

Kuparioksidilla päällystetyt hengityssuojaimet saattavat merkittävästi vähentää SARS-CoV-2 ristikontaminaatio riskiä

Gadi Borkow ( gadib@medcu.com)

MedCu Technologies <https://orcid.org/0000-0001-6170-5344>

Danny Lustiger

MedCu Technologies

Eyal Melamed

Rambam Health Care Campus

Vicki Herrera

University of Nebraska Medical Center

Daniel Ackerman

National Strategic Research Institute

St. Patrick Reid

University of Nebraska Medical Center

Joshua Santarpia

University of Nebraska Medical Center

Artikkeli

Keywords: kuparioksidi, SARS-CoV-2, COVID-19, kasvosuojat

DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-60610/v1>

License:   This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

[Read Full License](#)

Tiivistelmä

Hengityssuojainten käyttö on yleisesti hyväksytty merkitykselliseksi COVID-19 taudin torjunnassa. Kuitenkin niin sairastuneet kuin oireettomanakin säilyneet SARS-CoV-2-viruksen infektoimat henkilöt tartuttavat sen maskiin, ja virus voi pysyä elinkelpoisena maskien pinnalla jopa useita päiviä. Vaikka tavalliset hengityssuojaimet ovat kertakäyttöisiä, kuluttajat saattavat käyttää niitä kuitenkin toistuvasti, eikä niitä hävitetä oikein. Maskeja kosketellaan useasti käytön, uudelleenkäytön ja hävittämisen yhteydessä, mikä voi lisätä infekti- ja tartuntariskiä.

Tutkimuksessa valmistettiin N95- ja kirurgisia maskeja, joissa uloimman kerroksen kuitukangas kyllästettiin kuparioksidimikropartikkeleilla. Maskit alensivat infektoivan SARS-CoV-2:n viruksen pitoisuutta yli 99,9 %:lla 1 minuutin kuluessa kosketuksesta. Määritykset tehtiin TCID₅₀- ja PCR-analyysillä, määrittämällä infektoivien virusten pitoisuutta. Maski, joka poistaa SARS-CoV-2-viruksen infektiokyvyn muutamassa minuutissa, voi merkittävästi vähentää viruksen leviämistä ja tartuntoja.

PÄÄTEKSTI

Meneillään olevan pandemian aiheuttaja on uusi patogeeninen koronavirus¹, joka on nimetty vaikeaa, akuuttia hengitystieoireyhtymää aiheuttavaksi SARS-CoV-2-virukseksi. Se on tartuttanut yli 20 miljoonaa ihmistä ja aiheuttanut yli 700 000 kuolemaa maailmanlaajuisesti. Vaikka alun perin uskottiin, että virus siirtyi ihmisiin lepakoista tuntemattomien väli-isäntien välityksellä, on nyt selvää, että virus tarttuu ihmisestä ihmiseen.² Huolimatta lähes kaikkien maiden aktiivisesta toiminnasta viruksen tainnuttamiseksi, virus leviää edelleen ympäri maailmaa. Yleisesti hyväksytty toimenpide virusinfektion torjunnassa on hengityssuojainten käyttö.

Hengitysteiden infektiota johtava virus voi tarttua ihmisestä toiseen pääasiallisesti kahdella tavalla. Ensimmäinen on suora altistuminen aerosolihiukkasille ja pisaroille, jotka syntyvät oireilevan tai oireettoman tartunnan saaneen henkilön yskiessä tai aivastaessa³. Oireiset potilaat voivat tartuttaa viruksen niin kauan kuin oireet jatkuvat ja jopa toipumisen jälkeen⁴. Sairastuneiden ja oireettomien henkilöiden välillä ei ole havaittu merkittäviä eroja virusmäärässä ja siten oireettomat henkilöt voivat tietämättään levittää virusta.

Toinen tartuntareitti on viruksen saastuttamat pinnat^{6,7}, sillä aivastelun ja yskimisen seurauksena syljessä oleva virus voi levitä esim. 1-2 m säteellä ja jäädä pinnoille⁸. Virus voi pysyä pinnoilla elinkelpoisena tunteja ja jopa päiviä virusmäärästä ja ympäristöolosuhteista riippuen⁹. SARS-CoV-2 pysyy infektointikykyisenä muovi-, ruostumattomalla teräs- ja pahvipinnoilla keskimäärin 6,81, 5,63 ja 3,46 tuntia (puoliintumisaika) kun taas metallisella kuparilla vastaava aika on 0,77 tuntia; vähemmän kuin aerosolissa 1,09⁹. Huolestuttavaa on, että SARS-CoV-2-viruksen voi saada tavallisten maskien pinnalta jopa seitsemän päivän ajan viruskosketuksesta¹⁰. Onkin osoitettu, että kasvomaskit ja hengityssuojaimet voivat saastua patogeeneilla viruksilla niiden pitkäaikaisen käytön aikana¹¹⁻¹³, ja että maskien ja kasvojen koskettelu on käyttäjille tyypillistä¹⁴. Nämä yhdessä lisäävät infektoriskiä ja edesauttavat viruksen leviämistä.

Toisaalta hengityssuojainten on osoitettu vähentävän merkittävästi SARS-CoV-2-tartunnan riskiä.¹⁵ Tämä osoitettiin myös SARS-CoV-1 infektion yhteydessä, jossa todettiin kasvomaskien runsaan käytön edistäneen merkittävästi SARS-epidemian hallintaa Hongkongissa¹⁶. Satunnaistettujen vertailukokeiden meta-analyysi osoitti myös, että

kirurgiset naamiot ovat yhtä tehokkaita kuin N95-naamiot influenssan kaltaisten tautien leviämisen vähentämisessä.¹⁷

Kuparilla ja kuparioksidilla on voimakkaita viruksia tappavia ominaisuuksia¹⁸. Tämä pätee myös SARS-CoV-2-virukseen¹⁹. Tutkimuksessa kehitettiin teknologia, jossa erilaisia tekstiilejä päällystettiin kuparioksidi-mikrohiukkasilla ja saatiin näin tekstiileille laajat biosidiset ominaisuudet^{20,21}. N95-hengityssuojaimen ulkokerroksen kuitukangas kyllästettiin kuparioksidi-mikropartikkeleilla ja jo 30 minuutin kuluttua Influenssa A (H1N1) ja lintuinfluenssa viruksille altistumisesta, yli 99,9% maskeille päässeistä viruksista (H9N2) eivät enää kyenneet infektoimaan²². Lisäksi erilliset tutkimukset ovat osoittaneet koutatun (kyllästetyn) kuitukankaan kyvyn neutraloida 12 muuta, erilaista patogeeniä virusta^{23,24}.

Raportoimme tässä, että N95 ja tavalliset kirurgiset maskit (kuvat 1a ja 1b), joissa ulkokerrosten kuitukankaat oli kyllästetty kuparioksidilla (kuvat 1c ja 1d), vähensivät infektoivien SARS-CoV-2 virusten pitoisuutta minuutissa yli 3 kertaa logaritmisella asteikolla (kuva 2). Kuparin kyky neutraloida helposti koronavirukset on jo aiemmin osoitettu²⁵. Osoitettiin myös, että yli 60 % kupariseokset tekivät ihmisen koronaviruksesta 229E (HuCoV-229E) ei-tarttuvan jo muutamassa minuutissa. Kupariseoksista vapautuvien kupari-ionien ja muodostuvan reaktiivisen hapen (ROS) osoitettiin olevan osallisena virusten inaktivoinnissa²⁵. Edellä kuvatuissa antiviraalisissa kuitukankaissa, aktiivinen kupari on jo hapettuneessa (aktivoitu) muodossa (kuparioksidi). Hapettuneessa muodossa oleva kupari on merkittävästi lähempänä viruksia vahingoittavien aktiivisten kupari-ionien vapautumista ja siten virionien, infektoivien partikkelien nopeaa inaktivointia kuin puhdas kupari, joka aiheuttaa hitaammin virusten neutraloinnin⁹.

Antiviraalinen kuitukangas sekä kasvojen kanssa kosketuksessa olevassa sisemmässä kerroksessa että maskin ulkokerroksessa vähentää merkittävästi ristikontaminaation mahdollisuutta maskin käsittelyn ja hävittämisen aikana. Sisäkerros on erityisen merkityksellinen oireettomille henkilöille, jotka tietämättään saastuttavat maskinsa. Maskin poistamisessa kädet tai käsineet voivat saastua ja sitten edelleen muut kosketuspinnat, kuten ovenkahvat ja hissinapit. Infektoitumaton henkilö voi sitten saada tartunnan koskettamalla saastuneita pintoja.

Kuparioksidilla kyllästettyä kuitukangasta on FDA:n ja vastaavien lääkeviranomaisten hyväksymänä käytetty turvallisesti jo vuosien ajan aikuisten vaipoissa ja antimikrobisissa haavasidoksissa^{26,27}. Myös kuparipäällystettyjen hengityssuojaimien turvallisuus on osoitettu²². Havaittiin, että maskeista vapautuneen kuparin määrä viiden tunnin aikana simuloituissa hengitysolosuhteissa, oli noin 100 000 kertaa alhaisempi kuin kuparille sallittu altistumisraja (PEL, permissible exposure limit), jonka Yhdysvaltain työturvallisuus- ja työterveysvirasto (OSHA) on asettanut. Hengitettyinä jatkuvasti kuparia ilmasta, alin haittavaikutuksia aiheuttanut pitoisuus on määritetty olevan 0,64 mg/m³ ('LOAEL' lowest observed-adverse-effect levels). Simuloidun hengitystestin kuparipäästöt kuparia sisältävistä maskeista olivat 0,09 pg/m³. Tämä on pieni osa (1 000 000 kertaa vähemmän) kuparin LOAEL-arvosta. Tärkeää on, että maskien ulkokerrokset eivät aiheuta herkistymistä tai ihon ärsytystä. Tämä on kokeellisesti osoitettu ja voidaan myös päätellä siitä, että tuhannet ihmiset ovat käyttäneet kuparioksidii-haavasidoksia ja -vaippoja laajasti^{26,27}.

COVID-19-pandemian vuoksi useat ammattiryhmät kuten terveydenhuollon työntekijät, ensiavun henkilökunta ja myös tavalliset kuluttajat käyttävät laajalti kertakäyttöisiä maskeja. Näitä maskeja käytetään usein toistuvasti, eikä niitä hävitetä oikein käytön jälkeen. Väärällä maskin käytöllä viruksen leviämiskasvu kasvaa. Kuparioksidilla kyllästettyjen maskien kyky tehdä koronaviruksesta tarttumaton muutamassa minuutissa voi vähentää merkittävästi viruksen leviämisen ja infektion riskiä, kun huomioidaan maskien uudelleenkäyttö, etenkin kuluttajien keskuudessa.

SELVITYKSET

Kiitos

Tämä tutkimus on rahoitettu kokonaan tai osittain liittovaltion varoilla terveystieteiden tutkimuskeskuksesta: Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response: COVID-19 Materials Science Research under Contract No. 75A5012OC00109.

Eturistiriidat

G.B, D.L ja E.M olivat mukana kehittämässä antiviraalista maskitekniikkaa. Kenelläkään muilla kirjoittajilla ei ole eturistiriitoja.

KIRJALLISUUTTA:

1 Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33.

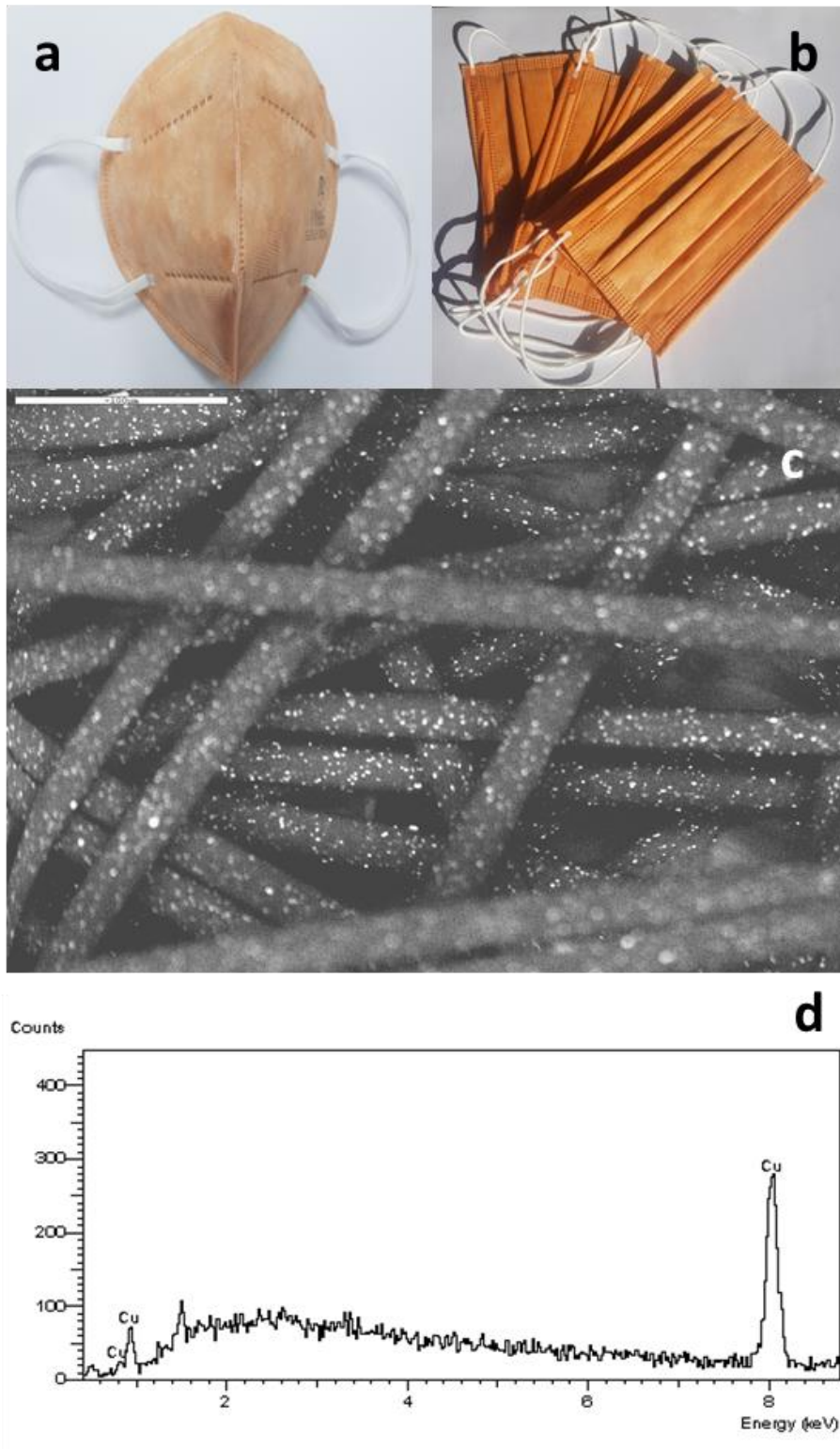
2 Guo YR, Cao QD, Hong ZS et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 2020;7:11.

3 Rothe C, Schunk M, Sothmann P et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med 2020;382:970-1.

- 4 Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87:281-86.
- 5 Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-9.
- 6 Ong SWX, Tan YK, Chia PY et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* 2020;323:1610-2.
- 7 Ye G, Lin H, Chen L et al. Environmental contamination of the SARS-CoV-2 in healthcare premises: an urgent call for protection for healthcare workers. *medRxiv* 2020.
- 8 Cai J, Sun W, Huang J et al. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(6).
- 9 van DN, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-7.
- 10 Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet* 2020 April 2 (Epub ahead of print).
- 11 Phan LT, Sweeney D, Maita D et al. Respiratory viruses on personal protective equipment and bodies of healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2019;40:1356-60.
- 12 Blachere FM, Lindsley WG, McMillen CM et al. Assessment of influenza virus exposure and recovery from contaminated surgical masks and N95 respirators. *J Virol Methods* 2018;260:98-106.
- 13 Chughtai AA, Stelzer-Braid S, Rawlinson W et al. Contamination by respiratory viruses on outer surface of medical masks used by hospital healthcare workers. *BMC Infect Dis* 2019;19: 491.
- 14 Kwok YL, Gralton J, McLaws ML. Face touching: a frequent habit that has implications for hand hygiene. *Am J Infect Control* 2015;43:112-4.
- 15 Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 2020;26:676-80.
- 16 Lau JT, Tsui H, Lau M, Yang X. SARS transmission, risk factors, and prevention in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004;10:587-92.
- 17 Long Y, Hu T, Liu L et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020;13:93-101.
- 18 Borkow G. Using copper to fight microorganisms. *Curr Chem Biol* 2012;6:93-103.

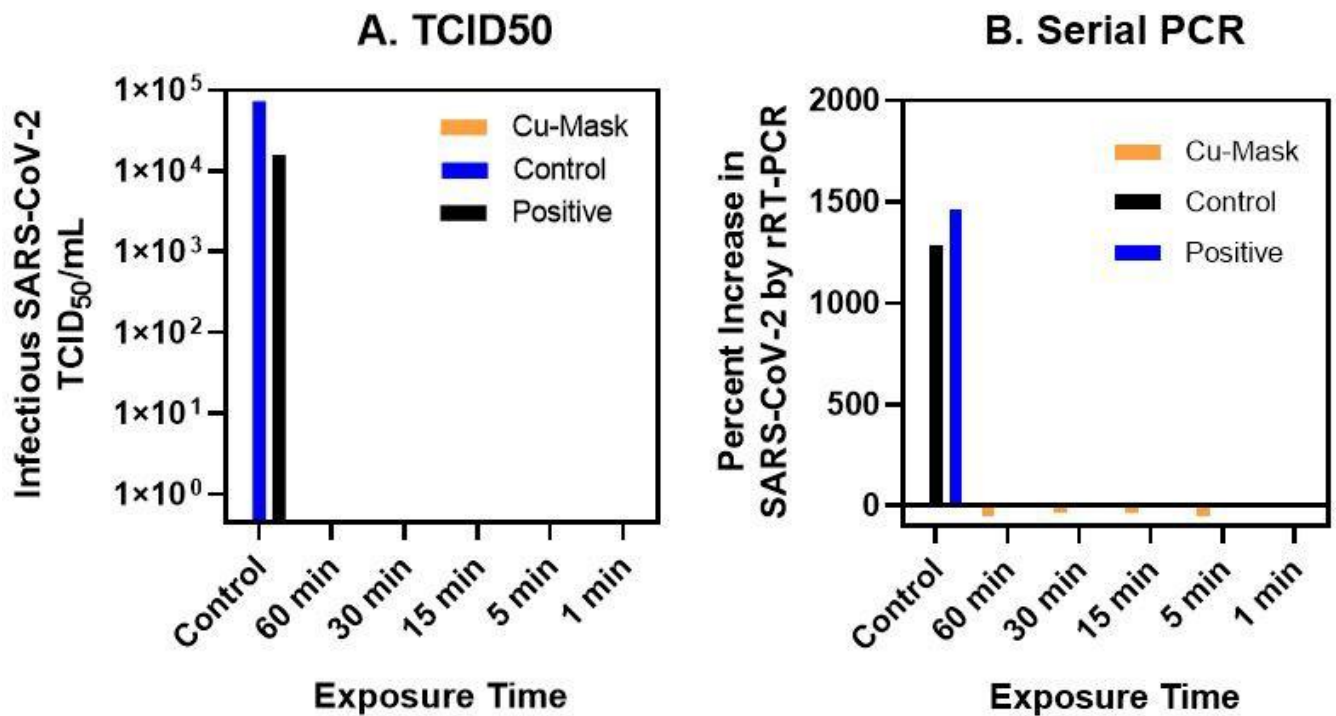
- 19 Behzadinasab S, Chin A, Hosseini M, Poon LLM, Ducker WA. A Surface Coating that Rapidly Inactivates SARS-CoV-2. *ACS Appl Mater Interfaces* 2020 July 3 (Epub ahead of print).
- 20 Borkow G, Gabbay J. Putting copper into action: copper-impregnated products with potent biocidal activities. *FASEB J* 2004;18:1728-30.
- 21 Borkow G, Gabbay J. Endowing textiles with permanent potent biocidal properties by impregnating them with copper oxide. *JTATM* 2006;5(1).
- 22 Borkow G, Zhou SS, Page T, Gabbay J. A novel anti-influenza copper oxide containing respiratory face mask. *PLoS One* 2010;5:e11295.
- 23 Borkow G, Sidwell RW, Smee DF et al. Neutralizing viruses in suspensions by copper oxide based filters. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2605-7.
- 24 Borkow G, Lara HH, Covington CY, Nyamathi A, Gabbay J. Deactivation of human immunodeficiency virus type 1 in medium by copper oxide-containing filters. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:518-25.
- 25 Warnes SL, Little ZR, Keevil CW. Human Coronavirus 229E Remains Infectious on Common Touch Surface Materials. *mBio* 2015;6:e01697-15.
- 26 Borkow G, Okon-Levy N, Gabbay J. Copper oxide impregnated wound dressings: biocidal and safety studies. *Wounds* 2010;22:310-6.
- 27 Weinberg I, Lazary A, Jefidoff A et al. Safety of using diapers containing copper oxide in chronic care elderly patients. *The Open Biology Journal* 2013;6:54-9.

KUVAT



Kuva 1.

Kuparioksidi-mikrohiukkasilla kyllästetyt kirurgiset maskit. N95 (a) ja kirurgisten maskien (b) ulkokerrokset valmistetaan kuparioksidi-mikrohiukkasilla kyllästetystä polypropeenikankaasta. Mikropartikkelit näkyvät valkoisina pisteinä elektronimikroskooppikuvassa (c), määritettynä röntgensäde-fotoelektronispektrianalysillä (d).



Kuva 2

Infektoivan SARS-CoV-2 viruspitoisuuden väheneminen kuparioksidin mikropartikkeleilla kyllästetyllä maskilla (Cu-maski). Viiteen Cu-maskin (MedCu) suikaleeseen ja yhteen tavallisen kirurgisen maskin suikaleeseen (kontrolli) siirrostettiin 100 µl 4 · 46e5 TCID50/ml SARS-CoV-2 virusta. Viruspartikkelit otettiin talteen suikaleista 1, 5, 15, 30 ja 60 minuutin kuluttua. Viruspartikkeleiden talteenotto tehtiin vortexoimalla näytettä 1 minuutin ajan 10 ml:ssa steriiliä fosfaattipuskuria (PBS). Positiivinen kontrolli (positive) saatiin lisäämällä 100 µl virusta 10 ml:aan PBS:ää. Pelkkää PBS:ää käytettiin negatiivisena kontrollina. Suikaleista talteen otettu neste siirrostettiin Vero E6 -soluihin TCID50-määrittystä (A) ja PCR-analyysiä (B) varten. Heti siirrostuksen jälkeen ja 3 päivän kuluttua, virus-RNA eristettiin Qiagen Viral RNA Mini -kitillä 140 µl:sta supernatanttia. RNA:n eristyksen jälkeen suoritettiin rRT-PCR SARS-CoV-2:n E-geenillä. Replikaatiota ei havaittu missään viidestä eri aikapisteestä otetussa näytteessä MedCu-maskin TCID50-määrittelyissä (*). PCR:ssä havaittiin viruksen RNA:n prosentuaalinen väheneminen (-39,6 +/- 17,2%), vahvistaen viruksen inaktivoitumisen, kun se on ollut kosketuksissa MedCu-maskin kanssa 1-60 minuutin ajan. Sekä TCID50 että PCR varmistivat viruksen replikaation kontrollimaskissa ja positiivisessa kontrollissa.