

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 994**

51 Int. Cl.:

**A61L 2/238**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2015** **PCT/FR2015/051730**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.12.2015** **WO15197992**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2015** **E 15753082 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024** **EP 3160520**

54 Título: **Uso de materiales que incorporan micropartículas para evitar la proliferación de contaminantes**

30 Prioridad:

**25.06.2014 FR 1455871**

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

**23.09.2024**

73 Titular/es:

**PYLOTE (100.0%)**  
**22 Avenue de la Mouyssaguèse**  
**31280 Dremil-Lafage, FR**

72 Inventor/es:

**MARCHIN, LOÏC**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 978 994 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de materiales que incorporan micropartículas para evitar la proliferación de contaminantes

5 **Introducción**

La presente solicitud se refiere al uso de un material sólido que comprende una matriz en donde se dispersan micropartículas, teniendo dichas partículas una actividad antimicrobiana. La solicitud también se refiere al uso de dicho material para fabricar un artículo, el procedimiento de fabricación de dicho artículo y el artículo obtenido.

10 **Campo técnico**

Las composiciones, en concreto cosméticas o farmacéuticas, que se utilizan varias veces están sujetas a riesgos de contaminación debido a su exposición al aire ambiente y/o a un medio de aplicación (un aplicador, un dedo, etc.) y/o al órgano al que está destinada la composición (por ejemplo el ojo para colirios). Los envases, recipientes y/o dispositivos de distribución para tales composiciones también pueden estar sujetos a contaminación.

Para evitar y/o ralentizar la contaminación de las composiciones, la estructura de los envases, recipientes o dispositivos de distribución de estas composiciones está generalmente adaptada para aislar la parte de la composición no contaminada de la parte de la composición que está en contacto con el aire ambiente, un medio de aplicación, un órgano y/o cualquier otra fuente potencial de contaminación. Así, los recipientes adaptados para contener composiciones susceptibles de ser contaminadas pueden incluir medios físicos de obturación tales como chapaletas, válvulas y/o membranas que permitan aislar cada una de las dos partes de la composición entre sí. Estos recipientes requieren de un procedimiento de fabricación específico y elaborado, lo que incrementa notablemente su coste. Además, tales sistemas, aunque evitan la contaminación de la parte de la composición que está aislada, no necesariamente evitan la contaminación de la parte de la composición que se administra, por ejemplo si la boquilla que sirve para administrar la composición está en sí misma contaminada.

Como alternativa, también se ha considerado la incorporación de agentes antimicrobianos orgánicos o nanométricos al material que constituye todo o parte de los envases, recipientes o dispositivos de distribución. Así, las matrices plásticas que comprenden nanopartículas de plata (nano-plata), nanopartículas de óxido de zinc o triclosán (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol), un biocida orgánico, han podido utilizarse en concreto para formar envases, recipientes o dispositivos de distribución para composiciones potencialmente sujetas a contaminación. En concreto debido a su tamaño, estos dos tipos de agentes (nanoobjetos y compuestos orgánicos) migran y se difunden de forma no despreciable desde la matriz en la composición. Esta migración no es deseada. Por un lado, esta migración provoca un "agotamiento" del stock de agente antibacteriano contenido en la matriz, lo que obliga a incorporar una cantidad importante de este agente para evitar que el envase, el recipiente o el dispositivo de distribución pierda sus propiedades antibacterianas. Además, la toxicidad sospechada o demostrada de los antibacterianos y nanoobjetos orgánicos disuade el uso de composiciones que los contengan, en concreto en los campos cosmético y farmacéutico. Así, el triclosán ha sido identificado en concreto como un disruptor endocrino. Entre las nanopartículas utilizadas para incorporar en matrices plásticas, se pueden citar en concreto las nanopartículas de óxido de zinc comercializadas con la denominación Zano® 20 por la compañía Umicore Zinc Chemicals.

Sería interesante poder disponer de envases, recipientes y/o dispositivos de distribución adecuados para composiciones sujetas a contaminación, que permitan evitar y/o ralentizar a la vez la contaminación de las partes de las composiciones que no están en contacto directo con las fuentes de contaminación (retrocontaminación), la contaminación de las partes de la composición que se administran, la contaminación de los envases, recipientes y/o dispositivos de distribución de las composiciones, y la migración de agentes antimicrobianos, inicialmente presentes en los envases, recipientes y/o dispositivos de distribución, dentro de las composiciones. Preferentemente, estos envases, recipientes o dispositivos deben ser de diseño mecánico simple, preferentemente idéntico al utilizado para las composiciones que no corren el riesgo de contaminarse, cuya fabricación sea simplificada y económica.

En este contexto, la solicitante ha demostrado que la incorporación de micropartículas específicas en matrices, por ejemplo matrices poliméricas, permite conferir propiedades antimicrobianas a los materiales obtenidos, sin que los agentes antimicrobianos puedan migrar al exterior de los materiales, en concreto en una composición puesta en contacto con estos materiales. Estos materiales también permiten suprimir y/o ralentizar la formación de biopelículas en su superficie. Estos materiales pueden utilizarse en concreto para fabricar envases, recipientes o dispositivos de distribución adecuados para composiciones susceptibles de estar contaminadas.

Es conocido el uso de partículas antimicrobianas dispersadas en una matriz divulgada en los siguientes documentos: US 2003/091767, WO 2012/104844, US 2008047894 y US 5.047.448.

**Sumario de la invención**

El primer objeto de la invención es el uso de un material sólido que comprende una matriz y micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano para prevenir, limitar y/o suprimir la contaminación de

dicho material y/o la contaminación de una composición que está en contacto con dicho material durante al menos un tiempo dado, y/o prevenir, suprimir y/o ralentizar la formación de biopelículas en la superficie de dicho material, en donde el agente antimicrobiano no migra al exterior de dicho material. Siendo dicho uso y dicho material sólido como se definen en las reivindicaciones.

Un segundo objeto de la invención es el uso de un material sólido que comprende una matriz y micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano para fabricar un artículo susceptible de ponerse en contacto con al menos una fuente de contaminación microbiana, en donde el agente antimicrobiano no migra al exterior del material o del artículo. Siendo dicho uso y dicho artículo como se definen en las reivindicaciones

Otro objeto de la invención es un artículo que consiste en un material que comprende una matriz sólida y micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano, en donde el artículo es susceptible de ponerse en contacto con al menos una fuente de contaminación microbiana y en donde el agente antimicrobiano no migra al exterior del material o del artículo. Siendo dicho artículo como se define en las reivindicaciones

Un último objeto de la invención es un procedimiento de fabricación de un artículo susceptible de ponerse en contacto con al menos una fuente de contaminación microbiana que comprende una etapa de conformación de un material sólido que comprende una matriz y micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano, en donde el agente antimicrobiano no migra al exterior del material o del artículo. Siendo dicho procedimiento de fabricación y dicho artículo como se definen en las reivindicaciones.

#### **Breve descripción de las figuras**

Figura 1: Cinética de disminución de la proliferación para una plaquita de material de acuerdo con la invención y para una plaquita de control (ejemplo 1).

Figura 2: Evolución de la proliferación de bacterias en función del nivel de conservante para una plaquita de control (a) y para una plaquita de material de acuerdo con la invención (b) (ejemplo 2).

Figura 3: Comparación de las actividades antibacterianas de una plaquita de control y una plaquita de material de acuerdo con la invención en función de la cantidad de conservante (ejemplo 2).

#### **Descripción detallada de la invención**

Un primer objeto de la invención es el uso de un material sólido que comprende una matriz y un conjunto de micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano para prevenir, limitar y/o suprimir la contaminación de dicho material y/o la contaminación de una composición que está en contacto con dicho material durante al menos un tiempo dado, y/o prevenir, suprimir y/o ralentizar la formación de biopelículas en la superficie de dicho material, en donde el agente antimicrobiano no migra al exterior de dicho material.

Las micropartículas del conjunto de micropartículas comprendidas en el material utilizado de acuerdo con la descripción pueden ser cualquier tipo de micropartículas que comprendan o consistan en al menos un agente antimicrobiano. Estas son micropartículas esféricas. Preferentemente, el conjunto de micropartículas es un conjunto de micropartículas individualizadas y preferentemente distribuidas uniformemente en la matriz, en concreto a nivel de la superficie del material que es susceptible de estar en contacto con una fuente de contaminación.

La solicitud también se refiere a un procedimiento para prevenir, limitar y/o suprimir la contaminación de un material y/o la contaminación de una composición que está en contacto con dicho material durante al menos un tiempo dado, y/o prevenir, suprimir y/o ralentizar la formación de biopelículas en la superficie de dicho material, dicho procedimiento comprende la implementación o el uso de un material sólido que comprende una matriz y un conjunto de micropartículas, comprendiendo o consistiendo dichas micropartículas en al menos un agente antimicrobiano. En particular, el material permite que dicho agente antimicrobiano no migre al exterior de dicho material.

Por agente antimicrobiano, se designa una sustancia que mata, ralentiza el crecimiento o bloquea el crecimiento de uno o varios microbios. Por "crecimiento" se designa en la presente invención cualquier operación celular que permita un aumento volumétrico de la célula, una división celular o una reproducción celular. Un microbio designa, de acuerdo con la presente invención, cualquier organismo unicelular o multicelular patógeno o parásito de otros organismos vivos como los seres humanos. Entre los microbios, se pueden citar en concreto mohos, hongos, levaduras, bacterias y virus. Un agente antimicrobiano de acuerdo con la presente invención puede ser, por ejemplo, un agente antibiótico, fungicida, fungistático, bactericida o bacteriostático.

Por agente fungicida, fungistático, bactericida o bacteriostático se designa un agente capaz respectivamente de eliminar al menos un tipo de moho, hongo o levadura, de ralentizar el desarrollo de al menos un tipo de moho, hongo o levadura, de eliminar al menos un tipo de bacteria o de ralentizar el desarrollo de al menos un tipo de bacteria. El agente fungicida, fungistático, bactericida o bacteriostático de las partículas utilizadas de acuerdo con la invención

podrá ser seleccionado por el experto en la materia en función de las condiciones de uso implementadas y del efecto que se pretende obtener.

Por bacterias, se designan eubacterias y arqueobacterias. Las eubacterias incluyen firmicutes, gracilicutes y tenericutes. Los gracilicutes incluyen bacterias Gram negativas tales como Enterobacteriaceae, como por ejemplo *Klebsellia* (tal como *Klebsellia pneumoniae*) y *Escherichia* (tal como *Escherichia coli*). Los firmicutes incluyen bacterias Gram positivas, tales como Micrococcaceae, como por ejemplo los Estafilococos (tales como *Staphylococcus aureus*) y los bastoncillos forman endosporas que incluyen bacilos (Bacillaceae) como por ejemplo *Bacillus circulans*. Todas estas referencias se mencionan en Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Williams & Wilkens, 1ª ed. Vol. 1-4, (1984). Por moho, se designa en concreto hongos y levaduras.

Por hongos, se designan hongos o Mycota presentes en un ambiente. El término Mycota (Myceteae) incluye Amastigomycota como por ejemplo Deuteromycotina, que incluye Deuteromycetes. Los Deuteromycetes incluyen Aspergillus (*Aspergillus niger*) y Candida (*Candida albicans*).

Por biopelícula, se designa en la presente invención una comunidad multicelular de microorganismos (bacterias, hongos, algas o protozoos por ejemplo), adheridos entre sí y a una superficie del material, y marcada por la secreción de una matriz adhesiva y protectora.

En una realización de la solicitud, las partículas son partículas de un óxido (por ejemplo, monóxido o dióxido) de un ion metálico cargado positivamente ( $M^{n+}$ , con n un número entero comprendido entre 1 y 4), en particular doblemente cargado positivamente ( $M^{2+}$ ), más específicamente el óxido metálico no es óxido de cobre. Por ejemplo, puede tratarse de partículas de óxido de zinc, de óxido de magnesio, de dióxido de titanio, de una mezcla de dichas partículas o de partículas que comprenden varios de estos óxidos. En particular, puede tratarse de partículas que comprenden nanopartículas de dicho óxido en una matriz tal como una matriz de sílice amorfa.

De acuerdo con la invención, se trata de partículas que comprenden óxido de zinc o que consisten en óxido de zinc (ZnO), o que comprenden óxido de magnesio o que consisten en óxido de magnesio (MgO), o una mezcla de óxido de magnesio y óxido de zinc. En una realización más específica, se trata de partículas que comprenden óxido de zinc o que consisten en óxido de zinc (ZnO).

Estas partículas de óxido de zinc o de magnesio o una mezcla de ambos también pueden consistir en dióxido de titanio. El dióxido de titanio puede estar comprendido en una proporción del 10 % en masa como máximo, preferentemente del 5 % en masa como máximo, en particular del 2 % en masa como máximo, con respecto a la masa total de partículas.

Las partículas, en particular las partículas de óxido metálico, de acuerdo con la invención pueden estar dopadas con al menos un elemento químico denominado dopante. El dopante está preferentemente adaptado para aumentar y/u optimizar las propiedades de ralentización y/o de supresión de la proliferación de contaminantes, preferentemente las propiedades fungicidas, fungistáticas, bactericidas o bacteriostáticas, de las partículas de óxido metálico. Por ejemplo, las partículas de óxido de zinc se pueden dopar con al menos un ion cargado positivamente ( $D^{m+}$  con m un número entero comprendido entre 1 y 4), en particular con calcio, sodio, magnesio, titanio y/o aluminio.

El dopante está comprendido en una proporción del 10 % en masa como máximo, preferentemente del 5 % en masa como máximo, en particular del 2 % en masa como máximo, con respecto a la masa total de partículas.

Las partículas pueden comprender, además de la sustancia que tiene propiedades antimicrobianas, otro compuesto que tiene propiedades particulares. Por ejemplo, las partículas pueden comprender además un ingrediente activo, tal como un aceite esencial.

En una realización, las micropartículas son partículas mesoporosas, que eventualmente encapsulan un compuesto que tiene propiedades particulares, preferentemente antimicrobianas, tal como un aceite esencial. En una realización, las micropartículas mesoporosas son partículas de un óxido de ion metálico como se han definido anteriormente que encapsula un compuesto tal como un aceite esencial.

Las partículas comprendidas en el material utilizado son micropartículas, es decir su diámetro medio (en número) está comprendido entre 0,1 y 1000 micrómetros. De acuerdo con la invención, las partículas tienen un diámetro medio comprendido entre 0,1 y 5 micrómetros, preferentemente entre 0,4 y 5 micrómetros, en concreto entre 0,5 y 3 o entre 0,5 y 2 micrómetros, en particular un diámetro medio de aproximadamente 0,5 micrómetros. El experto en la materia conoce las técnicas adecuadas para determinar el valor del diámetro de las partículas o de conjuntos de partículas de acuerdo con la invención. De acuerdo con la invención, el diámetro medio de las partículas de un conjunto, la desviación estándar y en concreto la distribución de tamaños se determinan mediante estudios estadísticos a partir de imágenes de microscopía, por ejemplo de microscopía electrónica de barrido (MEB) o de transmisión (MET).

El término "aproximadamente" relativo a un valor numérico designa en la presente solicitud un intervalo centrado en el valor numérico y que se extiende un 10 % por encima y por debajo de este valor.

En la presente invención, un conjunto de partículas individualizadas designa un conjunto de partículas en donde las partículas no están agregadas, es decir que cada partícula del conjunto no está unida a otras partículas mediante enlaces químicos fuertes tales como enlaces covalentes.

Un conjunto de partículas utilizadas de acuerdo con la invención puede eventualmente contener partículas que no cumplan esta característica, en la medida en que el criterio de no agregación sea respetado por al menos el 50 % en número de las partículas del conjunto. Preferentemente, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % en número de las partículas del conjunto considerado están individualizadas.

Preferentemente, una partícula utilizada de acuerdo con la invención no está constituida por la agregación de varias partículas de menor tamaño. Esto se puede visualizar claramente, por ejemplo, mediante estudios de microscopía, en particular microscopía electrónica de barrido (MEB) o de transmisión (MET). Esto significa que los únicos constituyentes posibles de las partículas de acuerdo con la invención son cristalitos de un tamaño claramente inferior al de las partículas de acuerdo con la invención. Una partícula de acuerdo con la invención está formada preferentemente por al menos dos cristalitos. Un cristalito es un dominio de materia que tiene la misma estructura que un monocristal, es decir que dentro de cada plano atómico que define esta estructura no existe ninguna discontinuidad importante del orden cristalino aparte de defectos puntuales (vacíos, átomos en inserción o sustitución) o lineales (dislocaciones).

Preferentemente, las partículas utilizadas de acuerdo con la invención están individualizadas y no son deformables. Además, la superficie de cada partícula que está en contacto con otras partículas es generalmente muy pequeña. En una realización, el radio de curvatura del menisco que forma el contacto entre dos partículas diferentes del conjunto es inferior al 5 %, preferentemente inferior al 2 %, del radio de cada una de las dos partículas, en particular dentro de una matriz de acuerdo con la invención.

Las partículas son esféricas, en particular presentan un coeficiente de esfericidad superior o igual a 0,75. Preferentemente, el coeficiente de esfericidad es superior o igual a 0,8, superior o igual a 0,85, superior o igual a 0,9, o incluso superior o igual a 0,95. De acuerdo con la invención, las partículas son esféricas y presentan un coeficiente de esfericidad medio en número superior o igual a 0,9.

El coeficiente de esfericidad de una partícula es la relación entre el diámetro más pequeño de la partícula y su diámetro más grande. Para una esfera perfecta, esta relación es igual a 1. El coeficiente de esfericidad se puede calcular, por ejemplo, midiendo la relación de aspecto por medio de cualquier software adaptado a partir de imágenes, por ejemplo de imágenes obtenidas por microscopía, en particular microscopía electrónica de barrido o de transmisión, de las partículas.

Un conjunto de partículas utilizadas de acuerdo con la invención puede contener eventualmente partículas que no tengan los criterios de esfericidad requeridos en la medida en que la esfericidad media en número de todas las partículas cumpla con los criterios fijados en la presente invención. Preferentemente, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % en número de las partículas del conjunto considerado tienen una esfericidad como se ha definido anteriormente.

Las partículas micrométricas, en particular de acuerdo con los tamaños definidos anteriormente, presentan más específicamente superficies específicas elevadas. De acuerdo con un modo particular, las partículas de acuerdo con la invención presentan superficies específicas superiores o iguales a 15 m<sup>2</sup>/g, preferentemente superiores o iguales a 30 m<sup>2</sup>/g. Las superficies específicas de las partículas de acuerdo con la invención pueden alcanzar hasta 700 m<sup>2</sup>/g o 600 m<sup>2</sup>/g. Por supuesto, las superficies específicas varían, en particular en función del diámetro de las partículas y de su porosidad. De acuerdo con un modo particular, el diámetro medio de las partículas de acuerdo con la invención está comprendido entre 0,2 y 5 micrómetros y preferentemente entre 0,4 y 3 micrómetros, y presentan superficies específicas superiores o iguales a 15 m<sup>2</sup>/g, preferentemente superiores o iguales a 30 m<sup>2</sup>/g. Las superficies específicas se pueden medir de acuerdo con diferentes métodos, en particular de acuerdo con el método de Brunauer, Emmett, Teller (BET) o el método de Barrett, Joyner, Halenda (BJH). Los valores de superficies específicas especificados anteriormente se dan de acuerdo con el método BET, a menos que se indique lo contrario.

En una realización particular, las partículas son como se describen en la solicitud de patente francesa presentada el 7 de mayo de 2014 con el número FR 14 54141 o la solicitud de patente PCT n.º PCT/FR2015/051223 presentada el 7 de mayo de 2015.

Las partículas individualizadas utilizadas de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido por el experto en la materia. En particular, pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en la solicitud de patente francesa presentada con el número FR 14 54141 o la solicitud de patente PCT n.º PCT/FR2015/051223.

Esta solicitud describe un procedimiento de preparación de un conjunto de partículas denominado "por pirólisis de aerosol" (o spray pyrolyse) que se implementa a temperaturas de secado y no necesariamente pirólisis. En particular, este procedimiento comprende las siguientes etapas sucesivas:

- 5                   - (1) la nebulización de una solución líquida que contiene un precursor del o de los materiales inorgánicos a partir del cual o de los cuales se desea formar partículas a una concentración molar dada en un disolvente, para obtener una niebla de gotitas de solución,
- 10                  - (2) el calentamiento la niebla a una temperatura (llamada de secado) capaz de asegurar la evaporación del disolvente y la formación de partículas,
- (3) el calentamiento de estas partículas a una temperatura (llamada de pirólisis) capaz de asegurar la descomposición del precursor para formar el material inorgánico,
- 15                  - (4) opcionalmente la densificación de las partículas,
- (4') opcionalmente el enfriamiento rápido de las partículas, y
- 20                  - (5) la recuperación de las partículas así formadas.

Más precisamente, el procedimiento de preparación de un conjunto de partículas de acuerdo con la invención se implementa generalmente en un reactor. El conjunto de partículas así obtenidas puede corresponder así a grandes cantidades, más específicamente la cantidad obtenida por día puede ser de más de 100 g, 500 g, 1 kg, 15 kg o 20 kg, variando esta cantidad en función la alimentación en solución suministrada y/o deseada al reactor. El conjunto de partículas así obtenido presenta, por lo tanto, la ventaja de obtenerse en grandes cantidades, respetando las características de las partículas como se han descrito anteriormente.

La etapa (1) de nebulización se realiza preferentemente a una temperatura de 10 a 40 °C, y/o preferentemente durante un período inferior o igual a 10 segundos, en particular inferior o igual a 5 segundos. En la etapa (1), la solución líquida está generalmente en forma de una solución acuosa o hidroalcohólica o en forma de un sol coloidal. Más específicamente, la solución líquida de la etapa (1) se introduce en un reactor mediante nebulización.

La etapa (2) de calentamiento (secado) se realiza preferentemente a una temperatura de 40 a 120 °C, y/o preferentemente durante un período inferior o igual a 10 segundos, en particular comprendido entre 1 y 10 segundos.

La etapa (3), llamada de pirólisis, se realiza preferentemente a una temperatura de 120 a 400 °C, y/o preferentemente durante un período inferior o igual a 30 segundos, en particular comprendido entre 10 y 30 segundos.

La etapa (4) opcional de densificación se puede realizar en un amplio intervalo de temperaturas, en particular entre 200 y 1000 °C. Esta etapa se realiza preferentemente a una temperatura de 400 a 1000 °C, en particular cuando las partículas que se desea preparar están al menos en parte en forma cristalizada. Cuando se busca obtener partículas densas pero no cristalizadas, en particular partículas amorfas, la temperatura de densificación puede ser más baja, por ejemplo puede estar alrededor de 200 °C a 300 °C, en concreto para sílice amorfa. Preferentemente, la etapa de densificación se realiza durante un período inferior o igual a 30 segundos, en particular comprendido entre 20 y 30 segundos.

La etapa (5) de recuperación se realiza preferentemente a una temperatura inferior a 100 °C, y/o preferentemente durante un período inferior o igual a 10 segundos, en particular inferior o igual a 5 segundos. La etapa (5) de recuperación de partículas se realiza preferentemente depositando partículas sobre un filtro a la salida del reactor.

Las temperaturas de cada una de las etapas pueden situarse fuera de los intervalos de temperaturas proporcionados anteriormente. En efecto, para las mismas partículas, la temperatura a aplicar podrá depender de la velocidad a la que las gotas y después las partículas circulan en el reactor. Cuanto más rápido circulan las gotas y después las partículas en el reactor, menos tiempo pasan allí y mayor debe ser la temperatura establecida para obtener el mismo resultado.

Preferentemente, las etapas (2), (3) y (4) se realizan en el mismo reactor. En particular, el conjunto de las etapas del procedimiento (excepto las etapas de postratamiento) se realizan en el mismo reactor.

El conjunto de las etapas del procedimiento, en particular las etapas (2), (3) y (4), se realizan en continuidad entre sí. El perfil de temperatura aplicado en el reactor se adapta en función de las partículas que se desee formar para que estas tres etapas se produzcan una detrás de otra. Preferentemente, la temperatura en el reactor se ajusta por medio de al menos uno, preferentemente 3, elementos calefactores cuyas temperaturas se pueden definir de forma independiente.

El procedimiento de preparación de un conjunto de partículas de acuerdo con la presente invención preferentemente comprende además entre la etapa (3), o eventualmente la etapa de densificación de las partículas (4) cuando se implementa, y la etapa de recuperación de las partículas (5), una etapa (4') de enfriamiento rápido de las partículas. La etapa de enfriamiento rápido (4') corresponde a una rápida disminución de la temperatura. Más específicamente, cuando se implementa la etapa de densificación de las partículas (4), preferentemente tiene lugar la etapa de enfriamiento rápido, y corresponde ventajosamente a una disminución de temperatura de al menos 300 °C/s, por ejemplo para alcanzar una temperatura comprendida entre 15 y 50 °C. Más específicamente, cuando no se implementa la etapa de densificación de las partículas (4), es posible que tenga lugar la etapa de enfriamiento rápido y, si tiene lugar, corresponde ventajosamente a una disminución de temperatura de al menos 100 °C/s. La etapa de enfriamiento rápido (4') se realiza preferentemente mediante la entrada de un gas, preferentemente aire, frío en toda o parte de la circunferencia del reactor. En la presente invención se dice que un gas está frío si está a una temperatura comprendida entre 15 y 50 °C, preferentemente entre 15 y 30 °C. En una realización, el gas que entra al reactor es un gas distinto del aire. En particular, puede tratarse de un gas neutro (tal como nitrógeno o argón), un gas reductor (tal como hidrógeno o monóxido de carbono) o cualquier mezcla de dichos gases.

El procedimiento de preparación de un conjunto de partículas se implementa preferentemente en ausencia de un flujo de gas que vectorice la niebla desde el inicio (por ejemplo, el fondo) del reactor. El flujo laminar que permite llevar el material a la zona de mayor temperatura se crea ventajosamente únicamente mediante aspiración en el extremo (por ejemplo, en la parte superior) del reactor, produciendo una presión negativa, por ejemplo del orden de algunos pascales o algunas docenas de pascales.

Una realización de este tipo permite utilizar un reactor sin entrada de gas en su parte inferior, limitando así las perturbaciones y pérdidas del procedimiento, y optimizando así el rendimiento del procedimiento y la distribución de tamaño de las partículas obtenidas.

En otra realización, el reactor en donde se lleva a cabo el procedimiento comprende también una entrada de gas al nivel donde se forma la niebla. El gas que entra en el reactor a este nivel es preferentemente aire, en particular aire caliente, es decir a una temperatura de 80 a 200 °C.

Preferentemente, el procedimiento de acuerdo con la invención no comprende ninguna otra etapa de calentamiento que las implementadas dentro del reactor de pirólisis de aerosol.

El precursor o los precursores del material o de los materiales inorgánicos a partir del cual o de los cuales se desea formar partículas (en particular de un óxido de un ion metálico cargado positivamente, como ZnO o MgO) pueden ser de cualquier origen. Este(estos) se introduce(n) en la etapa (1) del procedimiento en forma de una solución líquida, en particular una solución acuosa o hidroalcohólica que contiene los iones metálicos (en particular una sal orgánica o mineral del metal considerado) o las moléculas precursoras (como organosilanos) o incluso en forma de sol coloidal (como una dispersión coloidal de nanopartículas del metal o del óxido del metal considerado). Preferentemente, el precursor o los precursores del o de los materiales inorgánicos se introduce(n) en la etapa (1) del procedimiento en forma de una solución líquida, en particular una solución acuosa o hidroalcohólica que contiene los iones metálicos (como una sal orgánica o mineral del metal considerado). El o los precursores del o de los materiales inorgánicos se selecciona(n) en función de las partículas que se desea formar.

Los materiales de acuerdo con la invención han demostrado una gran eficacia anticontaminación mientras que los niveles de partículas incorporadas en la matriz son bajos. La eficacia anticontaminación se puede medir, en concreto, de acuerdo con la norma ISO22196 (o JIS Z 2801), que permite evaluar la acción antibacteriana sobre superficies de plástico y otras superficies no porosas. Así, de acuerdo con un aspecto particular, los materiales de acuerdo con la invención han sido probados de acuerdo con esta norma y tienen una actividad antibacteriana comprendida entre 0 y 7 UFC/cm<sup>2</sup>, o comprendida entre 1 y 7 UFC/cm<sup>2</sup>, en particular comprendida entre 2 y 7 UFC/cm<sup>2</sup>, más particularmente comprendida entre 4 y 5,3 UFC/cm<sup>2</sup>. El experto en la materia adaptará los criterios específicos de actividad antimicrobiana en función de la aplicación prevista.

Se sabe que niveles bajos de partículas son adecuados para evitar que las partículas migren fuera del material. La combinación de la eficacia anticontaminación y la ausencia de liberación de partículas de los materiales de acuerdo con la invención puede permitir reducir el nivel de conservantes, o incluso eliminarlos, en composiciones, en concreto alimenticias y/o farmacéuticas, dermatológicas o cosméticas, que estén en contacto con estos materiales. Así, se ha demostrado que los materiales de acuerdo con la invención permiten, en determinadas condiciones, disminuir en un factor de 4 el nivel de conservantes en una composición en contacto con la matriz plástica para obtener la misma tasa de proliferación bacteriana. La combinación de eficacia anticontaminación y ausencia de liberación de partículas de los materiales de acuerdo con la invención puede permitir también retrasar la fecha de caducidad de la composición. Las propiedades de los materiales de acuerdo con la invención pueden permitir también disminuir las dosis de radiación, por ejemplo de radiación gamma, utilizadas para descontaminar y/o esterilizar los artículos formados con estos materiales. En efecto, es bien sabido que la esterilización por irradiación presenta inconvenientes. Por ejemplo, puede contribuir a la decoloración y/o impartir olores a un envase y/o a una composición cosmética.

La matriz utilizada para preparar el material de acuerdo con la invención es ventajosamente una matriz líquida, cualquiera que sea su viscosidad, que permite, después de la incorporación del conjunto de micropartículas en la matriz, y eventualmente después de una etapa adicional tal como una etapa de secado, formar un material sólido que puede usarse de acuerdo con la invención. La característica "líquida" de la matriz puede obtenerse eventualmente mediante la acción, por ejemplo por calentamiento, de una matriz que no sea líquida. La incorporación de las micropartículas en la matriz se realiza preferentemente cuando la matriz se encuentra en forma líquida o fundida, una vez incorporadas las micropartículas, la matriz se solidifica para tener un material sólido.

De acuerdo con la solicitud, la matriz es una matriz inorgánica u orgánica. De acuerdo con la invención la matriz es una matriz orgánica por ejemplo de la familia polimérica, en particular una matriz polimérica del tipo plástico, caucho, barniz, pintura, textil, silicona, cola, revestimientos, elastómero. De acuerdo con un aspecto particular, la matriz polimérica consiste en polímeros termoplásticos tales como en concreto copolímero de acrilonitrilo butadieno estireno, acetato de celulosa, poliestireno, en concreto poliestireno expandido, poliamidas, poli(tereftalato de butileno), policarbonatos, polietileno de alta densidad, polietileno de baja densidad, poli(tereftalato de etileno), poli(metacrilato de metilo), poliformaldehído, polipropileno, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poli(ácido láctico) (PLA), policaprolactona, polihidroxialcanoato (PHA), polisacáridos, copolímero de estireno-acrilonitrilo, o una mezcla de dichos polímeros.

En una realización particular, la matriz polimérica es una matriz de un biopolímero, es decir un polímero derivado de biomasa, dicho de otro modo producido por seres vivos tales como plantas, algas, animales u hongos, por ejemplo.

La matriz también puede ser una pintura, una tinta o una matriz precursora de un material textil o cualquier material capaz de formar películas y/o revestimientos sobre superficies. Por material textil se pueden citar en concreto materiales adecuados para prendas de vestir, alfombras, cortinas, ropa de cama y materiales textiles médicos tales como apósitos.

La proporción de micropartículas distribuidas en el material puede variar en gran medida en función de la naturaleza de las partículas y de la matriz, y del uso previsto para el material y/o el artículo. Preferentemente, el material u artículo de acuerdo con la invención comprende un porcentaje bajo de partículas con respecto a la matriz, en particular del 0,1 al 10 %, o del 0,1 al 5 %, más específicamente del 0,5 al 3 %, o del 1 al 3 % de partículas en masa con respecto a la masa total (masa de la matriz y de partículas). Muy preferentemente, el material u artículo de acuerdo con la invención comprende aproximadamente del 0,2 al 2,5 % en masa de partículas con respecto a la masa total (masa de la matriz y de partículas). El experto en la materia puede ajustar la proporción de partículas en el material para obtener tanto el efecto anticontaminación, en particular el efecto antimicrobiano, deseado como una tasa de liberación (migración de partículas fuera del material) tan baja como sea posible. Por supuesto, será tanto más fácil mantener una tasa de liberación baja en cuanto que la cantidad de partículas en el material sea baja. Los materiales de acuerdo con la invención tienen la particularidad de conservar tasas de liberación muy bajas (o incluso nulas), lo que corresponde a una migración de partículas muy baja (o incluso nula) cuando las proporciones de partículas son suficientes para obtener un efecto antimicrobiano notable.

El material utilizado de acuerdo con la invención posee así propiedades de supresión y/o ralentización de la proliferación de contaminantes. Estas propiedades son tanto más eficaces en cuanto la composición y/o el objeto susceptible de estar contaminado se coloque cerca de dicho material. En particular, la composición y/o el objeto susceptible de estar contaminado se pone en contacto con el material para ralentizar y/o suprimir la proliferación de contaminantes.

Las propiedades conferidas al material por la inclusión de las partículas de acuerdo con la invención en la matriz no disminuyen o lo hacen muy poco con el tiempo, porque no hay ninguna transferencia de las partículas a la composición y/o al objeto. Por ejemplo, la acción bactericida de las partículas de óxido de zinc se obtiene mediante la creación especies reactivas de oxígeno, que matan las bacterias, cuando las partículas están en contacto con el oxígeno del aire. No hay ningún consumo de partículas de óxido de zinc sino sólo consumo de oxígeno del aire o del ambiente en donde se encuentra el material.

En la presente invención, el hecho de no tener migración de las micropartículas fuera del material, en particular ninguna transferencia de las micropartículas a la composición que está en contacto con el material, significa que hay menos de 1 mg, preferentemente menos de 0,5 mg, en particular menos de 0,01 mg, del elemento principal que constituye las micropartículas que se encuentra en 1 kilogramo de composición. El elemento principal que constituye las micropartículas es el óxido metálico como se ha definido anteriormente, en particular el óxido de magnesio y/o el óxido de zinc. En particular, esta tasa puede medirse mediante el siguiente método, recomendado por la Farmacopea Europea (por ejemplo: capítulos 3.1.3 para poliolefinas, 3.1.5 para polietilenos o 3.1.6 para polipropilenos): Las muestras de material se cortan primero en trozos de 1 cm de lado como máximo. En un matraz cónico de vidrio de borosilicato con cuello esmerilado se introducen 100 g del material de acuerdo con la invención a examinar. Se añaden 20 ml de ácido clorhídrico 0,1 M. Se calienta el conjunto a reflujo durante 1 h manteniendo agitación constante. La solución se enfría a temperatura ambiente (es decir, entre 18 y 25 °C) y se deja decantar. Los extraíbles se miden mediante espectrometría de absorción atómica. Los ensayos permitieron medir una tasa de extraíbles  $\leq 1$  ppm en

estas condiciones de ensayos para el polipropileno como matriz (siendo el extraíble zinc, cuando las micropartículas son a base de ZnO).

Así, cuando el agente antimicrobiano de acuerdo con la invención es un óxido metálico en forma de micropartículas, las expresiones "el agente antimicrobiano no migra al exterior de dicho material" pueden corresponder a una tasa de migración inferior o igual a 50 ppm, a 25 ppm, en particular inferior o igual a 10 ppm, o más específicamente inferior a 5 ppm, de ion metálico (estando el límite inferior generalmente comprendido entre 0 y 1 ppm de ion metálico). Las condiciones de estas pruebas son, por supuesto, más drásticas que las condiciones de uso encontradas para los materiales en condiciones normales de uso.

Por supuesto, es posible observar una tasa de migración fuera de este intervalo en situaciones muy específicas, en concreto cuando el material se coloca en condiciones que lo degradan, por ejemplo condiciones muy ácidas. Sin embargo, dichas condiciones generalmente no son compatibles con las composiciones alimenticias, cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas.

Por consiguiente, los materiales utilizados de acuerdo con la invención conservan sus propiedades de supresión y/o ralentización de la proliferación de contaminantes durante más tiempo que aquellos que contienen agentes antimicrobianos que pueden migrar fuera del material. Preferentemente, el material conserva sus propiedades durante un período superior a que la vida en almacenamiento de la composición que está en contacto con el material. En particular, el material conserva sus propiedades durante toda su vida.

Preferentemente, la composición que está en contacto con el material de acuerdo con la invención es una composición alimenticia, dietética, cosmética, dermatológica o farmacéutica. Preferentemente, se trata de un líquido tal como una solución oftálmica, de una crema tal como una crema cosmética o dermatológica, de un gel o de un producto alimenticio. Así, de acuerdo con un aspecto particular de la invención, la composición es una composición fisiológicamente aceptable para un mamífero, en particular un ser humano, es decir no genera funciones o reacciones anormales del organismo de dicho mamífero; no se ha constatado inocuidad para una composición fisiológicamente aceptable para un mamífero. El tiempo dado durante el cual la composición está en contacto con el material puede variar en gran medida. Así, cuando el material se utiliza para fabricar un dispositivo de distribución de una crema cosmética, por ejemplo, la composición puede permanecer en contacto con el material durante varias semanas, varios meses o incluso varios años. Cuando el material se utiliza para fabricar o revestir conductos que transportan composiciones alimenticias, la composición puede permanecer en contacto con el material durante tiempos mucho más cortos, del orden de un minuto o un segundo, o incluso inferiores a un segundo.

El uso de un material de acuerdo con la invención permite mantener limpia la composición contenida en el artículo formado a partir del material de acuerdo con la invención, es decir libre de cualquier contaminación microbiana que tiene como origen su exposición, preferentemente su exposición repetida, al aire ambiente y/o a un medio de aplicación y/o al órgano al que está destinada la composición.

Por "exposición repetida", se designa el hecho de que el artículo se usa al menos dos veces para administrar al menos una parte de la composición y que, por consiguiente, una parte de la composición permanece en contacto con el artículo después del primer uso.

Además, el orificio que permite administrar la composición, por ejemplo el extremo de salida de la bomba o un tubo, permanece limpio a pesar de estar en contacto con el aire ambiente, un medio de aplicación y/o un órgano. Así, no hay contaminación de la parte de la composición que se administrará durante el siguiente uso a través de este orificio, a diferencia de los sistemas presentados anteriormente, tales como sistemas de membrana o válvulas cuyos orificios pueden contaminarse.

En el caso de los productos alimenticios, el uso de un recipiente de acuerdo con la invención permite en particular limitar la proliferación microbiana, en concreto en la superficie del producto alimenticio, y así retrasar, o incluso suprimir, la fecha de caducidad, cuya determinación generalmente tiene en cuenta el riesgo de proliferación bacteriana en el producto alimenticio.

Otro objeto de la invención es el uso de un material que comprende una matriz y micropartículas como se ha definido anteriormente para fabricar un artículo susceptible de ponerse en contacto con al menos una fuente de contaminación microbiana.

Por "fuente de contaminación microbiana", en la presente invención se designa cualquier elemento susceptible de contener microbios y susceptible de transmitirlos al material, a la composición y/o al artículo tal como se definen en la presente invención.

En una realización, la fuente de contaminación microbiana se selecciona entre el aire ambiente, un medio de aplicación, tal como un cepillo o una espátula, y un órgano del cuerpo humano o animal.

Otro objeto de la invención es un procedimiento de fabricación de un artículo susceptible de ponerse en contacto con al menos una fuente de contaminación microbiana que comprende una etapa de conformación de un material sólido que comprende una matriz y micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano como se ha descrito anteriormente.

5 El procedimiento de fabricación puede incluir una etapa preliminar de dispersión de las micropartículas en la matriz. Esta dispersión se puede realizar mediante simple mezcla, eventualmente bajo agitación mecánica o magnética, o bajo sonicación.

10 Por lo tanto, el procedimiento de fabricación comprende una etapa de conformación del artículo mediante cualquier técnica conocida por el experto en la materia y adecuada para la conformación de la matriz y/o del material. Así, por ejemplo, en el caso de una matriz polimérica, la etapa de conformación puede realizarse mediante moldeo por inyección, mediante inyección-estiramiento-soplado o mediante extrusión-soplado.

15 Otro objeto de acuerdo con la invención es un artículo formado por o que consiste en un material sólido que comprende una matriz y micropartículas que comprenden o que consisten en al menos un agente antimicrobiano como se ha definido anteriormente, en donde el artículo es en particular susceptible de ponerse en contacto con al menos una fuente de contaminación microbiana.

20 El artículo es todo o parte de un envase, un recipiente o un dispositivo de distribución de una composición alimenticia, dietética, cosmética, dermatológica o farmacéutica. El artículo de acuerdo con la invención puede ser de un solo uso o de múltiples usos.

25 El artículo de acuerdo con la invención puede así seleccionarse en particular entre tapones, tapas, juntas, cápsulas, tapaderas, canillas y grifos destinados al cierre de botellas, frascos, botes, cajas, latas, barriles, cubas y recipientes diversos utilizados para el envasado y/o almacenamiento de productos alimenticios, dietéticos, cosméticos, dermatológicos o farmacéuticos.

30 Como alternativa, el artículo puede ser todo o parte de botellas, frascos, botes, cajas, latas, barriles, cubas y recipientes diversos utilizados para el envasado y/o almacenamiento de productos alimenticios, dietéticos, cosméticos, dermatológicos o farmacéuticos.

35 En una realización preferida, el artículo es un recipiente y/o un dispositivo de distribución de una composición, en particular una solución oftálmica, tal como un colirio o un producto para lentillas. Se trata ventajosamente de un frasco de un solo uso o de varios usos, posiblemente con fines farmacéuticos. Por ejemplo, los expertos en la materia están familiarizados con los dispositivos de distribución para un producto oftálmico de 3 piezas. Una, dos o tres de las tres piezas del dispositivo pueden estar realizadas con un material de acuerdo con la invención.

40 Entre los artículos adecuados para la conservación y/o la distribución de productos farmacéuticos, se pueden citar en concreto cucharas (como cucharas para jarabe), jeringas (como jeringas para administrar un jarabe por ejemplo), plaquitas (como plaquitas de comprimidos o cápsulas), bolsas (como bolsas de perfusión), tubos, cánulas, bombas y frascos.

45 Entre los artículos adecuados para la conservación y/o distribución de productos alimenticios se pueden citar bandejas, tapas y películas de envasado.

Entre los artículos que pueden estar en contacto con fuentes de contaminación, también se pueden mencionar tuberías, cañerías y superficies de trabajo.

50 La forma de los envases, recipientes o dispositivos de distribución para una composición alimenticia, dietética, cosmética, dermatológica o farmacéutica es bien conocida en la técnica. Por ejemplo, los dispositivos de distribución de una solución generalmente comprenden un cuerpo sustancialmente cilíndrico moldeado (incluidos cuerpos ovalados) que tiene un fondo y una boquilla o cánula, y un tapón resellable, particularmente un tapón de rosca, en su parte superior.

55 Un material u artículo de acuerdo con la invención se puede utilizar en una amplia variedad de usos y campos. Por ejemplo, dicho material o artículo puede usarse para fabricar y/o revestir conductos que transportan constituyentes que probablemente estén contaminados, en concreto dentro de un sitio industrial. Así, por ejemplo, el material o artículo se puede utilizar para fabricar conductos de transporte de alimentos o productos alimenticios en fábricas agroalimentarias. La utilización de un material o de un artículo de acuerdo con la invención permite en concreto en este caso limitar la formación de biopelículas y la aparición y/o la proliferación de gérmenes. Esto permite evitar o reducir la frecuencia de lavados de los conductos, que muchas veces implican técnicas específicas y requieren la inmovilización de los conductos durante un período de tiempo no despreciable, lo que puede afectar a la productividad de la fábrica. Además, el uso de artículos o materiales de acuerdo con la invención permite obtener el efecto deseado en toda la superficie, incluso en zonas ocultas o por ejemplo en rincones de difícil acceso para el lavado.

60

65

De manera similar, los artículos y/o materiales de acuerdo con la invención se pueden utilizar para fabricar equipos para cualquier entorno susceptible de estar contaminado, por ejemplo equipos de quirófano, equipos de sala estéril, un instrumento quirúrgico o una mesa (superficie de trabajo) de laboratorio.

5 Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no de limitación, de la presente invención.

## **EJEMPLOS**

### **Ejemplo 1: Evaluación del efecto antibacteriano de materiales de acuerdo con la invención**

10 La proliferación de diferentes tipos de bacterias (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*) se estudió sobre la superficie de plaquitas de material de acuerdo con la invención y se comparó con la obtenida para plaquitas equivalentes que no comprenden partículas. El ensayo se realizó de acuerdo con la norma  
15 JIS Z 2801:2010. Los ensayos se realizan por triplicado, correspondiendo los resultados que se indican a continuación a la media de las tres muestras.

Las cepas *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* se asocian convencionalmente con el desarrollo de bacterias para productos alimenticios.

20 Las cepas *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* se asocian convencionalmente con el desarrollo de bacterias a nivel nasal, por lo tanto susceptibles de encontrarse en cualquier artículo que entre en contacto con la cara.

25 La muestra de acuerdo con la invención es una plaquita de polietileno de baja densidad (Purell PE 1840 H comercializado por la compañía Lyondelbasell) que comprende partículas esféricas de óxido de zinc con un diámetro medio de 0,50 µm, con una superficie específica de aproximadamente 15 m<sup>2</sup>/g, sintetizado de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente presentada con el número FR 14 54141. La cantidad de partículas esféricas de óxido de zinc es del 2 % en masa con respecto a la masa total.

30 La muestra de control es una plaquita de polietileno de baja densidad (Purell PE 1840 H comercializado por la compañía Lyondelbasell).

35 Las cepas de referencia son las siguientes: *Escherichia coli* CIP 53126 y *Staphylococcus aureus* CIP 53156.

Las plaquitas fueron tratadas con alcohol. Todas las plaquitas se enjuagaron con agua destilada estéril y después se secaron en una campana de flujo laminar antes del ensayo. La película de recubrimiento es una película de bolsa Stomacher estéril (40 mm x 40 mm) (AES).

40 Las suspensiones se prepararon con solución Nutrient Broth diluida 1/500. La solución de recuperación es la solución SCDLP recomendada por la norma. Las diluciones posteriores se llevan a cabo en PBS (solución salina tamponada con fosfato). El medio es agar tripticosa soja (Biomérieux). Los depósitos se realizan sobre las plaquitas en una cantidad de 1,83.10<sup>5</sup> UFC (Unidades Formadoras de Colonias). La proliferación se mide 24 horas después del depósito, o 1 h después del depósito (para *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*).

45 Los resultados se presentan en la tabla 1 a continuación, reduciéndose el valor de contaminación a 1 para la plaquita de control (sin partículas).

Tabla 1

| Cepa                              | Proliferación para la plaquita de acuerdo con la invención | Proliferación para la plaquita de control |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <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>     | 6,21.10 <sup>-5</sup>                                      | 1                                         |
| <i>Salmonella enterica</i>        | 1,43.10 <sup>-6</sup>                                      | 1                                         |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0,011402338                                                | 1                                         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | 0,41005694                                                 | 1                                         |
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | 0,300787534                                                | 1                                         |

La proliferación sobre las plaquitas formadas con un material de acuerdo con la invención es significativamente menor que para las plaquitas que no comprenden partículas, cualquiera que sea el tipo de bacteria considerada.

5 La proliferación de bacterias se supervisó durante las 24 horas de ensayo para *Escherichia coli*. La figura 1 presenta la cinética de disminución de la proliferación para las plaquitas del material de acuerdo con la invención y para la plaquita de control.

10 Otras plaquitas de polietileno de baja densidad (Purell PE 1840 H comercializado por la compañía Lyondelbasell) que comprenden partículas esféricas tales como las especificadas anteriormente se pueden preparar de acuerdo con cantidades de partículas que varían del 0,2 al 2,5 % en masa con respecto a la masa total.

### **Ejemplo 2: Estudio de la influencia del material de acuerdo con la invención sobre la cantidad de conservantes**

15 Se deposita solución nutritiva (Nutrient Broth) sobre una plaquita de material de acuerdo con la invención y sobre una plaquita de control, como se definen en el ejemplo 1. Se hace variar la dosis de conservante (metilparabeno) en la solución Nutrient Broth y la tasa de proliferación de *Escherichia coli* se comparó en las diferentes condiciones después de 6 y 24 horas de ensayo. Las cantidades de conservante se expresan en porcentaje en masa de la solución.

20 La figura 2 muestra la evolución de la proliferación de bacterias en función del nivel de conservante para la plaquita de control (a) y para la plaquita de material de acuerdo con la invención (b).

La figura 3 presenta la comparación de las actividades antibacterianas de la plaquita de control y la plaquita de material de acuerdo con la invención en función de la cantidad de conservante.

25 Se ve que se puede obtener una actividad antibacteriana tan baja para la plaquita hecha de material de acuerdo con la invención cuando la solución contiene solamente un 0,1 % de conservante como para una plaquita de control cuando la solución contiene un 0,4 % de conservante.

30 Por lo tanto, la utilización del material de acuerdo con la invención puede permitir reducir la cantidad de conservante en un factor de 4 en una composición que se pone en contacto con dicho material con respecto a una composición que se pone en contacto con un material que no contiene partículas.

### **Ejemplo 3: Estudio de retrocontaminación**

35 Este ejemplo se refiere a la evaluación del tratamiento de un frasco que contiene un producto de tipo colirio, después de un uso simulado durante 14 días y la aplicación regular de posibles contaminantes de origen humano (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis*).

### **Materiales y métodos**

40 Se utilizan las siguientes cepas: *Staphylococcus aureus* CIP 4.83, *Pseudomonas aeruginosa* CIP 82118 y *Bacillus subtilis* (forma esporulada) CIP 52.62. La conservación y el mantenimiento de las cepas se realiza de acuerdo con la norma EN 12353 (septiembre de 2006). Las suspensiones bacterianas madre se producen de acuerdo con la Farmacopea Europea (7ª edición, 2012, cap. 2.6.12). Las suspensiones de trabajo se preparan a partir de las suspensiones madre realizando seis diluciones sucesivas a la décima parte en una suspensión líquida estéril que contiene 9 g/l de triptona-sal (correspondiente a un ajuste teórico a  $1,10^2$  a  $3 \cdot 10^2$  UFC/ml). Las suspensiones se cuentan sembrando en placas. El frasco de referencia comprende un frasco, una boquilla y un tapón de polietileno (Purell 1840H). El frasco de ensayo comprende un frasco, una boquilla y un tapón de material de acuerdo con la invención (polietileno Purell 1840H que contiene partículas esféricas de ZnO de diámetro medio de 500 nm y una superficie específica de aproximadamente 15 m<sup>2</sup>/g). El frasco, la boquilla y el tapón comprenden un 2 % en masa de partículas esféricas de ZnO con respecto a la masa total.

50 Los dos frascos se llenan con 9 ml de caldo Nutrient Broth (3 g de extracto de carne, 10 g de peptona de soja, 5 g de NaCl, csp 1 l) a 1/500. El pH está comprendido entre 6,8 y 7,2. El protocolo se aplica a 10 frascos de ensayo y 10 frascos de control.

55 Durante 2 semanas se realizan 8 simulaciones de toma, a razón de 4 simulaciones por semana en los dos tipos de frascos. El procedimiento de simulación de toma se reproduce dos veces durante el día.

60 El procedimiento de simulación de toma es el siguiente:

- Preparación de suspensiones de trabajo de los tres microorganismos como se ha descrito anteriormente,
- 65 - Preparación de una mezcla extemporánea de 10 ml que comprende las tres suspensiones a partes iguales,

- Empapamiento *ad libitum* de un hisopo estéril con esta suspensión,
- Desenroscamiento del tapón, toma de una gota de producto por la vía habitual de uso,
- Simulación de uso aplicando el hisopo empapado en la zona de distribución del producto, y
- Enroscamiento de nuevo del tapón y colocación de los frascos a temperatura ambiente hasta la siguiente simulación.

A los 7 y 14 días se evalúa la concentración de microorganismos presentes en el caldo. A los 14 días se comprueba también el estado estéril del caldo del frasco de ensayo.

Para el recuento, el ensayo se realizó de acuerdo con las recomendaciones del capítulo 2.6.12 de la Farmacopea Europea. Después de la homogeneización del contenido del frasco mediante paso por el vortex, se introdujeron 2 x 100 µl en medio agar Tripticasa-soja (Biomérieux) para la flora aeróbica total y Sabouraud (AES) para la flora fúngica total. Las placas se incubaron a  $32,5 \pm 2,5$  °C durante de 3 a 5 días para el medio Tripticasa-soja y a  $22,5 \pm 2,5$  °C durante 5 a 7 días para el medio Sabouraud.

Para la evaluación de la esterilidad, el ensayo se realizó de acuerdo con las recomendaciones del capítulo 2.6.1 de la Farmacopea Europea. Sólo se realizó en frascos de material de acuerdo con la invención y de acuerdo con dos modos de muestreo.

Para los frascos N°1 a N°5, el caldo se recogió luego de pasar por la boquilla, para posicionarse en las condiciones más desfavorables.

Para los frascos N°6 a N°10, el caldo se recogió directamente dentro del frasco después de desenroscar y quitar la boquilla.

Se tomó todo el caldo (aproximadamente 8,5 ml) contenido en los diferentes frascos y después se introdujo en 100 ml de caldo Tripticasa-soja (Biomérieux). La incubación se realizó a  $22,5 \pm 2,5$  °C durante 14 días. La observación de turbidez pone de manifiesto la positividad del ensayo. Sólo en este caso se llevó a cabo un aislamiento para permitir una identificación de la contaminación.

Se realizaron dos tipos de controles:

#### **Control negativo:**

Se colocó un frasco de polietileno que contenía 9 ml de caldo en las mismas condiciones ambientales que los frascos sometidos a ensayo para validar el estado estéril después de 14 días de simulación.

#### **Control positivo:**

Se inoculó con las tres bacterias (concentración final de aproximadamente 3 UFC/ml) un frasco de polietileno que contenía 9 ml de caldo y se colocó en las mismas condiciones ambientales que los frascos sometidos a ensayo para validar el mantenimiento de la viabilidad de los microorganismos durante los 14 días de simulación.

#### **Resultados**

Los resultados presentados en las tablas siguientes se expresan en número de UFC por 100 microlitros de caldo.

#### **➤ Recuento**

La tabla 2 a continuación presenta los resultados del recuento a los 7 y 14 días en medio agar tripticasa-soja. Los frascos de acuerdo con la invención son los frascos "PE + ZnO", los otros frascos ("frascos PE") son los frascos de referencia de polietileno.

Tabla 2

| Muestra | 7 días       |                    | 14 días      |                    |
|---------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
|         | Frasco de PE | Frasco de PE + ZnO | Frasco de PE | Frasco de PE + ZnO |
| N°1     | 33**         | < 1                | > 300**      | < 1                |
| N°3     | 2**          | < 1                | > 300**      | < 1                |

| Muestra          | 7 días       |                    | 14 días      |                    |
|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
|                  | Frasco de PE | Frasco de PE + ZnO | Frasco de PE | Frasco de PE + ZnO |
| Nº4              | 6*           | < 1                | > 300**      | < 1                |
| Nº5              | 1**          | < 1                | > 300**      | 2**                |
| Nº6              | > 300*       | < 1                | > 300**      | < 1                |
| Nº7              | 1**          | < 1                | > 300**      | < 1                |
| Nº8              | 1**          | < 1                | > 300**      | < 1                |
| Nº9              | > 300**      | < 1                | > 300**      | < 1                |
| Nº10             | > 300**      | < 1                | > 300**      | < 1                |
| Control negativo | < 1          | < 1                | < 1 UFC      | < 1                |
| Control positivo | > 300*       | > 300*             | > 300*       | > 300*             |

\* Detección de *Pseudomonas aeruginosa* y *Bacillus subtilis* \*\* Detección mayoritaria de *Pseudomonas aeruginosa*

La tabla 3 a continuación presenta los resultados del recuento a los 7 y 14 días en medio Sabouraud. Los frascos de acuerdo con la invención son los frascos "PE + ZnO", los otros frascos ("frascos PE") son los frascos de referencia de polietileno.

Tabla 3

| Muestra          | T7 días      |                    | T14 días     |                    |
|------------------|--------------|--------------------|--------------|--------------------|
|                  | Frasco de PE | Frasco de PE + ZnO | Frasco de PE | Frasco de PE + ZnO |
| Nº1              | 28           | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº2              | 5            | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº3              | 2            | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº4              | 13           | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº5              | 1            | < 1                | > 300        | 1                  |
| Nº6              | > 300        | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº7              | 1            | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº8              | < 1          | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº9              | > 300        | < 1                | > 300        | < 1                |
| Nº10             | > 300        | < 1                | > 300        | < 1                |
| Control negativo | < 1          | < 1                | < 1          | < 1                |
| Control positivo | > 300        | > 300              | > 300        | > 300              |

La población observada en agar Sabouraud es principalmente de origen bacteriano (principalmente *Pseudomonas aeruginosa*) excepto en el frasco Nº6 de polietileno donde se detectó la presencia de moho además de una flora bacteriana mayoritaria.

Después de 7 días de simulación, ninguno de los 10 frascos sometidos a ensayo mostró la presencia de contaminación para la serie PE + ZnO (frascos de acuerdo con la invención). Al mismo tiempo, 9 frascos de la serie PE (frascos de referencia) de los 10 sometidos a ensayo están contaminados, siendo el nivel de contaminación heterogéneo desde 1 UFC detectada hasta > 300 UFC.

Después de 14 días de simulación, sólo un frasco de los 10 sometidos a ensayo para la serie PE + ZnO (frascos de acuerdo con la invención) pone de manifiesto la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. Al mismo tiempo, todos los frascos de la serie PE (frascos de referencia) están contaminados con un nivel significativo de contaminación superior a 300 UFC para 100 µl de caldo.

#### ➤ Evaluación de la esterilidad

La tabla 4 a continuación reúne los resultados del control de esterilidad para los frascos de acuerdo con la invención en los que la muestra se tomó directamente dentro del frasco.

Tabla 4

| Muestra          | Crecimiento | Identificación                                      |
|------------------|-------------|-----------------------------------------------------|
| N°6              | Negativo    | -                                                   |
| N°7              | Negativo    | -                                                   |
| N°8              | Negativo    | -                                                   |
| N°9              | Negativo    | -                                                   |
| N°10             | Negativo    | -                                                   |
| Control negativo | Negativo    | -                                                   |
| Control positivo | Positivo    | <i>Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus</i> |

Los resultados demuestran la preservación del estado estéril del caldo para los 5 frascos donde se tomó la muestra directamente dentro del recipiente.

#### ➤ **Conclusión**

El uso de un material de acuerdo con la invención a nivel del frasco y de la boquilla permite limitar el riesgo de contaminación del caldo en las condiciones ensayadas, es decir, una contaminación artificial a nivel de la boquilla, que asocia una bacteria Gram + (*S. aureus*), una bacteria Gram - (*P. aeruginosa*) y una bacteria Gram - en forma esporulada (*Bacillus subtilis*).

En las mismas condiciones, el uso de frascos de polietileno se caracteriza por una retrocontaminación con un crecimiento significativo de al menos 1 de los 3 contaminantes presentes. Los controles de esterilidad realizados en los frascos de acuerdo con la invención confirman la ausencia de retrocontaminación del producto contenido en el embalaje.

#### **Ejemplo 4: Estudio de actividad antimicrobiana**

Todos los materiales ejemplificados anteriormente (inorgánicos y orgánicos, como plástico, caucho, barniz, pintura, textil, silicona, cola, revestimientos, elastómero) han sido probados de acuerdo con la norma ISO22196 y los resultados obtenidos corresponden a una actividad antibacteriana sobre *Escherichia coli* de las muestras comprendida entre 1 y 7 UFC/cm<sup>2</sup>. La proporción de partículas en masa con respecto a la masa total (masa de la matriz y de partículas) es del 0,2 al 2% y las superficies específicas de las partículas son de 15 a 30 m<sup>2</sup>/g para un diámetro medio de partícula de 0,50 µm.

La prueba descrita por la norma requiere el uso de 3 muestras tratadas (40 mm x 40 mm) y 6 muestras no tratadas para cada microorganismo a analizar.

- Inóculo de concentración conocida del microorganismo a probar depositado homogéneamente sobre la superficie de las muestras,
- Determinación de la concentración de microorganismos viables realizada inmediatamente después de la inoculación y tras una incubación de 24 horas mediante el método de cultivo en medio agar,
- La comparación de estos recuentos permite determinar el valor de la actividad antimicrobiana de la superficie analizada.

Los soportes se tratan con alcohol. Todos los soportes se enjuagan con agua destilada estéril y después se secan en una campana de flujo laminar antes del ensayo.

Película estéril para bolsas Stomacher (40 mm x 40 mm).

Condiciones de los ensayos:

- Temperatura de contacto: 36 ± 1 °C
- Humedad relativa: 80 %

- tiempo de contacto: 24 horas

## Resultados

5

Para partículas de MgO:

MgO con matriz de polietileno de baja densidad de RIBLENE (ensayos de acuerdo con ISO22196 *E. coli*)

10

Control T0:  $1,38 \cdot 10^5$  UFC

Muestra T0:  $1,44 \cdot 10^5$  UFC

15

Control T24h:  $2,83 \cdot 10^7$  UFC

Muestra T24h: 60 UFC

Para partículas de ZnO y MgO (cantidades: 0,5 % y 0,2 % en masa respectivamente con respecto a la masa total):

20

ZnO/MgO (relación en peso 2,5) con una matriz de polietileno de baja densidad Purell PE 1840 H (ensayos de acuerdo con ISO22196 *E. coli*)

Control T0:  $1,67 \cdot 10^5$  UFC

25

Muestra T0:  $1,72 \cdot 10^5$  UFC

Control T24h:  $2,56 \cdot 10^7$  UFC

30

Muestra T24h: 196 UFC

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un material sólido que comprende una matriz y un conjunto de micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano para prevenir, limitar y/o suprimir la contaminación de dicho material y/o la contaminación de una composición que está en contacto con dicho material durante al menos un tiempo dado, y/o prevenir, suprimir y/o ralentizar la formación de biopelículas en la superficie de dicho material, en donde el agente antimicrobiano no migra al exterior de dicho material, y en donde dichas micropartículas comprenden óxido de zinc o consisten en óxido de zinc (ZnO) o comprenden óxido de magnesio o consisten en óxido de magnesio (MgO), o una mezcla de óxido de magnesio y óxido de zinc,  
 en donde la cantidad de micropartículas es del 0,1 al 10 % en masa con respecto a la masa de la matriz y de partículas, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio comprendido entre 0,1 y 5 micrómetros, determinado mediante microscopía, y  
 en donde la matriz es una matriz orgánica, **caracterizado por que** dichas micropartículas son esféricas y presentan un coeficiente de esfericidad superior o igual a 0,9,  
 siendo el coeficiente de esfericidad de una partícula la relación entre el diámetro más pequeño de la partícula y su diámetro más grande, determinado mediante microscopía.
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de micropartículas es del 0,1 al 5 %, más específicamente del 0,5 al 3 % o del 1 al 3 % en masa con respecto a la masa de la matriz y de partículas.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde las micropartículas tienen un diámetro medio comprendido entre 0,4 y 5 micrómetros.
4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % en número de dichas micropartículas del conjunto tienen una esfericidad como se define en la reivindicación 1.
5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde las micropartículas presentan superficies específicas superiores o iguales a 15 m<sup>2</sup>/g.
6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, en donde las micropartículas se seleccionan entre micropartículas de ZnO, micropartículas de ZnO dopadas con sodio o aluminio y micropartículas mesoestructuradas que comprenden ZnO.
7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la matriz es una matriz polimérica, preferentemente la matriz polimérica es una matriz polimérica termoplástica seleccionada entre copolímero de acrilonitrilo butadieno estireno, acetato de celulosa, poliestireno, en concreto poliestireno expandido, poliamidas, poli(tereftalato de butileno), policarbonatos, polietileno, poli(tereftalato de etileno), poli(metacrilato de metilo), poliformaldehído, polipropileno, poli(acetato de vinilo), poli(cloruro de vinilo), poli(ácido láctico) (PLA), policaprolactona, polihidroxialcanoato (PHA), polisacáridos y copolímero de estireno-acrilonitrilo.
8. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición es fisiológicamente aceptable para un mamífero.
9. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, para fabricar un artículo susceptible de ponerse en contacto con al menos una fuente de contaminación microbiana, en donde el artículo es todo o parte de un envase, recipiente o dispositivo de distribución de una composición alimenticia, dietética, cosmética, dermatológica o farmacéutica.
10. Artículo que consiste en un material sólido que comprende una matriz y un conjunto de micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano, siendo dicho material como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8.
11. Artículo de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el artículo es todo o parte de un envase, recipiente o dispositivo de distribución de una composición alimenticia, dietética, cosmética, dermatológica o farmacéutica.
12. Artículo de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 y 11, en donde el artículo se selecciona entre tapones, tapas, juntas, cápsulas, tapaderas, canillas y grifos destinados al cierre de botellas, frascos, botes, cajas, latas, barriles, cubas o recipientes diversos utilizados para el envasado y/o almacenamiento de productos alimenticios, dietéticos, cosméticos, dermatológicos o farmacéuticos.
13. Artículo de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 y 11, en donde el artículo es todo o parte de botellas, frascos, botes, cajas, latas, barriles, cubas o recipientes diversos utilizados para el envasado y/o almacenamiento de productos alimenticios, dietéticos, cosméticos, dermatológicos o farmacéuticos.

14. Procedimiento de fabricación de un artículo, en donde dicho procedimiento comprende una etapa de conformación de un material sólido que comprende una matriz y un conjunto de micropartículas que comprenden o consisten en al menos un agente antimicrobiano, siendo dicho material sólido como se define en una de las reivindicaciones 1 a 8 y comprende una etapa de conformación de dicho artículo.

5

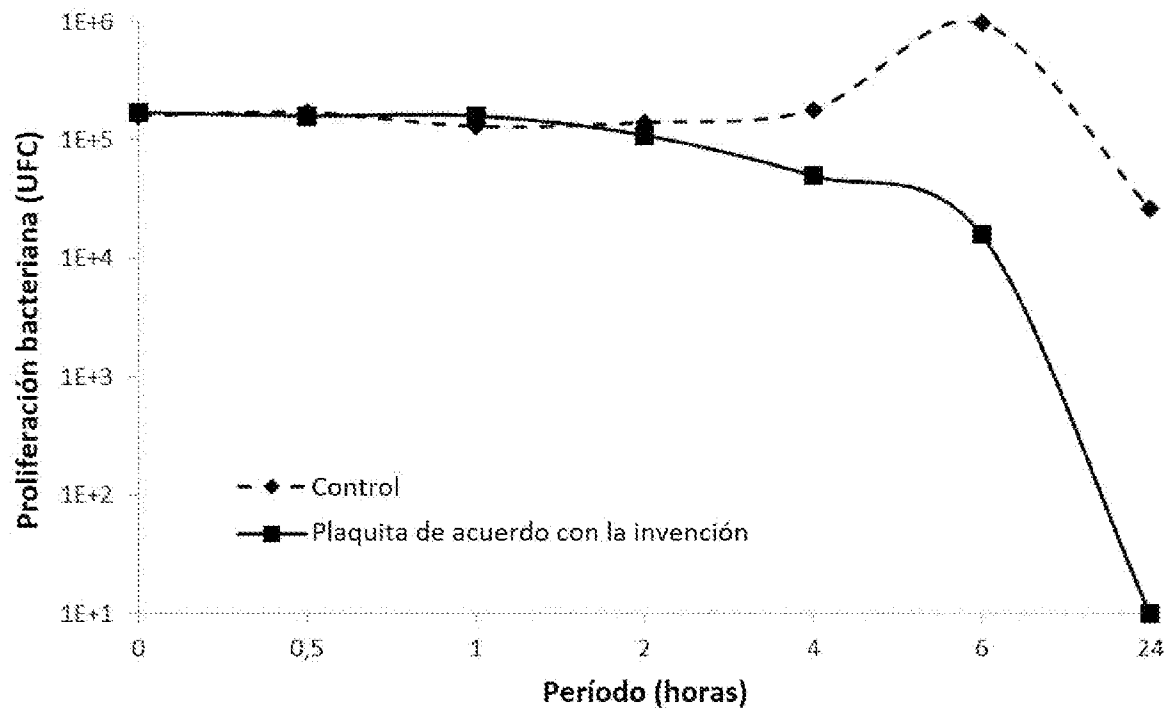
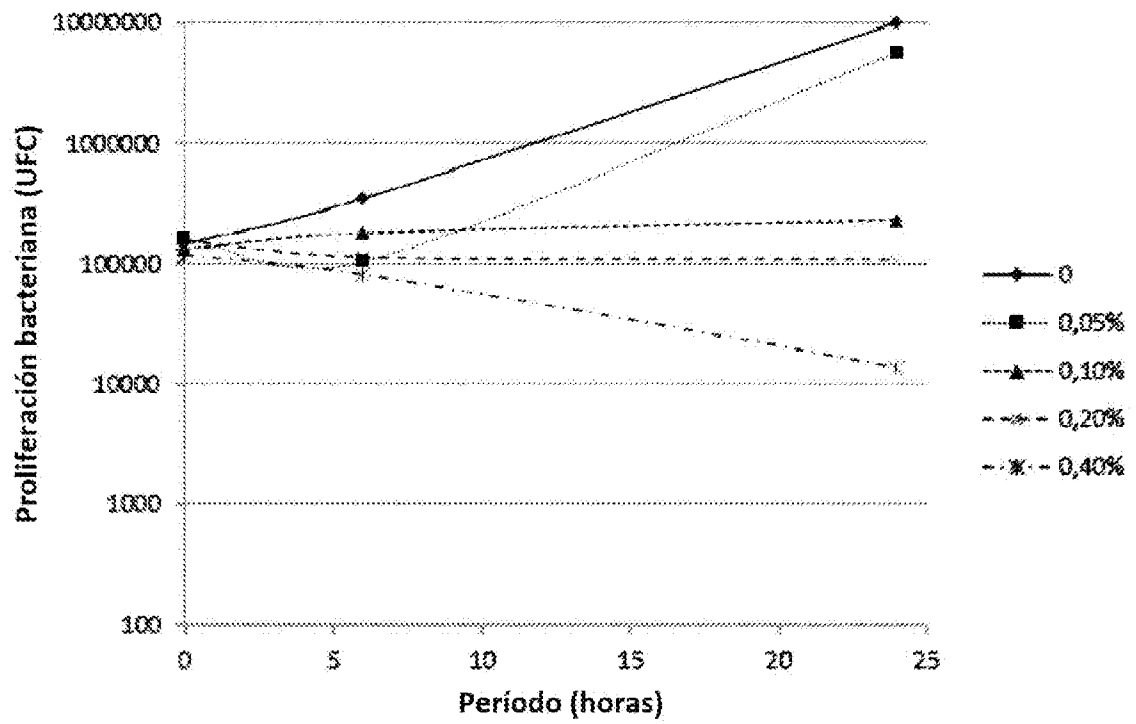
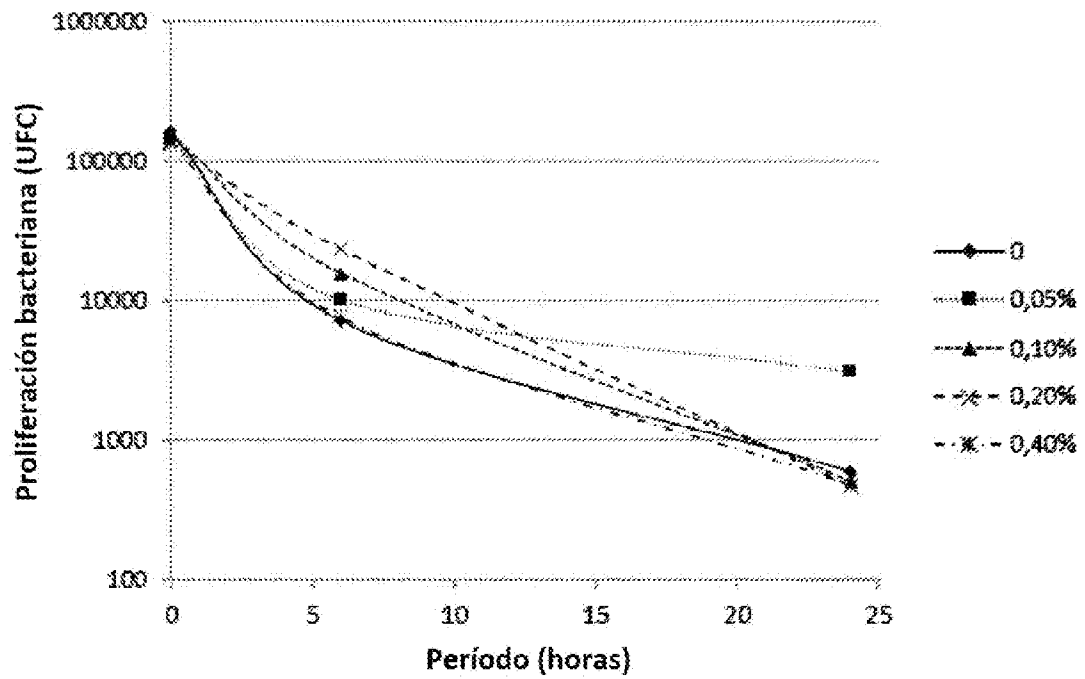


Figura 1



a)



b)

Figura 2

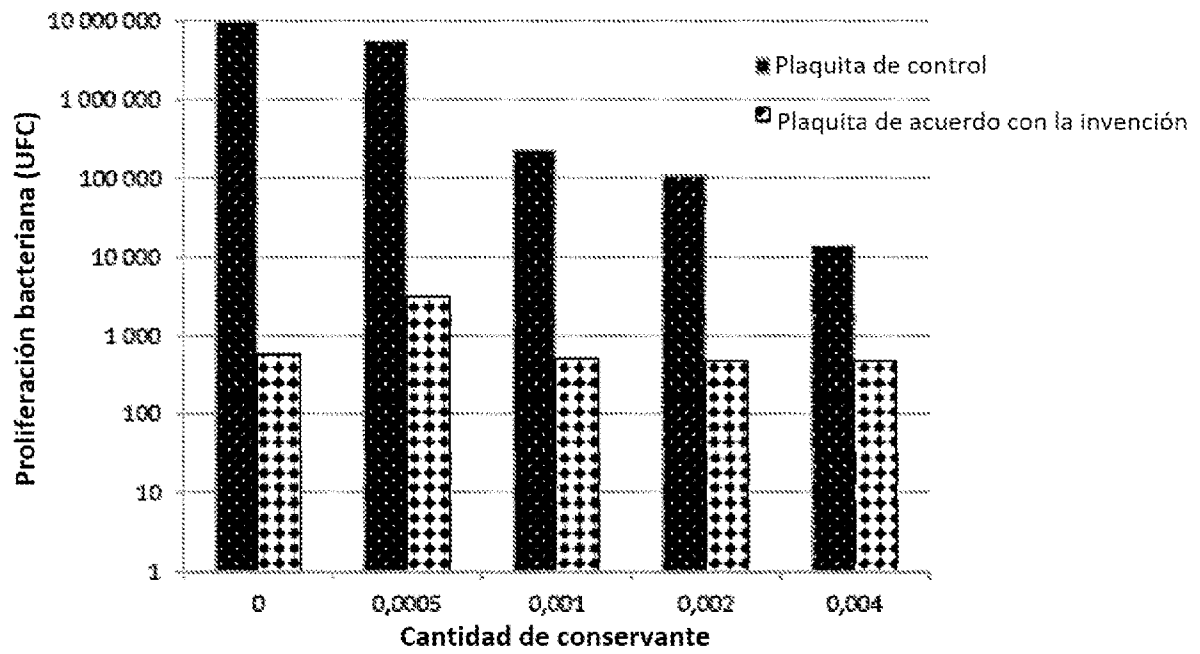


Figura 3