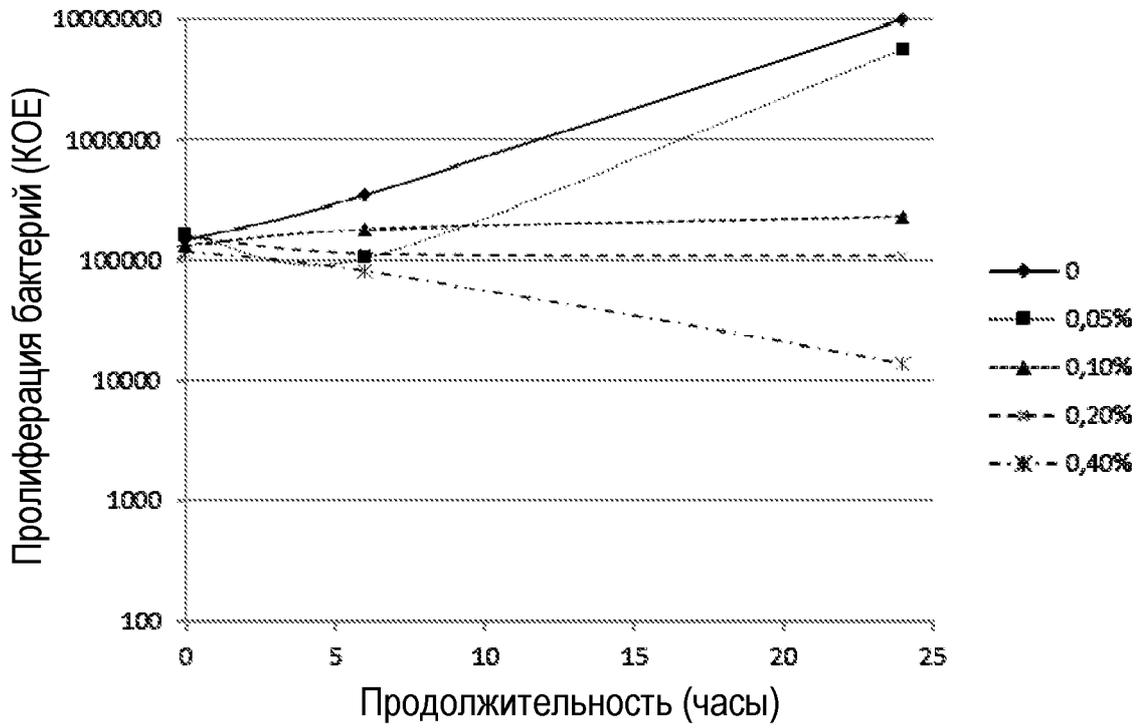
17. Способ получения изделия, где указанный способ включает стадию формирования твердого материала, содержащего матрицу и совокупность микрочастиц, содержащих или состоящих по меньшей мере из одного противомикробного средства, где твердый указанный материал является таким, как определено в пп. 1-9.

18. Способ по п. 17, дополнительно включающий предварительную стадию диспергирования микрочастиц в матрице.

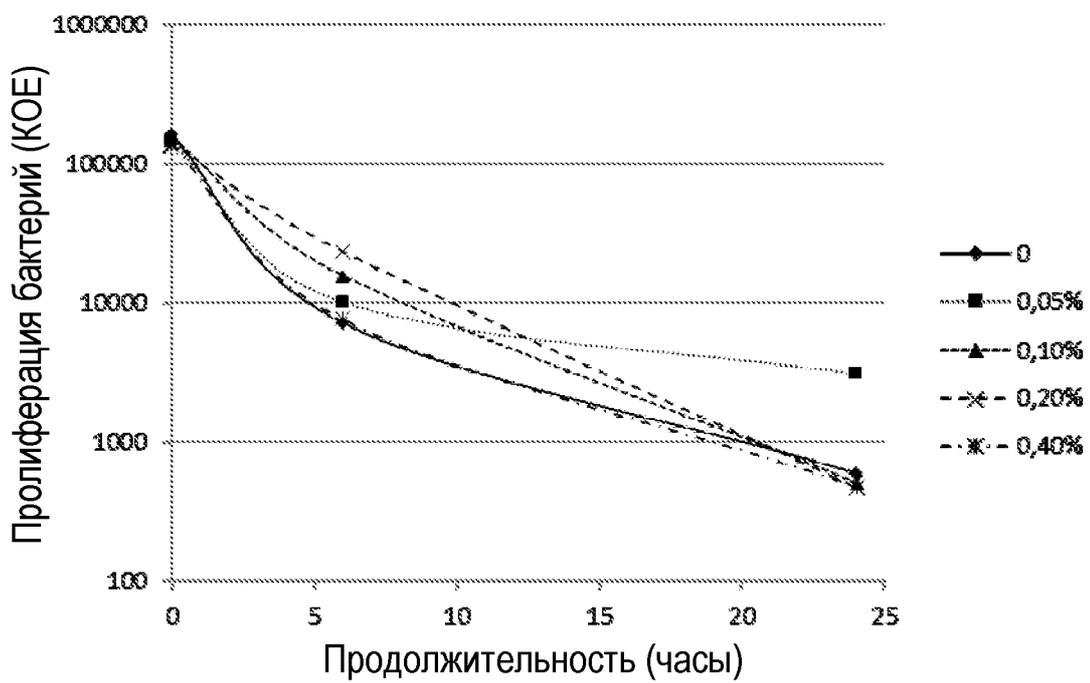
По доверенности



ФИГ. 1

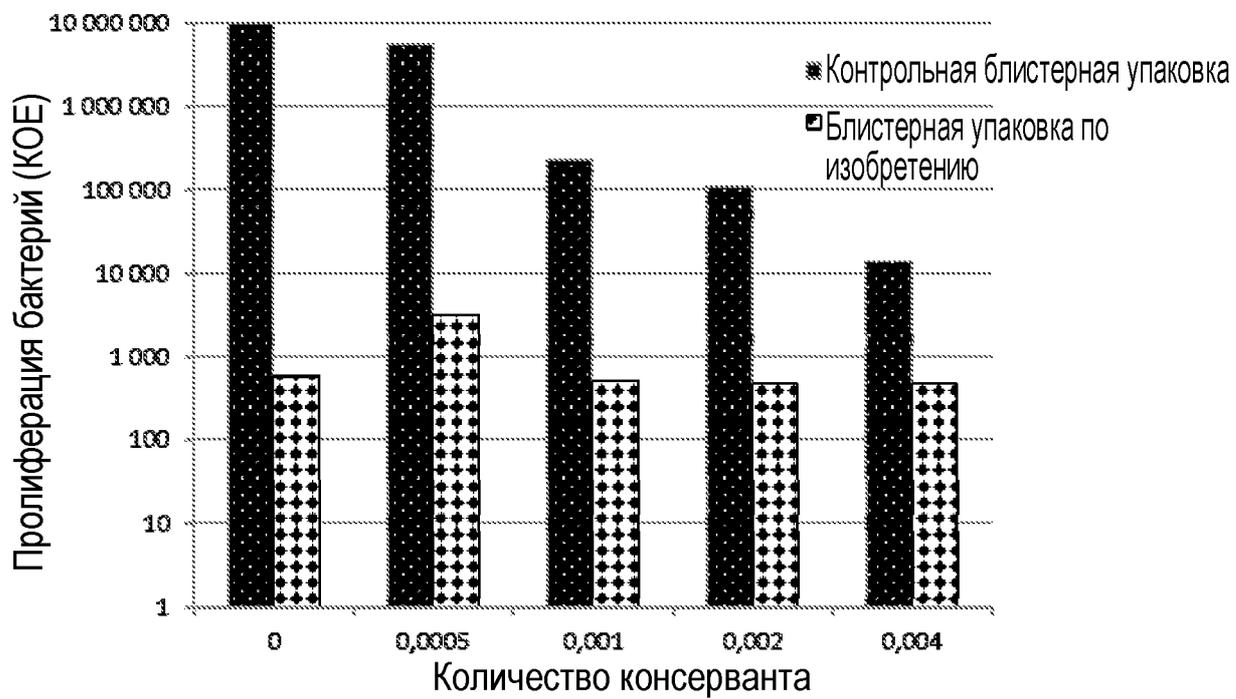


a)



b)

ФИГ. 2



ФИГ. 3