



Lietuvos
Respublikos
valstybinis
patentų biuras

(11) **LT 2021 010 A**

(51) Int. Cl. (2022.01):
A61P 31/00
A61K 36/09
A61K 33/38
A61L 29/00

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **2021 010**
(22) Paraiškos padavimo data: **2021-05-05**
(41) Paraiškos paskelbimo data: **2022-11-10**

(71) Pareiškėjas:
Lietuvos agrarinių ir miškų mokslų centras, Instituto al. 1, 58344 Akademijos mstl., Kėdainių r. sav., LT
(72) Išradėjas:
Aistė BALČIŪNAITIENĖ, LT
Pranas VIŠKELIS, LT
Jonas VIŠKELIS, LT
(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Aistė BALČIŪNAITIENĖ

LT 2021 010 A

(54) Pavadinimas:
Plataus antimikrobinio spektro latekso kompozitas

(57) Referatas:

Išradimas siejamas su plataus spektro ir stipraus antimikrobinio aktyvumu pasižyminčiomis lateksinėmis medžiagomis, kurios gaunamos naudojant daugiafunkcinius organinės ir neorganinės kilmės nanokompozitus bei lateksą. Sidabro nanokompozitai gaunami naudojant organinės ir neorganinės kilmės medžiagas, taikant žaliąją sintezę, kuri yra aplinkai draugiška, paprasta, greita bei ekonomiškai. Lateksas yra užpildomas gautais daugiafunkciniais nanokompozitais, kurie homogeniškai pasiskirsto visame polimero tūryje bei paviršiuje. Sukurtas antimikrobinis latekso kompozitas pasižymi geromis fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis, taip pat pasižymi plataus spektro bei stipriu antimikrobinio aktyvumu prieš gramteigiamas ir gramneigiamas bakterijų rūšis.

Plataus antimikrobinio spektro latekso kompozitas

Išradimas siejamas su plataus spektro ir stipraus antimikrobinio aktyvumu pasižyminčiomis lateksinėmis medžiagomis, kurios gaunamos naudojant daugiavfunkcinius organinės ir neorganinės kilmės nanokompozitus bei lateksą. Sidabro nanokompozitai gaunami naudojant organinės ir neorganinės kilmės medžiagas, taikant žaliąją sintezę, kuri yra aplinkai draugiška, paprasta, greita bei ekonomiška. Lateksas yra užpildomas gautais daugiavfunkciniais nanokompozitais, kurie homogeniškai pasiskirsto visame polimero tūryje bei paviršiuje. Sukurtas antimikrobinis latekso kompozitas pasižymi geromis fizikinėmis ir cheminėmis savybėmis, taip pat pasižymi plataus spektro bei stipriu antimikrobinio aktyvumu prieš gram-teigiamas ir gram-neigiamas bakterijų rūšys.

Lateksai gali būti natūralios arba sintetinės kilmės medžiagos. Ši medžiaga yra stabili polimerinių mikrodalelių dispersija (emulsija) vandenyje. Lateksai yra plačiai naudojami įvairiose pramonės srityse. Lateksiniai gaminiai – maudymosi kepurės, balionai, vaikiški čiuptukai, prezervatyvai, čiužiniai ir pan., taip pat plačiai naudojami sveikatos ir medicinos srityse – kateteriai, drenažo ir kiti įvairūs vamzdeliai, kontraceptinės membranos, pirštų lovelės, chirurgijos ir diagnostikos įrangos dalys. Lateksai, kurie yra naudojami sveikatos priežiūros ir medicinos srityse privalo pasižymėti antimikrobinio aktyvumu dėl hospitalinių infekcijų keliamos grėsmės ((toliau – HI). HI sukelia bet kokios bakterinės, virusinės, parazitinės, grybelinės kilmės mikrobai. Šie susirgimai, susiję su ligonio hospitalizavimu, tyrimais bei gydymu asmens sveikatos priežiūros įstaigoje, taip pat su darbu joje ir kitų infekcijų keliamomis grėsmėmis. Mūsų sukurtas metodas leidžia apsaugoti vartotoją, pacientą nuo infekcijų keliamų grėsmių/problemų. Dažniausiai pasitaikančios infekcijos susijusios su šlapimo takų kateterizacija, chirurginė intervencija bei nudegiminėmis žaizdomis ir pan. Be to, net 80% infekcinių ligų plinta kontaktuojant rankomis, nesilaikant higienos reikalavimų. Nors ligoninių ir kitų medicinos įstaigų darbuotojai privalo laikytis griežtų infekcijų kontrolės priemonių - plauti rankas ir dažnai dezinfekuoti visus paviršius, šių priemonių akivaizdžiai nepakanka, nes užkrėtimų skaičius ligoninėse kasmet auga. Dar viena šiai dienai itin aktuali problema tai bioplėvelės. Bioplėvelė – tai plačiai paplitusi mikroorganizmų gyvavimo forma. Bioplėvelės sudarančios bakterijos gali būti šimtus kartų atsparesnės antibiotikams ir dezinfekcinėms medžiagoms nei planktoninės bakterijos. Infekcijos metu planktoninės bakterijos patenka į kraujotaką ir gali būti neutralizuojamos antibiotikų bei imuninės sistemos. Tačiau bioplėvelę sudarančios bakterijos pasižymi itin dideliu atsparumu antibiotikams (net 1000 kartų didesnei antibiotikų koncentracijai nei įprasta terapinė) ir ląsteliniam bei

humoraliniam imunitetui; dėl šios priežasties jos išlieka ir nulemia infekcijos pasikartojimą. Bioplėvelės sudarančios bakterijos sukelia invazinių prietaisų (kateterių, inkubacinių vamzdelių, protezų, stimuliatorių ir kt.) atnešamas infekcijas, taip pat ir audinių infekcijas (plaučių, lėtinį osteomielitą, lėtinį vidinės ausies uždegimą, endokarditą ir kt.). Vieną iš didesnių problemų bioplėvelės sudaro lėtinių žaizdų infekcijoms (praguloms, trofinėms opoms, diabetinėms pėdoms), nes dėl pažeisto odos vientisumo sudaromos palankios sąlygos bakterijų kolonizacijai. Pavyzdžiui, *P. aeruginosa* bakterijos sukeltos lėtinės žaizdų infekcijos yra didesnės, gilesnės ir sunkiau gyjančios dėl bioplėvelių susidarymo bei kitų virulentiškumo veiksnių, apsaugančių bakterijas nuo imuninių mechanizmų. Todėl bioplėvelės yra itin pavojingos žmogaus sveikatai, nes silpnina imuninę organizmo reakciją. Nustatyta, kad apie 80 % bakterinių hospitalinių infekcijų yra susijusios su bioplėvelėmis. Siekiant išspręsti šią problemą polimerinių medžiagų modifikavimas funkciniais užpildais yra viena iš sprendimo alternatyvų. Tačiau, panaudojimas vienos kilmės medžiagas sunkiai gausime norimų, siektinų savybių polimerinį kompozitą. Todėl reikia naudoti medžiagų derinius arba jų kompozitus. Todėl dėl išvardintų priežasčių yra būtina naudoti antimikrobinio aktyvumu pasižyminčias medžiagas – sidabro nanokompozitus, kurie yra stabilūs, pasižymi itin plačiu antimikrobinio veikimo spektru.

US4902503 aprašyta technologija, kur lateksas modifikuojamas koloidiniu sidabru, sidabro koloidas gaunamas naudojant baltymą. Pateiktas metodas panašus tuo jog yra naudojamos sidabro dalelės, tačiau mūsų atveju yra naudojami sidabro nanokompozitai. Šie kompozitai gauti sidabro nanodaleles užnešant ant organinės kilmės nešėjo, taip gaunamas stabilus kompozitas, kurio antimikrobinis aktyvumas yra ilgalaikis.

US20110125093 aprašyta technologija, kuomet lateksui antimikrobinis aktyvumas suteikiamas į jį įmaišant įkapsuliuotas sidabru mikrodaleles, kur mikrokapsulės - zeolitu apgaubtos sidabro dalelės. Pateiktas metodas yra panašus tuo jog yra naudojamos sidabro dalelės, tačiau mūsų atveju yra naudojami sidabro nanokompozitai užnešti ant organinės kilmės nešėjo. Tokiu būdu gaunami daugiafunkciniai užpildai su plataus spektro, stipriu antimikrobinio aktyvumu, kuriais užpildant lateksą gauti kompozitai pasižymi ilgalaikiu antimikrobinio poveikiu, taip pat šie užpildai ženkliai paspartina medžiagos bioskaidumą.

EP1831292 – lateksinis antimikrobinis gaminys, kuris pasižymi antimikrobinio aktyvumu tiek paviršiuje tiek visame tūryje. Antimikrobinis aktyvumas gaunamas medžiagą apipurškiant arba įmirkant į antimikrobinės medžiagas. Antimikrobinio aktyvumu pasižyminčios medžiagos šioje aprašytoje technologijoje – ketvirtiniai amonio junginiai, biguanido junginiai. Pateikta technologija yra panaši tuo, kad gaunamas visas polimerinis kompozitas, kuris pasižymi

antimikrobinio aktyvumu – paviršius ir tūris, tačiau mūsų atveju antimikrobiniai užpildai yra įmobilizuojami į visą polimero tūrį homogeniškai ir gaunamas kietas kompozitas. Tai užtikrina ilgalaikį antimikrobinį aktyvumą bei sidabro nanokompozito stabilumą. EP1831292 – šiuo atveju kai antimikrobinė medžiaga yra apipurškiama arba impregnuojama kompozito antimikrobinis aktyvumas tikėtina yra labai riboto laiko mat apipurškimas arba impregnavimas polimerinių medžiagų neužtikrina stiprios adhezijos tarp polimero ir antimikrobinio agento.

Mūsų siūlomas metodas leidžia apsaugoti pacientą-vartotoją nuo HI ir kitų infekcijų. Prekyboje galima rasti kateterių su sidabro danga arba impregnuotų kateterių su antimikrobinėmis medžiagomis. Tačiau, jų veiksmingumas riboto laiko ir efektyvumas dažnai kelia abejonių taip pat jie yra brangūs. Todėl matomas akivaizdus poreikis naujų, pasižyminčių plataus spektro bei stipraus antimikrobinio aktyvumo medžiagų.

Tokia kompozicija dar nebuvo sukurta ir nėra naudojama. Yra žinoma jog sidabro nanodalelės pasižymi itin plačiu ir stipriu antimikrobinio aktyvumu. Prekyboje galima rasti gaminių su sidabro nanodalelėmis, tačiau mūsų sukurtų daugiafunkcinių kompozitų analogų nėra. Sėkmingai sukurta ir įvertinta gamybos procesų technologija gali būti labai plačiai taikoma. Kompozito gamybos technologija paprasta, pigi, greita, aplinkai draugiškai. Gauti kompozitai stabilūs bei pasižymi plataus spektro bei stipriu antimikrobinio aktyvumu. Visos naudojamos medžiagos ir įranga yra parduodami.

Išradimo santrauka

Šio išradimo tikslas – sukurti daugiafunkcinius nanokompozitus, kurie būtų naudojami latekso matricoje kaip aktyvus užpildas, kuris užtikrintų stiprų ir plataus spektro antimikrobinį aktyvumą taip pat pagreitintų medžiagos bioskaidumą bei sumažintų naudojamo plastiko kiekį.

Remiantis atliktais tyrimais matyti, jog į lateksą įmaišius nedideles daugiafunkcinio užpildo koncentracijas (0,5 – 25 %), ženkliai padidėja medžiagos bioskaidumas lygiagrečiai sumažėja naudojamo plastiko kiekis. Taip pat, net nedidelė sidabro koncentracija esanti užpilde suteikia lateksui stiprų antimikrobinį aktyvumą.

Išradimas susijęs su sidabro/šiurės ir latekso kompozitu, kurį sudaro (a) sidabro nanodalelės, sudarančios 0,5-10 mas. %, optimaliausia 5 mas. %; (b) šiurės/sidabro nanokompozitas, kurio kiekis yra 0,5 – 50 mas. %, optimaliausia 3 – 15 mas.% visos kompozito masės; ir (c) lateksas.

Šiame išradime aprašyta šiurė yra netaisyklingos geometrinės formos.

Šiurės dalelių dydis, nurodytas šiame išradime yra nuo 0,1 iki 100 μm .

Lateksas, kuris yra naudojamas kompozitui gaminti, yra parinktas iš natūralaus ir sintetinio latekso.

Svarbu paminėti, kad užpildžius lateksą šiurės/sidabro nanokompozitais, medžiagos bioskaidumas padidėja 10 kartų.

Šis išradimas susijęs su šiurės/sidabro nanokompozitu ir latekso kompozitu, kuris yra kietos formos.

Pagal vieną iš variantų šiurės/sidabro ir latekso kompozitas gaunamas paruošiant sidabro nanodaleles, šiurės daleles ir latekso matricą; ant šiurės nusodinant sidabro nanodaleles, suspensiją 2 val. veikiant 60 °C temperatūra, reakciją atliekant augalo vandeniniame ekstrakte (žalioji sintezė); šiurės/sidabro nanokompozito įmaišymas į lateksą; kietinant šiurės/sidabro nanokompozitą su lateksu, kad būtų gaunamas polimerinis kompozitas su stipraus efektyvumo bei plataus spektro antimikrobinio aktyvumu.

Prieš tai aprašytas nanokompozito gavimo metodas, kai yra naudojama šiurė, kurios užpildo dalelių forma yra netaisyklingos geometrinės formos.

Aprašytais šiurės/sidabro nanokompozito gavimo metodais, kur sidabro nanodalelės gaunamos iš pirmtako sidabro nitrato, parinktos iš grupės, kuri susideda iš AgNO_3 , Ag_2CO_3 , Ag_3PO_4 , Ag_2SO_4 , Ag_2SO_3 ir jų deriniais arba mišiniais.

Polimerinio kompozito sukietinimo pakopa yra vykdoma nuo 15 iki 99 °C temperatūroje.

Polimerinis kompozitas, gautas taikant šiame išradime aprašytus šiurės/sidabro nanokompozito ir latekso kompozito gavimo būdus, yra skirtas plataus spektro antimikrobinėms medžiagoms gaminti ir naudojamas medicinos prietaisų, tokių kaip kateteriai, vamzdeliai gamybai, klausos vožtuvai, lateksinės pirštinės, pirštų lovelės, įdėklai, taip pat chirurginės ir diagnostinės įrangos sudedamos dalys.

Pateiktuose įgyvendinimo variantuose, pakeitimus galima atlikti nenukrypstant nuo šio išradimo taikymo srities, kaip nurodyta tolesniuose punktuose.

IŠSAMUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

NAUDOTOS MEDŽIAGOS IR JŲ SAVYBĖS/CHARAKTERISTIKOS

Lateksas

Lateksas – stabili polimerinių mikrodalelių emulsija vandeninėje terpėje. Lateksinių gaminių savybės tokios kaip kietumas, elastingumas, spalvos išlaikymas, atsparumas cheminės medžiagomis ir pan., priklauso nuo medžiagos sudėties. Lateksai gali būti sintetinės ir natūralios kilmės. Lateksą sudaro apytiksliai 55-65 % vandens ir 30-40 % guma. Taip pat galima rasti cukraus, dervų, baltymų ir įvairių neorganinės kilmės liekanų.

Šiurės

Šiurės buvo naudojamos kaip sidabro nanodalelių nešančioji medžiaga, kur vėliau gaunant sidabro nanokompozitą naudojama latekso funkcinių savybių suteikimui kaip daugiafunkcinį užpildą. Šiurių pagrindinės savybės pateiktos 1 lentelėje. Šiurių dalelės gaunamos, augalo antžeminė dalis surenkama ir liofilizuota –85 °C temperatūroje ir esant 0,01 mbar slėgiui („Zirbus Technology GmbH“, Vokietija), gaunant sausą medžiagą, kuri smulkinama malūnu.

1 lentelė. Šiurės pagrindinės charakteristikos

<i>Savybė</i>	<i>Vertė</i>
Dalelių dydis, μm	0,1 – 100
pH (vandeniniuose tirpaluose)	6-7
Drėgmės kiekis, %	≤ 9.0
Tankis, g/cm^3 (25°C)	0,8

Sidabro nanodalelės

Sidabrinės nanodalelės (AgNDs) buvo sintetinės žaliosios sintezės metodika. Šiai sintezei yra reikalingas augalinės kilmės ekstraktas. Sidabro nanodalelių sintezei yra naudojami 70% etanoliniai ekstraktai gauti naudojant:

- Kiečių genties augalus;
- Notrelinių šeimos genties augalus;
- Kanapinių šeimos augalų rūšis.

Sidabro nanodalelių sintezės metodika

Išdžiovinti augalai iki miltelių susmulkinti elektriniu malūnėliu (IKA®A11 basic „Staufen“, Vokietija). 50 g gautų miltelių užpilama 300 ml etanolio (70 % tūrio) ir paliekama maceruotis 24 val. Etanolinė ekstrakto fazė nugarinta naudojant rotacinį garintuvą. Gauta vandeninė fazė, kuri naudojama sidabro nanodalelių sintezei.

Į gautą vandeninį augalo ekstraktą suberiama 0,2 g polivinilpirolidono (kuris veikia kaip stabilizatorius ir antikoaguliantas) bei 10 g šiurės miltelių ir 2 val. maišoma 70 °C, po to lėtai sulašinama AgNO_3 tirpalas (0,034g AgNO_3 ištirpdomas 50ml dist. H_2O) ir dar 2 val. intensyviai maišomas. Gauta suspensija buvo atvėsinta ir perplauta acetonu.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kieta latekso/krūmiškosios kerpės (šiurės) ir polimerinės matricos kompozicija, besiskirianti tuo, kad kompozicija apima (a) sidabro nanodaleles, kurių kiekis yra 0,001 - 15 masės %; (b) šiurės/sidabro kompozitą, kurio koncentracija polimerinėje matricoje yra 0,5 – 45 masės %; (c) polimerinę matricą.
2. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad šiurė yra parinkta iš grupės augalų: *Cladoniaceae* šeimos kerpių genties, kurių dalelių dydis svyruoja nuo 0,1 – 100 μm ; dalelės yra netaisyklingos geometrinės formos, fibrilinės, porėtos.
3. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad polimerinė matrica yra parinkta iš grupės, susidedančios iš sintetinių ir natūralių lateksų.
4. Kompozicija pagal bet kurį iš 1 punktą, besiskirianti tuo, kad sidabro nanodalelės yra parinktos iš AgNO_3 , Ag_2CO_3 , Ag_3PO_4 , Ag_2SO_4 , Ag_2SO_3 .
5. Kompozicija pagal bet kurį iš 1 punktą, besiskirianti tuo, kad sidabro nanodalelės yra gaunamos naudojant žaliąją sintezę.
6. Sidabro nanodalelių turinčios polimerinės matricos kompozito gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad minėtas būdas apima šias pakopas:
 - (a) šiurės liofilizavimas ir malimas;
 - (b) sidabro nanodalelių nusodinimas ant šiurės paviršiaus, žaliosios sintezės metodu, siekiant gauti sidabro nanodalelių/šiurės nanokompozitą;
 - (c) sidabro/šiurės ir polimerinio kompozito homogenizavimas, siekiant gauti homogenišką antimikrobinių užpildų pasiskirstymą;
 - (d) kompozito sukietinimas siekiant išvengti sidabro dalelių migracijos.
7. Būdas pagal 6 punktą, besiskiriantis tuo, kad polimerinio kompozito sukietinimo pakopa yra vykdoma nuo 15 iki 99 $^{\circ}\text{C}$ temperatūroje.
8. Polimerinės kompozicijos pagal bet kurį iš 1-8 punktų panaudojamas kaip žaliavos antimikrobinių medžiagų gamyboje.