[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C08J 5/02
A61B 19/04
//C08L7: 02

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96197650.0

[45]授权公告日 2001 年 5 月 2 日

[11]授权公告号 CN 1065250C

[22]申请日 1996.8.23 [24]颁证日 2000.12.29
[21]申请号 96197650.0
[30]优先权
[32]1995.8.25 [33]US [31]08/519,371
[32]1996.8.16 [33]US [31]08/689,975
[86]国际申请 PCT/US96/13707 1996.8.23
[87]国际公布 WO97/08228 英 1997.3.6
[85]进入国家阶段日期 1998.4.16
[73]专利权人 巴克斯特国际有限公司
地址 美国伊利诺伊州
[72]发明人 J·道维
审查员 李茂家

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 魏金玺 谭明胜

权利要求书 3 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 降低天然橡胶胶乳制品变应原性的改进方法

[57]摘要

降低了变应原性的天然橡胶胶乳制品具有通常的物理、机械和化学性能,该制 品的制备是通过直接螯合制品的一个表面上的抗原组分,接着在用随后的掩蔽 剂处理以螯合残留抗原组分之前,引发天然橡胶胶乳的残留抗原组分在制品的 相对表面上或邻近处起霜。

ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 一种制备改进的低变应原性天然橡胶胶乳制品的方法，该制品具有通常的物理、机械和化学性能，并且在其相对的内外表面上，两个表面的至少一部分具有降低的变应原性，该方法包含下述步骤：

将涂敷有掺入一种掩蔽剂的胶乳凝固组合物的制品成型芯模，浸入含有抗原组分的天然橡胶胶乳乳液中，当所述的胶乳乳液凝固在所述成型芯模上时，直接螯合那些与所述的掩蔽剂接触的抗原组分；和

在与所述成型芯模接触的该凝固胶乳乳液表面相对的所述凝固胶乳乳液的表面上或其邻近处，引发所述凝固胶乳乳液的剩余抗原组分起霜。

2. 权利要求 1 的方法，在所述步骤后还包括：

用随后的一种掩蔽剂对所述起霜的剩余抗原组分进行化学处理，以螯合所述起霜的剩余抗原组分。

3. 权利要求 1 的方法，其中所述剩余抗原组分的起霜的引发，是通过将所述浸渍的制品成型芯模从所述的胶乳乳液中取出，以使所述胶乳乳液在所述的制品成型芯模上凝固为凝胶，并使所述的剩余抗原组分远离所述的制品成型芯模而移向所述凝胶的相对表面。

4. 权利要求 1 的方法，其中所述胶乳凝固组合物中掺入一种选自丁二醇二缩水甘油醚和季戊四醇三缩水甘油醚的掩蔽剂。

5. 权利要求 3 的方法，其中通过附加的步骤用所述随后的掩蔽剂对所述的起霜抗原组分进行化学处理，即在温和的温度和 pH 值反应条件下，将在所述制品成型芯模上的所述起霜的凝胶化胶乳乳液，浸渍到含有有效浓度的所述随后的掩蔽剂的处理浴中，浸渍足够长时间，以使所述随后的掩蔽剂与所述起霜的抗原组分反应；和

漂洗所述处理过的凝胶，以除去未反应的掩蔽剂和任何其它可溶性的组分。

6. 权利要求 5 的方法，其中所述随后的掩蔽剂的所述有效浓度为 0.1 重量% 至 10 重量%。

7. 权利要求 5 的方法，其中所述处理浴的所述温度范围是 20 ℃ 至 100 ℃。

8. 权利要求 7 的方法，其中所述处理浴的所述温度范围是 30 ℃ 至 35 ℃。

9. 权利要求 5 的方法，其中所述处理浴的所述 pH 值范围是 9 至 12。

10. 权利要求 5 的方法，其中所述足够长的时间为 1 分钟至 30 分钟。

11. 权利要求 10 的方法，其中所述的时间为 5 分钟。

12. 权利要求 2 的方法，其中所述随后的掩蔽剂为多官能度试剂。

13. 权利要求 12 的方法，其中所述多官能度试剂为选自双环氧化合物、二元醛、二烯、二异氰酸酯和双马来酰亚胺的二官能度试剂。

14. 权利要求 2 的方法，其中所述随后的掩蔽剂为选自乙二醇二缩水甘油醚、1,4-丁二醇二缩水甘油醚、戊二醛和二乙烯基砜的二官能度试剂。

15. 权利要求 2 的方法，还包括附加步骤，即在用所述随后的掩蔽剂对所述起霜的抗原组分进行化学处理之前，硫化所述的凝胶化胶乳乳液。

16. 权利要求 2 的方法，还包括附加步骤，即确定所述起霜的抗原组分的至少一个目标抗原区；和

协调所述随后的掩蔽剂的疏水/亲水特性，以和所述至少一个目标抗原区的疏水/亲水特性相配。

17. 权利要求 16 的方法，其中所述随后的掩蔽剂有既具有温和的疏水性又具有温和的亲水性的疏水/亲水特性。

18. 权利要求 16 的方法，其中所述随后的掩蔽剂为乙二醇二缩水甘油醚。

19. 权利要求 2 的方法，还包括附加步骤，即在所述化学处理过的起霜的剩余抗原组分上，接枝至少一种表面改性剂。

20. 权利要求 19 的方法，其中所述的至少一种表面改性剂选自抗氧化剂、抗臭氧剂、抗微生物剂、抗凝血酶原剂和亲水性化合物。

21. 一种天然橡胶胶乳制品，该天然橡胶胶乳制品具有通常的物理、机械和化学特性，且该制品在其相对的内外表面上，两个表面的至少一部分具有降低的变应原性，所述制品的制备包含下述步骤：

将涂敷有掺入一种掩蔽剂的胶乳凝固组合物的制品成型芯模，浸入含有抗原组分的天然橡胶胶乳乳液中，当所述的胶乳乳液凝固在所述成型芯模上时，以直接螯合那些与所述的掩蔽剂接触的抗原组分；和

在所述制品的相对的外表面上或其邻近处，引发该剩余抗原组分起霜。

22. 权利要求 21 的天然橡胶胶乳制品，包括手套。

23. 权利要求 21 的天然橡胶胶乳制品，包括避孕套。

24. 权利要求 21 的天然橡胶胶乳制品，包括充气气囊。

25. 权利要求 21 的天然橡胶胶乳制品，在所述的步骤后，该制品还由包括下述内容的步骤制得:

用随后的掩蔽剂对所述起霜的剩余抗原组分进行化学处理，以螯合所述起霜的剩余抗原组分。

说　明　书

降低天然橡胶胶乳制品变应原性的改进方法

确认相关申请

本申请是 1995.8.25 申请的待批的美国专利申请系列号 No. 08/519,371 的部分继续.

发明领域

本发明总体上涉及由天然橡胶形成的胶乳制品的制备方法. 更具体地，本发明涉及具有与组织接触的和其它表面的天然橡胶胶乳制品的改进制备方法，这些表面的抗原组分被相互固定，但并不会改变或降解胶乳材料本身的分子结构. 这样，本发明可制备具有天然橡胶胶乳的良好化学、物理和机械性能的胶乳制品，同时显著地降低在超敏性个体中的有害免疫反应，并使非敏感个体接触由此制得的器械和制品表面的意外过敏的危险最小化. 而且，本发明的方法无害，并可适用于现存的胶乳制品的生产过程和应用.

发明背景

作为最早公知的弹性聚合物之一，天然橡胶胶乳长期以来用于许多商品和消费品，从汽车轮胎到复杂的医疗器械. 它由自多种植物包括沙漠灌木和热带树木采集的奶状树汁硫化而来，其中最常见的天然橡胶胶乳源为巴西橡胶树（ Hevea brasiliensis ）. 目前，估计约有 40000 种制品含有天然橡胶胶乳. 其中，有几百种具有医疗用途，包括用作外科或检查用手套、导管和绷带. 天然橡胶胶乳制品具有许多优良的性能，包括抗蠕变性(在恒定应力下所不希望的材料伸长)和抗压缩性(挤压后恢复原大小和体积的能力). 此外，由于可从天然资源中大量获得，它们易于得到并且对生产和使用来说相当便宜.

不幸的是，天然橡胶胶乳有一严重的缺陷. 仅在美国估计有 1700 万人对其过敏. 由天然橡胶胶乳硫化的橡胶制品含有具有抗原组分的天然存在的乳化蛋白质和其它生物聚合物，它们使某些人产生疥疮，使某些人产生皮疹灼伤. 一些高度敏感的人仅仅是稍一接触即可产生有生命危险的过敏性休克.

由于这种天然橡胶胶乳的变应性超敏性仅是在与天然橡胶胶乳的一些最初的致敏接触后才发展，因此医务工作者被认为是危险的首选人群。越来越多的机械设备和制品，包括外科手套，弹性绷带，胶带，血压胶管管头和导管，成为常见的暴露源。同样，许多消费品也使用天然橡胶胶乳，最明显地，如厨房手套和避孕套。近来，一些研究人员确认，路边垃圾中所含的废旧汽车和卡车轮胎的空气微粒为另一天然橡胶胶乳的暴露源和随后超敏性的发展源。

尽管在三十年代即有首次报导，但在最近十年天然橡胶胶乳过敏病例的严重性和数量有了惊人的增加。现在，对变应性反应突然增多的最流行解释是，由艾滋病流行导致的接触天然橡胶胶乳手套的机会增加，以及为降低最终的废水污染，工业界对天然橡胶胶乳制品生产方法的改进。这些生产方法的变化消除了作为污染源的、在胶乳凝固中所用的锌盐，但同时意外地增加了如此制得的天然橡胶胶乳制品的变应原性。1982 年，联邦食品和药品管理局发布了关于天然橡胶胶乳制品的变应原性的警示，首次认为在生产中使用的抗氧化防腐剂和其它含有金属的化合物为反应源。现在，技术人员怀疑在胶乳中的天然蛋白质和生物聚合物是引发变应性反应的主要抗原。

降低天然橡胶胶乳变应原性的最初和最简单的方法，包括用水和洗涤剂对收获的胶乳树汁进行洗涤预处理，以溶解和萃取出这些抗原蛋白质组分。天然橡胶胶乳树汁为纯的顺式-聚异戊二烯，一种天然存在的植物聚合物的水包油乳液。在收割时，这种天然橡胶聚合物通过一些天然存在的表面活性剂和洗涤剂类型的植物蛋白质悬浮于水基乳液中。将天然乳液与过量的水，或水与合成洗涤剂或消化酶的混合物混合，然后通过离心分离出凝固的天然表面活性剂和洗涤剂蛋白质，可有效地降低天然原料中变应原性蛋白质的总量。结果，由洗涤乳液而制得的胶乳制品，其抗原性和变应原性降低。或者是，在生产过程中，加入一些包括额外的水和化学物质萃取步骤和洗涤步骤，以从天然橡胶胶乳原料中提取出任何残存的、松散结合的抗原蛋白质。

对于除去抗原性的来源以及降低最终的过敏性反应，这两种洗涤方法均是有效的。它们实施起来也相对便宜。然而，用这些用现有技术的洗涤方法处理的制品中仍存在大量的抗原组分。而且，尽管它们适用于大批量原料的处理和相对不复杂的制品的生产，但是这些技术不能特别

适用于降低变应原性的精确制品的生产，以及保持直接与个体长时间接触的制品。精确的或复杂的制品不易于洗涤，并且它们的生产过程不能被其它的处理步骤和耽搁所打断。长期使用的制品可能具有足够的剩余抗原性，在长期的接触后触发变应性反应。

在某些情况下，可以用能盐析出或使悬浮的表面活性剂化合物变性的化学试剂预处理天然橡胶胶乳乳液，由此降低它们的抗原性。不幸的是，这些化学处理对胶乳本身也有影响。结果，由这种预处理材料制成的制品具有较差的物理，化学和机械性能，并且相对于尽管是过敏性的、未处理的胶乳制品，其更易于氧化降解。在严格管理的医药工业中，作为配料的这些化学改性物质明显不同于现存的、已经批准的物质，因此在它们进入市场并使用之前，需要昂贵的管理审批。

另一可选择的成功的、但却昂贵的防止天然橡胶胶乳超敏性的技术是，用人工或合成的胶乳材料替代天然橡胶胶乳。由聚合得到的合成橡胶或塑料的胶乳水乳液，使得制造商为消除抗原组分，可以精确地调整乳液的含量。

这些合成胶乳特别适用于涂料、油漆和粘合剂。现在，由合成橡胶胶乳发展起来的避孕套和橡胶手套，在敏感个体中不会引起象天然橡胶胶乳那样的超敏性反应。不幸的是，这些合成材料比天然橡胶胶乳要贵得多。更重要的是，在许多应用中它们的物理和机械性能较差。某些人工橡胶缺乏足够的弹性和强度以有效地用作手套。而某些则在受到恒定的应力时产生材料的蠕变，这将导致可影响其操作性的流挂和胀大。另外一些则抗压性较差并屈服于压缩应力。

在某些情况下发展起一种可接受的折中方案，它是通过涂敷方法用诸如聚亚胺酯的非变应原性材料隔离天然橡胶胶乳制品的表面。通常这种方法可保持天然橡胶胶乳本身的优良机械性能，并掩蔽了变应性天然蛋白质组分，防止超敏性个体与其反应。尽管有效，但涂敷技术并没有摆脱与其相伴随的缺点。通过增加另外的加工或生产步骤以及添加昂贵的合成材料，大大地增加了涂敷制品的生产成本。尽管看上去是稳定的，但涂层并不能提供永久的低变应性，它们在使用中断裂、剥离或磨损时仍将使天然橡胶本身暴露于敏感性的个体。对于可膨胀胶乳囊来说尤其如此，胶乳基层与涂层之间不同的膨胀速度可导致胶乳暴露。

最近，一些研究人员发现了由其它植物源制得的非变应性天然橡胶

胶乳．例如，据报导一种沙漠灌木，**Parthenium argentatum**，可产生一种天然橡胶胶乳树汁，该树汁缺少存在于来自巴西橡胶树中的树汁中导致变应性的蛋白质．尽管有希望，但这些可选择的来源还需要遗传操作以提高其橡胶形成量，使其成为巴西橡胶树的有力竞争者．而且人们还怀疑，它们也含有自己的表面活性剂和洗涤剂类型的植物蛋白质，经过长时间大范围的应用和接触后，这些蛋白质在接触的个体中最终也将导致超敏性反应．

在本发明的构思和转化成实践以及其能降低天然橡胶胶乳变应原性两个或多个数量级后，本发明人意外地发现了在生产环境中的一种额外的变应原性蛋白质源．一旦离开了实验室的工作台，即使最现代化的胶乳生产工艺也不可避免地使生产环境被天然橡胶胶乳蛋白质灰尘污染．这些变应原性粒子是在加工和硫化时从胶乳制品的表面脱落．现已发现所产生的变应原性灰尘实际上粘附于生产环境中的每一表面，增加了变应原性并潜在地再次污染甚至已经降低了变应原性的胶乳制品．

据此，本发明的一个主要目的是提供一种降低天然橡胶胶乳制品变应原性的有效方法，该方法可并用入现存的生产方法中，而无需重大的改动或大量的投资．

本发明的另一目的是提供降低天然橡胶胶乳制品变应原性的方法，该方法中不包含在制品的表面上涂敷或接枝其它的聚合物．

本发明的再一目的是提供降低天然橡胶胶乳制品变应原性的方法，该方法对天然橡胶聚合物既不作显著改变，也不改变它们的化学、物理和机械性能．

与前面这些目的并存的另一目的是制备变应原性降低的天然橡胶胶乳制品本身，这些制品具有通常所希望的这类制品的良好的物理、机械和化学性能．

发明概述

总体上讲，在本发明中，提供了制备变应原性大大降低的天然橡胶胶乳制品及器械的改进方法，通过本发明达到了上述及其它目的．无需改变或与硫化的天然橡胶胶乳材料的主要聚合物组分反应，通过直接螯合与成型芯模接触的胶乳乳液的抗原组分，然后引发抗原组分的起霜至将会与个体接触的反面，此处将抗原组分用一掩蔽剂进行化学处理，以螯合起霜的抗原组分的抗原区，这样本发明的方法选择性地中和了存在

于和相邻于硫化胶乳材料的两个表面的、天然存在的抗原表面活性剂和洗涤剂类型的植物蛋白质的反应活性。这样，保持了天然橡胶胶乳的所有优良性能和方面，同时使材料暴露面上的抗原点实质上对人体的免疫系统呈惰性。

更具体地，本发明的方法适用于保持了未改性天然橡胶胶乳的通常和所需的物理、机械和化学性能的、“低的”或降低了的变应原性的天然橡胶胶乳制品和器械的制备。本发明的方法简单，价格低，无毒，并易于适用于现存的胶乳制品的生产和加工步骤，对上述生产环境的清洁影响很小，并采取了适当的步骤防止抗原性灰尘的再污染。在表面变应原性降低上所取得的有益效果大大超过了这种影响。

概括地讲，本发明通过下述步骤制备了变应原性降低的天然橡胶胶乳制品，所说的步骤包括：提供一种涂敷有胶乳凝固组合物的制品成型芯模，该组合物包括一种掩蔽剂以直接螯合与掩蔽剂接触的抗原组分，引发天然橡胶胶乳的残留的天然存在的抗原组分，在至少一个胶乳制品与组织接触的或其它表面的反面上，或与这些面的相邻处起霜，然后用一种或多种掩蔽剂处理这些起霜的抗原组分，掩蔽剂与起霜的抗原组分的化学骨架上的各种官能团以连接反应的形式相互化学作用，使得目标组分的抗原区螯合或者是被覆盖。

本发明制备方法的一个代表性的实施方案起始于提供含有天然存在的抗原性表面活性剂类型分子的天然橡胶胶乳乳液。由该乳液，在模中或在成型芯模上形成至少有一个表面将与患者的组织接触的胶乳制品，该模或成型芯模表面的至少一部分涂敷有含有一种掩蔽剂的胶乳凝固组合物，以对任何与涂敷有凝固剂的模或芯模的表面直接接触的抗原组分的抗原区进行化学处理并直接螯合或覆盖，上述涂敷有凝固剂的模或芯模的表面与外表面或欲接触组织的表面直接相对（opposite）。通过正在进行的将胶乳乳液在制品成型芯模上凝固成凝胶，引发在该欲接触组织的表面上以及邻近这一表面的残留的、未处理的抗原组分起霜，这样将剩余的抗原组分移向凝胶的外暴露表面。用其它的掩蔽剂对这些起霜的抗原组分进行的化学处理可通过一些相对温和的后续化学工艺步骤完成，这些步骤包括，在含有有效浓度的一种或多种掩蔽剂处理浴中，在适当的温度和pH反应条件下浸渍足够长时间，以基本上完成掩蔽反应。可通过洗涤将任何未反应的掩蔽剂连同任何其它的残留在胶乳

制品中的水溶性组分一起除掉.

或者是，凝胶状的天然橡胶胶乳乳液在制品成型芯模上凝固形成后，可在用掩蔽剂处理外露表面之前，以通常的方式干燥和硫化凝胶.硫化的凝胶将继续在其外露表面上渗出起霜的抗原组分，因此化学处理可有效地整合这些剩余的抗原组分的抗原区，而不改变基础的天然橡胶聚合物.

本领域技术人员将意识到，本发明的方法基本上可适用于所有通常的胶乳制品的生产步骤，只要适当注意防止明显的、不期望的、与通常存在于胶乳制品生产中的凝固硫化物质和抗氧化学物质反应即可.本领域技术人员还将意识到，在促凝剂和随后的处理步骤中使用的掩蔽剂可以是相互不同的，因为在这些不同的、然而目的类似的化学反应中，溶剂体系和反应条件不同.尽管每一掩蔽剂的抗原性目标是类似的，但试剂本身可以不同，目的是在用于对水性胶乳乳液体系形成凝固涂层的典型的酮类和醇类有机溶剂体系中，使它们的性能最优化.

例如，通过选择一种或多种具有适当分配系数的掩蔽剂，引发抗原组分在乳液界面处起霜，以及同时对它们进行化学处理，可对天然橡胶胶乳本身进行处理，以减少变应原性蛋白质.对掩蔽剂化学性质的适当选择可防止任何不希望的、与乳液的其它组分进行的反应.或者是，可将乳液凝固在乳液浸渍前已用掩蔽剂的表面层进行过预处理的成型芯模上.

本发明的方法也可适用于后续阶段生产步骤上.例如可加入掩蔽剂以释放出涂敷配料，或披上（donning）涂敷配料以制备无粉末成形的胶乳制品.若需要的话，掩蔽剂的特性也可被并入随后的聚合物涂敷化学中，以使抗原区的整合和涂敷同时发生.这样，本发明对胶乳制品的两边均进行处理以进一步降低变应原性.或者是，可在任何前述步骤中用掩蔽剂处理首先起霜的表面.然后，可用一种后续阶段工艺处理相反的表面.

尽管优选的是，本发明方法与水溶液结合使用，但是在适当的情况下，也可在公开的范围内使用非水性的溶液.结果是，本发明方法对通常的生产过程影响很小，并可按所需要的，用于处理原料胶乳，加工过的胶乳配料，预硫化的胶乳配料，硫化的制品，以及最终的胶乳制品.

可在本发明的实施中使用的掩蔽剂包括许多化学试剂，它们将在足

够温和以避免严重地与有关的胶乳橡胶或所需的促凝剂或乳液组分相互作用的条件下，与抗原组分分子中的一种或多种各种官能团反应。作为本发明的附加特征，可调整掩蔽剂的分配系数以协调或与目标抗原组分，或至少是它们的抗原区的疏水/亲水特性相匹配，以提高它们的掩蔽效率，同时提高它们的加工性能，并降低它们与基础的促凝剂和乳液组分的相互作用。

掩蔽剂的例子包括多官能度的化学试剂，尤其是二官能度的试剂，如双环氧化合物，二元醛，二烯，双马来酰亚胺，二缩水甘油醚，和二异氰酸酯，但其它的多和二官能度的类似物，甚至单官能度化学试剂也在本发明的范围内。而且，可将具有类似洗涤剂特性的侧链连接到掩蔽剂上，以调节它们的分配系数。类似地，将大的或体积大的侧链连于单或二官能度掩蔽剂上，也可提高它们的掩蔽能力。也可使用含有适当构型的官能团的低聚物和低分子量的聚合物。

不论使用的掩蔽剂如何，优选处理条件应当相对温和，并且适合于相应的加工步骤中的化学条件。因此，反应温度应足以引发掩蔽剂与抗原组分的化学反应，而不使其损害胶乳分子或影响凝固体系的制备和功能。出于这一目的，发现适当的温度范围应在 20 ℃至 100 ℃。同样，处理的 pH 值应适当，以促进所需的反应，但不能太极端而促进了不需要的反应。典型的处理 pH 值范围为 9 至 12。适当的反应时间为 1 至 30 分钟，因为这样不会显著地影响现存的生产方案而带来不希望的耽搁或复杂化。在水溶液或非水溶液中，掩蔽剂的有效浓度可以是 0.1 重量%至 10 重量%，因为这样的浓度通常无毒无害，价格低，并易于使用。

由于本发明的方法易于适用于现存的胶乳制备工艺和方法，因此本发明实际上可制备任何胶乳制品或器械，其所增加的优点是，具有一个或多个显著降低了变应原性的与组织接触的和相对的表面。这些制品包括手术用和检查用手套，避孕套，导管，导管充气和吸留气体的气囊，绷带等等。

对于本领域技术人员来说，本发明的低变应原性天然橡胶胶乳制品及其生产方法的其它目的，特征和优点，以及对它的更好理解，将从对下述实施方案的详细说明的思考中得出。

典型实施方案的详细说明

本发明的“低变应原性的”或降低了变应原性的天然橡胶胶乳制

品，是要替代实质上任何天然橡胶胶乳制品，目的是降低胶乳过敏和通常人们经历的变应性反应的发病率．然而，本领域技术人员知道，那些组织直接与胶乳制品接触的场合，是最有可能受益于本发明得到的显著优点的对象．因此，许许多多现在所知的医疗器械，原料和制品，可最明显地表现出本发明的显著优越之处．

在当今的医疗环境中，医务人员经常一连数小时戴着胶乳手套．这种经常与手套内表面的接触，可导致他们手上皮肤的皮炎以及更麻烦的变应性反应．同样，在病人中和其它日常工作中与那些手套外表面接触的人们中，也可引发变应性反应．更为严重的是，病人，特别是心脏病人，在与不停的心脏监视设备的接触中，可能会长时间暴露于紧密的胶乳－皮肤接触．这时，变应性反应可能是破坏性的．

例如，通常使用的监视心脏行为的 Swan － Ganz 导管，会在病人身上保留 8 至 72 小时．用来推进这些导管进入心脏血管系统以及蔽塞单个动脉以检测血压的充气胶乳气囊，直接与连接病人血管系统的脆弱组织接触．这样长时间的紧密与组织接触，是胶乳暴露的一种最极端的形式，也是最能体现本发明的优越之处的地方．因为合成胶乳充气气囊不能与通常天然橡胶胶乳气囊所具备的物理、机械和化学性能相媲美，因此在这一苛刻的物理环境中，它们还不能有效地替代天然橡胶胶乳．

因此，并非限制本发明的范围，下文中的实施方案将讨论有代表性的医用充气气囊和胶乳片材或手套，因为这些制品对本发明的原理和优越之处具有典型的说明意义．然而，应强调的是，本发明并不限于充气气囊，片材或手套，它广泛地适用于实质上任何由胶乳形成的制品、器械或组合物．

恰当地理解了本发明的范围后，则导管充气气囊明显地表现出通常天然胶乳制品所具有的良好的和所需的物理、化学和机械性能．众所周知，与天然橡胶相比，当橡胶材料在恒定应力下连续伸长时，由聚异戊二烯和聚丁二烯形成的合成橡胶胶乳气囊表现出“蠕变”．充气和伸长后，合成橡胶气囊可较其原始尺寸伸长上至 50 %．若垂弛的气囊材料涉及脆弱的内部结构，则其变大的结果一旦与其相连的心脏导管取出时时，会导致功能性的问题．此外，合成气囊的抗压缩性不如通常天然橡胶胶乳气囊所具有的．例如，在折叠、运输或储存中可能会发生的在恒定的压缩应力下，这些材料可能会发生永久变形并扭曲“定形”，这对

它们的功能可能产生不利的影响.

产品的运输和储存条件还会强调通常天然橡胶胶乳所具有的另一有益特性. 当用适当的抗氧化剂化合物生产时, 由天然橡胶胶乳形成的制品具有抗老化性, 可储存相当长的时间而性能不降低. 因此, 天然橡胶胶乳气囊的弹性模量, 破裂压力, 和破坏前的膨胀循环次数, 在储存中保持相对恒定. 这种可储存性提高了这种制品的使用性, 并且与合成橡胶器械相比, 相对降低了它们的成本.

天然橡胶胶乳在化学上既耐酸又耐碱, 在许多情形下可认为它们是化学惰性的. 这使得它们特别适用于橡胶手套和绷带. 而且, 天然橡胶胶乳制品是细菌和病毒病原传播的有效障碍, 这进一步提高了它们的医疗使用性.

可保持这些天然橡胶胶乳通常所存在的优良性能, 是本发明的主要有力之所在. 与可能会改变天然橡胶胶乳自身化学结构的现有技术相比, 本发明所针对的仅仅是原料的变应原性组分的抗原性. 另一有益之处是, 被改变的抗原组分可在随后的处理步骤中用作可被用来改善胶乳表面特性的粘合剂或接枝剂. 例如, 运用本发明的公开内容, 可以制备变应原性降低的、具有正常物理和机械性能的天然橡胶胶乳制品, 同时还可提供表面的改性, 包括结合抗氧化剂, 抗臭氧剂, 抗微生物剂, 抗凝血酶原和亲水性化合物.

除保持了如此制得的各种制品和器械的物理和性能上的优点之外, 还有一与实际应用有关的优点. 由于本发明未改变天然橡胶胶乳的基本配方, 因此不需要额外的临床数据以获得要求的方法、材料和器械在医用前的管理批准. 仅仅这一特性将大大降低与新的或改进的医用原料以及使用这些原料的器械的生产相关的费用.

如前所述, 本发明可制备具有这些良好特性和优点的低变应原性天然橡胶胶乳制品, 而对通常的生产工艺不作大的改动. 在这些方法中, 一种最通常的胶乳生产法是浸渍－成型法. 在该方法中, 通常将制品成型芯模用一种凝固预处理物质如 $Ca(NO_3)_2$ 的水、醇或酮的悬浮体涂敷, 通过将该成型芯模浸入胶乳乳液浴或罐中, 而简单地使其涂敷上胶乳乳液, 接下来在从成型芯模上脱下胶乳制品前, 进行漂洗和干燥/硫化步骤.

制品成型芯模的设计和制造要投入相当大的努力. 典型地, 其构成

为不锈钢或陶瓷，浸渍－成型芯模必须要尺寸和形状精确，以便于为所需用途生产出尺寸和构型适当的胶乳制品．最通常的情况是，成型芯模使用于大批量自动化生产工艺中，包括成型芯在预处理剂、乳液、漂洗浴中反复进、出浸渍并结合烘箱干燥．因此，它们必须足以承受住反复使用和较高的温度．

在某些情况下，要将浸渍－成型胶乳制品“翻转”过来或将内部翻到外面来，以将它们从成型芯模上脱去或移走．为从成型芯模上脱去，橡胶手套和避孕套的生产通常要使用这种翻转步骤，以使最终制品的内表面实际上成为相对的、初始浸渍－成型制品的外表面．相反，充气气囊则不用翻转以从成型芯模上脱去．以浸渍－成型法所产生的优越的拉伸性能，使得气囊的脱去无需将其内部翻转朝外．同等重要地，通常在包在胶乳制品内表面中的成型芯模上使用脱模剂，这些内表面在浸渍－成型过程中最初与成型芯模接触．

有趣的是，尽管在其生产过程中浸渍－成型胶乳制品可以，或者不用被翻转过来，但最常见的情况是，直接在制品成型芯模上形成的初始的外胶乳表面，最终将与使用者或患者的组织接触．此处讨论的本发明的实施方案中，这一外表面是在生产过程中处理以降低其变应原性的主要对象．然而，需要强调的是，本发明的改进形式特别适合对胶乳制品的内表面和外表面同时进行处理．

广义地说，本发明通过在适当的或优选的阶段中并入浸渍－成型或其它生产方法中的很少几个简单的步骤，实现了这一目的．从其最广义的角度讲，本发明初始直接螯合一个表面上的抗原组分，然后引发通常存在的天然橡胶胶乳抗原组分在相对的制品表面上起霜，该表面包括那些要进行组织接触的表面．

在模制和浸渍－成型方法中，它可通过提供一种天然橡胶胶乳乳液完成，该乳液包括通常存在的抗原组分．如前所述，这些抗原组分含有许多天然存在的生物聚合物，包括蛋白质和非蛋白质化合物．通常，这些表面活性剂和类似洗涤剂的生物聚合物，在其蛋白质和聚合物骨架上含有许多反应性官能团．例如，NH_2，-OH，和=S 是为起始和随后应用的本发明的掩蔽剂提供反应或对接点的一些官能团．

尽管在某些情形下，可以作为开始的生产步骤在天然橡胶胶乳乳液中加入掩蔽剂，但若需要保护抗氧化剂化合物和防腐剂，则这便是不需

要的。许多现有技术的处理方法具有这一缺点。然而，通过选择具有适当分配系数和反应性的掩蔽剂，可以通过引发抗原组分在乳液界面处的起霜，防止不希望的与凝固抗氧化剂和防腐剂化合物的相互作用。

本发明通过优选在乳液的内外相对两表面处及其相邻处，特别是那些要与患者的组织接触的地方，引发抗原组分的起霜，克服了通常与天然橡胶胶乳乳液的预处理相关的问题。如上所述，这可直接在乳液中完成，也可在由天然橡胶胶乳乳液形成胶乳制品的过程中完成。例如，当通过将制品成型芯模浸入胶乳乳液制成胶乳制品时，可在两个相对的表面处，引发起霜和螯合。

按照本发明的公开内容，将成型芯模用含有掩蔽剂的凝固组合物涂敷的结果是，胶乳乳液的抗原组分的螯合直接在与制品成型芯模接触的乳液表面处发生。如所描述的，掩蔽剂为在相对温和的条件下，与胶乳乳液的抗原组分反应的化合物。它们的选择应不影响橡胶聚合物基的生物相容性或分子结构，并且在本发明方法的这一步骤中，应防止对凝固剂涂敷操作的影响。

例如，现行的凝固体系通常使用 $Ca(NO_3)_2$ 的酮和醇溶剂悬浮体。将这些悬浮体浸在或喷涂在制品成型芯模上，并使溶剂蒸发，剩下凝固剂的涂层。在本发明中，代表性的掩蔽剂为，对于基于酮和醇的凝固剂例如为丁二醇二缩水甘油醚，或者对于基于水的凝固体系例如为季戊四醇三缩水甘油醚，在使用制品成型芯模前，通过简单地在凝固剂悬浮体中添加有效量的这些掩蔽剂来使用它们。

简单地将处理过的、涂敷有凝固剂的制品成型芯模浸渍在胶乳乳液中，将直接螯合与成型芯模接触的乳液内表面上的抗原组分。本领域技术人员将意识到，在本发明方法的该步中使用的掩蔽剂不同于在随后的处理步骤中使用的那些掩蔽剂，因为掩蔽剂对于在方法的适当步骤中的溶剂体系和将要发生的反应来说，应是最优化的。按下述，胶乳乳液中的剩余抗原组分在随后的工艺步骤中被螯合。

胶乳乳液的继续凝固使得水性载体溶液移向已凝固凝胶的外表面或暴露表面。按照本发明的公开内容，随着乳液的凝固，剩余的抗原组分浓缩并相关相将差动移向暴露的相对或外表面，同时夹带着剩余的水溶性抗原组分。这将导致它们松散地并在凝固的凝胶结构上，位于相对的暴露凝胶表面上或相邻的位置上。

从分子水平上看，该暴露表面是高度盘旋的，并被松散嵌入的、起霜的抗原性表面活性剂组分的暴露抗原区所松散地覆盖。结果，起霜的抗原组分以这样的方式存在于形成的胶乳制品的组织接触表面上，即使得它们单独地易于受到随后的化学掩蔽处理，而不影响在其下的天然橡胶胶乳凝胶的基础聚合物。用一种或多种掩蔽剂对剩余的起霜抗原组分进行化学处理，结果整合了这些松散连接的暴露的生物聚合物的抗原区，使得它们在随后的组织接触中实质上对人体的免疫系统呈惰性。正是这种对两个表面上的抗原区的掩蔽或覆盖，降低了本发明的天然橡胶胶乳制品的变应原性。应该强调的是，这不是简单的如现有技术中所实施的涂敷法。本发明基于单个分子，有效地覆盖了抗原组分的变应原区，并且很好地进入了材料的两个表面的内部，而无需在材料表面涂敷上膜、聚合物接枝物或类似物。

同样，用掩蔽剂进行的化学处理不是用一种蛋白质消化另一种蛋白质的酶处理，也不是简单的溶解并除去抗原组分的洗涤处理方法。确切地说，本发明方法更类似于对天然存在的组织的化学鞣制或“固定”，但其增加的重点是整合抗原区，而不是仅仅为防止机械降解而对蛋白质组织所进行的交联。

本发明的这一随后进行的化学处理步骤也是一个简单的过程。它可通过浸渍，渗入，喷涂或任何类似的工艺完成，这些工艺使得掩蔽剂在适宜的反应条件下与起霜的抗原组分接触足够长的时间，以使反应进行。在这里所述的代表性的浸渍－成型方法中，它可通过在适宜的温度和 pH 值的温和反应条件下，提供一种简单的含有有效浓度的一种或多种掩蔽剂的水性或非水性浸渍浴而完成。将形成的、在其外表面上含有起霜的剩余抗原组分的胶乳制品，简单地浸入处理浴中适当长时间，然后将其取出并在一单独的漂洗步骤中进行漂洗，以除去未反应的掩蔽剂和其它可溶性组分。

这一处理过程同样适用于硫化的胶乳乳液，以及前面所述的乳液和凝固的凝胶。在这些可选择的实施方案中，硫化在其外表面上具有起霜的抗原组分的凝胶化的胶乳乳液是以通常的方式进行的，包括干燥和/或加热。硫化将使起霜的抗原组分更牢固地连接于盘旋分子的外表面，与用非水性浴或通过处理乳液或凝固的凝胶所达到的相比，硫化还可降低水性处理浴深层渗透入胶乳结构的能力。代表性的非水性浴的例子包

括有机溶剂，如本领域公知的、与反应和反应条件相容的醇、酮、酯及类似物．不过，即使有这样的改进和选择，但通过按本发明公开的内容对起霜的抗原组分进行的化学处理，还是显著地降低了硫化的胶乳制品表面的变应原性．

任何情况下，相对温和的反应条件是适合于本发明的实施的．温和的反应条件有助于防止掩蔽剂与在其表面存在有起霜的抗原组分的天然橡胶胶乳聚合物基之间的相互作用．其另外的益处是，温和的反应条件可易于与现存的生产方法结合．代表性的温和反应条件包括温度范围大约在 20 ℃至 100 ℃，优选的温度范围可在 60 ℃至 80 ℃．这样，可以在室温或稍高的温度下较廉价地制备和维持化学处理反应溶液或反应浴．这将有效地促进掩蔽反应，而不会影响可能会存在于胶乳乳液或胶乳自身中的抗氧化剂．

同样，反应溶液或处理浴应具有足够高的 pH 值，以引发目标抗原组分结合区与掩蔽剂的反应，而不打开与相连的天然橡胶聚合物基的乙烯基键．实施本发明的代表性的 pH 值范围包括 pH 值为 9 至 12 的温和碱性处理条件．优选的 pH 值为 10.5．

在这些相对温和的反应条件下，适于让掩蔽剂与起霜的制品表面接触，时间为 1 至 30 分钟．为使掩蔽反应进行到有效的终点，稍做试验即可确定反应的确切时间．优选较短的暴露时间，因为这样可最小地影响或延迟通常的生产进程．因此，优选的反应时间为 3 至 10 分钟．

掩蔽剂必须是在上述的相对温和的反应条件下可与抗原组分反应的化合物．而且，它们应不影响生物相容性或橡胶聚合物基的分子结构，并且优选地，它们应相对无毒．按本发明的公开内容选择试剂和反应条件，将实现这些目的．适用于本发明实施的代表性的化学掩蔽剂包括许多多官能度和二官能度的试剂，如双环氧化合物，二元醛，二烯，双马来酰亚胺，二和三缩水甘油醚，以及二异氰酸酯．在这些类别中的特定代表性的掩蔽剂包括乙二醇二缩水甘油醚，戊二醛，1,4-丁二醇二缩水甘油醚，丁二醇二缩水甘油醚，季戊四醇三缩水甘油醚，和二乙烯基砜．本领域技术人员将意识到，与本发明的公开内容相一致，任何具有类似官能团的化合物均可用作掩蔽剂．

相应地，用反应性基团和侧链对任何这些试剂所作的改性，也被认为是在本发明的范围内．例如，在试剂中添加类似洗涤剂的侧链，可用

来改变它们的分配系数. 或者是, 添加体积大的侧链可提高它们在反应后的掩蔽效率. 含有适宜官能团和侧链的取代低聚物和低分子量聚合物, 也可用作掩蔽剂. 例如, 由聚乙烯醇和表氯醇形成的聚环氧化物也是一种有效的掩蔽剂.

依所使用的一种或多种掩蔽剂, 化学处理可在干燥、水性或非水性的条件下进行. 在适当的场合下, 优选水性条件, 因为它们易于与天然存在的胶乳乳液相容, 并很容易处理. 此外其优越之处还有它们相对低的成本和毒性. 掩蔽剂的浓度还将取决于溶液的类型和试剂本身.

尽管更高或更低的浓度也在本发明的范围内, 但据信有效的代表性的掩蔽剂浓度为 0.1 ~ 10wt %. 较低的浓度会使反应速度变慢并使最终的生产过程变慢, 较高的浓度会使成本更高并难以处理, 而又失去了生成伴生产物的优势. 据此, 据信代表性的浓度范围是最佳的, 并仅需要调整以适应不同的情形或化学环境. 优选地, 对于使用的特定溶剂体系, 掩蔽剂将达到最优化. 相应地, 选择在凝固体系中使用的掩蔽剂可以不同于在随后的对胶乳制品的外部所进行的本体处理中所使用的掩蔽剂. 在以上两种情况下, 最优化均应考虑溶剂的溶解性, 预期的反应速率, 以及对于相对于在下面的胶乳的不同目标官能团的化学亲合性.

对本发明的进一步提炼将使本领域技术人员能够对掩蔽剂的疏水性/亲水性特性进行细微的调节, 以使其更密切地与直接存在的或间接通过起霜的抗原组分而存在的目标抗原区相匹配. 这有助于使反应集中于目标点, 而远离那些在下面的聚合物. 特别地, 如本领域技术人员所预期的, 因为直接被整合的和随后起霜的抗原组分被限制在乳液界面处, 所以当周围的胶乳凝胶、或聚合物、凸出的分子等部分伸展远离界面或制品表面时, 它们将表现出不断提高的亲水性(水相容性). 那些最靠近于表面, 或嵌入相邻于界面或表面的胶乳乳液或制品的分子组分, 将相当程度上更疏水(排斥水). 通过细致地调节或协调所用的掩蔽剂的疏水性/亲水性特性, 本发明可有效地对准于这些在抗原组分上的、特定的疏水或亲水抗原区.

通过试验现已证明, 在某些情况下, 疏水性较强或亲水性较强的掩蔽剂与具有较温和的疏水性和较温和的亲水性的掩蔽剂相比, 其效率要低. 乙二醇二缩水甘油醚和戊二醛是分配系数在疏水性和亲水性之间适中的掩蔽剂的例子. 据信这些试剂进攻紧密相邻于起霜的胶乳表面的抗

原区，而不是进攻凸出在周围环境中的、或者是深深嵌入在下面的聚合物基或乳液界面里的抗原区。试验证据指出，这对降低天然橡胶胶乳制品的变应原性是最有效的目标。同样，当在凝固步骤中进行抗原组分的直接整合时，丁二醇二缩水甘油醚最适用于基于酮和醇的凝固体系，而季戊四醇三缩水甘油醚的水溶性更大，它更适用于基于水的凝固体系。

认识到这一点后，即可如下实施运用本发明公开的改进内容的代表性的天然橡胶胶乳生产方法。在本发明的该实施方案中，用掩蔽剂进行的处理将既发生在凝胶阶段前，又发生在凝胶阶段中，因为这将使随后掩蔽剂容易扩散进入水合的凝胶材料中。而且，借助于温和的反应条件和适当选择的掩蔽剂，在掩蔽剂和任何存在于胶乳乳液中的硫化或抗氧化化合物之间，其相互作用很小或无相互作用。

现举例说明本发明对现存的生产工艺的适用性，其生产方法的第一步中包括，用标准的配方和工艺配制天然橡胶胶乳乳液。典型地，用多种硫化剂、交联剂和抗氧化剂化合物，包括氧化锌、硫、胺、硫醇和其它抗氧化剂和促进剂对生天然橡胶胶乳水性乳液进行预处理。将该混合材料在密封下加热并搅拌几小时，以制成适合于浸渍－成型法或其它生产方法的原料。

在标准的浸渍－成型方法中，下一步包括，将具有所需构型的制品成型芯模浸于处理过的凝固体系中，随后干燥。例如，可将卷边处理的不锈钢成型芯模浸入用丁二醇二缩水甘油醚直接掩蔽剂处理过的、醇和$Ca(NO_3)_2$的溶液中。然后将该成型芯模浸入到天然橡胶胶乳配料中(该配料可含有稳定剂和如上所述的其它组分)，并且其带着粘附的胶乳乳液的薄涂层被移出。这一处理步骤将与已涂敷凝固剂的制品成型芯模接触的胶乳乳液的抗原组分直接整合。

在空气中放置短暂时间，以使浸渍的胶乳乳液凝固并引发剩余的抗原组分表面起霜后，将浸渍的、涂敷有胶乳的成型芯模在水浴中进行漂洗，以除去易于溶解的化合物并从凝胶化的乳液表面萃取掉任何的离子和类似物。这将制得一凝固的、凝胶状胶乳制品，该制品内表面上的抗原组分被直接整合，其相对的、具有很大表面积的、含有被截留的、起霜的剩余抗原组分的外表面上，有暴露的亲水区和抗原区。

对漂洗参数进行的最优化应集中在几个不同的方面，包括从胶乳乳液中有效地去除凝固剂物质和氨，使不对称硫化最小，使变应原性组分

的起霜最大化，同时使所需的抗氧化剂和抗臭氧剂的意外损失最小化。这需要仔细地平衡漂洗温度和时间，因为高温对除去凝固剂物质更有效，而低温更有利于提高氨的溶解性，并使在低于促进剂活化水平下进行的硫化最小化。同样，延长漂洗时间有利于最大程度地除去可溶解的变应原性组分，而减少的漂洗时间可减少抗氧化剂和抗臭氧剂的意外损失。

在公开的代表性体系中，最佳的漂洗温度为 30 ~ 35 ℃，因为这将有效地溶解凝固剂盐类，而不引发在胶乳乳液中的交联。在该温度下大约 5 分钟的漂洗时间，对使用举例的凝固剂体系进行的薄壁制品的处理是适合的。或者是，对于延长的漂洗时间，模制胶乳制品可能需要的漂洗温度为 100 ℃或更高。

本领域技术人员将意识到，洗涤只能除去约 30 % 的天然存在的表面活性剂分子。因此，大部分起初即存在于胶乳乳液中的剩余抗原组分，仍存在于或靠近于胶乳凝胶的起霜的、相对的外表面。

应当注意的是，当用一些环氧化物掩蔽剂时，在高温和 pH 值下，环氧官能团可与水反应，结果水解反应导致了试剂活性的损失。由于为获得连贯的变应原性降低，需要在生产设置中保持试剂活性的恒定水平，因此需要向处理装置中注入较慢的、连续进料的新鲜掩蔽剂，以补充水解的损失。或者是，为了降低补充试剂的成本，可以把浓缩的掩蔽剂保持在一较低的温度，然后在即将使用前将该试剂加入到高温的缓冲剂中。这些工艺的最优化可通过在生产过程中，测定不同温度和 pH 值下的活性和水解速率来实现。对于大规模生产来说，可以在处理的制品上喷涂最少量的稀释掩蔽剂溶液。

下面进一步说明将本发明与现存的生产工艺融为一体的简便之处，在该阶段可如下完成随后的起霜的抗原组分的化学处理：简单地将漂洗过的、涂敷有胶乳的成型芯模浸渍在含有，例如 pH 值为 10.5 的缓冲溶液中的 5 % 的乙二醇二缩水甘油醚的处理浴中，温度为 50 ~ 80 ℃，浸渍大约 3 ~ 15 分钟。额外的水洗步骤例如在 60 ℃进行的 20 分钟水洗，可除去任何未反应的掩蔽剂以及水溶性的离子、蛋白质和其它在第一次漂洗中未除去的组分。然后用通常的生产方法，例如在 90 ℃的烘箱内烘干 90 分钟，接着从浸渍的成型芯模上取下，可将处理的制品干燥并硫化成其最终的形式。这样将制成具有通常化学、物理和机械性能

的天然橡胶胶乳制品，其内表面和与组织接触的表面均含有通过掩蔽剂覆盖其抗原区而有效掩蔽其变应性反应的、嵌入并起霜的抗原组分。

或者是，可如通常那样实施前述的生产天然橡胶胶乳制品和膜的浸渍－成型法，但在制品的硫化后还有一处理步骤。在该方法中，用和前面相同的处理溶液浴处理起霜的抗原组分存在于其外表面上的已硫化的或完成的制品，并使其在除去成型芯模之前或之后进行干燥。这两种可选择性的生产方法均可用来实施本发明，并且在适宜的情况下也可使用非水性的处理浴。

因为本发明的掩蔽剂是在非常温和的处理条件下操作的，目的是使对在其下的胶乳聚合物影响最小化，所以螯合的表面蛋白质还会含有未反应的侧交联基团，这些侧交联基团在随后的处理步骤中可用来提供给如此制得的胶乳制品以改进的表面性能。按本发明的公开内容，这些未反应的侧交联基团可用来作为接枝剂，以将抗氧化剂、抗臭氧剂、抗微生物剂、抗凝血酶原剂以及亲水性表面改性剂连接到处理制品的表面上。

例如，在随后的胶乳乳液上的起霜抗原组分的处理之后，可在 25 ℃下将制品进行大约 2 分钟的空气干燥，然后在 60 ℃下将其浸在聚合的酚类抗氧化剂的 10 % 的水性乳液中，然后再如前述那样进行漂洗和硫化。这样将制得具有改进抗氧化性的、变应原性降低的胶乳制品。适于本发明实施的代表性的聚合位阻酚类抗氧剂化合物包括，可由 Goodyear Tire and Rubber Company 获得的 Wingstay L™。代表性的抗臭氧剂包括聚合烷基醚胺。磺胺噻嗪银/洗必太是适于本发明实施的代表性抗微生物剂。本发明范围内的抗凝血酶原表面改性剂包括肝素，亲水性表面改性剂包括 Macro Polyol。

应当再次强调的是，这些方法仅仅是举例性质的，并意在说明可与现存的生产方法容为一体。本领域公知的其它方法和这里未讨论的方法，也同样适于与本发明的公开内容融为一体，以生产所述的低变应原性天然橡胶胶乳制品。例如，生胶乳乳液可用一种或多种其分配系数足以引发乳液界面处的抗原组分起霜的掩蔽剂处理，以处理反应点。或者是，可将施于成型芯模上的凝固体系配制成包括一种或多种掩蔽剂。这将使凝胶状乳液的内表面直接得到处理，而且不会妨碍随后的凝胶外表面的处理。同样，可在制品的翻转以及内表面通过浸渍、喷涂或其它处

理之前，如上所述地进行胶乳制品外表面的处理。若需要的话，可在典型地用于本领域公知的许多胶乳制品的无粉脱模涂敷配方或插入涂敷配方中，使用掩蔽剂。甚至本发明的范围还包括，在实际聚合物涂层中使用一种或多种掩蔽剂，该涂层可施于最终的胶乳制品，以同时涂敷并整合抗原组分。对于制品成型工艺的大部分阶段来说，对本发明公开内容的广泛适用性的仅有的重要局限是，潜在的不希望发生的化学反应，所述的实质上可通过本领域技术人员的例行实验即可消除的。

为说明按本发明公开内容制得的胶乳制品的变应原性的降低，在许多代表性的胶乳膜和气囊上进行了竞争抑制试验。为本领域所公知的是，在适当的试验条件下，可得到加入到几个人体血清样品中的胶乳变应原性组分的量与得到的相关抑制百分数的标准变应原性曲线。然后可通过由未知物得到的抑制度和标准曲线比较，测得在未知萃取物中存在的胶乳变应原的量。例如，可以进行检测以测定束缚于胶乳的变应原性组分上的人体免疫球蛋白(一种免疫反应性分子)，如 Ig_E 的量。如果一个含有抗－胶乳 Ig_E 的人体血清样品与含有胶乳变应原的溶液混合并在其中培养，则抗－胶乳 Ig_E 的一部分将与溶液中的胶乳变应原性组分结合。若随后检测该样品，则可确定通过与抗－胶乳抗体的反应，胶乳特异性 Ig_E 的量已被降低了多少。当类似地用不含变应原性组分的溶液处理对照物样品，并随后用同样的方式检测 Ig_E 时，可检测的 Ig_E 中的这部分降低值，可被表达成抑制百分数。

在确定变应原性领域的技术人员将意识到，基于测试材料的类型和所用的方法，这里使用的竞争抑制试验可得出变化很大的结果。其结果是，不能将不同样品间的变应原性直接比较。然而使用精密的检测技术和适当的对照物，可以测得相对的变应原性，并可控制变化很大的测试结果。

相应地，为定量并证实通过使用本发明而获得的变应原性的降低，进行类似于为测定胶乳手套的变应原性而由美国联邦食品和药品管理局所发展起来的竞争抑制试验。选定适当的比较对照物，以使未处理的天然橡胶胶乳膜和气囊与那些按本发明的公开内容处理过的进行比较，以定量所得到的变应原性的降低。在下述实施例中，将变应原性表达成-log 比。因此，log 比的数值接近或小于 0 表示在处理过的制品和对照物制品之间，变应原性的降低很小或差。log 比的数值为 1.0 即相

当于变应原性的降低为 90 %。log 比的数值为 2.0 相当于变应原性的降低为 99.9 %，依此类推。

在下述的每一非限制性实施例中，使用相同的测试方法确定相对变应原性。或者在凝固的天然胶乳凝胶阶段，或者在硫化的胶乳膜阶段，按本发明的公开内容对天然橡胶胶乳制品的外表面进行处理。在各种举例性的处理方法之间的主要区别是，所使用的掩蔽剂和在表头栏中列出的不同处理条件的改变。

实施例 1

二乙烯基砜掩蔽剂对硫化的胶乳膜的处理				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
3	10	60	9.5	-0.25
10	3	60	9.5	-0.32
10	30	60	9.5	0.56

实施例 1 说明，与未处理的对照物样品比较，变应原性至多有很小的改进。

实施例 2

用戊二醛凝固的天然胶乳凝胶				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
0.3	10	60	9.5	*
0.3	3	60	9.5	0.6
0.3	30	60	9.5	*
0.3	1	60	9.5	0.28
1	30	60	9.5	*
1	10	60	9.5	*
1	3	60	9.5	1.52
1	1	60	9.5	1.52
3	30	60	9.5	*
3	10	60	9.5	*
3	3	60	9.5	1.15
3	1	60	9.5	0.55
10	1	60	9.5	>1.7
10	3	60	9.5	>1.22
10	10	60	9.5	0.49
10	30	60	9.5	>0

*样品未作分析.

注: 试验用气囊的总沥滤时间较对照气囊的长.

实施例 2 说明，相对于未处理的对照制品，在凝胶阶段获得的变应原性有了显著的改进。检测结果的变化使得难以以这样的原始分析结果确定最佳的试验条件。另外，确信掩蔽剂与胶乳乳液中存在的氨发生了相互作用。

实施例 3

用戊二醛处理硫化的胶乳膜				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
3	10	60	9.5	1.66
10	3	60	9.5	1.16
10	30	60	9.5	1.23

象实施例 2 那样，用更高浓度的同样试剂处理胶乳制品，但是处理是在干燥或硫化阶段进行，在变应原性上得到了同样显著的降低。另外，在生产过程中的该阶段进行的处理，消除了在凝胶阶段可能与掩蔽剂发生的氨反应。

实施例 4

Donacol EX-313 对凝固的天然胶乳凝胶的处理				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
0.3	30	60	9.5	2
1	10	60	9.5	0.72
3	3	60	9.5	-0.021

注：试验样品的总沥滤时间较对照样品的长。

实施例 4 说明变应原性的降低可在很大范围内变化，这实际上说明了竞争抑制试验本身的限制性。或者是，增加反应时间明显地提高了在凝胶阶段用该掩蔽剂处理所获得的变应原性的降低幅度。

实施例 5

1,4-丁二醇二缩水甘油醚对凝固的天然胶乳凝胶的处理				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
5	1	60	10.5	0.37
5	5	60	10.5	1.4
10	1	60	10.5	0.49
10	5	60	10.5	1.7

实施例 5 说明了本发明的许多不同方面。首先，双环氧掩蔽剂需要较高的 pH 值才能有效。更重要的是，按本发明的公开内容使用这些掩蔽剂得到的变应原性的降低明显较高，并且相对地与公知的标准抑制检

测结果的可变程度更相对恒定．而且，1,4-丁二醇二缩水甘油醚掩蔽剂较在前面的实施例中所使用的相对亲水的掩蔽剂，其疏水性更大．这说明在起霜的抗原组分上的目标抗原区，更靠近于胶乳制品的表面．对这些区域的掩蔽使得到的变应原性的降低更显著．

实施例 6

乙二醇二缩水甘油醚对硫化的胶乳膜的处理				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
3	10	60	9.5	1.61
10	3	60	9.5	>2.25
10	30	60	9.5	>2.25

注：“>”表示检测结果在可检测的最小值之下．

实施例 6 说明，用乙二醇二缩水甘油醚得到的变应原性的降低同样显著，该掩蔽剂与 1,4-丁二醇二缩水甘油醚类似，既具有较温和的疏水性，又具有较温和的亲水性．

实施例 7

用乙二醇二缩水甘油醚对凝固的天然胶乳凝胶的处理				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
0.3	30	60	10.5	*
1	10	60	10.5	*
3	3	60	10.5	0.19
10	1	60	10.5	2
10	3	60	10.5	2.52
10	10	60	10.5	2.7
3	10	60	10.5	2.52
3	30	60	10.5	*
3	1	60	10.5	-1.1
0.3	10	60	10.5	*
0.3	3	60	10.5	-0.14
0.3	1	60	10.5	-0.1

*样品未作分析．

注：试验样品的总沥滤时间较对照样品的长．

实施例 7 说明，在不同的处理条件下，在凝固的胶乳凝胶阶段用乙二醇二缩水甘油醚掩蔽剂处理，对变应原性的降低可得到同样的有效的结果。

实施例 8

用乙二醇二缩水甘油醚对凝固的天然胶乳凝胶的处理				
浓度(重量%)	时间(分钟)	温度(℃)	pH(pH 值)	变应原性(-log 比)
0.3	10	60	10.5	-0.23
1	10	60	10.5	-0.13
1	3	60	10.5	-0.62
1	30	60	10.5	1.7
1	1	60	10.5	-0.32
3	10	60	10.5	2.7
10	10	60	10.5	2.4
3.0	3.0	60	10.5	>1.3
3.0	5.0	60	10.5	>1.4
3.0	8.0	60	10.5	>0.96
4.0	3.0	60	10.5	>1.7
4.0	5.0	60	10.5	0.48
4.0	8.0	60	10.5	1.05
8.0	3.0	60	10.5	1.7
8.0	5.0	60	10.5	>1.52
8.0	8.0	60	10.5	>1.4
3.0	8.0	70	9.5	>0.8
3.0	3.0	60	9.5	0.62
3.0	8.0	60	10.5	0.41
3.0	3.0	70	10.5	-0.49
8.0	8.0	60	9.5	>2.0
8.0	3.0	70	9.5	1.7
8.0	8.0	60	9.5	1.7
8.0	3.0	60	10.5	-0.14
8.0	8.0	70	10.5	0.92

8.0	3.0	60	10.5	0.19
8.0	8.0	70	10.5	0.59
5.0	5.0	60	10.5	>1.05
5.0	5.0	50	11.5	>1.40
5.0	5.0	50	10.5	>1.15
5.0	5.0	60	11.5	>1.52
5.0	5.0	50	11.5	>1.40
5.0	5.0	60	10.5	>1.52
5.0	5.0	60	11.5	>1.52
5.0	5.0	50	11.5	1.22

实施例 8 说明了在不同的浓度、时间、温度、和 pH 值等反应条件下，在凝胶阶段使用乙二醇二缩水甘油醚掩蔽剂的效果。如前述的那样，与未处理的对照物相比，用该掩蔽剂得到了变应原性的显著降低。这种检测的局限性同样也被在相同的处理条件下得到的多样性结果所证实。

最后，应当这样理解，即这里公开的本发明的实施方案是对本发明原理的说明，也可以使用在本发明范围内的其它改进方案。例如，可使用从其它来源得到的天然橡胶胶乳汁液或乳液。在本发明范围内也可使用其它的试剂及相关的处理步骤和条件。因此，本发明并不简单地受限于公开内容及所描述的，而仅限于所附的权利要求。