

**УКРАЇНА**

(19) **UA** (11) **122563** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61L 2/238** (2006.01)  
**A61L 101/30** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

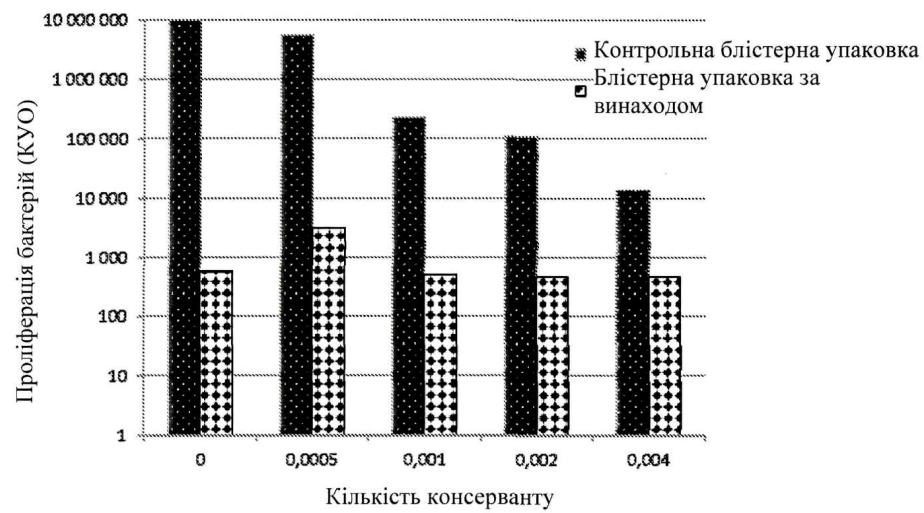
**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2017 00660</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Маршен Лоік (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>25.06.2015</b>	<b>(73)</b> Володілець (володільці): <b>ПІЛОТ,</b> 22 avenue de la Mouyssaguèse, F-31280 Dremil-Lafage, France (FR)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>11.12.2020</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: <b>1455871</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2011/052662 A1, 03.03.2011 US 2005/003728 A1, 06.01.2005 US 2003/091767 A1, 15.05.2003 WO 2012/104844 A2, 09.08.2012 US 2008/047894 A1, 28.02.2008 US 5047448 A, 10.09.1991 US 7169402 B2, 30.01.2007 US 2010/166817 A1, 01.07.2010
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Парижської конвенції: <b>25.06.2014</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Парижської конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>FR</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.05.2017, Бюл.№ 10</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>10.12.2020, Бюл.№ 23</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/FR2015/051730, 25.06.2015</b>	

**(54) ВИКОРИСТАННЯ МАТЕРІАЛІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ МІКРОЧАСТИНКИ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ЗАБРУДНЮВАЧІВ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується використання твердого матеріалу, який містить матрицю, в якій дисперговані мікрочастинки, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, для запобігання, обмеження і/або усунення забруднення вказаного матеріалу і/або забруднення композиції, яка контактує з вказаним матеріалом щонайменше в даний момент часу, і/або запобігання, усунення і/або сповільнення утворення біоплівки на поверхні вказаного матеріалу, де протимікробний засіб являє собою оксид щонайменше одного позитивно зарядженого іона металу, і протимікробний засіб не мігрує з поверхні вказаного матеріалу. Винахід також стосується використання такої речовини для виготовлення виробу, способу отримання вказаного виробу і отриманого виробу. Зокрема, виріб вибраний з пробок, затворів, ділянок з'єднання, закупорювальних ковпачків, кришок, отворів і кранів, призначених закривати пляшки, флакони, банки, консервні банки, каністри, баки, бочки або різні ємності, які використовуються для упакування і/або зберігання харчових, дієтичних, косметичних, дерматологічних або фармацевтичних продуктів.

**UA 122563 C2**



Фіг. 3

## Ведення

Даний винахід стосується використання твердих матеріалів, які містять матрицю, в якій дисперговані мікрочастинки, де вказані частинки мають антимікробну дію. Винахід також стосується використання такого матеріалу для отримання виробу, способу отримання вказаного виробу і отримуваного виробу.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Склади (композиції), зокрема косметичні або фармацевтичні, які багаторазово використовують, піддаються ризикам зараження внаслідок впливу на них повітряного середовища і/або способу нанесення (аплікатором, пальцем і т. д.) і/або органу, для якого композиція призначена (наприклад, око для очних крапель). Упаковки, контейнери і/або пристрої розподілу таких композицій так само можуть піддаватися забрудненню.

Для запобігання і/або ослаблення забруднення композицій, структуру упаковок, контейнерів або пристроїв розподілу таких композицій також адаптують для ізолювання незабрудненої частини композиції від частини композиції, яка контактувала з повітряним середовищем, засобом нанесення, органом і/або будь-якими іншими потенційними джерелами забруднення. Таким чином, контейнери, адаптовані для вміщення композицій, які можуть бути забруднені, можуть містити фізичні засоби закривання, такі як заслінки, клапани і/або мембрани, які дозволяють ізолювати одна від одної дві частини композиції. Для таких контейнерів потрібний конкретний і розроблений спосіб отримання, який збільшує зокрема їх вартість. Крім того, якщо такі системи запобігають забрудненню частини композиції, яка є ізолюваною, то необов'язково запобігають забрудненню частини композиції, яку доставляють, наприклад, тоді коли наконечник, який служить для доставки композиції, сам є забрудненим.

Альтернативно, також передбачене введення органічних або нанометрових протимікробних засобів в матеріал, який складає всю або частину упаковок, контейнерів або пристроїв розподілу. Таким чином, пластикові матриці, які містять наночастинки срібла (наносрібла), наночастинки оксиду цинку або триклозану (5-хлор-2-(2,4-дихлорфенокси)фенолу), органічного біоксиду, зокрема можна використовувати для формування упаковок, контейнерів або пристроїв розподілу композицій, які потенційно піддаються забрудненню. Зокрема, внаслідок розміру ці два типи засобів (нанооб'єкти і органічні сполуки) мігрують і дифундують значною мірою з матриці в композицію. Така міграція є небажаною. З одного боку, така міграція приводить до "виснаження" запасів антибактеріального засобу, який міститься в матриці, що приводить до необхідності введення значної кількості такого засобу для запобігання втратам упаковкою, контейнером або пристроєм для розподілу своїх антибактеріальних властивостей. Крім того, або доведена токсичність органічних антибактеріальних засобів, що підозрюється і нанооб'єктів втримує від використання композицій, які їх містять, зокрема в косметологічній і фармацевтичній галузі. Так було ідентифіковано, що, зокрема, триклозан порушує ендокринну функцію. Серед наночастинок, які використовуються для введення в пластикові матриці, можна назвати, зокрема, наночастинки оксиду цинку, комерційно доступні під назвою Zano® 20 від компанії Umicore Zinc Chemicals.

Важливою була б можливість надавати упаковки, контейнери і/або пристрої розподілу, адаптовані для композицій, схильних до забруднення, що дозволяють запобігати і/або послаблювати одночасно забруднення частин композицій, які не контактують безпосередньо з джерелами забруднення (зворотне забруднення), забруднення частин композиції, які доставляють, забруднення упаковок, контейнерів і/або пристроїв розподілу композицій і міграцію протимікробних засобів, які початково містяться в упаковках, контейнерах і/або пристроях розподілу, в композиціях. Переважно такі упаковки, контейнери або пристрої повинні являти собою прості механічні конструкції, переважно ідентичні конструкціям, які використовуються для композицій, що не наражаються на небезпеку забруднення, отримання яких є простішим і мало витратним.

У зв'язку з цим фірма-заявник продемонструвала, що введення конкретних мікрочастинок в матриці, наприклад, полімерні матриці, дозволяє надавати матеріалам, які отримуються, протимікробні властивості, так щоб протимікробні засоби могли мігрувати з поверхні речовин зокрема в композицію, яка контактує з матеріалами. Такі матеріали також дозволяють усувати і/або сповільнювати утворення біоплівки на своїй поверхні. Зокрема, такі матеріали можна використовувати для отримання упаковок, контейнерів або пристроїв розподілу, адаптованих для композицій, схильних до забруднення.

## Суть винаходу

Першою метою винаходу є використання твердого матеріалу, який містить матрицю і мікрочастинки, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, для запобігання, обмеження і/або усунення забруднення вказаного матеріалу і/або забруднення

композиції, яка контактує з вказаним матеріалом щонайменше в даний момент часу, і/або запобігання, усунення і/або сповільнення утворення біоплівок на поверхні вказаного матеріалу, де протимікробний засіб не мігрує з поверхні вказаного матеріалу.

Другою метою винаходу є використання твердого матеріалу, який містить матрицю і мікрочастинки, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, для отримання виробу, який можна приводити в контакт щонайменше з джерелом забруднення мікроорганізмами, де протимікробний засіб не мігрує з поверхні матеріалу або виробу.

Іншою метою винаходу є виріб, який складається з матеріалу, який містить тверду матрицю і мікрочастинки, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, де виріб можна приводити в контакт щонайменше з джерелом забруднення мікроорганізмами, і де протимікробний засіб не мігрує з поверхні матеріалу або виробу.

Останньою метою винаходу є спосіб отримання виробу який можна приводити в контакт щонайменше з джерелом забруднення мікроорганізмами, який включає етап формування твердого матеріалу, який містить матрицю і мікрочастинки, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, де протимікробний засіб не мігрує з поверхні матеріалу або виробу.

Короткий опис креслень

Фігура 1: Кінетика зниження проліферації для блістерної упаковки матеріалу за винаходом і для контрольної блістерної упаковки (приклад 1).

Фігура 2: Зміна проліферації бактерій залежно від рівня консерватора для контрольної блістерної упаковки (а) і для блістерної упаковки з матеріалу за винаходом (b) (приклад 2).

Фігура 3: Порівняння антибактеріальної дії контрольної блістерної упаковки і блістерної упаковки з матеріалу за винаходом залежно від кількості консерванту (приклад 2).

Докладний опис винаходу

Першою метою винаходу є використання твердого матеріалу, який містить матрицю і сукупність мікрочастинок, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, для запобігання, обмеження і/або усунення забруднення вказаного матеріалу і/або забруднення композиції, яка контактує з вказаним матеріалом щонайменше в даний момент часу, і/або запобігання, усунення і/або сповільнення утворення біоплівок на поверхні вказаного матеріалу, де протимікробний засіб не мігрує з поверхні вказаного матеріалу. Мікрочастинки в сукупності мікрочастинок, які містяться в матеріалі, який використовується за винаходом, можуть стосуватися будь-якого типу мікрочастинок, що містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу. Переважно мікрочастинки являють собою сферичні мікрочастинки. Переважно сукупність мікрочастинок являє собою сукупність окремих мікрочастинок і переважно рівномірно розподілених в матриці, зокрема на рівні поверхні матеріалу, який може контактувати з джерелом забруднення.

Винахід також стосується способу запобігання, обмеження і/або усунення забруднення матеріалу і/або забруднення композиції, яка контактує з вказаним матеріалом щонайменше в даний момент часу, і/або запобігання, усунення і/або сповільнення утворення біоплівок на поверхні вказаного матеріалу, де вказаний спосіб включає отримання або використання твердого матеріалу, що містить матрицю і сукупність мікрочастинок, де вказані мікрочастинки містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу. Зокрема, матеріали дозволяють вказаному протимікробному засобу не мігрувати з поверхні вказаного матеріалу.

Під протимікробним засобом розуміють речовину, яка знищує, сповільнює зростання або блокує збільшення одного або багатьох мікроорганізмів. Під "зростанням" в даному винаході розуміють будь-який клітинний процес, який забезпечує об'ємне збільшення клітини, клітинне ділення або проліферація клітини. Мікроб за даним винаходом являє собою будь-який одноклітинний або багатоклітинний організм, патогенний або паразитний відносно інших живих організмів, таких як люди. Серед мікробів можна назвати зокрема плісняві грибки, гриби, дріжджі, бактерії і віруси. Протимікробний засіб за даним винаходом може являти собою, наприклад, антибіотик, фунгіцид, фунгістатичний, бактерицидний або бактеріостатичний засіб.

Під фунгіцидом, фунгістатичним, бактерицидним або бактеріостатичним засобом розуміють засіб, здатний відповідно знищувати щонайменше один тип пліснявого грибка, гриба або дріжджів, сповільнювати розвиток щонайменше одного типу пліснявого грибка, гриба або дріжджів, знищувати щонайменше один тип бактерій або сповільнювати розвиток щонайменше одного типу бактерій. Фахівець в даній галузі може вибирати фунгіцид, фунгістатичний, бактерицидний або бактеріостатичний засіб частинок, що використовуються за винаходом залежно умов використання і ефекту, які необхідно отримувати.

Під бактерією розуміють еубактерії і архебактерії. Еубактерії включають фірмікутів, грациликутів і тенерікутів. Грацилікути включають грамтрицательні бактерії, такі як

Enterobacteriaceae, такі як, наприклад, *Klebsellia* (такі як *Klebsellia pneumoniae*) і *Escherichia* (такі як *Escherichia coli*). Фірмікути включають грампозитивні бактерії, такі як *Micrococcaceae*, такі як, наприклад, стафілококи (такі як *Staphylococcus aureus*) і трубочки, які утворюють ендоспори, включаючи бацили (*Bacillaceae*), такі як, наприклад, *Bacillus circulans*. Всі посилання вказані в

5 Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Williams & Wilkens, 1st ed. Vol. 1-4, (1984).

Під пліснявими грибками, розуміють зокрема гриби і дріжджі.

Під грибами розуміють гриби або міцети, які зустрічаються в навколишньому середовищі. Термін міцети (*Myceteae*) включає *Amastigomycota*, такі як, наприклад, *Deuteromycotina*, які включають дейтероміцет. Дейтероміцети включають аспергіли (*Aspergillus niger*) і кандиду

10 (*Candida albicans*).

Під біоплівкою в даному винаході розуміють угруповання мікроорганізмів (наприклад, бактерій, грибів, водоростей або найпростіших), що складається з багатьох клітин, щільно прилеглих одна до одної і до поверхні матеріалу і відмічається секрецією адгезивного і захисної матриці.

15 В одному з варіантів здійснення частинки являють собою частинки оксиду (наприклад, монооксиду або діоксиду) позитивно зарядженого іону металу ( $M^{n+}$ , де  $n$  являє собою ціле число в діапазоні від 1 до 4), зокрема з подвійним позитивним зарядом ( $M^{2+}$ ), конкретніше оксид металу не є оксидом міді. Наприклад, частинки можуть являти собою частинки оксиду цинку, оксиду магнію, діоксиду титану, суміш таких частинок, або частинки, які містять декілька таких

20 оксидів. Зокрема, частинки можуть являти собою частинки, які містять наночастинки такого оксиду в матриці, такий як матриця аморфного діоксиду кремнію.

Один з конкретних варіантів здійснення стосується частинок, які містять оксид цинку або складається з оксиду цинку ( $ZnO$ ), або містить оксид магнію або складається з оксиду магнію ( $MgO$ ), або суміш оксиду магнію і оксиду цинку. Один конкретніший варіант здійснення

25 стосується частинок, які містять оксид цинку або складається з оксиду цинку ( $ZnO$ ).

Такі частинки оксиду цинку або магнію, або їх суміш також можуть містити діоксид титану. Діоксид титану може міститися у відношенні не більше 10 % за масою, переважно не більше 5 % за масою, зокрема не більше 2 % за масою в перерахунку на загальну масу частинок.

Частинки, зокрема частинки оксиду металу, за винаходом можна лігувати щонайменше з

30 одним хімічним елементом, так званою добавкою. Добавку переважно адаптують для збільшення і/або оптимізації властивостей зниження і/або придушення проліферації забруднювачів, переважно фунгіцидних, фунгістатичних, бактерицидних або бактеріостатичних властивостей частинок оксиду металу. Наприклад, частинки оксиду цинку можна лігувати щонайменше з позитивно зарядженим іоном ( $D^{m+}$ , де  $m$  являє собою ціле число в діапазоні від 1

35 до 4) зокрема з кальцієм, натрієм, магнієм, титаном і/або алюмінієм.

Добавка міститься у відношенні не більше 10 % за масою, переважно не більше 5 % за масою, зокрема не більше 2 % за масою в перерахунку на загальну масу частинок.

Частинки також можуть містити речовину, яка має протимікробні властивості, інша сполука, яка має конкретні властивості. Наприклад, частинки можуть також містити активний інгредієнт,

40 такий як ефірна олія.

В одному з варіантів здійснення мікрочастинки являють собою мезопористі частинки, які інкапсулюють при необхідності сполуку, яка має конкретні властивості, переважно протимікробні, таку як ефірна олія. В одному з варіантів здійснення мезопористі мікрочастинки являють собою частинки оксиду іона металу, такого як визначено вище, що інкапсулюють

45 сполуку, таку як ефірна олія.

Частинки, які містяться в використовуваному матеріалі за винаходом, являють собою мікрочастинки, тобто їх середній діаметр (в більшості випадків) знаходиться в діапазоні від 0,1 до 1000 мікрометрів. В одному конкретному варіанті здійснення середній діаметр частинок знаходиться в діапазоні від 0,1 до 5 мікрометрів, переважно від 0,4 до 5 мікрометрів, зокрема

50 від 0,5 до 3 або від 0,5 до 2 мікрометрів, зокрема середній діаметр становить приблизно 0,5 мікрометрів. Фахівцям в даній галузі відомі способи, адаптовані для визначення величини діаметра частинок або сукупностей частинок за винаходом. Наприклад, середній діаметр частинок в сукупності, стандартне відхилення і розподіл розмірів зокрема можна визначати статистичним аналізом, проводяться на зображеннях, які отримуються за допомогою

55 мікроскопії, наприклад, сканувальної електронної мікроскопії (MEB) або мікроскопії в прохідному світлі (MET).

Термін "приблизно" відносно числової величини в даній заявці означає центрований інтервал по числовому значенню і охоплює 10 % вище і нижче цієї величини.

У даному винаході сукупність окремих частинок означає сукупність частинок, де частинки не є агрегованими, тобто кожна частинка сукупності не є пов'язаною з іншими частинками сильними хімічними зв'язками, такими як ковалентні зв'язки.

Сукупність використовуваних частинок за винаходом при необхідності може містити, як правило, частинки, що не відповідають такій характеристиці, за умови, що критерій відсутності агрегації справедливий щонайменше для 50 % від кількості всіх частинок. Переважно щонайменше 60 %, щонайменше 70 %, щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % від кількості всіх частинок, які містяться є відособленими.

Переважно використовувані частинки за винаходом не утворені внаслідок агрегації багатьох частинок меншого розміру. Це можна чітко візуалізувати, наприклад, мікроскопічними дослідженнями, зокрема скануючою електронною мікроскопією (МЕВ) або мікроскопією в прохідному світлі (МЕТ). Це означає, що єдині можливі компоненти частинки за винаходом являють собою кристаліти з розміром значно меншим, ніж розмір частинок за винаходом. Частинка за винаходом переважно утворена щонайменше двома кристалітами. Кристаліт стосується галузі речовини з тією ж структурою що і монокристал, тобто в центрі кожної атомної площини, що визначає цю структуру, не існує значного розриву безперервності кристалічного порядку, за виключенням крапкових дефектів (пропуски, вставка або заміна атомів) або лінійних дефектів (зсуви).

Переважно використовувані частинки за винаходом є відособленими і не піддаються деформації. Таким чином, поверхня кожної частинки, яка контактує з іншими частинками, як правило, є дуже незначною. В одному з варіантів здійснення радіус кривизни меніска, що утворює поверхню зіткнення двох різних частинок в сукупності становить менше 5 %, переважно менше 2 % радіусу кожної з двох частинок, зокрема в матриці за винаходом.

Частинки за винаходом є сферичними, зокрема їх коефіцієнт сферичності є більшим або дорівнює 0,75. Переважно коефіцієнт сферичності є більшим або дорівнює 0,8, більшим або дорівнює 0,85, більшим або дорівнює 0,9, а також більшим або дорівнює 0,95.

Коефіцієнт сферичності частинки являє собою відношення самого маленького діаметра частинки до самого великого діаметра частинки. Для ідеальної сфери це відношення дорівнює 1. Коефіцієнт сферичності можна розраховувати, наприклад, шляхом вимірювання співвідношення сторін за допомогою будь-якого програмного забезпечення, адаптованого для зображень, наприклад, зображень, які отримуються мікроскопією, зокрема сканувальною електронною мікроскопією або мікроскопією в прохідному світлі частинки.

Сукупність використовуваних частинок за винаходом при необхідності може містити, як правило, частинки, які не задовольняють необхідні критерії сферичності, за умови, що середня сферичність сукупності частинок відповідає критеріям, встановленим в даному винаході. Переважно вважають, що щонайменше 50 %, щонайменше 60 %, щонайменше 70 %, щонайменше 80 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % частинок сукупності мають сферичність, таку як визначено вище.

Мікрометричні частинки, зокрема за розміром, такі як визначено вище, конкретніше характеризуються збільшеними питомими поверхнями. У конкретному варіанті здійснення частинки за винаходом мають питомі поверхні більшими або дорівнюють  $15 \text{ м}^2/\text{г}$ , переважно більшими або дорівнюють  $30 \text{ м}^2/\text{г}$ . Питомі поверхні частинок за винаходом можуть досягати до  $700 \text{ м}^2/\text{г}$  або  $600 \text{ м}^2/\text{г}$ . Добре відомо, що, питомі поверхні змінюються зокрема залежно діаметра частинок і їх пористості. Згідно з конкретним варіантом здійснення середній діаметр частинок за винаходом становить від 0,2 до 5 мікрометрів і переважно від 0,4 до 3 мікрометрів, і забезпечує питомі поверхні більші або, які дорівнюють  $15 \text{ м}^2/\text{г}$ , переважно більші або дорівнюють  $30 \text{ м}^2/\text{г}$ . Питомі поверхні можна вимірювати різними способами, зокрема способом Брюнера-Емета-Телера (BET) або способом Барета-Джойнера-Халенді (BJH). Величини питомих поверхонь, вказані вище, наведені для способу BET, якщо не вказане інше.

В одному конкретному варіанті здійснення частинки є такими, як описано в патентній заявці Франції, зареєстрованій 7 травня 2014 року під номером FR 1454141, або в патентній заявці РСТ № РСТ/FR2015/051223, зареєстрованій 7 травня 2015 року.

Використовувані відособлені частинки за винаходом можна отримувати будь-яким способом, відомим фахівцеві в даній галузі. Зокрема, їх можна отримувати способом, описаним в патентній заявці Франції, зареєстрованій під номером FR 1454141 або в патентній заявці РСТ № РСТ/FR2015/051223.

У цій заявці описаний спосіб отримання сукупності частинок, називається "піроліз аерозолів" (або спрей-піроліз), який застосовують при температурах сушіння і необов'язково піроліз. Зокрема, цей спосіб включає послідовні етапи, які йдуть далі:

(1) розпилення рідкого розчину, який містить попередник або неорганічні матеріали, з якого або з яких можна отримувати частинки в даній молярній концентрації в розчиннику з отриманням туману з краплинок розчину,

5 (2) сушіння туману при температурі (що називається температурою сушіння), здатній забезпечувати випаровування розчинника і утворення частинок,

(3) сушіння таких частинок при температурі (що називається температурою піrolізу), здатній забезпечувати розкладання попередника з утворенням неорганічного матеріалу,

(4) необов'язково ущільнення частинок,

(4') необов'язково швидкого охолодження частинок і

10 (5) відновлення частинок, які отримуються таким чином.

Конкретніше спосіб отримання сукупності частинок за винаходом в основному застосовують в реакторі. Отримувана таким чином сукупність частинок може, таким чином, відповідати великим кількостям, конкретніше кількості, яка отримується за добу, може становити більше 100 г, 500 г, 1 кг, 15 кг або 20 кг, де ця кількість змінюється залежно від завантаження бажаного розчину і/або того, що подається, в реактор. Отримувана таким чином сукупність частинок має перевагу, яка полягає в тому, що великі кількості повністю відповідають характеристикам частинок, таким як описувані вище.

Етап (1) розпилення проводять переважно при температурі від 10 до 40 °C і/або переважно протягом проміжку часу, який менший або дорівнює 10 секундам, який зокрема менший або 20 дорівнює 5 секундам. На етапі (1) рідкий розчин в основному знаходиться в формі водного або водно-спиртового розчину або в формі колоїдної солі. Конкретніше, рідкий розчин етапу (1) вводять в реактор розпиленням.

Етап (2) сушіння проводять переважно при температурі від 40 до 120 °C і/або переважно протягом проміжку часу, який менший або дорівнює 10 секундам, зокрема від 1 до 10 секунд.

25 Етап (3), який називається етапом піrolізу, переважно проводять при температурі від 120 до 400 °C і/або переважно протягом проміжку часу, який менший або дорівнює 30 секундам зокрема від 10 до 30 секунд.

Необов'язковий етап (4) ущільнення можна провести в широкому діапазоні температур зокрема від 200 до 1000 °C. Цей етап проводять переважно при температурі від 400 до 1000 °C, 30 зокрема коли частинки, які бажать отримувати, знаходяться щонайменше частково в кристалічній формі. Коли необхідно отримувати щільні, але не кристалічні частинки, зокрема аморфні частинки, температура ущільнення може бути нижчою, наприклад, вона може становити приблизно від 200 °C до 300 °C, зокрема для аморфного діоксиду кремнію. Переважно етап ущільнення проводять протягом проміжку часу, який менший або дорівнює 30 35 секундам, зокрема від 20 до 30 секунд.

Етап (5) відновлення проводять переважно при температурі менше 100 °C і/або переважно протягом проміжку часу, який менший або дорівнює 10 секундам, зокрема, який менший або дорівнює 5 секундам. Етап (5) відновлення частинок проводять переважно шляхом осадження частинок на фільтрі на виході реактора.

40 Температури кожного з етапів можуть знаходитися поза діапазонами температур, наведеними вище. Це пояснюється тим, що для тих же частинок температура, яку необхідно застосовувати, може залежати від швидкості з якою краплини, а потім частинки циркулюють в реакторі. Крім того краплини, а потім частинки швидко циркулюють в реакторі, чим менше часу вони проходять, тим більше необхідно збільшувати температуру, яка встановлюється для 45 отримання аналогічного результату.

Переважно етапи (2), (3) і (4) проводять в тому ж реакторі. Зокрема, сукупність етапів способу (за винятком етапів подальшої обробки) проводять в тому ж реакторі.

Сукупність етапів способу, зокрема етапів (2), (3) і (4), проводять послідовно один за одним. Профіль температури, який застосовується в реакторі, адаптують залежно від частинок, які 50 бажано отримувати, так щоб ці три етапи проходили один за іншим. Переважно температуру в реакторі регулюють за допомогою щонайменше одного, переважно 3, нагрівальних елементів, температуру яких можна задавати незалежно.

Спосіб отримання сукупності частинок за даним винаходом, переважно, також включає між етапом (3) або при необхідності етапом ущільнення частинок (4), коли їх отримують, і етап 55 відновлення частинки (5), етап (4') швидкого охолодження частинок. Етап швидкого охолодження (4') відповідає швидкому зниженню температури. Конкретніше, коли проводять етап ущільнення частинок (4), переважно проводять етап швидкого охолодження, і він переважно відповідає зниженню температури щонайменше при 300 °C/c, наприклад, з отриманням температури в діапазоні від 15 до 50 °C. Конкретніше, коли не проводять етап 60 ущільнення частинок (4), при необхідності проводять етап швидкого охолодження, і, якщо

його проводять, то він відповідає переважно зниженню температури щонайменше при 100 °C/с. Етап швидкого охолодження (4') переважно проводять за допомогою подачі газу, переважно холодного повітря на всю або частину окружності реактора. Газ називають холодним в даному винаході, якщо він знаходиться при температурі в діапазоні від 15 до 50 °C, переважно від 15 до 30 °C. В одному з варіантів здійснення газ, який надходить в реакторі, являє собою газ, відмінний від повітря. Зокрема, він може являти собою нейтральний газ (такий як азот або аргон), газ-відновник (такий як водень або монооксид вуглецю) або будь-яку суміш таких газів.

Спосіб отримання сукупності частинок проводять переважно при відсутності потоку газу, векторизуючого туман з початку (наприклад, низу) реактора. Ламінарний потік, що дозволяє привносити речовину в зону, в якій температура є підвищеною, переважно утворюється виключно за рахунок тяги в кінці (наприклад, вгорі) реактора, що приводить до зниження тиск, наприклад, в діапазоні від порядку декількох паскалів до декількох десятків паскалів.

Такий варіант здійснення дозволяє використовувати реактор без вхідного отвору для газу в його нижню частину, що обмежує, таким чином, порушення способу і втрати і, таким чином, оптимізує ефективність способу і розподіл отримуваних частинок за розміром.

В іншому варіанті здійснення реактор, в якому проводять спосіб, містить також вхідний отвір для газу на рівні, де утворюється туман. Газ, який надходить в реакторі на цьому рівні, переважно являє собою повітря, зокрема гаряче повітря, тобто при температурі від 80 до 200 °C.

Переважно спосіб за винаходом не включає інший етап нагрівання, який відрізняється від етапів, які проводять всередині реактора піролізу аерозолів.

Попередник або попередники, або неорганічні речовини, з якого або з яких бажано отримувати частинки (зокрема оксиду позитивно зарядженого іона металу, такого як ZnO або MgO), можуть бути будь-якого походження. Його(їх) вводять на етапі (1) способу в формі рідкого розчину, зокрема водного або водно-спиртового розчину, що містить іони металів (зокрема органічну або мінеральну сіль металу, який представляє інтерес) або молекули-попередники (такі як органосилани), а також в формі колоїдної солі (такої як колоїдна дисперсія наночастинок металу або оксиду металу, який представляє інтерес). Переважно попередник або попередники неорганічної речовини або неорганічних речовин вводять на етапі (1) способу в формі рідкого розчину, зокрема водного або водно-спиртового розчину, що містить іони металів (такі як органічна або мінеральна сіль металу, який представляє інтерес). Попередник або попередники неорганічної речовини або неорганічних речовин вибирають залежно частинок, які бажано отримувати.

Для матеріалів за винаходом доведена висока ефективність проти забруднення, при тому, що процентний вміст частинок, які вводяться в матрицю, є незначним. Ефективність проти забруднення, зокрема, можна вимірювати відповідно до норми ISO22196 (або JIS Z 2801), яка дозволяє оцінювати антибактеріальну активність на пластикових поверхнях й інших непористих поверхнях. Таким чином, в конкретному аспекті матеріали за винаходом тестували відповідно до цієї норми, і вони мають антибактеріальну активність в діапазоні від 0 до 7 КУО/см<sup>2</sup> або в діапазоні від 1 і 7 КУО/см<sup>2</sup>, зокрема в діапазоні від 2 і 7 КУО/см<sup>2</sup>, конкретніше в діапазоні від 4 і 5,3 КУО/см<sup>2</sup>. Фахівець в даній галузі адаптує критерії конкретної антимікробної дії залежно передбачуваного застосування.

Як відомо, процентні вмісти маленьких частинок необхідно адаптувати, щоб запобігати міграції частинки з матеріалу. Поєднання ефективності проти забруднення і відсутності вивільнення частинок матеріалів за винаходом може забезпечувати зменшення процентного вмісту консервантів, навіть вивільняти їх в композиціях, зокрема, поживних і/або фармацевтичних, дерматологічних або косметичних, які контактують з такими речовинами. Таким чином, було продемонстровано, що матеріали за винаходом дозволяють за певних умов зменшувати фактор 4 процентний вміст консервантів в композиції при контактуванні з пластикою матрицею з отриманням такого ж процента проліферації бактерій. Поєднання ефективності проти забруднення і відсутності вивільнення частинок матеріалів за винаходом також може дозволяти збільшувати термін придатності композиції. Властивості матеріалів за винаходом також можуть дозволяти знижувати дози опромінення, наприклад, гамма-опромінення, що використовується для знезараження і/або стерилізації виробів, виконаних з таких матеріалів. Фактично добре відомо, що стерилізація опроміненням має недоліки. Наприклад, вона може сприяти знебарвленню і/або надавати запах упаковці і/або косметичній композиції.

Матриця, яка використовується для отримання матеріалу за винаходом, переважно являє собою рідку матрицю, незалежно від її в'язкості, яка дозволяє після введення сукупності мікрочастинок в матриці і при необхідності після додаткового етапу, такого як етап сушіння,



отримання твердого матеріалу, який можна використовувати за винаходом. Характеристика "рідка" матриці при необхідності можна отримувати за допомогою дії, наприклад, нагріванням, матриці, яка не є рідкою. Введення мікрочастинок в матрицю переважно проводять, коли матриця знаходиться в рідкій або розплавленій формі, після введення мікрочастинок матриці надають твердий стан для отримання твердого матеріалу.

Переважно матриця являє собою неорганічну або органічну матрицю, наприклад, сімейства полімерів, зокрема полімерну матрицю типу пластику, каучуку, лаку, лакофарбового покриття, текстилю, силікону, клею, покриттів, еластомеру. Згідно з конкретним варіантом винаходу полімерна матриця складається з термопластичних полімерів, таких як, зокрема, співполімер акрилонітрил-бутадієн-стирол, ацетатцелюлози, полістирол, зокрема пінополістирол, поліаміди, полі(бутилентерефталат), полікарбонати, поліетилен високої густини, поліетилен низької густини, полі(етилентерефталат), полі(метилметакрилат), поліформальдегід, поліпропілен, полі(вінілацетат), полі(вінілхлорид), полі(молочна кислота) (PLA), полікапролактон, полігідроксіалканоат (PHA), полісахариди, співполімер стирол-акрилонітрил або суміш таких полімерів.

В одному конкретному варіанті здійснення полімерна матриця являє собою матрицю біополімеру, тобто полімер з біомаси, яка виробляється живими організмами, такими як, наприклад, рослини, водорості, тварини або гриби.

Матриця також може являти собою лакофарбове покриття, чорнило або матрицю-попередника текстильного матеріалу або будь-якого матеріалу, здатного утворювати плівки і/або покриття на поверхнях. Як текстильний матеріал можна назвати, зокрема, матеріали, придатні для одягу, килимів, штор, постільні речі і текстильні матеріали медичного призначення, такі як пов'язки.

Співвідношення мікрочастинок, розподілених в матеріалі, може змінюватися в широкому діапазоні залежно від природи частинок і матриці і передбачуваного використання матеріалу і/або виробу. Переважно матеріал або виріб за винаходом має незначний процентний вміст частинок відносно матриці, зокрема від 0,1 до 10 % або від 0,1 до 5 %, конкретніше від 0,5 до 3 %, або від 1 до 3 % частинок за масою в перерахунку на загальну масу (масу матриці і частинок). Найбільш переважно матеріал або виріб за винаходом містить приблизно від 0,2 до 2,5 % за масою частинок в перерахунку на загальну масу (масу матриці і частинок). Фахівець в даній галузі може регулювати співвідношення частинок в матеріалі з отриманням як ефекту проти забруднення, зокрема, бажаного протимікробного ефекту, так і процента вивільнення (міграція частинок з матеріалу) як можна нижчого. Добре відомо, що набагато легше підтримувати слабкий процент вивільнення при незначній кількості частинок в матеріалі. Матеріали за винаходом мають характеристику зберігати процент вивільнення на дуже низькому рівні (навіть такому, що дорівнює нулю), що відповідає дуже слабкій міграції (навіть її відсутності) частинок, коли співвідношення частинок є достатнім для отримання помітного протимікробного ефекту.

Використовуваний матеріал за винаходом також має властивості придушення і/або сповільнення проліферації забруднювачів. Ці властивості є найбільш ефективними, коли композиція і/або об'єкт, який може бути забруднений, вміщують поблизу вказаного матеріалу. Зокрема, композиція і/або об'єкт, який може бути забруднений, приводять в контакт з матеріалом для сповільнення і/або усунення проліферації забруднювачів.

Властивості, які надаються матеріалу внаслідок введення частинок за винаходом в матриці, не зменшуються або слабо зменшуються згодом, так як не існує якого-небудь перенесення частинок в композицію і/або об'єкт. Наприклад, антибактеріальну дію частинок оксиду цинку отримують внаслідок утворення активних форм кисню, які знищують бактерії, коли частинки контактують з киснем повітря. Не відбувається якого-небудь споживання частинок оксиду цинку, а тільки споживання кисню повітря або навколишнього середовища, в якому знаходиться матеріал.

У даному винаході той факт, що відсутня міграція мікрочастинок з матеріалу, зокрема не відбувається якого-небудь перенесення мікрочастинок в композицію, яка контактує з матеріалом, означає, що щонайменше 1 мг, переважно менше 0,5 мг, зокрема менше 0,01 мг основного елемента, що становить мікрочастинки, знаходиться в 1 кілограмі композиції. Основний елемент, що становить мікрочастинки, являє собою оксид металу, такий як визначають вище, зокрема оксид магнію і/або оксид цинку.

Зокрема такий процентний вміст можна вимірювати способом, який приведений нижче і рекомендований Європейською фармакопеею (наприклад: розділи 3. Е3 для поліолефінів, 3. Е5 для поліетиленів або 3. Е6 для поліпропіленів): зразки матеріалів попередньо нарізають на шматочки зі стороною не більше 1 см. У конічну колбу з боросилікатного скла з круглою шийкою

вміщують 100 г матеріали, які досліджуються за винаходом. Додають 20 мл 0,1М соляної кислоти. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 1 години при постійному перемішуванні. Розчин охолоджують при температурі навколишнього середовища (наприклад, від 18 до 25 °C) і залишають відстоюватися. Екстраговані речовини вимірюють за допомогою атомно-абсорбційної спектрометрії. Випробування дозволяють вимірювати процентний вміст екстрагованих речовин < 1 м. ч. в цих умовах випробувань для поліпропілену, такого як матриця (де екстрагована речовина являє собою цинк, коли мікрочастинки є на основі ZnO).

Таким чином, коли протимікробний засіб за винаходом являє собою оксид металу в формі мікрочастинок, терміни "протимікробний засіб не мігрує з поверхні вказаного матеріалу" можуть стосуватися процента міграції, який менший або дорівнює 50 м. ч., 25 м. ч., зокрема, який менший або дорівнює 10 м. ч. або більш конкретно менше 5 м. ч. іона металу (нижня межа, як правило, знаходиться в діапазоні від 0 до 1 м. ч. іона металу). Умови цих тестів являють собою, звичайно, жорсткіші умови, ніж умови використання, які зустрічаються для матеріалів в звичайних умовах використання.

Добре відомо, що іноді в конкретних ситуаціях можна спостерігати процент міграції, що виходить за межі цього діапазону, зокрема, коли матеріал вміщують в умови, які сприяють його руйнуванню, наприклад, дуже кислі умови. Проте, такі умови, як правило, є несумісними з харчовими, косметичними, дерматологічними або фармацевтичними композиціями.

Відповідно до цього, матеріали, які використовуються за винаходом зберігають свої властивості придушення і/або сповільнення проліферації забруднювачів протягом тривалішого часу в порівнянні з матеріалами, які містять протимікробні засоби, які можуть мігрувати з матеріалу. Переважно матеріал зберігає свої властивості протягом тривалішого періоду часу в порівнянні з періодом часу зберігання композиції, яка контактує з матеріалом. Зокрема, матеріал зберігає свої властивості протягом всього свого терміну експлуатації.

Переважно композиція, яка контактує з матеріалом за винаходом, являє собою харчову, дієтичну, косметичну, дерматологічну або фармацевтичну композицію. Переважно вона являє собою рідину, таку як офтальмологічний розчин, крем, такий як косметичний або дерматологічний крем, гель або харчовий продукт. Таким чином, згідно з конкретним варіантом винаходу за винаходом композиція являє собою композицію, фізіологічно прийнятну для ссавця, зокрема людини, тобто вона не викликає аномальних функцій або реакцій організму, вказаного вище ссавця, не було виявлено ніяких ознак небезпеки фізіологічно прийнятної для ссавця композиції.

Даний час, протягом якого композиція контактує з матеріалом, може змінюватися значною мірою. Таким чином, коли матеріал використовують для отримання пристрою розподілу, наприклад, косметичного крему, композиція може залишатися в контакті з матеріалом протягом декількох тижнів, декількох місяців, навіть декількох років. Коли матеріал використовують для отримання або покриття трубок, що несе харчові композиції, композиція може залишатися в контакті з матеріалом протягом набагато коротшого часу близько хвилини або секунди, навіть менше секунди.

Використання матеріалу за винаходом дозволяє підтримувати композицію, яка міститься у виробі, виконаному з матеріалу за даним винаходом, тобто без якого-небудь забруднення мікроорганізмами, виникаючого внаслідок впливу, переважно повторюваного впливу, повітряного середовища і/або засобу нанесення, і/або органу, для якого композиція призначена.

Під "повторюваними впливами" розуміють той факт, що виріб використовують щонайменше два рази для доставки щонайменше частини композиції, і що отже частина композиції, яка залишається контактувати з виробом після першого використання.

Крім того, отвір, який дозволяє доставляти композицію, наприклад, вивідна кінцева частина насоса або тюріка, залишається чистою, незважаючи на контактування з повітряним середовищем, засобом нанесення і/або органом. Таким чином, відсутнє забруднення частини композиції, яку доставляють при подальшому використанні через цей отвір, на відміну від раніше представлених систем, таких як системи з мембранами або клапанами, отвори яких можуть бути забрудненими.

У випадку харчових продуктів використання контейнера за винаходом дозволяє, зокрема, обмежувати проліферацію мікроорганізмів, зокрема на поверхні харчового продукту, і, таким чином, відстрочувати, навіть збільшувати, термін придатності, у визначенні якого, як правило, враховують ризик проліферації бактерій на рівні харчового продукту.

Іншою метою винаходу є використання матеріалу, який містить матрицю і мікрочастинки, такі як визначено вище, для виготовлення виробу, який можна приводити в контакт щонайменше з одним джерелом забруднення мікроорганізмами.

Під "джерелом забруднення мікроорганізмами" в даному винаході розуміють будь-який елемент, здатний містити мікроорганізми і здатний їх передавати матеріалу, композиції і/або виробу, такому як визначено в даному винаході.

В одному з варіантів здійснення джерело забруднення мікроорганізмами вибране з повітряного середовища, засіб нанесення, такого як пензлик або шпатель, і органу тіла людини або тварини.

Іншою метою винаходу є спосіб отримання виробу, який можна приводити в контакт щонайменше з джерелом забруднення мікроорганізмами, що включає етап формування твердого матеріалу, який містить матрицю і мікрочастинки, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, такого як описано вище.

Спосіб отримання може включати попередній етап диспергування мікрочастинок в матриці. Таке диспергування можна провести за допомогою простого змішування, при необхідності при механічному або магнітному перемішуванні, або при обробці ультразвуком.

Таким чином, спосіб отримання включає етап формування виробу будь-яким способом, відомим фахівцеві в даній галузі і придатним для формування матриці і/або матеріалу. Таким чином, наприклад, у випадку полімерної матриці етап формування можна провести шляхом відливання, вприскування, відливання під тиском з роздуванням і орієнтуванням, або екструзії з подальшим роздуванням.

Іншою метою винаходу є виріб, який формується або складається з твердого матеріалу, що містить матрицю і мікрочастинки, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, такого як визначено вище, де виріб, зокрема, можна приводити в контакт щонайменше з одним джерелом забруднення мікроорганізмами.

В одному з варіантів здійснення, виріб являє собою будь-яку частину упаковки, контейнера або пристрою розподілу харчової, дієтичної, косметичної, дерматологічної або фармацевтичної композиції. Виріб за винаходом може бути одноразовим або багаторазовим.

Виріб за винаходом також можна вибирати, зокрема, з пробок, затворів, місць з'єднань, закупорювальних ковпачків, кришок, затичок і затворів, призначених закривати пляшки, флакони, банки, консервні банки, каністри, бочки, баки й різні ємності, які використовуються для упаковки і/або зберігання харчових, дієтичних, косметичних, дерматологічних або фармацевтичних продуктів.

Альтернативно виріб може являти собою повністю або частину пляшок, флаконів, банок, консервних банок, каністр, бочок, баків й різних ємностей, які використовуються для упаковки і/або зберігання харчових, дієтичних, косметичних, дерматологічних або фармацевтичних продуктів.

В одному з переважних варіантів здійснення виріб являє собою контейнер і/або пристрій розподілу композиції, зокрема офтальмологічного розчину, такого як очні краплини або продукт для лінз. Переважно він являє собою одноразовий або багаторазовий флакон, при необхідності з фармацевтичною метою. Наприклад, фахівцеві в даній галузі добре відомі 3-компонентні пристрої розподілу офтальмологічного продукту. Один, два або три з трьох компонентів пристрою можна виконувати з використанням матеріалу за винаходом.

Серед виробів, придатних для збереження і/або розподілу фармацевтичних продуктів, можна привести, зокрема, ложки (такі як ложки для сиропу), шприци (такі як шприци для введення, наприклад, сиропу), блістерні упаковки (такі як блістерні упаковки таблеток або желатинових капсул), мішки (такі як мішки для перфузії), тубики, канюлі, насоси і флакони.

Серед виробів, придатних для зберігання і/або розподілу харчових продуктів, можна привести лотки, затвори і плівки упаковки.

Серед виробів, придатних для контактування з джерела забруднення, також можна згадати систему труб, трубопроводи і робочі поверхні.

Форма упаковок, контейнерів або пристроїв розподілу харчової, дієтичної, косметичної, дерматологічної або фармацевтичної композиції добре відома в даній галузі техніки. Наприклад, пристрої розподілу розчину, як правило, містять литий корпус по суті циліндричної форми (включаючи корпуси овальної форми), що має дно і носик, або канюлю, і пробку, яка закривається, зокрема, кришку на гвинтову пробку, на верхній частині.

Матеріал або виріб за винаходом можна використовувати в самих різноманітних способах використання і галузях. Наприклад, такий матеріал або виріб можна використовувати для отримання і/або нанесення покриття труб, які несуть компоненти, які можуть піддаватися забрудненню, зокрема в межах промислового майданчика. Таким чином, наприклад, матеріал або виріб можна використовувати для отримання труб, які подають корм або харчові продукти на продовольчих підприємствах. Використання матеріалу або виробу за винаходом дозволяє, зокрема, в цьому випадку обмежувати утворення біоплівок і появу і/або проліферацію бактерій.

Це дозволяє усувати необхідність або знижувати частоту промивань труб, що часто включає конвертні способи і вимагає іммобілізації труб протягом значного проміжку часу, що може негативно позначатися на продуктивності заводу. Крім того, використання виробів або матеріалів за винаходом дозволяє отримувати бажаний ефект на будь-якій поверхні, навіть на

рівні прихованих ділянок або, наприклад, важкодоступних для промивання кутах. Аналогічно, вироби і/або матеріали за винаходом можна використовувати для виготовлення обладнання для будь-якого навколишнього середовища, що піддається забрудненню, наприклад, обладнання операційної, обладнання стерильної кімнати, хірургічний інструмент або робочий стіл (робоча поверхня) в лабораторії.

Приклади нижче наведені як ілюстрація, а не обмеження даного винаходу.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Оцінка антибактеріального ефекту матеріалів за винаходом

Досліджували проліферацію різних типів бактерій (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*) на поверхні блістерних упаковок з матеріалу за винаходом і порівнювали з проліферацією, яка отримується для еквівалентних блістерних упаковок, що не містять частинок. Випробування проводили згідно з нормою JIS Z 2801:2010. Випробування проводили в трьох повтореннях, де результати, які приводяться нижче відповідають середньому значенню для трьох зразків.

Штами *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, як правило, пов'язані з розвитком бактерій харчових продуктів.

Штами *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*, як правило, пов'язані з розвитком бактерій на рівні носа, таким чином, швидше усього, в кінцевому результаті виявляються на будь-якому виробі, який контактує з обличчям.

Зразок за винаходом являє собою блістерну упаковку на основі поліетилену низької густини (Purell PE 1840H, такого як доступний від компанії Lyondellbasell), яка містить сферичні частинки оксиду цинку з середнім діаметром 0,50 мкм, з питомою поверхнею приблизно 15 м<sup>2</sup>/г, синтезовану способом, описаним в патентній заявці, зареєстрованій під номером LR 1454141. Кількість сферичних частинок оксиду цинку становить 2 % за масою в перерахунку на загальну масу.

Контрольний зразок являє собою блістерну упаковку на основі поліетилену низької густини (Purell PE 1840H, такого як доступний від компанії Lyondellbasell).

Еталонні штами є наступними: *Escherichia coli* CIP 53126 і *Staphylococcus aureus* CIP 53156.

Блістерні упаковки обробляли спиртом. Групу блістерних упаковок промивали дистильованою стерильною водою, потім сушили у витяжній шафі з ламінарним потоком перед випробуванням. Плівка для покриття являє собою стерильну плівку мішків Stomacher (40 мм×40 мм) (AES).

Отримували суспензії з розчином Nutrient Broth, розбавленим 1/500. Розчин відновлення являє собою розчин SCDLP, який рекомендується нормами. Подальші розбавлення проводять в PBS (фосфатно-сольовому буфері). Середовище являє собою триптиказо-соєвий агар (Biomérieux).

Нанесення проводили на блістерні упаковки в кількості  $1,83 \times 10^5$  КУО (колоноутворювані одиниці). Розмноження вимірювали через 24 години після нанесення або через 1 годину після нанесення (для *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*).

Результати представлені в таблиці 1 нижче, де величину забруднення приводили до 1 для контрольної блістерної упаковки (без частинок).

Таблиця 1

Штам	Проліферація для блістерної упаковки за винаходом	Проліферація для контрольної блістерної упаковки
<i>Escherichia coli</i>	0,000628765	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,009632989	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,459916667	1
<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

Проліферація на блістерних упаковках, виконаних з матеріалу за винаходом, є значно нижчою, ніж для блістерних упаковок, які не містять частинок, не залежно від типу бактерій, який розглядається.

За проліферацією бактерії спостерігали протягом всього випробування тривалістю 24 години для *Escherichia coli*. На фігурі 1 продемонстрована кінетика зниження проліферації для блістерних упаковок з матеріалу за винаходом і для контрольної блістерної упаковки.

Можна отримувати інші блістерні упаковки на основі поліетилену низької густини (Pure 11 PE 1840H такого як доступний від компанії Lyondelbasell), які містять сферичні частинки, такі як указано вище, з кількостями частинок в діапазоні від 0,2 до 2,5 % за масою в перерахунку на загальну масу.

Приклад 2: Дослідження впливу матеріалу за винаходом на кількість консервантів

Поживний розчин (Nutrient Broth) наносять на блістерну упаковку матеріалу за винаходом і на контрольну блістерну упаковку, таку як визначено в прикладі 1. В розчині Nutrient Broth змінювали дозу консерванту (метилпарабен) і порівнювали процент проліферації *Escherichia coli* в різних умовах через 6 і 24 годин випробування. Кількість консерванту виражають в процентах за масою розчину.

На фігурі 2 продемонстрована динаміка проліферації бактерій залежно від процентного вмісту консерванту для контрольної блістерної упаковки (a) і для блістерної упаковки з матеріалу за винаходом (b).

На фігурі 3 продемонстроване порівняння антибактеріальної активності контрольної блістерної упаковки і блістерної упаковки з матеріалу за винаходом залежно від кількості консерванту.

Видно, що також слабку антибактеріальну активність можна отримувати для блістерної упаковки з матеріалу за винаходом, коли розчин містить тільки 0,1 % консерванту, також як для контрольної блістерної упаковки, коли розчин містить 0,4 % консерванту.

Таким чином, використання матеріалу за винаходом може забезпечувати можливість зменшення кількості консерванту фактора 4 в композиції, яку приводять в контакт з вказаним матеріалом, в порівнянні з композицією, яку приводять в контакт з матеріалом, що не містить частинок.

Приклад 3: Дослідження зворотного забруднення

Цей приклад стосується оцінки обробки флакона pour contenance продукту типу очних крапель після моделювання використання протягом 14 днів і регулярного нанесення потенційних забруднювачів, які зустрічаються у людини (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Bacillus subtilis*).

Матеріали і способи

Використовують наступні штами: *Staphylococcus aureus* CIP 4.83, *Pseudomonas aeruginosa* CIP 82118 і *Bacillus subtilis* (форма, яка утворює спори) CIP 52.62. Зберігання і підтримка штамів проводять відповідно до норми EN 12353 (вересень 2006 року). Вихідні суспендування бактерій проводять згідно з Європейською фармакопеею (7-видання, 2012 рік, розділ 2.6.12). Робочі суспензії отримують з вихідних суспензій, проводячи шість послідовних десятикратних розведень в стерильній рідині для суспендування, що містить 9 г/л триптон-солі (відповідної теоретичному доведенню від  $1 \times 10^2$  до  $3 \times 10^2$  КУО/мл). Суспензії підраховували шляхом посіву на чашки.

Еталонний флакон містить флакон, наконечник і пробку з поліетилену (Purell 1840H). Тестований флакон для випробування містить флакон, наконечник і пробку з матеріалу за винаходом (поліетилен Purell 1840H, який містить сферичні частинки ZnO зі середнім діаметром 500 нм і з питомою поверхнею приблизно 15 м²/г). Флакон, наконечник і пробка містять 2 % за масою сферичних частинок ZnO в перерахунку на загальну масу.

У два флакони вносили 9 мл бульйону Nutrient Broth (3 г м'ясного екстракту, 10 г соєвого пептону, 5 г NaCl, кількість, необхідну для 1 л) в співвідношенні 1/500. pH становив в діапазон від 6,8 до 7,2. Протокол застосовували до 10 тестованих флаконів і 10 контрольних флаконів.

Протягом 2 тижнів проводять 8 моделювань використання за 4 моделювання в тиждень на двох типах флаконів. Спосіб виконання модуляції використання відтворюють як два використання на добу.

Спосіб виконання модуляції використання є таким, як вказано нижче:

- отримання робочих суспензій трьох мікроорганізмів, таких як описано вище,
- отримання свіжоприготованої суміші об'ємом 10 мл, що містить три суспензії в однакових частинах,

- просочення цією суспензією за власним розсудом стерильної щітки,
- відкручування пробки, видалення краплини продукту в звичайному порядку використання,
- моделювання використання шляхом застосування щітки для просочення на область розподілу продукту, і

- повторне відкручування пробки і вміщення флаконів при температурі навколишнього середовища до наступного моделювання.

На 7-14 добу оцінюють концентрацію мікроорганізмів, що містяться в бульйоні. На 14 добу стерильний стан бульйону також підтверджують для тестованого флакона.

Для підрахунку кількості проводили випробування відповідно до рекомендацій з розділу 2.6.12 Європейської фармакопеї. Після гомогенізації вмісту флакона за допомогою мішалки вихрового типу вводили 2×100 мкл в агарове середовище Trycase-soja (Biomerieux) для загальної аеробної флори і Sabouraud (AES) для загальної грибової флори. Чашки інкубували при 32,5±2,5 °C протягом 3-5 діб для середовища Trycase-soja і 22,5±2,5 °C протягом 5-7 діб для середовища Sabouraud.

Для оцінки стерильності проводили випробування відповідно до рекомендацій з розділу 2.6.1 Європейської фармакопеї. Його проводили тільки для флаконів з матеріалу за винаходом і в двох режимах відбору проб.

Для флаконів № 1-№ 5 бульйон збирали після посіву через наконечник, щоб моделювати найбільш несприятливі умови.

Для флаконів № 6-№ 10 бульйон збирали безпосередньо всередині флакона після відкручування і знімання наконечника.

Весь бульйон (приблизно 8,5 мл), який міститься в різних флаконах, відбирали, а потім вводили в 100 мл бульйону Trycase-soja (Biomerieux). Інкубували при 22,5±2,5 °C протягом 14 діб. Спостереження помутніння підтверджувало позитивний результат випробування. Тільки у цьому випадку його ізолювали для забезпечення можливості ідентифікації забруднення.

Використовували два типи контрольних зразків.

Негативний контрольний зразок

Флакон з поліетилену, який містить 9 мл бульйону, вміщували в ті ж умови навколишнього середовища, що і флакони, які тестували, для підтвердження стерильного стану через 14 діб моделювання.

Позитивний контрольний зразок

Флакон з поліетилену, який містить 9 мл бульйону, інокулювали трьома видами бактерій (кінцева концентрація приблизно 3 КУО/мл) і вміщували в ті ж умови навколишнього середовища, що і флакони, які тестували, для підтвердження збереження життєздатності мікроорганізмів протягом 14 діб моделювання.

Результати

Результати, наведені в таблицях нижче, виражають в кількості КУО для 100 мікролітрів бульйону.

Підрахунок

У таблиці 2 нижче наведені результати підрахунку на 7 і 14 доби в агарозному середовищі Trycase-soja. Флакони за винаходом являють собою флакони "PE+ZnO", інші флакони ("флакони PE") являють собою еталонні флакони з поліетилену.

Таблиця 2

Зразок	7 діб		14 діб	
	Флакони РЕ	Флакони РЕ+ZnO	Флакони РЕ	Флакони РЕ+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
Негативний контрольний зразок	<1	<1	<1 КУО	<1
Позитивний контрольний зразок	>300*	>300*	>300*	>300*

\* детекція *Pseudomonas aeruginosa* і *Bacillus subtilis*

\*\* детекція в основному *Pseudomonas aeruginosa*

- 5 У таблиці 3 нижче наведені результати підрахунку на 7 і 14 доби в середовищі Sabouraud. Флакони за винаходом являють собою флакони "РЕ+ZnO", інші флакони ("флакони РЕ") являють собою еталонні флакони з поліетилену.

Таблиця 3

Зразок	Т7 діб		Т14 діб	
	Флакони РЕ	Флакони РЕ+ZnO	Флакони РЕ	Флакони РЕ+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
Негативний контрольний зразок	<1	<1	<1	<1
Позитивний контрольний зразок	>300	>300	>300	>300

- 10 Популяція, яка спостерігається на агарозі Sabouraud, переважно є бактеріального походження (головним чином *Pseudomonas aeruginosa*), за винятком флакона № 6 з поліетилену, де детектували наявність пліснявих грибів, а також основну бактеріальну флору.

- 15 Через 7 діб моделювання ні в одному флаконі з 10, які тестували, не виявляли наявності забруднення для серії РЕ+ZnO (флакони за винаходом). У той же час, 9 флаконів з серії РЕ (еталонні флакони) з 10, які тестували, були забрудненими, де рівень забруднення був гетерогенним 1 КУО детектований >300 КУО.

- 20 Через 14 діб моделювання в одному єдиному флаконі з 10, які тестували, для серії РЕ+ZnO (флакони за винаходом) виявляли наявність *Pseudomonas aeruginosa*. У той час, всі флакони серії РЕ (еталонні флакони) були забрудненими зі значним рівнем забруднення, так як перевищує 300 КУО для 100 мкл бульйону.

Оцінка стерильності

У таблиці 4 нижче узагальнені результати контролю стерильності для флаконів за винаходом, в яких зразок відбирали безпосередньо у внутрішній частині флакона.

Таблиця 4

Зразок	Зростання	Ідентифікація
№ 6	негативний	-
№ 7	негативний	-
№ 8	негативний	-
№ 9	негативний	-
№ 10	негативний	-
Негативний контрольний зразок	негативний	-
Позитивний контрольний зразок	позитивний	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>

Результати демонструють збереження стерильного стану бульйону для 5 флаконів, де зразок відбирали безпосередньо у внутрішній частині флакона.

#### 5 Висновок

Використання матеріалу за винаходом для флакона і наконечника дозволяє обмежувати ризик забруднення бульйону в тестованих умовах, а саме штучне забруднення на рівні наконечника, зв'язаного з грам+ бактерією (*S. aureus*), грам- бактерією (*P. aeruginosa*) і грам- бактерій в спороутворюваній формі (*Bacillus subtilis*).

10 У тих же умовах використання флаконів з поліетилену характеризується зворотним забрудненням зі значним зростанням щонайменше 1 з 3 присутніх забруднювачів.

Контролі стерильності, які проводяться для флаконів за винаходом, підтверджують відсутність зворотного забруднення продукту, який міститься в упаковці.

Приклад 4: Дослідження антимікробної дії

15 Групу матеріалів, проілюстрованих вище (неорганічні і органічні, такі як пластики, каучук, лак, лакофарбові покриття, текстиль, силікон, клей, покриття, еластомер), тестували відповідно до норми ISO22196, і результати, що отримуються відповідають антибактеріальній активності для *Escherichia coli* зразків в діапазоні від 1 до 7 КУО/см<sup>2</sup>. Процентний вміст частинок за масою в перерахунку на загальну масу (масу матриці і частинок) становить від 0,2 до 2 %, і питомі

20 поверхні частинки становлять від 15 до 30 м<sup>2</sup>/г для середнього діаметра частинок 0,50 мкм. Для описуваного в нормі тесту необхідним є використання 3 оброблюваних зразків (40 мм×40 мм) і 6 необроблюваних зразків, для кожного аналізованого мікроорганізму.

А. Інокулят відомої концентрації мікроорганізму, який необхідно тестувати і рівномірно наноситься на поверхні зразків.

25 В. Визначення концентрації життєздатних мікроорганізмів, яке приводиться безпосередньо після інокуляції, а потім після інкубації протягом 24 годин способом культивування в агарозному середовищі.

С. Порівняння таких підрахунків дозволяє визначати величину антимікробної дії аналізованої поверхні.

30 Штативи обробляли спиртом. Всі штативи обполіскували стерильною дистильованою водою, потім сушили у витяжній шафі з ламінарним потоком перед випробуванням.

Стерильна плівка мішків Stomacher (40 мм×40 мм).

Умови випробування:

35 - Температура контактування: 36±1 °C

- Відносна вологість: 80 %

- Час контактування: 24 години

Результати

Для частинок MgO:

40 MgO з матрицею на основі поліетилену низької густини RIBLENE (випробування згідно з ISO22196 *E. coli*)

T0 контрольний зразок: 1,38×10<sup>5</sup> КУО

T0 зразок: 1,44×10<sup>5</sup> КУО

T24 години контрольний зразок: 2,83×10<sup>7</sup> КУО

T24 години зразок: 60 КУО

45 Для частинок ZnO і MgO (кількість: 0,5 % і 0,2 % за масою в перерахунку на загальну масу відповідно):

ZnO/MgO (масове відношення 2,5) з матрицею на основі поліетилену низької густини Purell PE 1840H (випробування згідно з ISO22196 *E. coli*)

T0 контрольний зразок: 1,67×10<sup>5</sup> КУО



T0 зразок:  $1,72 \times 10^5$  КУО

T24 години контрольний зразок:  $2,56 \times 10^7$  КУО

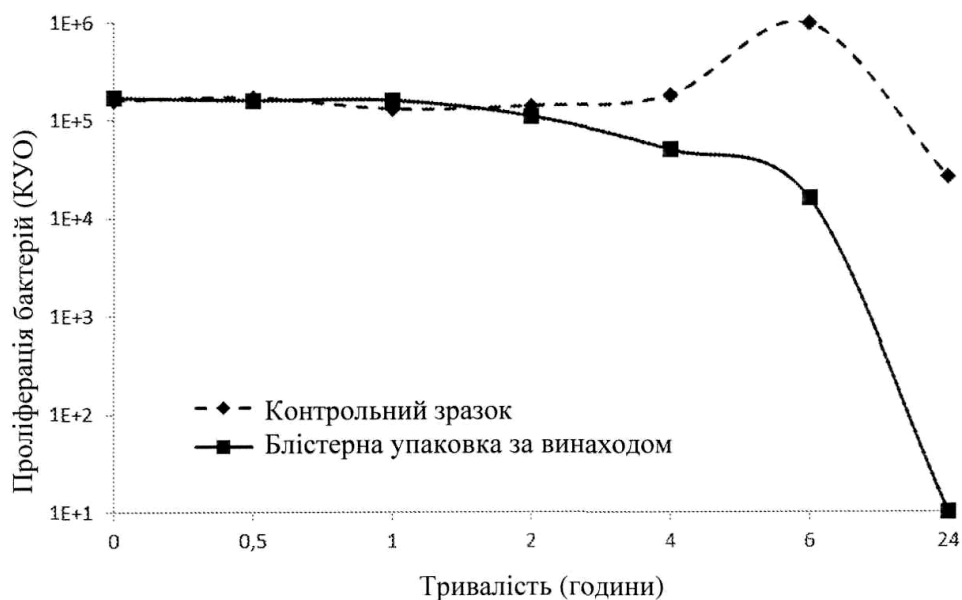
T24 години зразок: 196 КУО

5

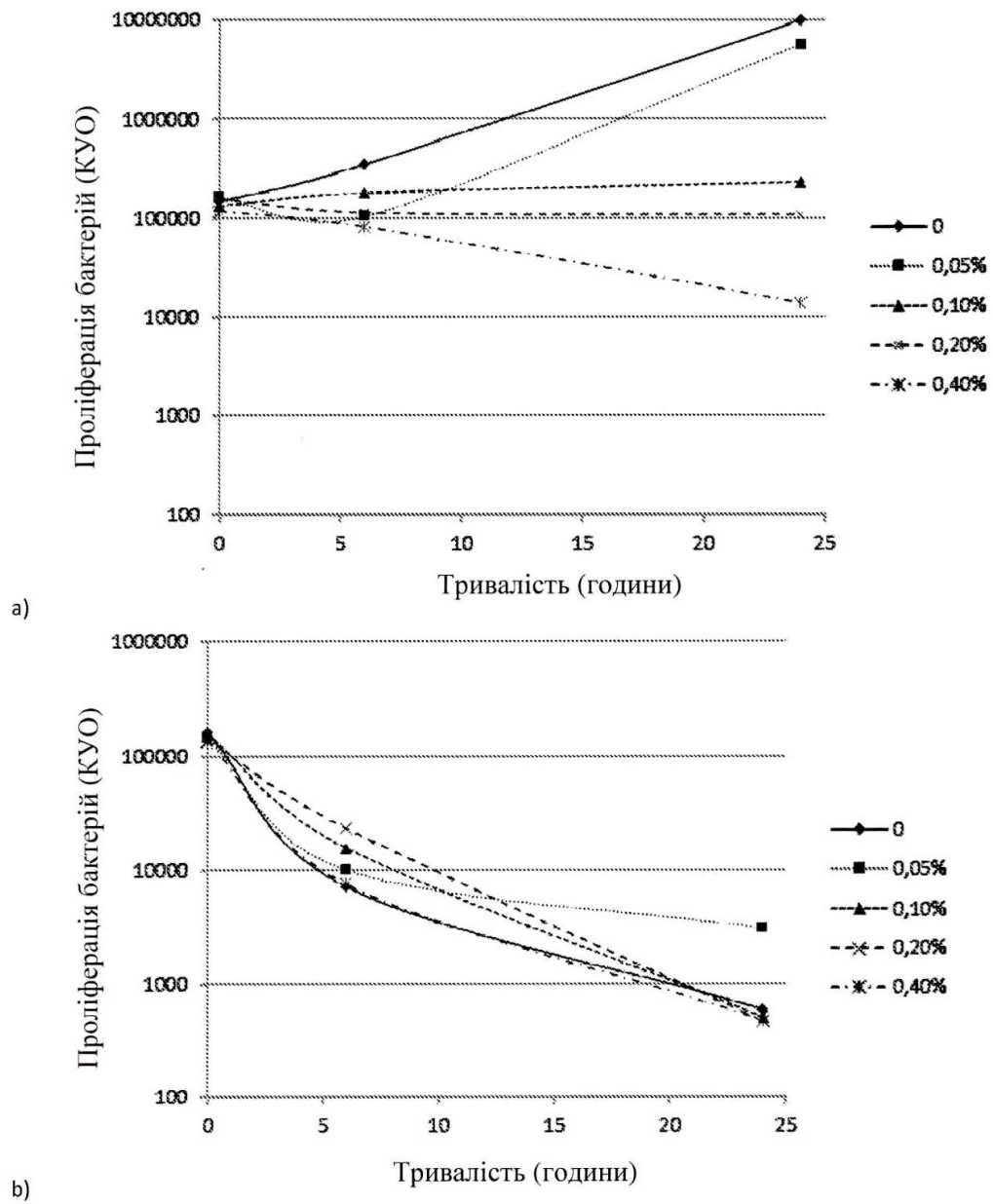
# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Твердий матеріал, який містить матрицю і сукупність мікрочастинок, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, для запобігання, обмеження і/або усунення забруднення вказаного матеріалу, де протимікробний засіб не мігрує з поверхні вказаного матеріалу, де мікрочастинки містять оксид цинку або складаються з оксиду цинку (ZnO), або містять оксид магнію або складаються з оксиду магнію (MgO), або суміші оксиду магнію і оксиду цинку, де мікрочастинки мають коефіцієнт сферичності, який перевищує або дорівнює 0,75.
2. Твердий матеріал, який містить матрицю і сукупність мікрочастинок, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, для запобігання, обмеження і/або усунення забруднення композиції, яка контактує зі вказаним матеріалом, де протимікробний засіб не мігрує з поверхні вказаного матеріалу, де мікрочастинки містять оксид цинку або складаються з оксиду цинку (ZnO), або містять оксид магнію або складаються з оксиду магнію (MgO), або суміші оксиду магнію і оксиду цинку, де мікрочастинки мають коефіцієнт сферичності, який перевищує або дорівнює 0,75.
3. Твердий матеріал, який містить матрицю і сукупність мікрочастинок, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, для запобігання, усунення і/або вповільнення утворення біоплівки на поверхні вказаного матеріалу, де протимікробний засіб не мігрує з поверхні вказаного матеріалу, де мікрочастинки містять оксид цинку або складаються з оксиду цинку (ZnO), або містять оксид магнію або складаються з оксиду магнію (MgO), або суміші оксиду магнію і оксиду цинку, де мікрочастинки мають коефіцієнт сферичності, який перевищує або дорівнює 0,75.
4. Твердий матеріал за будь-яким із попередніх пунктів, де кількість мікрочастинок становить від 0,1 до 10 % або від 0,1 до 5 %, конкретніше від 0,5 до 3 % або від 1 до 3 % за масою в перерахунку на масу матриці і частинок.
5. Твердий матеріал за будь-яким із попередніх пунктів, де середній діаметр мікрочастинок знаходиться в діапазоні від 0,1 до 5 мікрометрів, переважно від 0,4 до 5 мікрометрів.
6. Твердий матеріал за будь-яким з попередніх пунктів, де мікрочастинки мають питомі поверхні, які більші або дорівнюють  $15 \text{ м}^2/\text{г}$ , як виміряно методом BET.
7. Твердий матеріал за п. 6, де мікрочастинки вибирають з мікрочастинок ZnO, мікрочастинок ZnO, легованих натрієм або алюмінієм, і мезоструктурованих мікрочастинок, які містять ZnO.
8. Твердий матеріал за будь-яким з пп. 1-7, де матриця являє собою полімерну матрицю.
9. Твердий матеріал за п. 8, де полімерна матриця являє собою термопластичну полімерну матрицю, вибрану з співполімеру акрилонітрил-бутадієн-стирол, ацетатцелюлози, полістиролу, зокрема пінополістиролу, поліамідів, полі(бутилентерефталату), полікарбонатів, поліетилену, полі(етилентерефталату), полі(метилметакрилату), поліформальдегіду, поліпропілену, полі(вінілацетату), полі(вінілхлориду), полі(молочної кислоти) (PLA), полікапролактону, полігідроксіалканоату (PHA), полісахаридів і співполімеру стирол-акрилонітрил.
10. Твердий матеріал за п. 2, де композиція є фізіологічно прийнятною для ссавця і переважно вибрана з харчової композиції, дієтичної композиції, косметичної композиції, дерматологічної композиції і фармацевтичної композиції.
11. Виріб, який складається з твердого матеріалу, що містить матрицю і сукупність мікрочастинок, які містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, де вказаний матеріал є таким, як визначено за будь-яким з пп. 1-10.
12. Виріб за п. 11, де виріб являє собою всю або частину упаковки, контейнера або пристрою розподілу харчових, дієтичних, косметичних, дерматологічних або фармацевтичних складів.
13. Виріб за п. 11 або 12, де виріб вибраний з пробок, затворів, ділянок з'єднання, закупорювальних ковпачків, кришок, отворів і кранів, призначених закривати пляшки, флакони, банки, консервні банки, каністри, бочки, баки або різні ємності, які використовуються для упакування і/або зберігання харчових, дієтичних, косметичних, дерматологічних або фармацевтичних продуктів.
14. Виріб за п. 11 або 12, де виріб являє собою всю або частину пляшок, флаконів, банок, консервних банок, каністр, бочок, баків або різних ємностей, які використовуються для упакування і/або зберігання харчових, дієтичних, косметичних, дерматологічних або фармацевтичних продуктів.

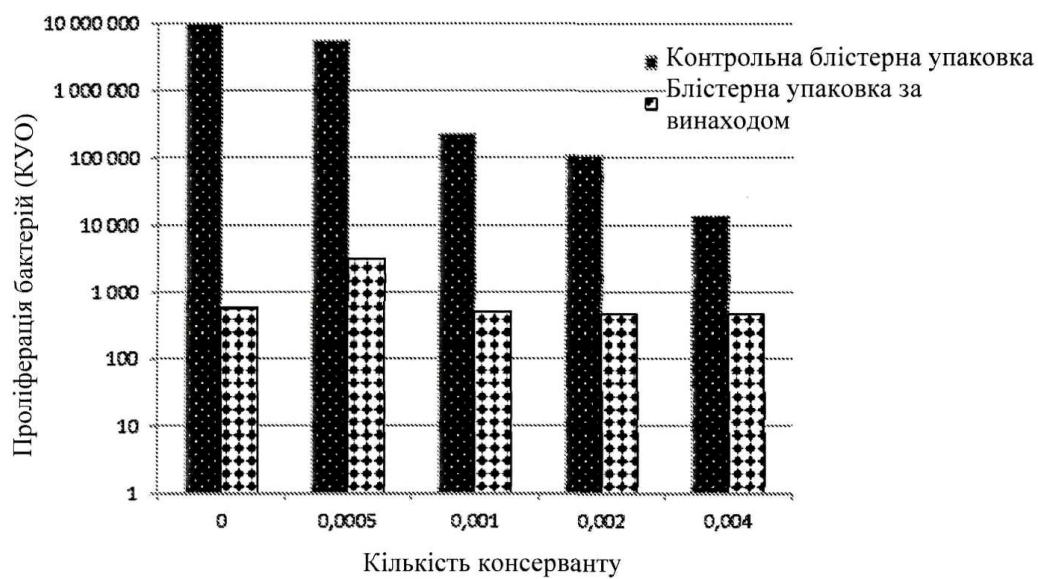
15. Спосіб отримання виробу, де вказаний спосіб включає стадію формування твердого матеріалу, який містить матрицю і сукупність мікрочастинок, що містять або складаються щонайменше з одного протимікробного засобу, де твердий вказаний матеріал є таким, як визначено в пп. 1-10.
- 5 16. Спосіб за п. 15, який додатково включає попередню стадію диспергування мікрочастинок у матриці.



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3