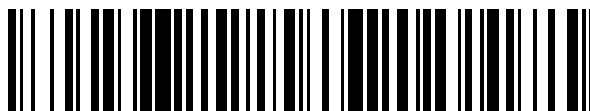


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 332**

51 Int. Cl.:

C08F 283/00 (2006.01)

B32B 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2009 PCT/US2009/031445**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2009 WO09092083**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2009 E 09702339 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 2238183**

54 Título: **Látex de caucho natural con alergenicidad reducida y método de fabricación**

30 Prioridad:

18.01.2008 US 22250 P
18.07.2008 US 81927 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2019

73 Titular/es:

VYSTAR CORPORATION (100.0%)
3235 Satellite Boulevard Building 400, Suite 290
Duluth, GA 30096, US

72 Inventor/es:

DOYLE, WILLIAM;
CLARK, MATTHEW y
HONEYCUTT, TRAVIS

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 720 332 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

Látex de caucho natural con alergenicidad reducida y método de fabricación.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición de látex de caucho natural que tiene alergenicidad reducida y a un método de fabricación de la misma.

Antecedentes de la invención

10 El uso del látex de caucho natural (NRL) de *Hevea brasiliensis* como material protector tiene una larga historia de uso que se remonta a la década de 1800. El uso generalizado de artículos de barrera NRL como guantes y condones aumentó enormemente en la década de 1980 principalmente debido a la política de "universal precautions" descrita por the Centers for Disease Control. La popularidad y la longevidad del NRL se pueden atribuir a varios factores. Las propiedades físicas de NRL son superiores a los productos sintéticos sin látex. El látex de campo, el material de alimentación para NRL que sigue estando disponible en Malasia y Tailandia, ahora está disponible en varias regiones nuevas en todo el mundo, como India, Vietnam, Indonesia, Liberia, Guatemala y China. El NRL es significativamente menos costoso que la mayoría de los materiales sintéticos derivados del petróleo cuyo coste continúa fluctuando con el coste del petróleo crudo. Además, el impacto ambiental reducido del látex de caucho natural en comparación con los materiales sintéticos a base de petróleo sigue siendo el material preferido de elección en una sociedad con conciencia ambiental. La disponibilidad, la facilidad de producción y el rendimiento de los productos NRL continúan haciendo de NRL el material elegido por los fabricantes y usuarios entre la industria y los profesionales médicos. Hoy en día, hay más de 40,000 productos disponibles comercialmente hechos de NRL. Una preocupación con el NRL sigue siendo su potencial de intervención con efectos adversos para la salud debido a la antigenicidad de los productos de NRL. Un medio intuitivo de controlar este parámetro en el material de origen de NRL es mediante desprotección/modificación de proteínas. La validación de este procedimiento se puede lograr mediante métodos específicos de cuantificación de proteínas.

25 Aunque la primera descripción de una reacción alérgica a los guantes de látex apareció en la literatura estadounidense en 1933 cuando el uso fue leve, la mayoría de las reacciones alérgicas al látex se documentaron a finales de los años 80 y durante los años 90 y 2000. Los datos publicados indican que el 17% de los trabajadores de la salud estadounidenses y hasta el 73% o más de los pacientes expuestos con frecuencia, tal como aquellos con espina bífida, fueron sensibilizados a las proteínas del látex.

30 Se han realizado varios intentos, incluidos nuevos cultivos de origen, redes sintéticas y diversos métodos de tratamiento, para eliminar estas proteínas problemáticas de NRL de *Hevea* mediante métodos biológicos, físicos y/o químicos que afectan el complejo comportamiento ácido-base de las proteínas. Un enfoque ha sido introducir los artículos de látex a múltiples etapas de lixiviación y cloración. Este enfoque reduce los niveles de proteína en el producto terminado; sin embargo, debilita la película de látex, comprometiendo de este modo las propiedades físicas del producto. Otro intento de reducir las proteínas en NRL es el uso de enzimas proteolíticas para degradar las proteínas en la solución de látex. El problema con este enfoque es la introducción de otra proteína (la enzima) en el látex, que puede ser por sí misma alérgica. La solución más lógica es el uso de látex de baja proteína, tal como el NRL tratado de la presente invención, ya que este enfoque reducirá la posibilidad de una respuesta alérgica en el usuario final del producto final. Si no hay altos niveles de proteína en la materia prima, no pueden aparecer en el producto fabricado.

40 Se han intentado comercializar otros dos materiales de NRL que no son de *Hevea* en los EE. UU.; látex de caucho Guayule y *Taraxacum kok-saghyz*, también conocido como el diente de león ruso. Se informa que estos materiales tienen un coste más alto en comparación con el caucho natural y actualmente solo están disponibles en cantidades limitadas. El NRL de *Hevea* ha existido por más de un siglo y sus proteínas antigénicas han sido investigadas a fondo. Las propiedades alérgicas y la viabilidad económica del látex del Guayule y *Taraxacum kok-saghyz* aún no se han analizado de la forma en que lo ha sido *Hevea*. Al ser productos naturales, estos dos materiales tienen su propio conjunto único de proteínas con un potencial comportamiento alérgico que aún no se comprende.

50 Recientemente, se ha demostrado que los alérgenos se distribuyen en pocas familias de proteínas y poseen un número restringido de funciones bioquímicas. Las funciones alérgicas encontradas con mayor frecuencia se limitaron a la hidrólisis de proteínas, polisacáridos y lípidos; unión de iones metálicos y lípidos; almacenamiento; y asociación del citoesqueleto. El número limitado de familias de proteínas que son alérgicas y la distribución funcional estrecha de la mayoría de los alérgenos respaldan la existencia de factores aún desconocidos que hacen que las proteínas sean alérgicas. Muchas de estas funciones de proteínas específicas desempeñan un papel en la química usada para manipularlas produciendo un material fuente de NRL modificado.

55 La última década y media ha visto un gran cambio en el uso del látex como resultado de la publicidad relacionada con estas alergias. Hoy en día, en los EE. UU. hay una conciencia casi universal de los riesgos asociados con la exposición repetida al látex, particularmente en los campos de la salud donde la exposición es más profunda. Sin embargo, el conocimiento de los riesgos se extiende al mercado de guantes industriales, e incluso al público en

general, que ha recibido advertencias de riesgo de diversos gobiernos y grupos de vigilancia de la salud. Como resultado, existe un gran interés en el mercado, que alimenta una fuerte tendencia a reducir la exposición a los alérgenos asociados al látex.

5 Los fabricantes han respondido de varias maneras: 1) reducción o eliminación del polvo de colocación, 2) uso de lavado de guantes clorados y etapas adicionales de procesamiento para reducir la carga de proteínas antigénicas, 3) uso de recubrimientos para reducir el contacto real con el látex, y 4) introducción de materiales alternativos que imitan las características de rendimiento del látex natural. Cada una de estas reacciones de la industria representa compromisos, ya sea desde el punto de vista de la facilidad de uso, el rendimiento o el coste. En resumen, nada supera la protección táctil, de confort y barrera que proporcionan los productos de látex natural.

10 En los últimos diez años ha habido una creciente conciencia de los posibles riesgos inmunológicos y de otra reacción asociados con el uso de guantes de látex. Esta conciencia es el resultado de la proliferación en el uso de guantes entre los trabajadores de la salud para evitar la posible exposición a las fuentes de transmisión del VIH/SIDA.

15 Un aumento en la incidencia informada de sensibilidad alérgica al látex y otras reacciones de la piel ha sido concomitante con el aumento en el uso de guantes. Esto ha estimulado un esfuerzo por parte de los líderes de la industria y los fabricantes para reducir la exposición al látex. Los fabricantes de guantes han iniciado la sustitución del látex en la fabricación de guantes, el uso limitado de poner polvo para evitar que las proteínas antigénicas que se filtran en el polvo de la maicena se conviertan en el aire (una fuente de exposición respiratoria y sensibilización posterior), y la introducción de métodos de baja proteína para látex para reducir el contenido total de proteínas de los
20 guantes.

El látex de caucho en su forma natural consiste en moléculas poliméricas de cadena larga que consisten en unidades repetidas de isopreno:

25 Cuando se recolecta del árbol del caucho, *Hevea brasiliensis*, la sustancia líquida y pegajosa también contiene proteínas como la heveamina, la heveina y el factor de elongación del caucho. Aunque el polímero de isopreno básico no es antigénico, las proteínas asociadas son altamente antigénicas. Es importante tener en cuenta esta diferencia para minimizar el impacto antigénico del látex natural sin destruir su estructura subyacente.

30 En su estado natural, el látex natural no posee características que sean comercialmente útiles. Para lograr un valor utilitario, incluida la fuerza, la elasticidad y la memoria, las cadenas de isopreno deben estar unidas entre sí. Dependiendo del tipo de producto final de caucho deseado, esto se logra con ya sea la aplicación de calor y azufre, o en el caso del látex de caucho usado en la fabricación de guantes, diversos aceleradores químicos que donan o unen azufre, acelerando de este modo el procedimiento de reticulación. Los principales aceleradores son los tiurams, mercaptobenzotiazoles (MBT) y carbamatos.

35 Además de los aceleradores, los fabricantes de guantes de látex usan otra clase de aditivos, llamados sensibilizadores, que consisten con mayor frecuencia en fenoles sustituidos. Estas sustancias se usan para impedir la oxidación y la degradación resultante del látex natural.

Los materiales extraños, las proteínas naturales de látex, los aceleradores y los sensibilizadores pueden provocar reacciones en los humanos, pero las reacciones alérgicas debidas a las proteínas se consideran las más problemáticas en el campo de la asistencia sanitaria. A continuación se describen brevemente los tres tipos principales de reacciones a materiales extraños más comúnmente asociadas con el uso del látex:

40 La dermatitis irritante es una irritación de la piel que no involucra la respuesta inmunitaria del cuerpo, es decir, no es una respuesta alérgica. El lavado frecuente de manos y el secado inadecuado, la técnica de lavado agresivo o los detergentes, el efecto abrasivo mecánico del polvo, la irritación climática, y el estrés emocional pueden causar esta condición. Aunque esta no es una reacción alérgica, la dermatitis irritante de las manos puede causar roturas en la piel que pueden facilitar la entrada de la proteína de látex sensibilizante o los químicos que se encuentran en el
45 producto comercial y, a su vez, provocar alergia al látex.

La hipersensibilidad cutánea retardada (alergia de tipo PV) es una dermatitis de contacto (mano) generalmente debida a los productos químicos usados en la producción de látex. Está mediado a través de las células T, lo que causa una reacción en la piel que por lo general se observa 6-48 horas después del contacto. La reacción es local y limitada a la piel que tiene contacto con el guante. Si bien no son potencialmente mortales, las personas con alergia de tipo IV tienen un mayor riesgo de desarrollar alergia de tipo I. Al igual que en la dermatitis irritante, la barrera cutánea rota puede proporcionar un lugar de entrada al cuerpo para materiales extraños. Esto puede producir sensibilización a las proteínas del látex, lo que lleva a un tipo de reacción más grave.

50 El tercer y potencialmente más serio tipo de reacción asociado con el uso del látex es una verdadera alergia a la proteína mediada por IgE/histamina (también llamada hipersensibilidad inmediata o de tipo I). Este tipo de reacción puede implicar síntomas locales o sistémicos. Los síntomas locales incluyen urticaria por contacto (urticaria), que aparece en el área donde ocurrió el contacto, esto es, las manos, pero puede extenderse más allá de esa área y
55

generalizarse. Las reacciones más generalizadas incluyen rinoconjuntivitis alérgica y asma. La presencia de manifestaciones alérgicas al látex natural indica un mayor riesgo de anafilaxis, una reacción rara pero grave que experimentan algunos individuos que han desarrollado una alergia a ciertas proteínas (por ejemplo, picaduras de insectos, caucho natural, penicilina). Esta reacción de tipo I puede ocurrir en cuestión de segundos a minutos de exposición al alérgeno. Cuando se produce dicha reacción, puede progresar rápidamente desde la hinchazón de los labios y las vías respiratorias, hasta la falta de aliento, y puede progresar a conmoción y muerte, a veces en minutos. Si bien cualquiera de estos signos y síntomas puede ser la primera indicación de alergia, en muchos trabajadores con exposición continua al alérgeno, hay una progresión de la piel a los síntomas respiratorios durante un período de meses a años. Algunos estudios indican que las personas con alergia al látex son más propensas que las personas no alérgicas al látex que son atópicas (tienen una mayor respuesta inmune a algunos alérgenos comunes, con síntomas tales como el asma o el eccema). Una vez que ocurre la alergia al látex natural, las personas alérgicas continúan experimentando síntomas, que incluyen reacciones que ponen en peligro la vida.

Hay varias clases de personas que se sabe que tienen un mayor riesgo de alergia al látex. Los pacientes médicos que han tenido múltiples hospitalizaciones y han estado expuestos varias veces a productos médicos de látex, trabajadores de la salud e individuos atópicos conforman este grupo de alto riesgo. Las estimaciones actuales son que el 8-17% de los trabajadores de la salud se sensibilizan. A pesar del reciente énfasis en las precauciones universales, el marcado aumento en el uso de guantes debido a la prevención de enfermedades conmutables es en gran parte culpable del aumento en las alergias al látex entre estos grupos. Los individuos atópicos (aquellos con otras alergias o asma) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar alergia al látex que la población general. Se estima que hasta un 25-30% de los trabajadores de atención médica atópica se pueden sensibilizar.

Los problemas presentados por las reacciones alérgicas al látex se ven agravados por la proliferación y el uso generalizado de productos a base de látex. El látex presenta un gran riesgo para las personas en la industria del cuidado de la salud donde los productos de látex se usan ampliamente en forma de guantes, moldes, apósitos, cintas, catéteres, tubos, drenajes, dispositivos de administración de vías respiratorias, suministro de medicamentos, torniquetes, dispositivos de monitoreo y otros. Una amenaza persistente reside en el polvo de almidón de maíz usado para lubricar y facilitar el uso de guantes de caucho. Las proteínas se absorben en el polvo y se convierten en aerosol durante el uso y cuando se colocan y retiran los guantes.

Los productos que contienen látex también se encuentran en toda la casa en forma de globos, artículos de arte, juguetes, equipos de natación, dispositivos anticonceptivos, cosméticos, boquillas para biberones, chupetes, ropa, goma de mascar, bandas elásticas y otros. Los grupos en riesgo incluyen particularmente niños con espina bífida, aquellos que han demostrado tener un riesgo muy alto de sensibilidad al látex, pacientes con anomalías urológicas congénitas, proveedores de atención médica y trabajadores de la industria del caucho.

Dado que las reacciones alérgicas graves al látex se deben a sus proteínas naturales, la técnica anterior ofrece poco en el camino de soluciones. Por ejemplo, el tratamiento con amoníaco de las proteínas NRL puede causar la descomposición y precipitación de algunas proteínas del látex, pero la alergenicidad parece estar preservada y otras proteínas antigénicas del látex no son extraíbles. En resumen, la literatura recomienda que el único tratamiento disponible para la alergia al látex es evitarlo.

The Food and Drug Administration (FDA), así como otras agencias estatales y federales, ha recibido solicitudes para prohibir el uso de polvo para guantes. Se ha sugerido que los estudios experimentales y clínicos demuestran que el polvo de guantes en guantes médicos puede mejorar las reacciones a cuerpos extraños, aumentar las infecciones y actuar como portador de alérgenos naturales de látex. The National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) emitió recientemente una alerta de seguridad que recomienda el uso de guantes de látex con contenido reducido de proteínas y sin polvo para reducir la exposición a las proteínas naturales del látex (alérgenos).

Los datos clínicos y experimentales demuestran que algunas proteínas NRL son alergénicas. Además, las proteínas naturales del látex se unen a la maicena mientras que el polvo en aerosol en los guantes NRL es alergénico y puede causar reacciones alérgicas respiratorias. Los estudios publicados apoyan la conclusión de que el polvo para guantes en el aire representa una amenaza para las personas alérgicas al NRL y puede representar un agente importante para la sensibilización de las personas no alérgicas. También hay datos publicados (aunque limitados) y la experiencia clínica de que el polvo de almidón de maíz en los guantes NRL también puede ser un factor que contribuye al desarrollo de la irritación y la alergia de tipo IV.

Además del polvo para espolvorear, también se pueden usar otros lubricantes en el procedimiento de fabricación. El látex y algunos polímeros son productos pegajosos y bañados, tales como los condones y los guantes hechos de estos materiales que se adhieren al molde o a la matriz. Se usa un lubricante que libera moho, tal como el carbonato de calcio o una mezcla de carbonato de calcio y almidón de maíz, para permitir la eliminación de estos productos sumergidos como condones y guantes de los moldes. El otro lado del producto bañado se puede recubrir con un lubricante para la colocación, tal como los aceites de almidón de maíz o de silicona, para facilitar la colocación y evitar que los productos sumergidos se peguen durante el procedimiento de fabricación.

En los últimos tres años, la FDA ha recibido solicitudes para prohibir el uso de todos los polvos para guantes. Estas solicitudes se han basado en estudios clínicos y experimentales repetidos que informan que el almidón de maíz en

5 guantes quirúrgicos puede dañar la resistencia del tejido a la infección, mejorar el desarrollo de la infección, servir como una fuente potencial de asma ocupacional, y proporcionar una fuente de exposición a la proteína de látex natural. Personas alérgicas al látex. Los problemas relacionados con el uso de polvo para guantes, excepto para el transporte de alérgenos a proteínas de látex natural, se aplican al uso de polvo para guantes tanto en NRL como en guantes sintéticos. Varios estados, actuando por iniciativa propia, han prohibido la venta y el uso de guantes, el documento WO 2007/011333 describe un método de reducción de la alergenicidad del látex de caucho natural que tiene proteína antigénica, dicho método comprende la mezcla, antes de la vulcanización, el hidróxido de aluminio y el látex de caucho natural.

10 De este modo, existe la necesidad de desarrollar una composición de NRL y un método para hacer lo mismo que pueda proporcionar una alergenicidad reducida. Un objeto de la presente invención es enseñar un método de reducción de la alergenicidad de NRL antes de la vulcanización para permitir la creación de un producto comercial relativamente libre de alergenicidad sin pérdida aparente de propiedades físicas.

Resumen de la invención

15 Según un primer aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento del látex natural que comprende: poner en contacto un látex natural no vulcanizado con hidróxido de aluminio y un surfactante; y eliminar al menos una porción del hidróxido de aluminio y cualquier proteína antigénica que se haya asociado y/o se haya unido al hidróxido de aluminio de la composición de látex natural.

Según un segundo aspecto, la presente invención proporciona un producto obtenible por el método del primer aspecto.

20 La presente divulgación proporciona una composición de látex natural que tiene una alergenicidad reducida y un método de preparación de la composición de la invención.

25 Las ventajas adicionales de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se realizarán y se lograrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo ejemplos y explicativas y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

Descripción detallada de la invención

30 La presente invención se puede entender más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas de la invención y los ejemplos incluidos en esta y su descripción anterior y siguiente. También se debe entender que la terminología usada en este documento tiene el propósito de describir solo realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

35 Se debe observar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "una composición de látex natural" incluye mezclas de composiciones de látex natural.

40 A menudo, los intervalos se expresan en este documento a partir de "aproximadamente" un valor particular, y/o de "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho rango, otra realización incluye desde un valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra realización. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los rangos son significativos tanto en relación con el otro punto final como independientemente del otro punto final.

En esta especificación y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para que tengan los siguientes significados:

45 Un porcentaje en peso de un componente, a menos que se indique específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias donde ocurre dicho evento o circunstancia y donde no. Por ejemplo, la frase "opcionalmente presente" significa que la sustancia en referencia puede estar presente o no, y que la descripción incluye ejemplos en los que la sustancia está y no está presente.

50 Como se usa en este documento, "partes por cien de caucho" o "PHR" significa la proporción de un componente por 100 gramos de elastómero.

"NRL tratado" como se usa en este documento, pretende referirse a una composición de NRL que se ha tratado de acuerdo con los diversos métodos de la presente invención.

"Proteína antigénica", como se usa en este documento, se refiere a una proteína que puede inducir la generación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmune en un sujeto que entra en contacto con la proteína antigénica.

5 Si bien no se desea estar sujeto a ninguna teoría, se cree que bajo ciertas condiciones y de acuerdo con la presente divulgación, el NRL se puede tratar con hidróxido de aluminio para producir complejos de proteínas. Además, los complejos de proteínas formadas se pueden eliminar luego de una composición de NRL tratado.

10 El hidróxido de aluminio puede ser estable en la mayoría de las condiciones. Diversas formas iónicas de hidróxido de aluminio se pueden unir a proteínas de carga complementaria que se dirigen hacia equilibrios iónicos o un punto isoiónico. El hidróxido de aluminio es una sustancia anfótera, lo que significa que puede actuar como un ácido o una base y puede compartir fácilmente electrones con proteínas. Los aminoácidos, los bloques que forman las proteínas, son ambos ácidos muy débiles y bases muy débiles, creando de este modo la base para la unión tanto iónica como covalente al hidróxido de aluminio. El hidróxido de aluminio se usa comúnmente como un absorbente, emulsionante, intercambiador de iones o antiácido. El hidróxido de aluminio también se puede usar en la purificación de agua porque puede formar una estructura gelatinosa, suspendiendo los materiales no deseados en el agua, incluidas las bacterias.

15 Método para hacer NRL de alergenicidad reducida

Según un primer aspecto, la presente invención proporciona un método de tratamiento del látex natural que comprende: poner en contacto un látex natural no vulcanizado con hidróxido de aluminio y un surfactante; y eliminar al menos una porción del hidróxido de aluminio y cualquier proteína antigénica que se haya asociado y/o se haya unido al hidróxido de aluminio de la composición de látex natural.

20 El método de reducción de la alergenicidad de NRL comprende poner en contacto una composición de NRL con un hidróxido de aluminio y agitar la mezcla resultante para producir una mezcla íntima. Las concentraciones individuales de látex e hidróxido de aluminio pueden variar dependiendo de los parámetros del procedimiento y las propiedades de deseo del producto resultante. Las concentraciones individuales de látex e hidróxido de aluminio también pueden variar según las variaciones de, por ejemplo, los niveles de proteína en las materias primas. 25 Cualquier cantidad de látex se puede combinar con cualquier cantidad de hidróxido de aluminio, y no se pretende limitar a ningún intervalo de concentración particular de uno o más componentes. En diversas realizaciones de ejemplo, el látex comprende desde aproximadamente 27 phr (partes por cien de caucho) a aproximadamente 30 phr y el hidróxido de aluminio comprende desde aproximadamente 0.01 phr a aproximadamente 5 phr, por ejemplo, aproximadamente 0.01, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, o 5 phr, o desde aproximadamente 0.1 phr a aproximadamente 1 phr, por ejemplo, aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, o 1 phr. En una realización específica, al menos aproximadamente 0.1 phr de hidróxido de aluminio se mezcla con la composición de NRL. En otra realización específica, aproximadamente 0.4 phr de hidróxido de aluminio se pone en contacto con una composición de NRL. En otra realización específica, aproximadamente 1 phr de hidróxido de aluminio se pone en contacto con una composición de NRL.

35 En la presente invención se puede usar cualquier hidróxido de aluminio apropiado para ponerse en contacto con una composición de NRL. El tamaño y la distribución promedio de las partículas, la pureza química y/o la densidad de un hidróxido de aluminio particular pueden variar dependiendo de los parámetros específicos del procedimiento y/o los requisitos del artículo de látex final deseado. En diversas realizaciones, el hidróxido de aluminio tiene un tamaño de partícula promedio desde aproximadamente 1 a aproximadamente 100 micras, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, o 100 micras; desde aproximadamente 1 a 40 aproximadamente 20 micras, por ejemplo, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, o 20 micras; o desde aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micras, por ejemplo, aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, o 15 micras. Cabe señalar que las partículas de hidróxido de aluminio que tienen un tamaño más pequeño y/o un área de superficie aumentada pueden proporcionar por lo general mayores niveles de reducción de proteínas que las partículas de tamaño más grande. En una realización, el hidróxido de aluminio tiene un peso molecular de 45 aproximadamente 78.00 y una densidad de aproximadamente 2.42 g/cm³.

50 El hidróxido de aluminio de la presente invención se puede poner en contacto con la composición de NRL en cualquier momento antes de la vulcanización. Las composiciones de NRL se centrifugan frecuentemente para concentrar la composición con el beneficio adicional de purificar el material mediante la eliminación de una porción del material de proteína soluble en agua contenida en este. En una realización de la presente invención, la composición de NRL no se centrifuga. En otra realización, la composición de NRL se centrifuga para eliminar al menos una porción del material de proteína contenida en este. Si se centrifuga una composición de NRL, se puede añadir hidróxido de aluminio a la composición antes o después de la centrifugación. En una realización preferida, el hidróxido de aluminio se pone en contacto con la composición de NRL antes de centrifugar, y luego la mezcla 55 resultante se centrifuga.

En otra realización, el hidróxido de aluminio se puede mezclar con una composición de NRL durante un período de tiempo tal como, por ejemplo, desde aproximadamente menos de una hora hasta aproximadamente 72 horas, por ejemplo, aproximadamente 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 12, 15, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 36, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 o 72 horas, y opcionalmente agitado. En otra realización, la mezcla se pone en contacto durante un período de tiempo

desde aproximadamente 18 a aproximadamente 36 horas, por ejemplo, aproximadamente 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, o 36 horas. En una realización específica, el hidróxido de aluminio se pone en contacto con la composición de NRL durante aproximadamente 5 horas. En otra realización, el hidróxido de aluminio se pone en contacto con la composición de NRL durante aproximadamente 36 horas. En otra realización más, el hidróxido de aluminio se pone en contacto con la composición de NRL durante aproximadamente 72 horas. Si bien no desea estar sujeto a ninguna teoría, se cree que poner en contacto la composición de NRL con hidróxido de aluminio modifica al menos una porción de la proteína antigénica dentro de la composición de NRL.

Se debe observar que otros componentes, tales como, por ejemplo, rellenos, aditivos, auxiliares reológicos y/o de procesamiento, se pueden añadir a la composición de NRL antes, simultáneamente y/o después de la adición del hidróxido de aluminio.

El surfactante se pone en contacto con y/o se mezcla con una composición de NRL en cualquier momento antes de la vulcanización. En una realización preferida, el surfactante se mezcla con un NRL y una composición de hidróxido de aluminio antes de la eliminación opcional del hidróxido de aluminio. La adición del surfactante puede, aunque no desee limitarse por la teoría, facilitar la asociación y/o eliminación de proteínas tanto hidrófobas como hidrófilas de la composición de NRL. Además, el surfactante puede dar como resultado una fácil eliminación de proteínas de la composición mediante una etapa posterior de lixiviación y/o extracción. El surfactante puede ser cualquier surfactante apropiado para uso en una composición de NRL. En diversas realizaciones, el surfactante puede comprender un surfactante aniónico, un surfactante catiónico, un surfactante no iónico, o una combinación de los mismos. Además, el surfactante se puede añadir o ponerse en contacto en cualquier concentración apropiada para usar en un procedimiento dado y/o para producir un artículo de látex deseado.

La combinación de un tratamiento con hidróxido de aluminio/surfactante puede dar como resultado una eliminación significativamente mejorada de la proteína a partir de la composición de NRL. La adición de surfactante puede facilitar la liberación de proteínas absorbidas en la capa de partículas de látex. En dicho tratamiento, las proteínas liberadas (hidrolizadas) se pueden asociar con y/o unir al hidróxido de aluminio presente en la solución. A valores de pH casi neutros, el hidróxido de aluminio no es sustancialmente soluble en agua y se puede eliminar mediante centrifugación, como se describe anteriormente. El uso de un surfactante puede proporcionar beneficios adicionales con el envejecimiento de una solución y/o un artículo de látex. Las proteínas en una composición de látex que no ha sido tratada con un surfactante pueden permanecer absorbidas sobre las partículas de látex y posteriormente pueden liberarse con el envejecimiento. Una composición de NRL no tratada con hidróxido de aluminio puede tener un valor de proteína antigénica desde aproximadamente 32 a aproximadamente 96% más alto que una composición tratada con hidróxido de aluminio y surfactante después de 21 días de almacenamiento. Si bien la mejora específica de una composición puede variar dependiendo de, por ejemplo, las propiedades del material de alimentación, se debe apreciar que la adición de un surfactante a un procedimiento de tratamiento puede dar como resultado niveles reducidos de proteínas antigénicas, incluso después del almacenamiento, y de este modo, estabilidad mejorada de la solución o artículo de látex resultante.

Una vez que la mezcla de NRL e hidróxido de aluminio se pone en contacto y se agita opcionalmente, formando de este modo complejos y/o modificando al menos una porción de la proteína antigénica, la proteína modificada que contiene látex tratado se puede vulcanizar para producir un artículo de látex. En una realización, se puede realizar una etapa de vulcanización sin alterar sustancialmente las propiedades físicas y/o químicas del NRL.

Después del tratamiento con hidróxido de aluminio, el hidróxido de aluminio y cualquier proteína antigénica que se ha asociado con y/o se une al hidróxido de aluminio se puede eliminar opcionalmente. En una realización, al menos una porción del hidróxido de aluminio se elimina de la composición de NRL después del contacto y la agitación. En otra realización, sustancialmente todo el hidróxido de aluminio se elimina de la composición de NRL después del contacto y la agitación. La eliminación del hidróxido de aluminio de una composición de NRL tratado se puede realizar mediante cualquier técnica apropiada. En diversas realizaciones, la eliminación del hidróxido de aluminio se puede realizar mediante técnicas de filtración, centrifugación o una combinación de las mismas. Las composiciones de NRL tratado también pueden someterse a una etapa de tratamiento que comprende la exposición a agua caliente y/o cloro o una solución que contiene cloro, tal como, por ejemplo, soluciones que contienen cloro comúnmente usadas en los procedimientos de fabricación de látex.

Después de la eliminación opcional del hidróxido de aluminio de una composición de NRL, el látex resultante puede exhibir propiedades ópticas mejoradas, tales como, por ejemplo, un color y/o aspecto más limpio, color reducido y/o translucidez aumentada. Tales mejoras, aunque no deseen estar limitadas por la teoría, se cree que se deben a la eliminación de proteínas, lípidos y/o lutoides, o una combinación de los mismos de la composición de NRL. Si bien no desea estar sujeto a ninguna teoría, se cree que el NRL no tratado que contiene estos materiales puede hidratarse más rápidamente, comprometiendo de este modo la resistencia a la tracción y la barrera química de los artículos resultantes, especialmente por ejemplo, con el envejecimiento.

En otro aspecto, una porción de, sustancialmente todo, o todo el hidróxido de aluminio puede permanecer en una composición de NRL tratado. En otro aspecto más, se puede usar un exceso de hidróxido de aluminio y/o se puede añadir hidróxido de aluminio adicional a la composición de manera que quede una cantidad residual de hidróxido de aluminio, por ejemplo, suspendida en una solución de látex líquido. Dicha cantidad de hidróxido de aluminio se

- 5 puede añadir antes, simultánea o posteriormente a la adición de cualquier otra cantidad de hidróxido de aluminio, y opcionalmente después de la eliminación de al menos una porción de cualquier hidróxido de aluminio añadido que se pueda formar un complejo con la proteína. El hidróxido de aluminio residual puede ser útil en diversos aspectos debido al hecho de que alguna proteína que está unida covalentemente a una partícula de caucho puede persistir, pero en la presencia continua de un pH alcalino, y en algunos aspectos, especialmente cuando se compone, la columna vertebral de dicha proteína se puede romper y la proteína/péptido posteriormente entra en la fase acuosa de la composición. De este modo, la presencia de hidróxido de aluminio puede, en diversos aspectos, formar complejos con proteínas, creando un precipitado insoluble conocido como un lago orgánico.
- 10 Además, aunque no desea estar limitado por la teoría, se plantea la hipótesis de que a medida que se elimina el agua durante la producción de un artículo de látex, se puede formar una sal de la proteína y el hidróxido de aluminio que desplaza el agua como un subproducto. Una vez que se forma dicha sal, la proteína no tendrá sitios reactivos disponibles. Dicha proteína puede permanecer presente en la composición o artículo producido como parte de una molécula neutra y no reactiva, sin dar lugar a alergenicidad.
- 15 La digestión de cualquier proteína restante puede ser conducida termodinámicamente y puede ser apropiada para lograr bajos niveles de proteína en, por ejemplo, aplicaciones de inmersión tales como guantes y condones. Además, dicho precipitado digerido se puede lavar y/o extraer fácilmente usando técnicas comunes de la industria.
- 20 La eliminación de proteínas y compuestos sin reaccionar de una composición se puede realizar mediante una variedad de métodos apropiados. En un aspecto, se puede usar una técnica de lixiviación en gel húmedo para eliminar, por ejemplo, el exceso de nitrato de calcio y/u otros materiales no de caucho solubles en agua, tales como, por ejemplo, proteínas e ingredientes compuestos añadidos. Las referencias bibliográficas describen que la eliminación de proteínas por lixiviación en gel húmedo no es efectiva debido al hecho de que una porción significativa de tales proteínas por lo general no ha migrado a una superficie cuando, por ejemplo, se calentó una película para alcanzar el estado de gel húmedo. En un aspecto, dado que las técnicas de la presente invención pueden eliminar porciones significativas de proteína durante la creación de NRL, los aumentos por lo general esperados en la proteína en diversas etapas de la producción del artículo (por ejemplo, guante) no ocurren, lo que permite a los fabricantes oportunidades para reducir la complejidad de y/o el número de etapas en el procedimiento de fabricación.
- 25 En una realización, los métodos de la presente invención proporcionan una ventaja sobre los métodos tradicionales de procesamiento de látex que se pueden integrar fácilmente en el esquema de procesamiento actual sin la necesidad de adquirir y/o instalar equipos de capital adicionales.
- 30 NRL tratado con alergenicidad reducida.
- 35 La composición de NRL formada por el método descrito en este documento puede proporcionar una alergenicidad reducida sobre los productos de látex de caucho tradicionales y puede ser apropiada para uso en una variedad de aplicaciones. Sin pretender ser limitadas, las aplicaciones para productos producidos a partir de NRL tratado pueden incluir productos médicos, para el cuidado de la salud y para el cuidado personal, tal como, por ejemplo, guantes quirúrgicos y de examen, condones, bolsas de respiración, tubos de látex, cubiertas de sondas y catéteres, junto con otras aplicaciones tales como hilos, espumas, adhesivos de sellado en frío y sensibles a la presión, y globos.
- 40 Los productos producidos a partir de la composición de NRL tratado de la presente divulgación pueden demostrar una excelente resistencia al envejecimiento en comparación con las muestras de NRL no tratadas (por ejemplo, *Hevea*). En una realización, y aunque no desee limitarse a ninguna teoría, el uso de hidróxido de aluminio puede unir y/o eliminar la proteína antigénica de una composición de látex y también puede ayudar en la eliminación de especies vulnerables a la descomposición de radicales libres. La eliminación de tales especies puede prevenir, reducir y/o retrasar la degradación de los artículos de caucho producidos a partir de NRL. Por ejemplo, la presencia y/o el contacto del hidróxido de aluminio con una composición de NRL pueden proporcionar una mayor estabilidad del látex recién recogido. La combinación de hidróxido de aluminio y el tratamiento con surfactante y/o el contacto con una composición de NRL puede proporcionar una mayor estabilidad y eliminación de proteínas.
- 45 Las muestras de película y los productos fabricados a partir de un NRL tratado de acuerdo con los métodos de la presente invención pueden proporcionar una reducción significativa en los niveles de proteína con respecto a los productos preparados usando métodos tradicionales.
- 50 Una composición de NRL tratado puede tener cualquier nivel de proteína antigénica presente que sea apropiada para una aplicación prevista. Como las tolerancias para las proteínas antigénicas pueden variar según la aplicación, el método de uso y los factores humanos previstos, el nivel diana de la proteína antigénica en una composición de NRL tratado también puede variar y la presente invención no pretende limitarse a una composición de NRL tratado que tiene cualquier nivel de proteína antigénica particular. En un aspecto, una composición de NRL tratado está libre o sustancialmente libre de proteína antigénica. En otros aspectos, una composición de NRL tratado puede tener menos de aproximadamente 100 µg, menos de aproximadamente 50 µg, menos de aproximadamente 30 µg, menos de aproximadamente 20 µg, menos de aproximadamente 10 µg, menos de aproximadamente 5 µg, o menos de aproximadamente 2 µg de proteína antigénica por gramo de composición. En además otros aspectos, una
- 55

composición de NRL tratado puede tener menos de aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, menos de aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, menos de aproximadamente 30 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, menos de aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, menos de aproximadamente 10 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, menos de aproximadamente 5 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$, o menos de aproximadamente 2 $\mu\text{g}/\text{dm}^2$ de proteína antigénica.

5 Experimental

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en el arte una divulgación y descripción completas de cómo se construyen, usan y evalúan las composiciones NRL alergénicas reducidas y los procedimientos y métodos asociados, y se pretende que sean puramente de ejemplo de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, espesor de la película, etc.) pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura está en $^{\circ}\text{C}$ (Celsius) o está a temperatura ambiente, y la presión está en o cerca de la atmosférica.

Entre los ejemplos, el ejemplo 9 está según la invención.

15 Ejemplo 1

Se crearon una serie de películas, siendo una primera una muestra de control de NRL que no implicaba las enseñanzas de la presente invención. Este material se aplicó a una placa de vidrio.

Se creó una serie de tres películas adicionales, en cada caso, usando el mismo NRL que se empleó para hacer la película de referencia anterior. Se mezcló hidróxido de aluminio al 0.05% en peso con una densidad de 2.42 g/cm^3 y un peso molecular de 78.00 y se agitó con el NRL durante 72 horas. A continuación, esta muestra se procesó en una película en una placa de vidrio y se etiquetó como "RA-8". Una segunda película fue creada con la etiqueta "RAL-1-2". La muestra RAL-1-2 se diferenció de la muestra RA-8 en que se mezcló lignina al 0.5% en peso con una densidad de 0.6 g/ml con hidróxido de aluminio al 0.06% en peso con una densidad de 2.42 g/cm^3 y NRL, durante 72 horas. A continuación, esta muestra se procesó en una película en una placa de vidrio. Una tercera película fue creada con la etiqueta "RAFS-4". La muestra RAFS-4 se diferenció de las otras muestras en que el 0.5% de sílice ahumada en peso con una densidad de 2.2 g/cm^2 y el área superficial de 255 mVg se mezclaron con 0.06% en peso de hidróxido de aluminio con una densidad de 2.42 g/cm^3 y NRL para 72 horas. A continuación, esta muestra se procesó en una película en una placa de vidrio. Las películas RA-8, RAL-1-2 y RAFS-4 se analizaron mediante la realización de ensayos LEAP. Los siguientes resultados se midieron observando que, además de las películas, también se examinó la muestra de control de la película de látex.

Ensayo de inhibición de ELISA (ASTM D6499-03). Los datos se expresan como proteína de látex antigénica en microgramos/granulo de muestra. El látex líquido no tratado contenía 636.3 $\mu\text{g}/\text{g}$, mientras que la película de control del látex líquido no tratado contenía 33.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ de proteína antigénica. La muestra de látex líquido RA-S contenía 12.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ de proteína y la película de látex de la misma muestra contenía 17.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ de proteína antigénica. La muestra de látex líquido RAL-1-2 contenía 12.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ de proteína y la película de látex de la misma muestra contenía 0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La muestra de látex líquido RAFS-4 contenía 12.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ de proteína y la película de látex de la misma muestra contenía 1.1 $\mu\text{g}/\text{g}$. Se prepararon dos muestras adicionales, identificadas como RAPL-10 y RAPL-11.

RAPL-10 tenía un peso de muestra de 11.5 g, un volumen de extracto de 58 ml, una concentración de ensayo de inhibición de menos de 0.03 mg/ml y un área de superficie de 2.9 dm^2 cuando se extendía sobre una superficie plana. RAPL-10 consistió en NRL que se premezcla con 0.15% (peso) de $\text{Al}(\text{OH})_3$ en KOH concentrado y 0.50% (peso) de lignina, durante 72 horas.

El RAPL-11 tenía un peso de muestra de 10.5 g, un volumen de extracto de 53 ml, una concentración de ensayo de inhibición de 0.2 mg/ml y un área superficial de 2.9 dm^2 cuando se extendía sobre una superficie plana. RAPL-11 consistía en NRL que se premezcla durante 72 horas con 0.20% (peso) de $\text{Al}(\text{OH})_3$ en KOH concentrado y 0.50% (peso) de lignina antes de la vulcanización.

Se midieron los niveles de proteína antigénica de RAPL-10 y RAPL-11. RAPL-10 exhibió un nivel inferior a 0.2 mg/g o 0.8 mg/ml y RAPL-11 exhibió un nivel de aproximadamente 0.8 mg/g o 2.7 mg/ml .

Es bastante evidente a partir de los datos de prueba que se desarrollaron e informaron anteriormente que la reducción dramática en los niveles de proteína se logra mediante los procedimientos relativamente simples de proteína desnaturalizante que se encuentran en el látex de caucho natural con hidróxido de aluminio solo o con lignina y una sílice ahumada. Todos estos procedimientos se emplean antes de la vulcanización del NRL. Al hacerlo, se pueden producir productos al mismo tiempo que se reducen los riesgos impuestos a los usuarios de productos NRL, incluidos los profesionales de la salud, como resultado de la hipersensibilidad de tipo I. Lo más importante es que esto se logra sin disminuir las propiedades físicas del NRL, lo que hace que los productos comerciales hechos de este material sean tan deseables.

Ejemplo 2 - determinación de la proteína de NRL tratado con *Hevea*

En un segundo ejemplo, las proteínas de NRL de *Hevea* se miden mediante métodos de prueba acreditados. Los métodos de prueba usados con más frecuencia incluyen Lowry ASTM D5712-05 modificado (Lowry) e inhibición de ELISA ASTM D6499-03 (ELISA). Estos métodos de prueba tienen sensibilidades y especificidades únicas. Miden la proteína total y la proteína antigénica, respectivamente.

La prueba de Lowry implica la reacción de proteínas de látex con un compuesto de tartrato de cobre alcalino y la reacción posterior del complejo de tartrato de proteína-cobre con reactivo de Folin, dando como resultado una lectura de color azul usando un espectrofotómetro a 700 nm. La prueba de Lowry está sujeta a la interferencia de los aceleradores químicos, tal como los carbamatos, tiurams, benzotiazoles y guanidinas, usados en la producción de guantes de látex y sustancias químicas fenólicas que se encuentran naturalmente en el látex. La prueba de Lowry se ha estandarizado como un método de prueba ASTM D5712-05 para el análisis de proteínas en NRL y está reconocida por la FDA para la determinación de los niveles de proteínas en guantes médicos.

La prueba de inhibición de ELISA mide los antígenos NRL usando anticuerpos específicos de látex recogidos de conejos hiperinmunizados. Este método inmunoquímico es mucho más sensible y reproducible que la prueba de Lowry. Tampoco sufre las limitaciones de las interferencias como lo hace la prueba de Lowry. La FDA no permite reivindicaciones de nivel de proteína por debajo de 50 microgramos por dm² de guante. Este valor no tiene una relevancia biológica establecida, pero se usa debido al límite de detección notificable del método de Lowry.

La prueba de ELISA se diseña y realiza para cuantificar las proteínas NRL nativas en un estado amoniacado. Los extractos de películas de NRL, preparados según los métodos de la presente invención, producen consistentemente un bajo contenido de proteína total y proteína antigénica usando los métodos ASTM, sin embargo, los problemas de reproducibilidad y los valores divergentes se observaron comúnmente debido a la modificación de la proteína. El Lowry no tiene la sensibilidad requerida y el ELISA es propenso a la hidrólisis variable de la proteína que ocurre durante la formulación del látex tratado, lo que causa anomalías en la detección de la proteína antigénica. Vale la pena señalar que la colocación de polvo puede crear falsos positivos e interferir con los análisis de enzimas (ELISA) en algún grado en los laboratorios de investigación.

En un esfuerzo continuo para describir con más detalle el NRL tratado a lo largo de todo el procedimiento de su formulario, se sometieron varios extractos de películas sin lixiviar de NRL tratado a pruebas espectrofotométricas directas a 280 nm. A esta longitud de onda, las proteínas absorbidas se pueden leer directamente del extracto. Esta evaluación de la proteína tiene la capacidad de medir todas las proteínas, incluidas las proteínas transformadas que ya no son inmunorreactivas (reconocidas por los anticuerpos ELISA). La utilidad de este método dependerá de las sensibilidades aceptables y la ausencia de interferencias. Los datos preliminares de 280 nm son consistentes en una tendencia descendente en el contenido de proteína medido que demuestra una reproducibilidad razonable.

Tabla 1: Pruebas espectrofotométricas a 280 nm y proteína antigénica en películas de NRL tratado versus películas de NRL de *Hevea* sin tratar.

ID muestra	NRL tratado A (envejecida durante 1 mes)	NRL tratado B (envejecida durante 1 mes)	Control
ELISA ASTM D6499-03 (ug/ml)	1.97	1.27	11.2
ELISA ASTM D6499-03 (ug/g)	9.8	6.3	56.3
% Disminución vs. Control promedio de ug/ml & ug/g	83%	89%	n/a
O.D 280 nm (ug/g)	0.25	0.18	2.01
% Disminución vs. Control	88%	91%	n/a

(Los resultados proporcionados son un promedio de cuatro muestras de películas de prueba)

Ejemplo 3 - materiales y métodos

Se preparó una tonelada métrica de cada una de las dos variantes de NRL tratado usando un procedimiento de ampliación listo para su comercialización y se distribuyó a socios de trabajo industriales seleccionados. Las dos

variantes de NRL tratado usadas para la producción incluyeron la misma cantidad de $Al(OH)_3$, siendo la diferencia de fresco frente a envejecido y cuando se añadió $Al(OH)_3$ al látex. Estas muestras se designan como "NRL tratado A" y "NRL tratado B" respectivamente. Es importante tener en cuenta que el NRL tratado se preparó a escala comercial y se examinó frente a en una muestra de NRL de *Hevea* no tratado centrifugada dos veces designada como "Control".

5 El procedimiento de doble centrifugación es un enfoque popular adoptado por los proveedores de látex de caucho que buscan separar la proteína del látex del látex de caucho. Se informa que este método reduce los niveles de proteínas en un 50% en comparación con un látex centrifugado una vez. El procedimiento de doble centrifugación produce un concentrado de látex de *Hevea* altamente purificado preparado por otra centrifugación del primer látex centrifugado que se ha diluido adecuadamente. Las películas preparadas a partir de látex centrifugado dos veces
10 por lo general muestran una excelente claridad, baja absorción de agua y altas propiedades dieléctricas.

Las propiedades coloidales se probaron en el NRL tratado recién preparado y el NRL de *Hevea* de control y luego nuevamente después de que las redes se hubieran madurado durante 21 días. Los resultados de NRL tratado A, NRL tratado B y el control se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2: Propiedades coloidales en NRL tratado y NRL de *Hevea* frescos y envejecidos.

Parámetro de prueba		TSC (%)	Contenido de NH_3 (%)	VFA no.	Mg^{2+} libre (ppm)	Viscosidad, cPs (sp 2/60)	MST (s)	pH	Coágulo (malla # 80/325) ppm
	Látex de campo inicial	37.57	0.36	0.021	145	n/a	n/a	10.47	n/a
NRL tratado A & B (Escala piloto) (fresco)	NRL tratado A	61.52	0.73	0.017	nil	58	240	11.08	36/136
	NRL tratado B	61.48	0.71	0.018	nil	58	480	11.05	20/45
	Control	61.52	0.77	0.015	nil	87.5	300	11.01	8/31
NRL tratado A & B (Escala piloto) (después de 21 días de maduración)	NRL tratado A	61.5	0.79	0.015	nil	56	2,160	11.32	18/89
	NRL tratado B	61.48	0.78	0.016	nil	66	2,627	11.4	12/91
	Control	61.52	0.75	0.015	nil	117.5	840	10.98	12/19

15 Los resultados de la propiedad coloidal del ensayo piloto NRL tratado se consideraron aceptables según los estándares de la industria y, por lo tanto, las redes se combinaron con aditivos estándar, que se usan comúnmente para producir guantes quirúrgicos.

Ejemplo 4 - guantes quirúrgicos hechos de NRL tratado

20 Los guantes quirúrgicos se sumergieron en coagulante de los tres compuestos y se evaluaron (Tabla 3) para las mediciones de las propiedades físicas según los estándares de ASTM.

Tabla 3: Propiedades físicas de los guantes quirúrgicos hechos de NRL tratado y NRL de *Hevea*.

Parámetro de prueba		NRL tratado A	NRL tratado B	Control
No envejecido	Módulo @ 700% (Mpa)	13.1	11.8	15.6
	Resistencia a la	22.9	26.9	29.1

	tracción (Mpa)			
	Alargamiento @ Rotura (%)	834	878	845
Envejecido (100°C @ 22 h)	Módulo @ 700%	8.3	6.5	9.5
	Resistencia a la tracción (Mpa)	27.4	25	24.2
	Alargamiento @ Rotura (%)	913	941	904

5 Las propiedades físicas de ambos NRL A & B tratados estaban dentro de las especificaciones de la industria. Si bien no se desea estar sujetos a ninguna teoría, nuevamente, se cree que los guantes quirúrgicos hechos de NRL tratado demuestran una buena estabilidad al envejecer debido a la remoción y desactivación por hidróxido de aluminio de aquellas especies moleculares que pueden ser vulnerables a la descomposición de los radicales libres. Los resultados de proteínas enumerados a continuación en la tabla 4 parecen apoyar esta teoría.

Tabla 4: Resultados de las pruebas ELISA y Lowry para guantes quirúrgicos hechos de NRL tratado contra NRL de Hevea.

<i>ID muestra</i>	<i>ASTM D6499-03 ELISA (ug/ ml)</i>	<i>ASTM D6499-03 ELISA (ug/ g)</i>	<i>% Disminución vs. Control ELISA promedio de ug/ml & ug/g</i>	<i>ASTM D5712-05 Lowry (ug/ ml)</i>	<i>ASTM D5712-05 Lowry (ug/ g)</i>	<i>% Disminución vs. Control Lowry promedio de ug/ml & ug/g</i>
NRL tratado A- Sin lixiviar	1.1	5.7	91%	18	78	89%
NRL tratado A- Lixiviado húmedo	1.8	9.0	94%	24	110	82%
NRL tratado A- Después del lixiviado	1.9	9.4	91%	21	100	87%
NRL tratado B- Sin lixiviar	1.7	8.7	87%	15	78	90%
NRL tratado B- Lixiviado húmedo	1.8	9.2	93%	14	68	89%
NRL tratado B- Después del lixiviado	0.7	3.4	97%	<8.3	<42	>95%
Control- Sin lixiviar	13.1	65.7	n/a	157	770	n/a

ES 2 720 332 T3

Control-Lixiviado húmedo	28.1	140.6	n/a	126	645	n/a
Control-Después del lixiviado	20.6	103.2	n/a	154	795	n/a

Ejemplo 5 - condones hechos de NRL tratado

- 5 Los condones de NRL de *Hevea* se producen en grandes cantidades en líneas de producción altamente automatizadas. Esta industria se basa casi exclusivamente en NRL de *Hevea*, ya que tiene la capacidad de formar películas lisas y continuas en el secado y muestra una gran resistencia y elasticidad cuando se someten a vulcanización y lixiviación. Por lo general se usa un procedimiento de producción por inmersión en línea recta para la producción de condones, donde un molde de forma apropiada se sumerge en una mezcla de látex y se retira, generalmente se sumerge dos veces, para producir una capa uniforme de látex en la matriz. El depósito de látex se seca y se vulcaniza antes de retirarlo de la matriz.
- 10 Se usó una mezcla apropiada de ingredientes compuestos para todas las muestras para asegurar la estabilidad coloidal del látex durante el procesamiento. Estas propiedades se expresan en la tabla 5 a continuación:

Tabla 5: Influencia de los ingredientes compuestos en NRL tratado y NRL Hevea.

Parámetro de prueba	Control Sin compuesto	Control Compuesto	NRL tratado A Sin compuesto	NRL tratado A compuesto	NRL tratado B Sin compuesto	NRL tratado B compuesto
pH	10.82	11.24	11.43	11.05	11.22	10.77
Viscosidad (cp)	69	94	70	18.5	68.5	20
MST (s)	553	128	1,285	151	1,412	129
TS (%)	61.5	49.4	59.1	50.6	59.8	50.4
ZOV@60 min. (cp)	268	NA	56	NA	56	NA

5 Para prepararse para la inmersión, los compuestos de látex se ajustaron a 50% de sólidos totales. Usando una matriz de condones de pared recta limpia para dos inmersiones rectas para cada muestra, la matriz se sumergió en el compuesto de látex respectivo y se secó durante 5 minutos @ 125 °C. A continuación, la matriz se enfrió a temperatura ambiente durante 2 minutos y luego se sumergió nuevamente en el compuesto de látex. Esta inmersión fue seguida por un tiempo de secado de 2 minutos @ 125 °C y luego se rodó la cuenta. Después del secado, el nuevo condón creado se curó durante 25 minutos @ 125 °C. La lixiviación se realizó en agua caliente (93 °C) durante 1 minuto. Después de la lixiviación, los condones se secaron durante 3 minutos @ 125 °C, luego se enfriaron a temperatura ambiente durante un breve período. A continuación, los condones se separaron de la matriz usando polvo de almidón seco. Finalmente, los condones se probaron para el rendimiento físico (Tabla 6) y para las pruebas de proteína ELISA y Lowry con los resultados expresados a continuación en la tabla 7.

10 Tabla 6: Propiedades físicas de los condones hechos de NRL tratado y NRL de *Hevea*.

Parámetro de prueba		NRL tratado A	NRL tratado B	Control
No envejecido	Módulo @ 500% (Mpa)	1.4	1.4	1.5
	Resistencia a la tracción (Mpa)	16.7	17.5	16.2
	Alargamiento @ Rotura (%)	887	864	846
Envejecido (100°C @ 22 h)	Módulo @ 500%	1.6	1.7	1.8
	Resistencia a la tracción (Mpa)	19.4	18.9	13.5
	Alargamiento @ Rotura (%)	839	864	758

15 La tabla 6 ilustra que los condones hechos de NRL tratado eran 30% más fuertes que los condones hechos de NRL de *Hevea* cuando envejecieron y demostraron una resistencia mucho mejor al envejecimiento en comparación con los condones de NRL de *Hevea*.

Tabla 7: Resultados de las pruebas ELISA y Lowry para condones fabricados a partir de NRL tratado versus NRL de *Hevea*.

ID muestra	ASTM D6499-03 ELISA (ug/ml)	ASTMD6499-03 ELISA (ug/g)	ASTMD5712-05 Lowry (ug/ml)	ASTMD5712-05 Lowry (ug/g)
NRL tratado A	b.d. (Detección por debajo)	<0.2	b.d (Detección por debajo)	<47
NRL tratado B	b.d. (Detección por debajo)	<0.2	b.d (Detección por debajo)	<47
Control	1.2	6.1	12	60

* Los resultados de ELISA indican > 97% de reducción en la proteína antigénica para la muestra de condón de NRL tratado

Ejemplo 6 - adhesivos hechos de NRL tratado

20 El NRL fue el primer polímero que se usó para producir adhesivos sensibles a la presión (PSA). El NRL tiene ventajas inherentes cuando se usa en formulaciones de adhesivos sensibles a la presión y de contacto. El NRL tiene una temperatura de transición vítrea muy baja (Tg) y también una energía superficial baja que le permite fluir sobre

5 las superficies de manera muy efectiva, un atributo clave del PSA. Además, el peso molecular extremadamente alto de NRL le da una alta resistencia interna que evita que se rompa durante la extracción. El alto peso molecular de NRL lo convierte en el único material que puede funcionar como un adhesivo de contacto de "sellado en frío" a temperatura ambiente. Esto es posible porque la baja Tg y la energía de la superficie permiten que las películas de caucho fluyan en frío muy bien, mientras que la mezcla de las cadenas de polímero se retrasa por el peso molecular.

10 Algunas desventajas del NRL son su capacidad para oxidarse y fragilizarse, perdiendo sus propiedades de adherencia y adhesión a lo largo del tiempo y su capacidad para "sensibilizar" la piel como resultado de reacciones alérgicas. La oxidación se trata mediante el uso de antioxidantes. La sensibilización se puede superar con el uso de un NRL inicial con bajo contenido en proteínas, como el NRL tratado, ya que se entiende que si no hay altos niveles de proteínas en la materia prima, no pueden aparecer en el producto fabricado.

El objetivo de esta fase de prueba fue formular adhesivos de sellado en frío (contacto) y sensibles a la presión usando NRL tratado y una muestra de NRL de *Hevea* formulada para un compuesto adhesivo y realizar pruebas comparativas apropiadas para cada muestra. Los resultados de la prueba se expresan en la tabla 8.

15 Durante el procedimiento del formulario, una observación particular con respecto a las muestras NRL tratado y NRL de *Hevea* de control fue la suavidad de la muestra NRL tratado, que se atribuye a una estabilidad mejorada. Esto puede eliminar la necesidad de filtrado durante la composición y ayudar en el procedimiento de recubrimiento adhesivo aguas abajo.

Tabla 8: Propiedades físicas del sellado en frío y adhesivos sensibles a la presión fabricados a partir de NRL de *Hevea* y tratado.

Parámetro de prueba	Control de sellado en frío	NRL tratado A sellado en frío	NRL tratado B sellado en frío	Control PSA	PSA NRL tratado A	PSA NRL tratado B
Viscosidad Brookfield centipoise (cps)	1,200	1,200	1,400	2,600	2,200	2,400
Peso de recubrimiento (gramos por in. ²)	24.8	36.4	35.0	38.0	35.8	25.9
Espesor (mils)	1.0	1.4	1.4	1.5	1.4	1.0
pH	10	10	10	9	9	9
T-Peel ASTM D-1876 (promedio) Unidades: (#/lineal in.)	1.0	1.0	0.9	n/a	n/a	n/a
(desviación estándar) (σ) 1 min. sustrato: cara a cara*	0.4	0.4	0.2	n/a	n/a	n/a
Peel Adhesion ASTM D-3330 (promedio) Unidades: (#/lineal in.)	n/a	n/a	n/a	3.3	5.2	4.0
(desviación estándar) (σ) 180° Peel 1 min. sustrato: acero inoxidable	n/a	n/a	n/a	0.3	0.1	0.3
Loop Tack ASTM D-6195 (promedio) Unidades: (#/in ² .)	2.7	n/a	3.3	37.5	n/a	36.8
(desviación estándar) (σ) sustrato: acero inoxidable	0.4	n/a	1.6	3.4	n/a	3.5

Cizalla (minutos) ASTM D-3654 (promedio) Unidades: (minutos)	n/a	n/a	n/a	>10,080	n/a	>10,080
Módulo de almacenamiento @-120°C (Mpa)	2,175	n/a	2,085	2,683	n/a	2,959
Inicio Tg°C	-71.82	n/a	-73.66	-64.41	n/a	-64.06
Pico Tg°C	-66.20	n/a	-65.37	-53.09	n/a	-58.07
*cara a cara= adhesivo a adhesivo						

5 Se concluye que el NRL tratado con bajo contenido de proteínas se puede sustituir por versiones de NRL de *Hevea* no tratado, ya sea tratado o no en la producción de adhesivos sensibles al frío y a la presión sin comprometer el rendimiento físico de los productos resultantes. El uso del NRL con bajo contenido en proteínas para aplicaciones de adhesivo es de particular importancia debido a que las técnicas de lixiviación usadas comúnmente para la eliminación de materiales solubles en agua no son aplicables para estas aplicaciones de productos.

Ejemplo 7: bolsas de respiración, tubos y cubiertas de sonda hechas de NRL tratado

10 Se han producido varios productos médicos adicionales a partir de NRL tratado. El objetivo de este trabajo fue fabricar bolsas y tubos para respirar por inmersión en coagulante y cubiertas de sonda de inmersión directa usando NRL tratado en las condiciones de fabricación usadas para producir productos hechos de NRL de *Hevea*. Los resultados de la proteína se ilustran a continuación en la tabla 9.

Tabla 9: Resultados de las pruebas ELISA y Lowry para proyectos realizados a partir de NRL tratado.

ID muestra	ASTM D6499-03 ELISA (ug/ml)	ASTMD6499-03 ELISA (ug/g)	ASTMD5712-05 Lowry (ug/-l)	ASTM D5712-05 Lowry (ug/g)
Bolsas de respiración hechas de NRL tratado	b.d (Detección por debajo)	<0.2	b.d (Detección por debajo)	<42
Tubos elaborados de NRL tratado	b.d (Detección por debajo)	<0.2	b.d (Detección por debajo)	<42
Cubiertas de sondas elaborados de NRL tratado	0.1	0.4	b.d (Detección por debajo)	<42

Ejemplo 8 - espuma hecha de NRL tratado

15 La espuma de látex natural ha sido aceptada por los consumidores y los minoristas como un componente de ropa de cama de primera calidad. Por ejemplo, debido al impacto en la solidez del sueño y la mayor educación de los consumidores, los colchones unilaterales que no requieren voltearse se están convirtiendo en un estándar de la industria. El rendimiento y la sensación sedosa y lujosa del látex han separado al látex de otros materiales de fuente de espuma en el mercado.

20 Existe información limitada con respecto a los valores de proteína antigénica en espuma hecha con látex de *Hevea*. Las proteínas de látex totales se analizaron en espuma de látex *Hevea* que se preparó de manera similar a la de la presente invención para la producción de NRL. La tabla 10, a continuación, proporciona una comparación de los datos de proteínas de las espumas elaboradas con el NRL de la invención y con el HRL de *Hevea*.

25 Tabla 10: Resultados de la prueba de proteína de ELISA y Lowry para la espuma elaborada de NRL tratado 10 y NRL de *Hevea*

<i>ID muestra</i>	<i>ASTM D6499-03 ELISA (ug/g)</i>	<i>ASTMD5712-05 Lowry (ug/g)</i>
Espuma elaborada con NRL tratado	4.7	50
Espuma elaborada con <i>NRL de Hevea</i> ²⁴	Prueba no realizada	2,185

Además de tener significativamente menos proteínas totales que la espuma producida con NRL de *Hevea*, la espuma NRL de la invención era menos olorosa. Esta característica beneficiosa se puede atribuir a un nivel inferior de proteínas biodegradables en el NRL de la invención. Otras propiedades beneficiosas de la espuma producida a partir del NRL de la invención incluyen una opacidad y blancura notablemente más altas.

Ejemplo 9 - preparación de películas de NRL tratado

En otro ejemplo, se prepararon una serie de películas a partir de látex de campo. La preparación de cada muestra de película incluyó la adición de 0.5 phr de Al(OH)₃. Dado que el Al(OH)₃ es insoluble, se añadió a una cantidad de látex de campo (27% de TSC) en forma de una lechada. La lechada de Al(OH)₃ era una combinación de 1 phr de hidróxido de amonio (NH₄OH) al 10% y Al(OH)₃ de 0.5 phr. Además, se añadieron 0.1 phr de laurato de amonio a la composición de látex de campo.

La mezcla preparada se añadió al látex de campo y se agitó durante 24 horas en condiciones típicas de mezcla industrial (por ejemplo, 30 rpm durante 24 horas). Se añadió una cantidad calculada de hidrogenofosfato de diamonio (DAP), basada en la cantidad de magnesio libre presente, para tratar el Mg²⁺ libre, seguido de un período de 16 horas para la deslodación. La composición de látex de campo se centrifugó luego para obtener un TSC deseable desde aproximadamente 63% a aproximadamente 64%. La composición se diluyó luego a aproximadamente un 30% de TSC con agua amoniada, seguido de una etapa de centrifugación para alcanzar un TSC desde aproximadamente 60% a aproximadamente 62%. Las películas para la prueba de proteínas antigénicas se prepararon luego según ASTM D6499-07. Los niveles de proteína de las muestras de control tratadas y no tratadas se detallan en la tabla 11, a continuación.

Tabla 11 - Niveles de proteína de muestras de control tratadas y no tratadas

Muestras tratadas	Inicialmente después del procesamiento (ug/g)	Período de maduración de 21 días (ug/g)
11-1	1.3	3.3
11-2	2.7	4
11-3	2.6	8.7
11-4	2.3	3.9
Muestras de control no tratadas		
11-5	3.5	1
11-6	3.4	91
11-7	3.2	22
11-8	2.7	5.7

Ejemplo 10 - preparación de películas de NRL tratado

En un décimo ejemplo, se preparó un compuesto de espuma que tenía cantidades reducidas de proteína antigénica, en relación con un compuesto de espuma no tratado. Los ingredientes de la composición de látex natural se enumeran en la tabla 12.

Tabla 12 - Ingredientes compuestos de espuma

Ingrediente	Partes en peso
Parte A (Vvtex® NRL)	100.00
Parte B (procedimiento de espumado del fabricante de espuma independiente)	4.20
50% de ZnO	2.70
50% de SSF (silicofluoruro de sodio)	4.00

5 El procedimiento de mezcla de espuma comprende una primera agitación de la parte A hasta la homogeneidad. A continuación, la cantidad deseada de la parte A se pesa en un puerto de mezcla. Luego se añade la parte A a la parte B; La parte B se zarandea o agita antes de la adición de la parte A. La mezcla resultante se mantiene bajo agitación lenta durante aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se transfiere luego al mezclador de espuma. La velocidad de batido se incrementa a moderada, y esta velocidad se mantiene durante aproximadamente 4 minutos. La velocidad de batido aumenta por encima de la temperatura moderada, y luego se añade lentamente 50% de ZnO a la espuma. En diversos aspectos, se puede añadir ZnO, para desestabilizar el NRL

10 líquido y ayudar en el procedimiento de formación de espuma. Después de la adición, se continúa batiendo hasta obtener una espuma muy fina. Luego se añade un 50% de SSF, seguido de batido durante otros 40-80 segundos. La espuma se transfiere luego inmediatamente al molde. La espuma se gelifica luego durante aproximadamente 5 a 10 minutos. Una vez que la espuma se gelifica, el molde se transfiere a una cámara de vapor y se vaporiza a entre 110 y 120 °C, durante al menos aproximadamente 15 minutos. La espuma se retira luego del molde lavado con

15 agua. La espuma se cura luego a aproximadamente 50 °C, durante aproximadamente 10 a 12 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento del látex natural que comprende: poner en contacto un látex natural no vulcanizado con hidróxido de aluminio y un surfactante; y eliminar al menos una porción del hidróxido de aluminio y cualquier proteína antigénica que se haya asociado con y/o se haya unido al hidróxido de aluminio de la composición de látex natural.
- 5 2. El método de la reivindicación 1, en el que la eliminación del hidróxido de aluminio comprende centrifugar la composición de látex natural después de ponerse en contacto con hidróxido de aluminio.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende además vulcanizar el látex tratado para producir un artículo.
- 10 4. El método de la reivindicación 3, en el que el artículo se selecciona del grupo que consiste en: guantes quirúrgicos y de examen, condones, bolsas de respiración, tubos de látex, cubiertas de sondas, catéteres, hilos, espumas, sellado en frío y adhesivos sensibles a la presión, y globos.
5. El producto obtenible por el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-4.