



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102326076 B

(45) 授权公告日 2016.06.01

(21) 申请号 200980157401.5

(22) 申请日 2009.12.30

(30) 优先权数据

61/141,912 2008.12.31 US

61/231,870 2009.08.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011.08.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/069815 2009.12.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/078422 EN 2010.07.08

(73) 专利权人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 戴维·M·里德 凯文·D·兰格雷布

史蒂文·S·基尔考夫

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 张爽 樊卫民

(51) Int. Cl.

G01N 31/22(2006.01)

G01N 21/81(2006.01)

A61L 2/28(2006.01)

C09D 11/50(2014.01)

(56) 对比文件

JP 特开 2002-322315 A, 2002.11.08, 说明书第 6-19 段.

WO 9813431 A2, 1998.04.02, 说明书第 13, 35 页.

CN 1396451 A, 2003.02.12, 说明书第 2-4 页.

JP 特开 2006-104346 A, 2006.04.20, 说明书第 7-29 段.

WO 9813431 A2, 1998.04.02, 说明书第 13, 35 页.

审查员 蒋涛

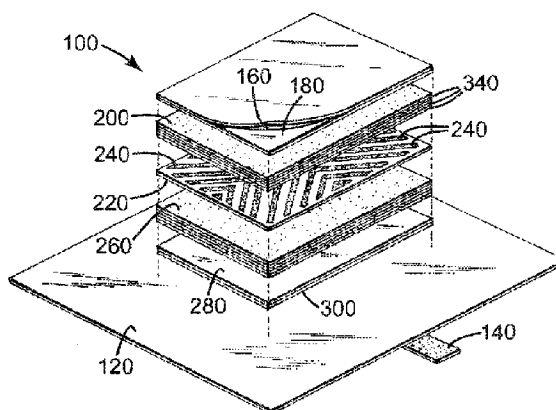
权利要求书4页 说明书39页 附图9页

(54) 发明名称

化学指示剂组合物、指示物和方法

(57) 摘要

本发明公开了一种化学指示剂组合物,所述组合物包含:铋(III)化合物,所述铋(III)化合物选自氧化铋(III)和包含至少一个包括 2 至 20 个碳原子的有机基团的铋(III)化合物;元素硫;以及当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;一种化学指示剂组合物,所述组合物包含:铋(III)化合物;元素硫;当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;以及至少一种与存在于所述铋(III)化合物中的任何酸不同的酸;一种化学指示物,所述化学指示物包括基材和涂布于所述基材的主表面的至少一部分上的所述组合物;制备所述化学指示物的方法;以及使用所述化学指示物的方法。



1. 一种化学指示剂组合物,所述组合物包含:
 - a) 铋(III)化合物,其包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团;
 - b) 元素硫;
 - c) 当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;和
 - d) 酸,其选自2-羟基苯甲酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苯乙酸、柠檬酸、邻苯二甲酸、辛酸,以及它们的组合。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述铋(III)化合物选自碱式水杨酸铋、没食子酸铋、碱式没食子酸铋、焦性没食子酸铋、醋酸铋、柠檬酸铋、柠檬酸铋钾、柠檬酸铋铵、乳酸铋、草酸铋、苯甲酸铋、甲酸铋、丙酸铋、丁酸铋、新戊酸铋、2-丙基戊酸铋盐、抗坏血酸铋、二乙基二硫代氨基甲酸铋、二甲基二硫代氨基甲酸铋、2-乙基己酸铋、新癸酸铋、油酸铋、葡萄糖酸铋、D-葡萄糖酸铋钾、萘酚铋、环烷酸铋盐、氨三乙酸铋、氨三乙酸铋钠、琥珀酸铋、马来酸铋、酒石酸铋、酒石酸铋钠、酒石酸铋钾、鞣酸铋、3-苄佛羧酸铋盐、乙基樟脑酸铋、羟喹啉铋、2-氧代-3-苄烷羧酸铋盐、丙戊酸铋以及它们的组合。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述使得所述组合物为碱性的化合物在100°C下的水中溶解度不超过1克/100立方厘米水。
4. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述酸的存在量为每当量所述使得所述组合物为碱性的化合物为至少0.005当量酸。
5. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中当暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽2分钟和在121°C的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.4,并且其中当改为暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟和在121°C的温度下的蒸汽3分钟的第二条件时,任何光密度的变化为,比暴露于所述第一条件时的光密度小至少0.3个光密度单位。
6. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中当暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽2分钟和在121°C的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,所述组合物改变颜色至棕色或黑色。
7. 一种化学指示剂组合物,所述组合物包含:
 - a) 铋(III)化合物;
 - b) 元素硫;
 - c) 当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;和
 - d) 至少一种与存在于所述铋(III)化合物中的任何酸不同的酸,其中所述酸的存在量为每当量所述使得所述组合物为碱性的化合物为至少0.005当量酸。
8. 根据权利要求1、2或7所述的组合物,其中所述铋(III)化合物和所述元素硫以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在;并且其中所述元素硫和所述使得所述组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。
9. 根据权利要求1、2或7所述的组合物,其中所述使得所述组合物为碱性的化合物在100°C下的水中溶解度不超过1克/100立方厘米水。
10. 根据权利要求1、2或7所述的组合物,所述组合物还包含粘结剂。
11. 根据权利要求10所述的组合物,其中所述粘结剂包含含有酸基团的聚合物,并且其中所述粘结剂具有至少为7的酸值。

12. 根据权利要求7所述的组合物,其中当暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽2分钟和在121°C的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.4,并且其中当改为暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟和在121°C的温度下的蒸汽3分钟的第二条件时,任何光密度的变化为,比暴露于所述第一条件时的光密度小至少0.3个光密度单位。

13. 一种化学指示物,所述化学指示物包括:

基材和涂布于所述基材的主表面的至少一部分上的根据前述任一项权利要求所述的化学指示剂组合物。

14. 根据权利要求13所述的指示物,其中所述基材为pH不超过6的纸。

15. 根据权利要求14所述的指示物,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

16. 根据权利要求14所述的指示物,其中当暴露于在121°C的温度下的蒸汽10分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在121°C的温度下的蒸汽3分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121°C的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

17. 根据权利要求14所述的指示物,其中当暴露于在121°C的温度下的蒸汽10分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在121°C的温度下的蒸汽3分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121°C的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.7个光密度单位。

18. 根据权利要求13所述的指示物,其中所述基材为pH大于6的纸。

19. 根据权利要求18所述的指示物,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

20. 一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法,所述方法包括:

提供根据权利要求13至19中任一项所述的化学指示物;

将所述化学指示物置于蒸汽灭菌室中;

将所述化学指示物暴露于在至少121°C的温度下的蒸汽;和

确定所述化学指示物的光密度。

21. 一种制备化学指示物的方法,所述化学指示物在暴露于蒸汽灭菌过程条件时具有目标光密度变化;所述方法包括:

选择至少一种光密度控制组分用于包含于所述化学指示物中;其中所述光密度控制组分选自至少一种酸;至少一种包含酸基团的聚合物,所述聚合物具有至少为7的酸值;至少一种粘结剂化合物,所述粘结剂化合物在暴露于高温下的水蒸气时可产生酸;pH不超过6的纸、pH大于6的纸;以及它们的组合;

制备化学指示剂组合物,所述化学指示剂组合物包含:

a) 铋(III)化合物,其选自氧化铋(III)和包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基

团的铋(III)化合物;

b)元素硫;

c)当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;

d)粘结剂;以及,如果选择,

e)所述至少一种酸、所述至少一种包含酸基团的聚合物、所述至少一种粘结剂化合物或它们的组合;

其中,如果选择,所述至少一种聚合物、所述至少一种粘结剂化合物或它们的组合包含至少一部分所述粘结剂;和

将所述组合物涂布于所述基材的主表面的至少一部分上;其中,如果选择,所述pH不超过6的纸、所述pH大于6的纸或这两者为所述基材。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中选择所述至少一种包含酸基团的聚合物。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.3个光密度单位。

24. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中选择所述至少一种酸。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.6,并且其中当改为暴露于在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.5个光密度单位。

26. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中选择所述pH不超过6的纸。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于在132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

28. 根据权利要求26所述的方法,其中当暴露于在121°C的温度下的蒸汽10分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于在121°C的温度下的蒸汽3.0分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121°C的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.7个光密度单位。

29. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中选择所述pH大于6的纸。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,所述组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

31. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中所述使得所述组合物为碱性的化合物在100°C下的水中溶解度不超过1克/100立方厘米水。

32. 根据权利要求21或权利要求22所述的方法,其中所述铋(III)化合物和所述元素硫在所述组合物中以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在;其中所述元素硫和所述使得所述组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。

33.一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法,所述方法包括通过如下步骤确定是否已发生不可冷凝气体从蒸汽灭菌器的充分去除:

提供根据权利要求13至19中任一项所述的化学指示物,其中将所述化学指示物设置在测试包内;并且其中所述化学指示物的化学指示剂组合物至少位于包括所述测试包的中心的区域内,至少位于在所述测试包边缘处或接近所述测试包边缘的区域内,和至少位于所述测试包的边缘和中心之间的区域内;

将所述测试包设置在所述蒸汽灭菌器内;

将所述测试包暴露于蒸汽灭菌过程;和

检查所述化学指示剂组合物以确定比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在与否,所述第一区域包括中心区和围绕所述中心区并与所述第二围绕区域相邻的周边区;其中所述中心区和所述周边区均比所述第二围绕区域明显更浅;

其中比所述第二围绕区域明显更浅的所述第一区域的存在表示不可冷凝气体的不充分去除,而不存在比所述第二围绕区域明显更浅的所述第一区域表示不可冷凝气体的充分去除。

34.根据权利要求1、2或7所述的化学指示剂组合物,其中所述化学指示剂组合物还包含在存在蒸汽的情况下导致所述组合物的颜色变为黑色的染料;其中在无所述染料时,在存在蒸汽的情况下所述组合物的颜色将为棕色。

化学指示剂组合物、指示物和方法

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求2008年12月31日提交的美国临时专利申请No.61/141,912和2009年8月6日提交的美国临时专利申请No.61/231,870的优先权,将其以引用方式并入本文中。

背景技术

[0003] 包括(例如)医学仪器、装置和设备在内的多种产品和制品必须在使用之前进行灭菌以抑制伤口部位、样品、生物体等的生物污染。多种涉及用灭菌剂接触产品或制品的灭菌方法已被采用。这类灭菌剂的例子包括蒸汽、环氧乙烷、过氧化氢等。蒸汽灭菌被广泛使用,这至少部分因为可使用单个蒸汽灭菌器在24小时期间使多个批次的制品经受灭菌条件。

[0004] 通常通过将合适的灭菌指示物连同待灭菌的产品和/或制品置于灭菌室内来实施足以灭菌的条件的监测。包括化学指示物和生物指示物在内的多种灭菌指示物是已知的并且被用于该目的。化学指示物提供的优点在于它们可在灭菌过程结束时立即读取。已使用的蒸汽灭菌指示剂组合物包含多价金属化合物,如碳酸铅和硫。当这种指示物的颜色因蒸汽灭菌条件而完全显影时,它们变为棕色或黑色。

[0005] 出于环境的考虑,铅化合物已经并持续被其他多价金属化合物代替。在一个实例中,已提出在某些蒸汽灭菌指示剂组合物中用铋代替铅,如美国专利No.5,916,816(Read)中所述,其中例如使用次碳酸铋。

[0006] 因此,一直需要可指示已满足蒸汽灭菌过程条件的无铅化学指示物。

发明内容

[0007] 本发明提供了化学指示剂组合物、包含该组合物的化学指示物、使用该指示物确定灭菌过程的有效性的方法,以及制备当暴露于蒸汽灭菌过程条件时具有目标光密度变化的化学指示物的方法。

[0008] 在一个实施例中,提供了一种化学指示剂组合物,其包含:

[0009] a)铋(III)化合物,其选自氧化铋(III)和包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物;

[0010] b)元素硫;和

[0011] c)当暴露于高温下的水蒸气时使得组合物为碱性的化合物。

[0012] 在另一个实施例中,提供了一种化学指示物,其包括:

[0013] 基材和涂布于所述基材的主表面的至少一部分上的化学指示剂组合物,所述组合物包含:

[0014] a)铋(III)化合物,其选自氧化铋(III)和包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物;

[0015] b)元素硫;和

[0016] c)当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物。

[0017] 在另一个实施例中,提供了一种化学指示剂组合物,其包含:

- [0018] a) 铋(III)化合物;
- [0019] b) 元素硫;
- [0020] c) 当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;和
- [0021] d) 至少一种与存在于铋(III)化合物中的任何酸不同的酸。
- [0022] 在另一个实施例中, 提供了一种化学指示物, 其包括:
- [0023] 基材和涂布于所述基材的主表面的至少一部分上的任一种如上化学指示剂组合物。任一种上述组合物包括本文所述的任一个组合物实施例。
- [0024] 在另一个实施例中, 提供了一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法, 该方法包括:
- [0025] 提供任一种上述化学指示物;
- [0026] 将所述化学指示物置于蒸汽灭菌室中;
- [0027] 将所述化学指示物暴露于在至少121°C的温度下的蒸汽;和
- [0028] 确定所述化学指示物的光密度。
- [0029] 在另一个实施例中, 提供了一种制备当暴露于蒸汽灭菌过程条件时具有目标光密度变化的化学指示物的方法; 所述方法包括:
- [0030] 选择至少一种光密度控制组分用于包含于所述化学指示物中; 其中所述光密度控制组分选自至少一种酸; 至少一种包含酸基团的聚合物, 所述聚合物具有至少为7的酸值; 至少一种粘结剂化合物, 所述粘结剂化合物在暴露于高温下的水蒸气时可产生酸; pH不超过6的纸或pH大于6的纸; 以及它们的组合;
- [0031] 制备组合物, 所述组合物包含:
- [0032] a) 铋(III)化合物;
- [0033] b) 元素硫;
- [0034] c) 当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;
- [0035] d) 粘结剂; 以及, 如果选择,
- [0036] e) 至少一种酸、至少一种包含酸基团的聚合物、至少一种粘结剂化合物或它们的组合;
- [0037] 其中, 如果选择, 所述至少一种聚合物、至少一种粘结剂化合物或它们的组合包含至少一部分粘结剂; 和
- [0038] 将所述组合物涂布于所述基材的主表面的至少一部分上; 其中, 如果选择, 所述pH不超过6的纸或pH大于6的纸为基材。
- [0039] 在另一个实施例中, 提供了一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法, 所述方法包括通过如下步骤确定是否发生了不可冷凝气体从蒸汽灭菌器的充分去除:
- [0040] 提供根据任一如上所述以及本文如下进一步描述的化学指示物实施例的化学指示物; 其中将所述化学指示物置于测试包内; 并且其中所述化学指示物的化学指示剂组合物至少位于包括测试包的中心的区域, 至少位于在测试包边缘处或接近测试包边缘的区域, 至少位于测试包的边缘和中心之间的区域;
- [0041] 将所述测试包置于蒸汽灭菌器内;
- [0042] 将所述测试包暴露于蒸汽灭菌过程; 和
- [0043] 检查化学指示剂组合物以确定比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在与否, 上述第一区域包括中心区和围绕所述中心区并与第二围绕区域相邻的周边区; 其中所述中

心区和周边区均比第二围绕区域明显更浅；

[0044] 其中比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在表明不可冷凝的气体的不充分去除，而不存在比第二围绕区域明显更浅的第一区域表明不可冷凝的气体的充分去除。

[0045] 定义

[0046] 术语“1类指示物”或“1类化学指示物”指用于蒸汽的化学指示物，当使用阻力计进行测试时其发生如ISO/FDIS 11140-1(2005)所指定的可见的变化。

[0047] 本文所用的术语“4类指示物”或“4类化学指示物”指用于蒸汽的化学指示物，当使用阻力计进行测试时，当暴露于规定值(例如134℃3.5分钟)下的蒸汽时其发生由制造商指定的可见的变化，且当暴露于规定值减去25%规定值时间以及规定值减去2度规定值温度下的蒸汽时，其不发生由制造商指定的可见的变化或者发生与制造商所指定显著不同的变化。

[0048] 在说明书和权利要求书中出现的术语“包括”及其变型形式(如包含、含有等)没有限制意义。

[0049] 如本文所用，除非上下文另行明确指出，否则“一个”、“所述”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。

[0050] 词语“优选的”和“优选地”是指在某些情况下，可以提供某些有益效果的本发明实施例。然而，在相同的情况或其它情况下，其它实施例也可以是优选的。此外，对一个或多个优选实施例的表述并不暗示其它实施例是不可用的，且并非意图将其它实施例排除在本发明的范围之外。

[0051] 在本文中，通过端点表述的数值范围包括该范围内包括的所有数字(例如，不超过2:3且不小于0.5:3的重量比包括2:3、1.9:3、1.75:3、1:3、0.61:3、0.5:3等的重量比)。

[0052] 本发明的上述发明内容并非意图描述本发明的每一个公开的实施例或每种实施方式。以下具体实施方式更具体地举例说明了示例性实施例。

附图说明

[0053] 图1为本文所述的组合物的光密度相对于时间的图。

[0054] 图2为本文所述的含有具有酸性基团的粘结剂和产生酸的粘结剂的组合物相比于具有中性粘结剂的组合物，在暴露于132℃下的蒸汽2.5分钟之后和在暴露于134℃下的蒸汽3.5分钟之后，光密度相对于时间的图。

[0055] 图3为本文所述的含有具有酸基团的粘结剂和产生酸的粘结剂的组合物相比于具有中性粘结剂的组合物，在暴露于134℃下的蒸汽0.5和2.0分钟之后，光密度相对于时间的图。

[0056] 图4为本文所述的含有某些添加的酸的组合物相比于不含添加的酸的组合物，在暴露于134℃下的蒸汽0.5和2.0分钟之后，光密度相对于时间的图。

[0057] 图5为本文所述的涂布于pH为6以下和以上的纸基材上的组合物，在暴露于132℃的蒸汽2.5分钟和在暴露于134℃的蒸汽3.5分钟之后，光密度相对于时间的图。

[0058] 图6为本文所述的涂布于pH为6以下和以上的纸基材上的组合物，在暴露于134℃下的蒸汽0.5和2.0分钟之后，光密度相对于时间的图。

[0059] 图7为包括本文所述的化学指示物的测试包的内容物的分解透视图。

[0060] 图8为用于置于蒸汽灭菌器中的测试包的透视图。

[0061] 图9为Bowie-Dick指示物形式的本文所述化学指示物的俯视图,该化学指示物也示于图7中,但在暴露于蒸汽灭菌过程之后变黑。

[0062] 图10为暴露于蒸汽灭菌过程之后,具有不可冷凝的气体的不充分去除的Bowie-Dick指示物形式的本文所述化学指示物的俯视图。

[0063] 图10a为暴露于蒸汽灭菌过程之后,具有不可冷凝的气体的不充分去除的Bowie-Dick指示物形式的本文所述化学指示物的俯视图。

[0064] 图11为暴露于蒸汽灭菌过程之后,Bowie-Dick指示物形式的本文所述化学指示物的俯视图。

[0065] 图12为暴露于蒸汽灭菌过程之后,具有不可冷凝的气体的不充分去除的碳酸铅基Bowie-Dick指示物的俯视图。

[0066] 图13为条带形式的本文所述化学指示物的剖视图。

[0067] 图14为条带形式的本文所述化学指示物的剖视图。

[0068] 图15为条带形式的本文所述化学指示物的剖视图。

具体实施方式

[0069] 现在已发现,相比于包含次碳酸铋的组合物,包含某些铋化合物的化学指示剂组合物在暴露于某些蒸汽灭菌过程条件之后出乎意料地变得更暗。其一个例证示于图1中,在一个实施例中,化学指示剂组合物包含铋(III)化合物,所述铋(III)化合物选自氧化铋(III)和包含至少一个含2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物;元素硫;以及当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物。

[0070] 在另一个实施例中,提供了一种化学指示物,其包含基材和涂布于所述基材的主表面的至少一部分上的化学指示剂组合物,所述组合物包含铋(III)化合物,所述铋(III)化合物选自氧化铋(III)和包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物;元素硫;以及当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物。

[0071] 在另一个实施例中,提供了一种化学指示剂组合物,其包含铋化合物;元素硫;当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;以及至少一种与存在于铋化合物中的任何酸不同的酸。

[0072] 在另一个实施例中,提供了一种化学指示物,其包括基材和化学指示剂组合物,所述化学指示剂组合物包含铋化合物;元素硫;当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;以及至少一种与存在于铋化合物中的任何酸不同的酸。

[0073] 对于某些实施例,包括其中组合物包含至少一种与存在于铋化合物中的任何酸不同的酸的如上实施例在内,所述铋化合物为无机铋化合物、有机铋化合物或它们的组合。对于这些实施例中的某些,所述无机铋化合物选自氧化铋(III)、次碳酸铋、硼酸铋、钛酸铋、钼酸铋、磷酸铋和氯氧化铋。对于这些实施例中的某些,所述有机铋化合物为包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物。对于这些实施例中的某些,所述铋化合物为无机铋化合物。对于这些实施例中的某些,所述无机铋化合物为氧化铋(III)。或者,对于这些实施例中的某些,所述铋化合物为有机铋化合物。或者,对于这些实施例中的某些,所述铋化合物为有机铋化合物和无机铋化合物的组合。

[0074] 对于某些实施例(包括上述组合物和指示物实施例中的任一者),所述铋(III)化合物为包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物。对于这些实施例中的某些,所述铋(III)化合物选自碱式水杨酸铋(CAS Reg.No.14882-18-9)、没食子酸铋(3,4,5-三羟基苯甲酸铋盐,CAS Reg.No.57206-57-2)、碱式没食子酸铋(2,7-二羟基-1,3,2-苯并二氧杂铋-5-羧酸,CAS Reg.No.99-26-3)、焦性没食子酸铋(碱性1,2,3-苯三酚铋盐,CAS Reg.No.12001-49-9)、醋酸铋(三醋酸铋,CAS Reg.No.22306-37-2)、柠檬酸铋(CAS Reg.No.110230-89-2)、柠檬酸铋钾(CAS Reg.No.57644-54-9)、柠檬酸铋铵(CAS Reg.No.67953-07-5)、乳酸铋(CAS Reg.No.6591-53-3)、草酸铋(CAS Reg.No.6591-55-5)、苯甲酸铋、甲酸铋、丙酸铋、丁酸铋、新戊酸铋(2,2-二甲基丙酸的铋盐)、2-丙基戊酸铋盐(CAS Reg.No.94071-09-7)、抗坏血酸铋、二乙基二硫代氨基甲酸铋(三(二乙基二硫代氨基甲酸)铋(III),CAS Reg.No.20673-31-8)、二甲基二硫代氨基甲酸铋、2-乙基己酸铋(CAS Reg.No.67874-71-9)、新癸酸铋(CAS Reg.No.34364-26-6)、油酸铋、葡糖酸铋、D-葡糖酸铋钾、萘酚铋(CAS Reg.No.8039-60-9)、环烷酸铋盐(CAS Reg.No.85736-59-0)、氨三乙酸铋、氨三乙酸铋钠(N,N-双(羧甲基)甘氨酸二钠盐/N-(羧甲基)-N-[2-氧代-2-{(氧铋基)氧基}乙基]甘氨酸一钠盐(3:1),CAS Reg.No.5798-43-6)、琥珀酸铋(CAS Reg.No.139-16-2)、马来酸铋(CAS Reg.No.88210-84-8)、酒石酸铋(CAS Reg.No.6591-56-6)、酒石酸铋钠(CAS Reg.No.31586-77-3)、酒石酸铋钾(CAS Reg.No.5798-41-4)、鞣酸铋、3-苄佛羧酸铋盐(CAS Reg.No.4154-53-4)、乙基樟脑酸铋(CAS Reg.No.52951-37-8)、羟喹啉铋(CAS Reg.No.1300-75-0)、2-氧代-3-苄烷羧酸铋盐(CAS Reg.No.19495-28-4)、丙戊酸铋,以及它们的组合。任何具有至少一个手性中心的化合物包括任一种立体异构体或它们的组合,包括外消旋混合物。例如,葡糖酸铋包括所有形式的葡糖酸盐(例如D-葡糖酸铋(III)盐(CASReg.No.94232-39-0)、L-葡糖酸铋(III)盐,和/或它们的外消旋混合物。对于这些实施例中的某些,铋(III)化合物选自碱式水杨酸铋、碱式没食子酸铋、醋酸铋、柠檬酸铋、新癸酸铋,以及它们的组合。对于这些实施例中的某些,铋(III)化合物为碱式水杨酸铋。

[0075] 对于某些实施例(包括任一上述组合物和指示物实施例,除了铋(III)化合物为包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物的情况之外),铋(III)化合物为氧化铋(III)。

[0076] 已知元素硫作为硫原子的八元环存在。在某些碱性条件下,例如,在存在亲核试剂(如氢氧根离子)的情况下,硫原子的环可打开,并且硫化物离子可由所得的硫原子的链形成。在存在硫化物离子的情况下,铋化合物可形成暗色的硫化铋。

[0077] 据信当暴露于高温下的水蒸气时使得组合物为碱性的化合物可形成形成硫化物离子的条件。适用于该目的的化合物包括,例如,碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钡、碳酸锂、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡、氢氧化钙、氢氧化镁,以及具有相对较低的pKa的有机酸的盐,例如,醋酸钠和2,4-二羟基苯甲酸及2,4,6-三羟基苯甲酸的钾盐和锂盐。已发现,具有相对较高的水中溶解度的化合物在暴露于蒸汽灭菌过程条件期间,引起组合物和指示物过早变暗或比所需更早变暗。此外,这可导致在暴露于已知不足以引起灭菌的蒸汽灭菌过程条件之后,组合物的光密度不利地类似于暴露于有效灭菌条件之后组合物的光密度。因此,对于某些实施例(包括本文所述的组合物、指示物和方法实施例中的任一者),使得组合物为碱性的化合物优选具有不超过1克/100立方厘米水的100℃下的水中溶解度。对于这些实施例中的某

些,使得组合物为碱性的化合物选自碳酸锂、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡、氢氧化钙、氢氧化镁或它们的组合。对于这些实施例中的某些,使得组合物为碱性的化合物为碳酸锂。

[0078] 对于某些实施例(包括上述组合物和指示物实施例中的任一者),所述组合物还包含粘结剂。当涂布于基材上时,所述粘结剂将组合物保持在适当位置。优选地,所述粘结剂包含对热和水蒸气稳定的成膜材料。由粘结剂形成的膜对水蒸气和蒸汽可充分渗透,从而允许在灭菌条件下发生所需的颜色变化。粘结剂可包含的材料包括,例如,丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯聚合物和共聚物(例如聚(甲基丙烯酸甲酯)和甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸正丁酯共聚物)、聚(乙酸乙烯酯)和聚(氯乙烯)及它们的共聚物,以及纤维素的各种衍生物,包括例如乙基纤维素和硝化纤维。在某些实施例中,粘结剂可为紫外光可固化材料、可见光可固化材料或热可固化材料。优选地,这种材料在无溶剂下使用。

[0079] 现已发现,包含足够酸性的粘结剂的组合物可提供在暴露于132°C下的蒸汽2.5分钟后和暴露于134°C下的蒸汽3.5分钟后的光密度之间的差异的显著增加。因此可提供4类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。因此,对于某些实施例(包括上述组合物和指示物实施例中的任一者),粘结剂包含含有酸基团的聚合物,其中粘结剂具有至少为7的酸值。对于这些实施例中的某些,粘结剂包含丙烯酸酯聚合物、甲基丙烯酸酯聚合物、丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸酯共聚物、丙烯酸酯/甲基丙烯酸酯共聚物或它们的组合,其中所述聚合物或共聚物包含足够的羧酸基团以使得酸值至少为7。对于这些实施例中的某些,酸值优选至少为8或至少为9。对于这些实施例中的某些,粘结剂包含甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸正丁酯共聚物。

[0080] 尽管优选为包含酸基团的聚合物,但也可使用在暴露于高温下的水蒸气时通过产生酸而足够酸性的粘结剂。在一个实例中,硝化纤维在暴露于蒸汽时可形成硝酸。因此,对于某些实施例(包括上述组合物和指示物实施例中的任一者),粘结剂包含在暴露于高温下的水蒸气时可产生酸的化合物。对于这些实施例中的某些,可产生酸的化合物以可产生至少0.005当量酸/当量使得组合物为碱性的化合物的量存在。

[0081] 现在也已发现,包含酸的组合物可提供在暴露于134°C下的蒸汽0.5分钟后和暴露于134°C下的蒸汽2.0分钟后的光密度之间的差异的显著增加,和/或可提供在暴露于134°C下的蒸汽2.0分钟、暴露于121°C下的蒸汽10分钟,或暴露于134°C下的蒸汽3.5分钟之后的光密度的显著增加。因此可提供1类或4类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。因此,对于某些实施例(包括上述组合物和指示物实施例中的任一者,除了已包含酸的那些之外),组合物还包含至少一种酸。所述至少一种酸与存在于铋化合物中的任何酸官能团不同。

[0082] 对于某些实施例(包括包含至少一种酸的如上实施例中的任一者),酸在至少100°C的温度下为固体。当组合物作为基材上的涂层存在时,这可提供更稳定的组合物。在制造和储存过程中或在暴露于灭菌过程条件过程中,相比于液体酸,这种固体酸较不可能从涂层滤出。

[0083] 对于某些实施例(包括包含至少一种酸的如上实施例中的任一者),酸以至少0.005当量酸/当量使得组合物为碱性的化合物的量存在。对于这些实施例中的某些,酸以至少0.025或0.05当量酸/当量使得组合物为碱性的化合物的量存在。对于这些实施例中的某些,酸以一定含量存在,其中每当量使得组合物为碱性的化合物存在小于1当量的酸。

[0084] 对于某些实施例(包括其中包含至少一种酸的如上实施例中的任一者),所述酸选自2-羟基苯甲酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苯乙酸、柠檬酸、邻苯二甲酸、辛二酸,以及它们的组合。对于这些实施例中的某些,所述酸选自2-羟基苯甲酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苯乙酸、辛二酸,以及它们的组合。

[0085] 本文所述的组合物和指示物提供了良好的失败和合格蒸汽灭菌条件之间的光密度差异。例如,可清楚地看出暴露于134℃下的蒸汽0.5分钟或121℃下的蒸汽3分钟(认为其是1类指示物的失败的蒸汽灭菌条件)的组合物的光密度低于组合物在暴露于134℃下的蒸汽2.0分钟或121℃下的蒸汽10分钟(其可认为是1类指示物的合格的蒸汽灭菌条件)时的光密度。对于某些实施例(包括如上组合物和指示物实施例中的任一者),当暴露于第一条件(其选自在134℃的温度下的蒸汽2分钟和在121℃的温度下的蒸汽10分钟)时,组合物会发生光密度的变化,导致光密度为至少0.4,并且其中当改为暴露于第二条件(其选自在134℃的温度下的蒸汽0.5分钟和在121℃的温度下的蒸汽3分钟)时,任何光密度的变化为,比暴露于第一条件时的光密度小至少0.3个光密度单位。对于这些实施例中的某些,当暴露于第一条件时,组合物发生光密度变化,导致光密度为至少0.5。

[0086] 现在还发现,本文所述的包括pH不大于6的纸基材的指示物可提供在暴露于132℃下的蒸汽2.5分钟后和暴露于134℃下的蒸汽3.5分钟后的光密度之间的差异的显著增加。因此可提供4类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。因此,对于某些实施例(包括如上指示物实施例中的任一者),基材为pH不超过6的纸。对于这些实施例中的某些,其中当暴露于134℃的温度下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于132℃的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134℃的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0087] 本文所述的包括pH不大于6的纸基材的指示物也可提供在暴露于121℃下的蒸汽3.0分钟后和暴露于121℃下的蒸汽10分钟后的光密度之间的差异的增加。因此,对于其中基材为pH不超过6的纸的某些实施例,当暴露于121℃的温度下的蒸汽10分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于121℃的温度下的蒸汽3分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121℃的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.7个光密度单位。

[0088] 现在还发现本文所述的包括pH大于6的纸基材的指示物可提供在暴露于134℃下的蒸汽0.5分钟后和暴露于134℃下的蒸汽2.0分钟后的光密度之间的差异的显著增加。因此可提供1类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。因此,对于某些实施例(包括如上指示物实施例中的任一者,除了具有pH不超过6的纸基材的那些之外),基材为pH大于6的纸。对于这些实施例中的某些,当暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于134℃的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。对于这些实施例中的某些,任何光密度的变化为,比暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.6个光密度单位。对于这些实施例中的某些,pH大于6.5。

[0089] 本文所述的组合物和指示物不仅可提供良好的失败与合格蒸汽灭菌条件之间的光密度差异,还可在暴露于合格的蒸汽灭菌条件时获得更暗的颜色。对于某些实施例(包括

如上组合物和指示物实施例中的任一者),当暴露于第一条件(其选自在134℃的温度下的蒸汽2分钟和在121℃的温度下的蒸汽10分钟)时,组合物改变颜色至棕色或黑色。对于这些实施例中的某些,当暴露于第一条件时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中所述第一条件为在121℃的温度下的蒸汽10分钟。由此可提供1类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。

[0090] 对于某些实施例(包括如上组合物和指示物实施例中的任一者),当暴露于134℃下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于132℃的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134℃下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.3个光密度单位。由此可提供4类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。

[0091] 现在已发现在组合物中相对较低的铋与其他组分的比率可有效提供本文所述的所需性质。作为结果,相比于先前已知的化学指示剂组合物,可降低本文所述的组合物和指示物中所使用的铋含量。对于某些实施例(包括上述组合物和指示物实施例中的任一者),铋(III)化合物和元素硫以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在于组合物中;其中元素硫和使得组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。

[0092] 如上所指出,本发明也提供了一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法,所述方法包括提供根据上述指示物实施例中的任一者的化学指示物;将所述化学指示物置于蒸汽灭菌室中;将所述化学指示物暴露于在至少121℃的温度下的蒸汽;以及确定所述化学指示物的光密度。当暴露于归类为合格条件的蒸汽灭菌过程条件时,本文所述的指示物产生显著增加的光密度。当暴露于归类为失败条件的蒸汽灭菌过程条件时,由指示物产生的任何光密度增加易于从由合格条件产生的光密度增加分辨出来。

[0093] 对于上述方法的某些实施例,所述方法还包括将待灭菌的制品连同灭菌过程指示物一起置于灭菌室中。然后将制品暴露于与化学指示物相同的灭菌条件。

[0094] 对于某些实施例(包括上述方法实施例中的任一者),所述方法还包括确定在灭菌室中是否满足灭菌条件。例如,当暴露于目标为121℃下10分钟的灭菌条件时,在化学指示物产生了已知可指示暴露于这些条件的范围内的光密度时,可确定满足了这些灭菌条件。在另一方面,当暴露于不足的灭菌条件时,化学指示物会产生在已知由在121℃下10分钟的指示物所产生的光密度范围以下的光密度,并且可确定尚未满足灭菌条件。如上所述的组合物和指示物的特性使得确定灭菌室中是否满足灭菌条件更容易且更牢靠。

[0095] 如上所指出,本发明还提供了一种制备当暴露于蒸汽灭菌过程条件时具有目标光密度变化的化学指示物的方法;所述方法包括:选择至少一种光密度控制组分用于包含于所述化学指示物中;其中所述光密度控制组分选自至少一种酸;至少一种包含酸基团的聚合物,所述聚合物具有至少为7的酸值;至少一种粘结剂化合物,所述粘结剂化合物在暴露于高温下的水蒸气时可产生酸;pH不超过6的纸,pH大于6的纸;以及它们的组合;制备组合物,所述组合物包含:a)铋(III)化合物;b)元素硫;c)当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;d)粘结剂;以及,如果选择,e)至少一种酸、至少一种包含酸基团的聚合物、至少一种粘结剂化合物或它们的组合;其中,如果选择,所述至少一种聚合物、至少一种粘结剂化合物或它们的组合包含至少一部分粘结剂;以及将所述组合物涂布于所述基材的主表面的至少一部分上;其中,如果选择,pH不超过6的纸,pH大于6的纸或上述两者为

基材。对于这些实施例中的某些,光密度控制组分优选选自至少一种酸;至少一种包含酸基团的聚合物,所述聚合物具有至少为7的酸值;pH不超过6的纸;pH大于6的纸;以及它们的组合。对于这些实施例中的某些,光密度控制组分选自至少一种酸;pH大于6的纸;以及它们的组合。对于这些实施例中的某些,将暴露于蒸汽灭菌过程条件时的目标光密度变化用于1类化学指示物。或者,对于这些实施例中的某些,光密度控制组分选自至少一种酸;至少一种包含酸基团的聚合物,所述聚合物具有至少为7的酸值;pH不超过6的纸;以及它们的组合。对于这些实施例中的某些,将暴露于蒸汽灭菌过程条件时的目标光密度变化用于4类化学指示物。

[0096] 对于某些实施例(包括上述制备化学指示物的方法的实施例中的任一者),选择至少一种包含酸基团的聚合物。对于这些实施例中的某些,其中当暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,组合物(其中粘结剂包含至少一种包含酸基团的聚合物)发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.3个光密度单位。由此可提供4类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。

[0097] 对于某些实施例(包括上述制备化学指示物的方法的实施例中的任一者),选择至少一种酸。对于这些实施例中的某些,当暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.6,并且其中当改为暴露于134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.5个光密度单位。所述至少一种酸可为如上所述的酸实施例中的任一者。由此可提供1类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。

[0098] 对于某些实施例(包括如上制备化学指示物的方法的实施例中的任一者),选择pH不超过6的纸。对于这些实施例中的某些,当暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。由此可提供4类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。对于某些实施例,当暴露于121°C的温度下的蒸汽10分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于121°C的温度下的蒸汽3.0分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121°C的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.7个光密度单位。由此可提供1类化学指示物,其中当暴露于121°C下的蒸汽时合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。

[0099] 对于某些实施例(包括如上制备化学指示物的方法的实施例中的任一者),选择pH大于6的纸。当也选择pH不超过6的纸时,指示物在该同一指示物内包括两个或更多个指示物(例如,至少一个具有pH不超过6的纸作为其基材的指示物和至少一个具有pH大于6的纸作为其基材的指示物)。否则,pH大于6的纸的选择不适用于其中选择pH不超过6的纸的如上实施例。对于这些实施例中的某些,对于具有pH大于6的纸的指示物,其中当暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。由此可提供1类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。对于这些实施例中的某些,任何光密度的变化

优选为,比暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.6个光密度单位。

[0100] 对于某些实施例(包括如上制备化学指示物的方法的实施例中的任一者),铋(III)化合物可如上述组合物和指示物实施例中的任一者所述。

[0101] 对于某些实施例(包括上述制备化学指示物的方法的实施例中的任一者,除了其中粘结剂包含具有至少为7的酸值的聚合物之外),粘结剂具有0至小于7的酸值。对于这些实施例中的某些,当暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时,化学指示剂组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于134℃的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比当暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.5个光密度单位。由此可提供1类化学指示物,其中合格和失败的指示可更容易且牢靠地得以区分。

[0102] 对于某些实施例(包括上述制备化学指示物的方法的实施例中的任一者),使得组合物为碱性的化合物为如在上述组合物和指示物实施例中的任一者中所述。

[0103] 对于某些实施例(包括上述制备化学指示物的方法的实施例),铋(III)化合物和元素硫以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在于组合物中;其中元素硫和使得组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。

[0104] 如上所指出,本发明还提供了一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法,所述方法包括确定是否发生不可冷凝的气体从蒸汽灭菌器充分去除。在一个实施例中,所述方法包括提供根据上述化学指示物实施例中的任一者的化学指示物,其中将所述化学指示物置于测试包内。化学指示物的化学指示剂组合物至少位于包括测试包的中心的区域中,至少位于在测试包边缘处或接近测试包边缘的区域中,至少位于测试包的边缘和中心之间的区域中。所述方法还包括将测试包置于蒸汽灭菌器内,将测试包暴露于蒸汽灭菌过程,以及检查化学指示剂组合物以确定比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在与否。第一区域如果存在,则包括中心区和围绕所述中心区并与第二围绕区域相邻的周边区,其中中心区和周边区均比第二围绕区域明显更浅。比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在表示不可冷凝的气体的不充分去除,不存在比第二围绕区域明显更浅的第一区域表明不可冷凝的气体的充分去除。

[0105] 比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在是气阱或位于测试包中的一定体积的不可冷凝气体在化学指示物的该区域中存在的结果。当存在时,这种气阱通常位于测试包的中部,在此情况下第二围绕区域完全围绕明显更浅的第一区域。或者,取决于测试包在蒸汽灭菌器内的位置,当存在时,这种气阱可朝向测试包的一边设置或在测试包的一边处设置,在此情况下第二围绕区域可部分围绕明显更浅的第一区域。或者,有关第二围绕区域的术语围绕可指完全围绕或部分围绕明显更浅的区域。

[0106] 图10和10a示出了本发明方法中的本发明化学指示物的实施例,化学指示物1020和1020a,其中气阱大约存在于测试包的中部,在蒸汽灭菌过程中化学指示物1020和1020a位于所述测试包中。化学指示物1020和1020a的第二围绕区域1050和1050a为暗色,表明与蒸汽完全接触。在每个化学指示物1020和1020a中的明显更浅的第一区域分别包括中心区1010和1010a,且分别包括周边区1030和1030a。周边区1030和1030a分别围绕中心区1010和1010a,并分别与第二围绕区域1050和1050a相邻。

[0107] 由于气阱而导致的仅与蒸汽部分接触的周边区(1030和1030a)和中心区(1010和

1010a)均比第二围绕区域(1050和1050a)明显更浅。这与图12所示的比较物碳酸铅指示物1220形成对比。气阱也在与图10和10a的化学指示物1020和1020a遇到的相同条件下存在。尽管不易于分辨,较浅的区域1210示于图12中。然而,正好在较浅区域1210周边的区1230混入了围绕区域1250并且不比1250明显更浅。例如,在区域1250和区1230中的光密度之间的差异可小于0.10、0.09、0.07或甚至0.05个光密度单位。

[0108] 因此,使用具有本文所公开的化学指示剂组合物的化学指示物可在某些实施例中提供对气阱或一定体积的不可冷凝气体的存在与否的改进且更牢靠的目测识别。对于某些实施例,目测进行检查化学指示剂组合物。作为另外一种选择或除此之外,光度学地进行检查化学指示剂组合物。例如,可使用装置测量化学指示物上的化学指示剂组合物的吸光度或反射率。

[0109] 对于某些实施例(包括如上方法实施例中的任一者),当在漏气测试条件I下不可冷凝的气体的去除不充分时,测量在中心区中的化学指示剂组合物的光密度以及在第二围绕区域内的测试包边缘处或接近测试包边缘处的区域中的化学指示剂组合物的光密度,两者彼此之间的差异为至少0.30个光密度单位。在某些实施例中,当不可冷凝的气体的去除不充分时(例如,其中在灭菌器中无漏气),光密度彼此之间的差异不超过0.05个光密度单位。

[0110] 对于某些实施例(包括如上方法实施例中的任一者),作为另外一种选择或除此之外,当在漏气测试条件I下不可冷凝的气体的去除不充分时,测量在周边区中的化学指示剂组合物的光密度以及在第二围绕区域内的测试包边缘处或接近测试包边缘处的区域中的化学指示剂组合物的光密度,两者彼此之间的差异为至少0.15个光密度单位;当不可冷凝的气体的去除充分时,光密度彼此之间的差异小于0.05个光密度单位。

[0111] 图9示出了从用于上述方法的测试包取出的化学指示物220A,其中实现了不可冷凝的气体的充分去除,并且如果有的话,化学指示物未遇到显著的气阱。在化学指示剂组合物240A中无明显的较浅区域,并且区域之间的光密度差异极低,例如,小于0.05个光密度单位。

[0112] 使用具有本文所公开的化学指示剂组合物的化学指示物,对气阱或一定体积的不可冷凝的气体的存在与否的改进且更牢靠的目测识别也是明显的,因为当气阱在蒸汽灭菌过程中存在时,会发现比围绕区域更浅的更大区域。这可通过,例如,比较分别在图10和12中的化学指示物1020和碳酸铅化学指示物1220而看出。对于某些实施例(包括如上方法实施例中的任一者),当在漏气测试条件I下不可冷凝的气体的去除不充分时,第一区域具有至少2.5cm的直径。对于这些实施例中的某些,所述直径优选为至少3cm,更优选为至少3.5cm。第一区域的形状通常大致为圆形或椭圆形,这取决于气阱或一定体积的不可冷凝的气体的特定形状。如上所指的直径是指最大直径,因为常常遇到椭圆形。

[0113] 用于如上方法中的测试包可为限制不可冷凝的气体从化学指示物所占据的区域去除的任何过程验证装置。对于某些实施例,测试包优选为由夹在多孔片材之间的化学指示物组成的真空测试包,例如,如以引用方式并入本文中的美国专利No.4,579,715所描述。

[0114] 参见图7,示出了真空测试包100的内容物的分解透视图。具有涂布于其上的化学指示剂组合物240的化学指示物220被夹在多孔片材200和多孔片材260之间。多孔片材200和260可由本领域已知的各种多孔材料制成(例如在某些实施例中优选为纸,如吸墨纸),并

且每个可为单个片材或者两个或更多片材的叠堆。显示化学指示剂组合物240是以X图案进行涂布或印刷,但是也可使用其他图案,例如图11的化学指示物1120所示的斜线图案,所述斜线图案显示为由于完全暴露于蒸汽而导致的均匀暗色。图7中的化学指示剂组合物240显示为在其暴露于蒸汽之前的浅色形式。图9的化学指示物220A中的化学指示剂组合物240A显示了在完全暴露于蒸汽之后的变暗形式的组合物。

[0115] 图7中所示的基材180和280具有与其结合(例如层合)的无孔层160和300,并且设置为使得多孔片材200插入无孔层160和化学指示物220之间,多孔片材260插入无孔层300和化学指示物220之间。无孔层160和300可为塑料、金属片材(如箔)或者抑制或限制不可冷凝的气体和蒸汽穿过的类似材料。尽管显示为层合物,无孔层160和300可由无孔材料的单个层组成。将所得片材的叠堆装入多孔外包装120中,用条带140固定所述外包装,两者均示于图7中。

[0116] 待用的测试包100示于图8中。在该测试包构造中,在穿过多孔外包装120之后,不可冷凝的气体从化学指示物220所占据的区域的去除以及蒸汽向该区域的移动被受限于多孔片材200和260的边缘。条带140可为化学指示带,并且对于某些实施例而言,条带140为本文所述的化学指示带。

[0117] 对于某些实施例(包括上述方法实施例中的任一者),将测试包设置在用于去除不可冷凝的气体的蒸汽灭菌器的最挑战的区域。在一个实例中,将测试包置于灭菌器内的最低区域。在另一实例中,将测试包置于灭菌器排出管上或接近灭菌器排出管。若测试包用于进行Bowie-Dick测试,则如标准中所推荐地将测试包设置在排出管上,所述标准例如为ANSI/AAMI ST79:2006(保健设施中蒸汽灭菌和无菌保证的综合指南)。在另一实例中,将测试包置于蒸汽灭菌器中的待灭菌的制品内或一组待灭菌的制品内。

[0118] 本文所述的组合物还可包含用于分散组合物的各种组分(在某些实施例中,优选用于溶解粘结剂)的溶剂。合适的溶剂包括醇、酯、酮和芳族烃。对于某些实施例,溶剂优选选自乙酸正丙酯、正丙醇、甲醇、乙醇、2-乙氧基乙醇、乙酸丁酯、正丁醇、甲苯、环己酮,以及它们的组合。组合物可作为化学指示物油墨提供,或者可将组合物涂布于基材上,并且例如通过在烘箱中加热蒸发存在的任何溶剂来提供化学指示物。

[0119] 组合物可包含其他添加剂,例如去沫剂、流动助剂、填料、颜料、染料、增塑剂、表面活性剂等,使得当经涂布时,组合物提供具有期望性质的涂层。这些性质包括均一的厚度、所需的表面性质(光滑表面、粗糙表面等)、足够的柔性以便弯曲而无破裂、在暴露于蒸汽灭菌过程条件之前特定的初始颜色等,以及它们的组合。

[0120] 如上所提及,本发明的蒸汽暴露的无铅化学指示剂组合物的颜色为棕色至黑色,这取决于配方参数。基材的pH、粘结剂种类、铋化合物与碳酸锂与硫的比例,以及酸的存在与否均可影响无铅化学指示物在暴露于蒸汽时的最终颜色变化。注意到一些顾客更喜欢蒸汽灭菌指示物的颜色变化终点为黑色而非棕色,本发明人认识到将各种染料进一步加入至本文所述的无铅油墨制剂中可实现颜色变化为黑色,甚至在不含加入的染料的油墨制剂变为棕色时。例如,在0.05%液体油墨的最终浓度下,蓝色染料Hostaperm Blue的添加导致油墨的最初颜色为浅绿色而不是白色,但在暴露于蒸汽之后,使得颜色变化为黑色而不是棕色。可使用其他染料,前提条件是它们可溶于所用的溶剂体系。为了确定通常获得棕色时所用的染料是否获得了黑色,将染料溶解于完成的油墨中,将其混合,涂布于基材上,暴露于

所需的蒸汽灭菌循环中的蒸汽,并比较最初颜色和最终颜色(例如棕色至黑色)。

[0121] 当分散于有机溶剂时水溶性染料通常具有与当它们溶解于水中时不同的颜色。因此,可获得可分散于本发明的油墨制剂中的水溶性染料,其基本上不会显著改变油墨的最初颜色,但在暴露于蒸汽时将产生黑色变化。在暴露时,水溶性染料溶解,变得有色,并补充不含添加的染料的指示剂组合物的棕色变化,从而提供黑色外观。

[0122] 当化学指示剂组合物固有地变成棕色时,pH指示染料适用于使得颜色变化为黑色。例如,当以0.01%的液体油墨加入至油墨制剂时,溴甲酚紫钠盐不显著改变最初印刷油墨的颜色,但在暴露于蒸汽时产生黑色颜色变化。其他pH指示物,如溴百里酚蓝和酚红,适用于这一相同的目的。尽管不旨在受束缚,据信由于在染料与含有有机溶剂(如醇溶剂)的化学指示物油墨溶液的混合过程中,水溶性pH指示物不接触水,因此油墨的最初颜色不受影响。然而,当暴露于蒸汽时,并在存在碱(例如碳酸锂)的情况下,pH指示物溶解并改变颜色,其最终颜色,若与棕色互补,则导致黑色变化。

[0123] 对于某些实施例(包括本文所述的任一化学指示剂组合物实施例,任一化学指示物实施例,或任一方法实施例),化学指示剂组合物还包含在存在蒸汽的情况下导致组合物的颜色变为黑色的染料;其中在不含所述染料时,在存在蒸汽的情况下组合物的颜色将为棕色。

[0124] 如上所指出,本文所述的化学指示物包括基材。基材可为当经受蒸汽灭菌过程条件时保持完整且不降解的任何基材。合适的基材包括具有或不具有饱和剂(例如橡胶、天然或合成胶乳、聚合物等)的纸、带涂层的纸、纸板、塑料片材、金属化片材、金属箔、非织造或织造织物等。

[0125] 对于某些实施例(包括任一如上化学指示物实施例和任一方法实施例),化学指示物为Bowie-Dick指示片的形式。这些也称为Bowie-Dick 2类指示物。这种指示物由具有设置于其上的化学指示剂组合物的材料片组成。所述材料可为无孔的或多孔的。在一个实施例中,材料片为多孔纸,例如牛皮纸。可通过各种方法(包括,例如,将例如油墨形式的组合物印刷至片材上)或通过本文所述的化学指示带施用至片材上,而将化学指示剂组合物设置于所述片材上。优选将化学指示剂组合物设置于足够的片材区域上,以反映蒸汽灭菌器中气阱的存在。在一个实例中,用化学指示剂组合物(例如图7至12所示的化学指示物图示的)涂布11.1cm×12.6cm的片材的8.25cm×11.4cm的区域。

[0126] 或者,对于某些实施例(包括任一如上化学指示物实施例和任一方法实施例,除了其中化学指示物为Bowie-Dick指示片的形式的实施例之外),化学指示物为指示带的形式。指示带可为约0.3至约2厘米宽乘以约7至20厘米(cm)长,例如,约1.25cm×约10cm。所述指示带包含以覆盖一部分带或全部带的条纹形式印刷的化学指示剂组合物。用于化学指示剂组合物的基材可为多孔的,例如纸,包括例如牛皮纸、皱纹纸等,或者可为无孔的,如聚合物膜或塑料片、金属片,如箔等。

[0127] 或者,对于某些实施例(包括任一如上化学指示物实施例和任一方法实施例,除了其中化学指示物为Bowie-Dick指示片或指示带的形式的实施例之外),化学指示物为标签的形式;其中化学指示物还包括在与其上涂布有化学指示剂组合物的基材的主表面相对的基材主表面上的粘合剂层。对于这些实施例中的某些,化学指示物还包括覆盖粘合剂层的衬垫。

[0128] 对于某些实施例(包括任一如上化学指示物实施例和任一方法实施例),将化学指示物的基材用饱和剂浸渍。

[0129] 对于某些实施例(包括任一如上化学指示物实施例和任一方法实施例),化学指示物的基材还包括阻挡层,并且化学指示剂组合物被涂布于所述阻挡层上。对于这些实施例中的某些,化学指示物还包括覆盖阻挡层和覆盖涂布于阻挡层上的化学指示剂组合物的低粘着性背胶层(back-size layer)。或者,化学指示物还包括覆盖基材的主表面和覆盖涂布于基材的主表面的至少一部分上的化学指示剂组合物的阻挡层。对于这些实施例中的某些,化学指示物还包括覆盖阻挡层的低粘着性背胶层。

[0130] 对于某些实施例(包括任一如上化学指示物实施例和任一方法实施例),化学指示物还包括在与其上涂布有化学指示剂组合物的基材的主表面相对的基材主表面上的粘合剂层。

[0131] 对于某些实施例(包括任一如上化学指示物实施例和任一方法实施例),化学指示物为条带。

[0132] 对于某些实施例,基材为条带的形式。在一个实例中,条带优选由在一侧上的压敏粘合剂和相对侧上的上述任一组合物的实施例组成。优选地,条带以卷筒形式提供。

[0133] 参见图13,在一个实施例中,化学指示带1300以剖面显示。基材1310的一部分第一主表面上涂布有化学指示剂组合物1340,并且具有覆盖与组合物1340相对侧上的至少一部分主表面的粘合剂层1320。化学指示剂组合物1340可为任一本文所述的组合物实施例。对于某些实施例,通过印刷油墨形式的本文所述的化学指示剂组合物来将组合物1340涂布于基材1310上。基材1310优选为纸,例如用饱和剂浸渍过的牛皮纸或皱纹纸。可使用足够耐蒸汽的饱和剂,例如,不具有或具有颜料(例如氧化锌和/或氧化钛)的天然橡胶和/或聚合松香;不具有或具有松香的苯乙烯-丁二烯聚合物;丙烯酸类聚合物;丙烯酸类聚合物、苯乙烯-丁二烯聚合物,和丙烯腈聚合物,以及丙烯酸正丁酯-丙烯腈-苯乙烯三元共聚物的组合。粘合剂层优选为耐水压敏粘合剂(PSA)。可用于粘合剂层的PSA包括,例如,交联的丙烯酸类、增粘橡胶粘合剂,例如天然橡胶、聚异戊二烯、苯乙烯丁二烯橡胶等。

[0134] 示于图13中的化学指示带1300还包括覆盖基材1310和化学指示剂组合物1340的阻挡层1370。低粘着性背胶层1390覆盖阻挡层1370。可用于阻挡层的材料包括,例如,丙烯酸类聚合物、脲醛组合物、苯乙烯丁二烯橡胶、醋酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙基纤维素、非干燥椰子油醇酸和丙烯酸类改性的醇酸。可用于低粘着性背胶层或剥离层的材料包括,例如,丙烯酸类、氨基甲酸酯和有机硅聚合物。

[0135] 参见图14,在另一个实施例中,化学指示带1400以剖面显示。基材1410的一部分第一主表面上涂布有化学指示剂组合物1440,并且具有覆盖与组合物1440相对侧上的至少一部分主表面的粘合剂层1420。基材1410优选为纸,例如用饱和剂浸渍过的牛皮纸或皱纹纸。示于图14中的化学指示带1400还包括覆盖组合物1440的饱和剂层1450、覆盖基材1410和饱和剂层1450的阻挡层1470,以及覆盖阻挡层1470的低粘着性背胶层1490。这里也可使用针对图13所述的粘合剂层、饱和剂层、阻挡层和低粘着性背胶层。

[0136] 参见图15,在另一个实施例中,化学指示带1500以剖面显示。基材1510的第一主表面上覆盖有阻挡层1570,并且具有覆盖与阻挡层1570相对侧上的至少一部分主表面的粘合剂层1520。基材1510优选为纸,例如用饱和剂浸渍过的牛皮纸或皱纹纸。示于图15中的化学

指示带1500还包括涂布于阻挡层1570的至少一部分上的化学指示剂组合物1540,和覆盖阻挡层1570和化学指示剂组合物1540的低粘着性背胶层1590。这里也可使用针对图13所述的粘合剂层、饱和剂层、阻挡层和低粘着性背胶层。对于某些实施例,阻挡层1570为丙烯酸类聚合物。

[0137] 对于某些可供选择的实施例,基材为具有其上已涂布有组合物的区域的矩形或正方形片材形式。在另一替代形式中,基材为具有涂布于袋或包装的小区域上的组合物的袋或其他包装形式。

[0138] 本文所述的组合物可通过混合如下组分而便利地制得:粘结剂、溶剂、铋化合物、元素硫和当暴露于高温下的水蒸气时使得组合物为碱性的化合物。混合可使用已知的混合方法进行。在一个实例中,混合在球磨机中进行,其中不可溶组分(例如元素硫、使得组合物为碱性的化合物、铋化合物)的粒度得以降低,并且粒子得以分散。粘结剂和溶剂一起可占组合物的约50至97重量%,并且组合的元素硫、使得组合物为碱性的化合物和铋化合物可占组合物的约3至约50重量%,优选约20至约25重量%。

[0139] 可使用多种已知的涂布方法(包括缠线棒(即Meyer条或Mayer棒))和各种印刷方法(包括,例如,柔性版印刷、轮转凹版和丝网印刷)将本文所述的组合物涂布于基材上。组合物可以以例如条纹、v形等图案进行施用,以提供暴露于蒸汽灭菌条件后会提供颜色变化的指示物区域与指示物的背景区域之间的视觉对比。或者,可涂布指示剂而不具有图案,例如通过网纹涂布技术。

[0140] 如上所指出,可在指示物中使用不止一个基材以提供用于多个灭菌过程条件以及用作多类化学指示物所期望的光密度。同样地,为了相同的目的,可在指示物中涂布和使用不止一种组合物。

[0141] 对于某些实施例,可将膜层合至经涂布的组合物。所述膜优选为可渗透蒸汽的,尽管在某些实施例中蒸汽可穿过其上涂布有组合物的基材而接触经涂布的组合物。

[0142] 在将组合物涂布于基材上以及任何溶剂从组合物蒸发之后,测量组合物的光密度。可使用用于测量表面的光密度的已知装置,例如光密度计。

[0143] 示例性实施例:

[0144] 本发明的示例性实施例包括:

[0145] 1.一种化学指示剂组合物,其包含:

[0146] a)铋(III)化合物,其选自氧化铋(III)和包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物;

[0147] b)元素硫;和

[0148] c)当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物。

[0149] 2.根据实施例1所述的组合物,其中所述铋(III)化合物为包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物。

[0150] 3.根据实施例1或实施例2所述的组合物,其中所述铋(III)化合物选自碱式水杨酸铋、没食子酸铋、碱式没食子酸铋、焦性没食子酸铋、醋酸铋、柠檬酸铋、柠檬酸铋钾、柠檬酸铋铵、乳酸铋、草酸铋、苯甲酸铋、甲酸铋、丙酸铋、丁酸铋、新戊酸铋、2-丙基戊酸铋盐、抗坏血酸铋、二乙基二硫代氨基甲酸铋、二甲基二硫代氨基甲酸铋、2-乙基己酸铋、新癸酸铋、油酸铋、葡萄糖酸铋、D-葡萄糖酸铋钾、萘酚铋、环烷酸铋盐、氨三乙酸铋、氨三乙酸铋钠、琥珀酸

铋、马来酸铋、酒石酸铋、酒石酸铋钠、酒石酸铋钾、鞣酸铋、3-苧佛羧酸铋盐、乙基樟脑酸铋、羟喹啉铋、2-氧代-3-苧烷羧酸铋盐、丙戊酸铋,以及它们的组合。

[0151] 4. 根据实施例3所述的组合物,其中所述铋(III)化合物为碱式水杨酸铋。

[0152] 5. 根据实施例1所述的组合物,其中所述铋(III)化合物为氧化铋(III)。

[0153] 6. 根据实施例1至5任一者所述的组合物,其中所述使得组合物为碱性的化合物在100°C下的水中溶解度不超过1克/100立方厘米水。

[0154] 7. 根据实施例1至6任一者所述的组合物,其中所述使得组合物为碱性的化合物选自碳酸锂、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡、氢氧化钙、氢氧化镁或它们的组合。

[0155] 8. 根据实施例7所述的组合物,其中所述使得组合物为碱性的化合物为碳酸锂。

[0156] 9. 根据实施例1至8任一者所述的组合物,其还包含粘结剂。

[0157] 10. 根据实施例9所述的组合物,其中所述粘结剂包括含有酸基团的聚合物,并且其中所述粘结剂具有至少为7的酸值。

[0158] 11. 根据实施例1至10任一者所述的组合物,其还包含至少一种酸。

[0159] 12. 根据实施例11所述的组合物,其中所述酸以至少0.005当量酸/当量使得组合物为碱性的化合物的量存在。

[0160] 13. 根据实施例1至12任一者所述的组合物,其中当暴露于第一条件(其选自在134°C的温度下的蒸汽2分钟和在121°C的温度下的蒸汽10分钟)时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.4,并且其中当改为暴露于第二条件(其选自在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟和在121°C的温度下的蒸汽3分钟)时,任何光密度的变化为,比暴露于第一条件时的光密度小至少0.3个光密度单位。

[0161] 14. 根据实施例13所述的组合物,其中当暴露于所述第一条件时,组合物发生光密度变化,导致光密度为至少0.5。

[0162] 15. 根据实施例1至14任一者所述的组合物,其中当暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽2分钟和在121°C的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,组合物改变颜色至棕色或黑色。

[0163] 16. 根据实施例13或实施例14所述的组合物,其中当暴露于第一条件时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中所述第一条件为在121°C的温度下的蒸汽10分钟。

[0164] 17. 根据实施例1至16任一者所述的组合物,其中当暴露于134°C下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.3个光密度单位。

[0165] 18. 根据实施例1至17任一者所述的组合物,其中所述铋(III)化合物和元素硫以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在;其中元素硫和使得组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。

[0166] 19. 一种化学指示物,其包括:

[0167] 基材和涂布于所述基材的主表面的至少一部分上的化学指示剂组合物,所述组合物包含:

[0168] a) 铋(III)化合物,其选自氧化铋(III)和包含至少一个包括2至20个碳原子的有

机基团的铋(III)化合物;

[0169] b)元素硫;和

[0170] c)当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物。

[0171] 20.根据实施例19所述的指示物,其中所述铋(III)化合物为包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物。

[0172] 21.根据实施例19或实施例20所述的指示物,其中所述铋(III)化合物选自碱式水杨酸铋、没食子酸铋、碱式没食子酸铋、焦性没食子酸铋、醋酸铋、柠檬酸铋、柠檬酸铋钾、柠檬酸铋铵、乳酸铋、草酸铋、苯甲酸铋、甲酸铋、丙酸铋、丁酸铋、新戊酸铋、2-丙基戊酸铋盐、抗坏血酸铋、二乙基二硫代氨基甲酸铋、二甲基二硫代氨基甲酸铋、2-乙基己酸铋、新癸酸铋、油酸铋、葡萄糖酸铋、D-葡萄糖酸铋钾、茶酚铋、环烷酸铋盐、氨三乙酸铋、氨三乙酸铋钠、琥珀酸铋、马来酸铋、酒石酸铋、酒石酸铋钠、酒石酸铋钾、鞣酸铋、3-苄佛羧酸铋盐、乙基樟脑酸铋、羟喹啉铋、2-氧代-3-苄烷羧酸铋盐、丙戊酸铋,以及它们的组合。

[0173] 22.根据实施例21所述的指示物,其中所述铋(III)化合物为碱式水杨酸铋。

[0174] 23.根据实施例19所述的指示物,其中所述铋(III)化合物为氧化铋(III)。

[0175] 24.根据实施例19至23任一者所述的指示物,其中所述使得组合物为碱性的化合物在100°C下的水中溶解度不超过1克/100立方厘米水。

[0176] 25.根据实施例19至24任一者所述的指示物,其中所述使得组合物为碱性的化合物选自碳酸锂、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡、氢氧化钙、氢氧化镁或它们的组合。

[0177] 26.根据实施例25所述的指示物,其中所述使得组合物为碱性的化合物为碳酸锂。

[0178] 27.根据实施例19至26任一者所述的指示物,其中所述组合物还包含粘结剂。

[0179] 28.根据实施例27所述的指示物,其中所述粘结剂包括含有酸基团的聚合物,并且其中所述粘结剂具有至少为7的酸值。

[0180] 29.根据实施例19至28任一者所述的指示物,其中所述组合物还包含至少一种酸。

[0181] 30.根据实施例29所述的指示物,其中所述酸以至少0.005当量酸/当量使得组合物为碱性的化合物的量存在。

[0182] 31.根据实施例19至30任一者所述的指示物,其中当暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽2分钟和在121°C的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.4,并且其中当改为暴露于选自在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟和在121°C的温度下的蒸汽3分钟的第二条件时,任何光密度的变化为,比暴露于第一条件时的光密度小至少0.3个光密度单位。

[0183] 32.根据实施例31所述的指示物,其中当暴露于所述第一条件时,组合物发生光密度变化,导致光密度为至少0.5。

[0184] 33.根据实施例19至32任一者所述的指示物,其中所述基材为pH不超过6的纸。

[0185] 34.根据实施例33所述的指示物,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0186] 35.根据实施例33所述的指示物,其中当暴露于在121°C的温度下的蒸汽10分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在121°C的温

度下的蒸汽3分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121℃的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0187] 36.根据实施例19至32任一者所述的指示物,其中所述基材为pH不超过6的纸。

[0188] 37.根据实施例36所述的指示物,其中当暴露于在134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在134℃的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0189] 38.根据实施例19至37任一者所述的指示物,其中当暴露于选自在134℃的温度下的蒸汽2分钟和在121℃的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,组合物改变颜色至棕色或黑色。

[0190] 39.根据实施例19至38任一者所述的指示物,其中当暴露于121℃的温度下的蒸汽10分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0。

[0191] 40.根据实施例19至39任一者所述的指示物,其中当暴露于134℃下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于132℃的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134℃下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.3个光密度单位。

[0192] 41.根据实施例19至40任一者所述的指示物,其中所述铋(III)化合物和元素硫在组合物中以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在;其中元素硫和使得组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。

[0193] 42.一种化学指示剂组合物,其包含:

[0194] a)铋(III)化合物;

[0195] b)元素硫;

[0196] c)当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;和

[0197] d)与存在于铋(III)化合物中的任何酸不同的至少一种酸。

[0198] 43.根据实施例42所述的组合物,其中所述酸以至少0.005当量酸/当量使得组合物为碱性的化合物的量存在。

[0199] 44.根据实施例42和实施例43所述的组合物,其中所述酸选自2-羟基苯甲酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、苯乙酸、柠檬酸、辛二酸,以及它们的组合。

[0200] 45.根据实施例42、43和44任一者所述的组合物,其中所述铋(III)化合物和元素硫以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在;其中元素硫和使得组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。

[0201] 46.根据实施例42至45任一者所述的组合物,其中所述使得组合物为碱性的化合物在100℃下的水中溶解度不超过1克/100立方厘米水。

[0202] 47.根据实施例42至46任一者所述的组合物,其中所述使得组合物为碱性的化合物选自碳酸锂、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡、氢氧化钙、氢氧化镁,以及它们的组合。

[0203] 48.根据实施例47所述的组合物,其中所述使得组合物为碱性的化合物为碳酸锂。

[0204] 49.根据实施例42至48任一者所述的组合物,其还包含粘结剂。

[0205] 50.根据实施例49所述的组合物,其中所述粘结剂包含含有酸基团的聚合物,并且其中所述粘结剂具有至少为7的酸值。

[0206] 51. 根据实施例42至50任一者所述的组合物,其中当暴露于选自在134℃的温度下的蒸汽2分钟和在121℃的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.4,并且其中当改为暴露于选自在134℃的温度下的蒸汽0.5分钟和在121℃的温度下的蒸汽3分钟的第二条件时,任何光密度的变化为,比暴露于第一条件时的光密度小至少0.3个光密度单位。

[0207] 52. 根据实施例51所述的组合物,其中当暴露于所述第一条件时,组合物发生光密度变化,导致光密度为至少0.5。

[0208] 53. 根据实施例42至52任一者所述的组合物,其中当暴露于选自在134℃的温度下的蒸汽2分钟和在121℃的温度下的蒸汽10分钟的第一条件时,组合物改变颜色至棕色或黑色。

[0209] 54. 根据实施例51或实施例52所述的组合物,其中当暴露于第一条件时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中所述第一条件为在121℃的温度下的蒸汽10分钟。

[0210] 55. 一种化学指示物,其包括:

[0211] 基材和涂布于基材的主表面的至少一部分上的根据实施例42至54任一者所述的化学指示剂组合物。

[0212] 56. 根据实施例55所述的指示物,其中所述基材为pH不超过6的纸。

[0213] 57. 根据实施例56所述的指示物,其中当暴露于在134℃的温度下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在132℃的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134℃的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0214] 58. 根据实施例56所述的指示物,其中当暴露于在121℃的温度下的蒸汽10分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在121℃的温度下的蒸汽3分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121℃的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.7个光密度单位。

[0215] 59. 根据实施例55所述的指示物,其中所述基材为pH大于6的纸。

[0216] 60. 根据实施例59所述的指示物,其中当暴露于在134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在134℃的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134℃的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0217] 61. 一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法,所述方法包括:

[0218] 提供根据实施例19至41和55至60任一者所述的化学指示物;

[0219] 将所述化学指示物置于蒸汽灭菌室中;

[0220] 将所述化学指示物暴露于在至少121℃的温度下的蒸汽;和

[0221] 确定所述化学指示物的光密度。

[0222] 62. 根据实施例61所述的方法,其还包括将待灭菌的制品连同化学指示物一起置于灭菌室中。

[0223] 63. 根据实施例61或实施例62所述的方法,其还包括确定灭菌室中是否满足灭菌条件。

[0224] 64. 一种制备当暴露于蒸汽灭菌过程条件时具有目标光密度变化的化学指示物的方法;所述方法包括:

[0225] 选择至少一种光密度控制组分用于包含于所述化学指示物中;其中所述光密度控制组分选自至少一种酸;至少一种包含酸基团的聚合物,所述聚合物具有至少为7的酸值;至少一种粘结剂化合物,所述粘结剂化合物在暴露于高温下的水蒸气时可产生酸;pH不超过6的纸,pH大于6的纸;以及它们的组合;

[0226] 制备化学指示剂组合物,所述化学指示剂组合物包含:

[0227] a) 铋(III)化合物;

[0228] b) 元素硫;

[0229] c) 当暴露于高温下的水蒸气时使得所述组合物为碱性的化合物;

[0230] d) 粘结剂;以及,如果选择,

[0231] e) 至少一种酸、至少一种包含酸

[0232] 基团的聚合物、至少一种粘结剂化合物或它们的组合;

[0233] 其中,如果选择,所述至少一种聚合物、至少一种粘结剂

[0234] 化合物或它们的组合包含至少一部分

[0235] 粘结剂;以及

[0236] 将所述组合物涂布于基材的主表面的至少一部分上;其中,如果选择,pH不超过6的纸,pH大于6的纸或上述两者为基材。

[0237] 65. 根据实施例64所述的方法,其中选择至少一种包含酸基团的聚合物。

[0238] 66. 根据实施例65所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.3个光密度单位。

[0239] 67. 根据实施例64或实施例65所述的方法,其中选择至少一种酸。

[0240] 68. 根据实施例67所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.6,并且其中当改为暴露于在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.5个光密度单位。

[0241] 69. 根据实施例64、65和67任一者所述的方法,其中选择pH不超过6的纸。

[0242] 70. 根据实施例69所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于在132°C的温度下的蒸汽2.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽3.5分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0243] 71. 根据实施例69或实施例70所述的方法,其中当暴露于在121°C的温度下的蒸汽10分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少1.0,并且其中当改为暴露于在121°C的温度下的蒸汽3.0分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于121°C的温度下的蒸汽10分钟时的光密度小至少0.7个光密度单位。

[0244] 72. 根据实施例64、65和67任一者所述的方法,其中选择pH大于6的纸。

[0245] 73. 根据实施例72所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,

组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.4个光密度单位。

[0246] 74.根据实施例64至73任一者所述的方法,其中所述铋(III)化合物选自氧化铋(III)和包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物。

[0247] 75.根据实施例74所述的方法,其中所述铋(III)化合物为包含至少一个包括2至20个碳原子的有机基团的铋(III)化合物。

[0248] 76.根据实施例74或实施例75所述的方法,其中所述铋(III)化合物选自碱式水杨酸铋、没食子酸铋、碱式没食子酸铋、焦性没食子酸铋、醋酸铋、柠檬酸铋、柠檬酸铋钾、柠檬酸铋铵、乳酸铋、草酸铋、苯甲酸铋、甲酸铋、丙酸铋、丁酸铋、新戊酸铋、2-丙基戊酸铋盐、抗坏血酸铋、二乙基二硫代氨基甲酸铋、二甲基二硫代氨基甲酸铋、2-乙基己酸铋、新癸酸铋、油酸铋、葡糖酸铋、D-葡糖酸铋钾、萘酚铋、环烷酸铋盐、氨三乙酸铋、氨三乙酸铋钠、琥珀酸铋、马来酸铋、酒石酸铋、酒石酸铋钠、酒石酸铋钾、鞣酸铋、3-苾佛羧酸铋盐、乙基樟脑酸铋、羟喹啉铋、2-氧代-3-苾烷羧酸铋盐、丙戊酸铋,以及它们的组合。

[0249] 77.根据实施例76所述的方法,其中所述铋(III)化合物为碱式水杨酸铋。

[0250] 78.根据实施例74所述的方法,其中所述铋(III)化合物为氧化铋(III)。

[0251] 79.根据实施例74至78任一者所述的方法,其中所述粘结剂具有0至小于7的酸值。

[0252] 80.根据实施例79所述的方法,其中当暴露于在134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时,组合物发生光密度的变化,导致光密度为至少0.8,并且其中当改为暴露于在134°C的温度下的蒸汽0.5分钟时,任何光密度的变化为,比暴露于134°C的温度下的蒸汽2.0分钟时的光密度小至少0.5个光密度单位。

[0253] 81.根据实施64至80任一者所述的方法,其中所述使得组合物为碱性的化合物在100°C下的水中溶解度不超过1克/100立方厘米水。

[0254] 82.根据实施例64至81任一者所述的方法,其中所述使得组合物为碱性的化合物选自碳酸锂、碳酸镁、碳酸钙、碳酸钡、氢氧化钙、氢氧化镁或它们的组合。

[0255] 83.根据实施例82所述的方法,其中所述使得组合物为碱性的化合物为碳酸锂。

[0256] 84.根据实施例64至83任一者所述的方法,其中所述铋(III)化合物和元素硫在组合物中以不超过2:3且不小于0.5:3的重量比存在;其中元素硫和使得组合物为碱性的化合物以不超过1:1且不小于1:5的重量比存在。

[0257] 85.一种确定蒸汽灭菌过程的有效性的方法,所述方法包括通过如下步骤确定是否发生不可冷凝的气体从蒸汽灭菌器的充分去除:

[0258] 提供根据实施例19至41和55至60任一者所述的化学指示物;其中将所述化学指示物置于测试包内;并且其中所述化学指示物的化学指示剂组合物至少位于包括测试包的中心的区域中,至少位于在测试包边缘处或接近测试包边缘的区域中,至少位于测试包的边缘和中心之间的区域中;

[0259] 将所述测试包置于蒸汽灭菌器内;

[0260] 将所述测试包暴露于蒸汽灭菌过程;和

[0261] 检查化学指示剂组合物以确定比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在与否,上述第一区域包括中心区和围绕上述中心区并与第二围绕区域相邻的周边区;其中所述中

心区和周边区均比所述第二围绕区域明显更浅；

[0262] 其中比第二围绕区域明显更浅的第一区域的存在表示不可冷凝的气体的不充分去除，不存在比第二围绕区域明显更浅的第一区域表明不可冷凝的气体的充分去除。

[0263] 86. 根据实施例85所述的方法，其中目测进行检查化学指示剂组合物。

[0264] 87. 根据实施例85或实施例86所述的方法，其中光度学地进行检查化学指示剂组合物。

[0265] 88. 根据实施例87所述的方法，其中当在漏气测试条件I下不可冷凝的气体的去除不充分时，测量中心区中的化学指示剂组合物的光密度以及第二围绕区域内的测试包边缘处或接近测试包边缘处的区域中的化学指示剂组合物的光密度，两者彼此之间的差异为至少0.30个光密度单位；并且其中当不可冷凝的气体的去除充分时，光密度彼此之间的差异不超过0.05个光密度单位。

[0266] 89. 根据实施例87或实施例88所述的方法，其中当在漏气测试条件I下不可冷凝的气体的去除不充分时，测量周边区中的化学指示剂组合物的光密度以及第二围绕区域内的测试包边缘处或接近测试包边缘处的区域中的化学指示剂组合物的光密度，两者彼此之间的差异为至少0.15个光密度单位；并且其中当不可冷凝的气体的去除充分时，光密度彼此之间的差异小于0.05个光密度单位。

[0267] 90. 根据实施例85至89任一者所述的方法，其中当在漏气测试条件I下不可冷凝的气体的去除不充分时，所述第一区域具有至少2.5cm的直径。

[0268] 91. 根据实施例85至90任一者所述的方法，其中将所述测试包置于用于去除不可冷凝的气体的蒸汽灭菌器的最挑战的区域。

[0269] 92. 根据实施例19至41和55至60任一者所述的化学指示物或根据实施例61至91任一者所述的方法，其中所述化学指示物为Bowie-Dick指示片的形式。

[0270] 93. 根据实施例19至41和55至60任一者所述的化学指示物或根据实施例61至91任一者所述的方法，其中所述化学指示物为指示带的形式。

[0271] 94. 根据实施例19至41和55至60任一者所述的化学指示物或根据实施例61至91任一者所述的方法，其中所述化学指示物为标签的形式；其中化学指示物还包括在与其上涂布有化学指示剂组合物的基材的主表面相对的基材主表面上的粘合剂层。

[0272] 95. 根据实施例94所述的化学指示物或根据实施例94所述的方法，其还包括覆盖粘合剂层的衬垫。

[0273] 96. 根据实施例19至41和55至60任一者所述的化学指示物或根据实施例61至91任一者所述的方法，其中将所述基材用饱和剂浸渍。

[0274] 97. 根据实施例19至41、55至60和96任一者所述的化学指示物或根据实施例61至90和96任一者所述的方法，其中所述基材还包括阻挡层，并且所述化学指示剂组合物被涂布于所述阻挡层上。

[0275] 98. 根据实施例19至41、55至60和96任一者所述的化学指示物或根据实施例61至90和96任一者所述的方法，其还包括覆盖基材的主表面和覆盖涂布于基材的主表面的至少一部分上的化学指示剂组合物的阻挡层。

[0276] 99. 根据实施例98所述的化学指示物或根据实施例98所述的方法，其还包括覆盖所述阻挡层的低粘着性背胶层。

[0277] 100.根据实施例97所述的化学指示物或根据实施例97所述的方法,其还包括覆盖所述阻挡层和覆盖涂布于所述阻挡层上的化学指示剂组合物的低粘着性背胶层。

[0278] 101.根据实施例19至41、55至60和96至100任一者所述的化学指示物或根据实施例61至90和96至100任一者所述的方法,其还包括在与其上涂布有化学指示剂组合物的基材的主表面相对的基材主表面上的粘合剂层。

[0279] 102.根据实施例19至41、55至60和96至101任一者所述的化学指示物或根据实施例61至90和96至101任一者所述的方法,其中所述化学指示物为条带。

[0280] 103.根据任一前述化学指示剂组合物实施例所述的化学指示剂组合物,根据任一前述化学指示物实施例所述的化学指示物,或根据任一前述方法实施例所述的方法,其中所述化学指示剂组合物还包含在存在蒸汽的情况下导致组合物的颜色变为黑色的染料;其中在不含所述染料时,在存在蒸汽的情况下组合物的颜色将为棕色。

[0281] 下面的实例进一步说明本发明的目的和优点,但这些实例中列举的具体材料及其量以及其他条件和细节不应被解释为是对本发明的不当限制。

[0282] 实例

[0283] 研磨工序

[0284] 除非另外指明,否则将实例1-24中的组合物在Hockmeyer 1/16篮式研磨机中研磨90分钟或使用Hockmeyer Micromill研磨120分钟。中值粒度为约2-2.5微米,标准偏差为约1.5微米。因此,所有样品具有相同的粒度分布。

[0285] 漏气测试条件I

[0286] 使用安装有连接至后接口的Whitey Micrometering Valve(SS-22RS4 3000 PSI)的蒸汽灭菌器(AMSCO 3013蒸汽灭菌器)。在真空模式中,将空气以取决于大气压与灭菌器中的真空水平之间的差异的速率引入AMSCO 3013的灭菌室中。使用AMSCO 3013 4-脉冲预真空循环,在该过程中真空水平发生变化,而在预处理阶段过程中发生4次真空脉冲,并且进入室中的空气量随真空水平而变化。

[0287] 可将微调阀设置在不同的位置以允许不同含量的空气渗漏至室中。当使阀变紧至更接近关闭的位置时,更少的空气将渗漏至室中,当将阀更大程度地打开时,更多的空气将渗漏至室中。表征微调阀已打开至何种程度并因此表征漏气量的一种方式是使用AMSCO 3013的漏气测试确定漏气速率。该测试如下进行:

[0288] -步骤1:使蒸汽流过室1分钟。

[0289] -步骤2:在吹扫阶段(步骤1),在室中抽真空1分钟,然后下降至254毫米(mm)(10英寸)汞(Hg)(0.034MPa)。

[0290] -步骤3-5:开始蒸汽脉冲充填阶段,将所述室充填至0.28MPa(26psig),接着进行另一次真空脉冲(至254mmHg)。将该步骤重复2次。

[0291] -步骤6:用蒸汽充填所述室至132°C。一旦达到该温度,开始抽空。

[0292] -步骤7:排空所述室,在室中抽真空10分钟。

[0293] -步骤8:在10分钟时间段后,使所述室稳定2分钟。该阶段确保在关闭真空体系之后的恒定真空水平。密封所述灭菌室,使得无蒸汽或气体可从套管或蒸汽供应源进入室,并且无蒸汽或气体可经过排出管离开。空气可审慎地进入室的仅有的点是通过微调阀。在进行该测试之前,必须进行漏气测试以确保在除了通过阀的审慎漏气之外无空气渗漏或在最

小空气渗漏下操作蒸汽灭菌器,因为该测试将检测空气渗漏进入灭菌室的所有来源,例如有缺陷的门垫圈。测量以mmHg计的真空压力。

[0294] 一步骤9:在该渗漏测试阶段过程中,使所述室保持空转10分钟,在此时进行以mmHg计的第二次真空压力测量。进行计算以获得每分钟的mmHg变化。

[0295] 针对使用Amsco 3013内的Bowie-Dick测试包时的气阱评估检测进行微调阀的选择设置,可提供每分钟3至20mmHg的压力变化。

[0296] 应注意Amsco 3013具有大约108升的体积。如果使用具有更大室的此类蒸汽灭菌器,应该指出的是允许相同量的空气进入灭菌器的每分钟的的压力变化将具有以mmHg/分钟计的更小数值。根据理想气体定律,应该认识到压力和体积成反比。

[0297] 也应注意本发明所公开的方法可用于检测多种气体渗漏,包括渗漏进灭菌室的气体的所有来源,例如通过有缺陷的门垫圈,并且本发明所公开的方法不限于如上漏气测试条件。

[0298] 实例1

[0299] 具有甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸正丁酯共聚物粘结剂的碱式没食子酸铋

[0300] 粘结剂溶液通过混合100g甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸正丁酯共聚物(ELVACITE 2013,酸值=5,可得自Lucite International,Cordova,TN)和261.6g乙酸正丙酯及175.4g正丙醇而制得。将该混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0301] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g碱式没食子酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ)。在Hockmeyer 1/16篮式研磨机(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钨1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物90分钟。使用#22 Meyer棒(缠绕有0.56毫米或22密耳直径线的棒)将样品涂布至5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50°C下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Josllyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量每个经暴露样品的光密度(OD)。结果记录于表1中。

[0302] 表1.碱式没食子酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2013

[0303]

时间(min)	121°C OD	132°C OD	134°C OD
0.5	--	--	0.21
2	--	--	0.57
2.5	--	0.63	--
3	0.40	--	--
3.5	--	--	0.96
10	1.24	--	--

[0304] 对于134°C,2min和121°C,10min循环发现为大于0.4的光密度,并且发现这些值与分别暴露于134°C,30sec和121°C,3min的样品的光密度值的差值大于0.30D。

[0305] 实例2

[0306] 具有甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸正丁酯共聚物粘结剂的碱式水杨酸铋

[0307] 粘结剂溶液通过混合100g甲基丙烯酸甲酯/甲基丙烯酸正丁酯共聚物(ELVACITE 2013,酸值=5,可得自Lucite International,Cordova,TN)和261.6g乙酸正丙酯及175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0308] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g碱式水杨酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ)。在Hockmeyer 1/16篮式研磨机(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物90分钟。使用#22Meyer棒将样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50℃下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121℃、132℃和134℃下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量每个经暴露样品的光密度(OD)。实验结果记录于表2中。

[0309] 表2.碱式水杨酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2013

[0310]

时间(min)	121℃OD	132℃OD	134℃OD
0.5	--	--	0.19
2	--	--	1.00
2.5	--	1.12	--
3	0.33	--	--
3.5	--	--	1.24
10	1.21	--	--

[0311] 对于134℃,2min和121℃,10min循环发现为大于0.4的光密度,并且发现这些值与分别暴露于134℃,30sec和121℃,3min的样品的光密度值的差值大于0.30D。

[0312] 实例3

[0313] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)粘结剂的碱式水杨酸铋

[0314] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International,Cordova,TN)和261.6g乙酸正丙酯及175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0315] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g碱式水杨酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ),以及0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI)。在Hockmeyer Micromill(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22Meyer棒将样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50℃下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121℃、132℃和134℃下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表3和图1、2和3中记录了实验结果。

[0316] 表3.碱式水杨酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0317]

时间(min)	121°C OD	132°C OD	134°C OD
0.5	--	--	0.18
2	--	--	0.51
2.5	--	0.61	--
3	0.26	--	--
3.5	--	--	1.11
10	1.09	--	--

[0318] 结果显示,对于134°C,2min和121°C,10min循环,光密度大于0.4,并且这些值与分别暴露于134°C,30sec和121°C,3min下的样品的差值大于0.30D。使用ELVACITE 2008,在132°C 2.5分钟和134°C 2分钟下,发现了相比于使用实例2的配方(其包含具有比ELVACITE 2008更低的酸值的ELVACITE 2013)在这些条件下所发现的OD更低的OD。

[0319] 实例4

[0320] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)粘结剂的醋酸铋

[0321] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International,Cordova,TN)和261.6g乙酸正丙酯及175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0322] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g醋酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ),以及0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI)。在Hockmeyer 1/16篮式研磨机(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物90分钟。使用#22Meyer棒将样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50°C下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表4和图1中记录了实验结果。

[0323] 表4.醋酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0324]

时间(min)	121°C OD	132°C OD	134°C OD
0.5	--	--	0.19
2	--	--	0.74
2.5	--	0.83	--
3	0.40	--	--
3.5	--	--	1.15
10	1.20	--	--

[0325] 结果显示,对于134°C,2min和121°C,10min循环,光密度大于0.4,并且这些值与分别暴露于134°C,30sec和121°C,3min的样品的差值大于0.30D。

[0326] 实例5

[0327] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)粘结剂的柠檬酸铋

[0328] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自

Lucite International, Cordova, TN) 和 261.6g 乙酸正丙酯及 175.4g 正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜, 得到均相溶液。

[0329] 向所述粘结剂溶液中加入 21.28g 柠檬酸铋(Alfa Aesar, Ward Hill, MA)、64g 元素硫(Akrochem, Akron, OH) 和 85.2g 碳酸锂(J.T.Baker, Phillipsburg, NJ), 以及 0.19g C.I. 颜料黄 12(CAS No.6358-85-6, Clariant Corp., Coventry, RI)。在 Hockmeyer 1/16 篮式研磨机(Hockmeyer Equipment Corporation, Elizabeth City, NC) 中使用 Zistar 氧化锆/氧化钪 1mm 珠(GEMCO, Atlanta, GA) 研磨所得混合物 90 分钟。使用 #22 Meyer 棒将样品涂布于 5515-138 级白色标记纸(Monadnock Paper Mills, Bennington, NH) 上。将经涂布的纸在 50℃ 下干燥 5 分钟, 切割成大约 0.64cm(0.25 英寸)×3.8cm(1.5 英寸)的带, 然后暴露于在 121℃、132℃ 和 134℃ 下的 Joslyn 阻力计中的蒸汽各种时间段。使用 Macbeth RD917 光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表 5 和图 1 中记录了实验结果。

[0330] 表 5. 柠檬酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0331]

时间(min)	121°C OD	132°C OD	134°C OD
0.5	--	--	0.13
2	--	--	0.41
2.5	--	0.60	--
3	0.34	--	--
3.5	--	--	1.15
10	1.24	--	--

[0332] 结果显示, 对于 134℃, 2min 和 121℃, 10min 循环, 光密度大于 0.4, 并且在 121℃, 10min 的值与暴露于 121℃, 3min 的样品的差值大于 0.30D。

[0333] 实例 7-9

[0334] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)粘结剂和添加的柠檬酸、邻苯二甲酸、对硝基苯甲酸或 2-羟基苯甲酸的碱式水杨酸铋

[0335] 粘结剂溶液通过混合 100g 聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008, 酸值=9, 可得自 Lucite International, Cordova, TN) 和 261.6g 乙酸正丙酯及 175.4g 正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜, 得到均相溶液。

[0336] 向所述粘结剂溶液中加入 21.28g 碱式水杨酸铋(Alfa Aesar, Ward Hill, MA)、64g 元素硫(Akrochem, Akron, OH)、85.2g 碳酸锂(J.T.Baker, Phillipsburg, NJ)、0.19g C.I. 颜料黄 12(CAS No.6358-85-6, Clariant Corp., Coventry, RI), 以及如下酸中的任一种: 10g 邻苯二甲酸、10g 对硝基苯甲酸或 10g 2-羟基苯甲酸(所有均来自 Aldrich Chemical Corp., Milwaukee, WI)。在 Hockmeyer 1/16 篮式研磨机(Hockmeyer Equipment Corporation, Elizabeth City, NC) 中使用 Zistar 氧化锆/氧化钪 1mm 珠(GEMCO, Atlanta, GA) 研磨所得混合物 90 分钟。使用 #22 Meyer 棒将样品涂布于 5515-138 级白色标记纸(Monadnock Paper Mills, Bennington, NH) 上。将经涂布的纸在 50℃ 下干燥 5 分钟, 切割成大约 0.64cm(0.25 英寸)×3.8cm(1.5 英寸)的带, 然后暴露于在 121℃、132℃ 和 134℃ 下的 Joslyn 阻力计中的蒸汽各种时间段。使用 Macbeth RD917 光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表 6 和图 4 记录了实验结果(实例 9)。

[0337] 表6.碱式水杨酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008/酸

[0338]	温度, 时间	实例 3 OD	实例 7 OD	实例 8 OD	实例 9 OD
	134°C, 3.5min	1.11	1.19	0.98	1.17
	132°C, 2.5min	0.61	0.65	0.61	1.03
	121°C, 10min	1.09	1.03	1.05	1.05
	121°C, 3min	0.26	0.29	0.26	0.30
	134°C, 2min	0.51	0.37	0.35	0.65
	134°C, 30sec	0.18	0.15	0.14	0.13

[0339] Ex.3(实例3)不具有添加的另外的酸。

[0340] Ex.7(实例7)具有添加的邻苯二甲酸。

[0341] Ex.8(实例8)具有添加的对硝基苯甲酸。

[0342] Ex.9(实例9)具有添加的2-羟基苯甲酸。

[0343] 发现添加的酸影响了化学指示剂组合物的颜色变化属性。例如,相比于无添加的酸的实例3的组合物,当暴露于134°C下的蒸汽2分钟时,发现2-羟基苯甲酸的添加增加了实例8的组合物OD。此外,获得了更大的在134°C下2分钟之后的OD与在134°C下0.5分钟的失败循环的OD之间的差异。这些结果提供了改进的1类指示物。

[0344] 实例10-13

[0345] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)粘结剂和添加的苯甲酸、苯乙酸、对甲苯磺酸或辛二酸的碱式水杨酸铋

[0346] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International,Cordova,TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0347] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g碱式水杨酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)、85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ)、0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI),和10克苯甲酸、苯乙酸、对甲苯磺酸或辛二酸(所有均得自Aldrich Chemical Corp.,Milwaukee,WI)。在Hockmeyer Micromill(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物120分钟。将大约5ml的样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH,pH=5.75)上。将样品在50°C下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表7和图4记录了实验结果。

[0348] 表7.碱式水杨酸铋/硫/碳酸钾/ELVACITE 2008/酸

[0349]

温度, 时间	实例 3 OD	实例 10 OD	实例 11 OD	实例 12 OD	实例 13 OD
134°C, 3.5min	1.11	1.18	1.25	1.19	1.14
132°C, 2.5min	0.61	0.95	0.91	1.13	0.91
121°C, 10min	1.09	1.19	1.22	1.23	1.13
121°C, 3min	0.26	0.42	0.36	0.57	0.45
134°C, 2min	0.51	0.78	0.81	1.15	0.73
134°C, 30sec	0.18	0.17	0.17	0.21	0.14

[0350] Ex.3(实例3)不具有添加的另外的酸。

[0351] Ex.10(实例10)具有添加的苯甲酸。

[0352] Ex.11(实例11)具有添加的苯乙酸。

[0353] Ex.12(实例12)具有添加的对甲苯磺酸。

[0354] Ex.13(实例13)具有添加的辛二酸。

[0355] 发现当制备1类指示物时,苯甲酸、苯乙酸、对甲苯磺酸或辛二酸的添加是有利的,因为相比于无添加的酸的实例3,在暴露于134°C下2分钟之后所述酸增加了OD。

[0356] 实例14-15

[0357] 具有硝化纤维和乙基纤维素的碱式水杨酸铋

[0358] 硝化纤维粘结剂溶液通过混合403.6g硝化纤维(编码6C1456,clear NC past, RD80883,Penn Color,Doylestown,PA)和132.4g 40/60重量比的正丙醇/乙酸正丙酯而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0359] 乙基纤维素粘结剂溶液通过混合100g乙基纤维素(80/20重量比的甲苯/乙醇中的15%固体,Ethocel Standard 7,lot UB01013T01,Dow Chemical,Midland,MI)和436g 40/60重量比的正丙醇/乙酸正丙酯而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0360] 向每种粘结剂溶液中加入21.28g碱式水杨酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)、85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ),以及0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI)。在Hockmeyer 1/16篮式研磨机(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物90分钟。使用#22Meyer棒将数ml的每个样品分开涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH,pH=5.75)上。将样品在50°C下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表8和图2和3记录了实验结果。

[0361] 表8.碱式水杨酸铋/硫/碳酸锂/硝化纤维,乙基纤维素,ELVACITE2008或ELVACITE 2013

[0362]

温度, 时间	实例 3 OD	实例 14 OD	实例 15 OD
134°C, 3.5min	1.11	1.05	1.15
132°C, 2.5min	0.61	0.67	1.1
121°C, 10min	1.09	0.9	1.12
121°C, 3min	0.26	0.52	0.66
134°C, 2min	0.51	0.65	0.97
134°C, 30sec	0.18	0.27	0.23

[0363] Ex.3(实例3)具有ELVACITE 2008作为粘结剂。

[0364] Ex.14(实例14)具有硝化纤维作为粘结剂。

[0365] Ex.15(实例15)具有乙基纤维素作为粘结剂。

[0366] 发现具有不同酸度的粘结剂会影响化学指示剂组合物的颜色变化。对于具有声称的134°C, 3.5min的合格值和132°C, 2min 37sec的失败值的4类指示物, 发现硝化纤维和ELVACITE 2008树脂是粘结剂的良好选择, 因为相比于中性乙基纤维素, 在暴露于这些蒸汽条件时含有这些粘结剂的组合物提供了更大的OD变化。在另一方面, 对于1类指示物, 发现乙基纤维素为粘结剂的良好选择, 因为相比于使用硝化纤维和ELVACITE 2008的那些, 在暴露于134°C下的蒸汽2min时, 含有该粘结剂的组合物提供了更大的光密度变化。

[0367] 实例16-18

[0368] 在各种pH纸基材上的具有聚(甲基丙烯酸甲酯)的碱式水杨酸铋

[0369] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008, 酸值=9, 可得自Lucite International, Cordova, TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜, 得到均相溶液。

[0370] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g碱式水杨酸铋(Alfa Aesar, Ward Hill, MA)、64g元素硫(Akrochem, Akron, OH)、85.2g碳酸锂(J.T.Baker, Phillipsburg, NJ), 以及0.19g C.I. 颜料黄12(CAS No.6358-85-6, Clariant Corp., Coventry, RI)。在Hockmeyer Micromill(Hockmeyer Equipment Corporation, Elizabeth City, NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO, Atlanta, GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22 Meyer棒, 将大约5ml的样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills, Bennington, NH, pH=5.75)上和来自Wausau(Mosinee, WI)的如下纸: 5170级, 1385白色, pH=8.0; 3245级, 1385白色, pH=7.2; 3383级, 1214白色, pH=6.8。将样品在50°C下干燥5分钟, 切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带, 然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表9和图5和6记录了实验结果。

[0371] 表9. 在pH 5.7、6.8、7.2和8.0的纸上的碱式水杨酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0372]

温度, 时间	实例 3 OD	实例 16 OD	实例 17 OD	实例 18 OD
134°C, 3.5min	1.11	1.09	1.13	1.14
132°C, 2.5min	0.61	1.05	0.98	1.05
121°C, 10min	1.09	1.17	1.19	1.15
121°C, 3min	0.26	0.54	0.65	0.63
134°C, 2min	0.51	1.01	0.92	1.00
134°C, 30sec	0.18	0.21	0.19	0.21

[0373] Ex.3(实例3)具有涂布于pH为5.75的纸上的组合物。

[0374] Ex.16(实例16)具有涂布于pH为6.8的纸上的组合物。

[0375] Ex.17(实例17)具有涂布于pH为7.2的纸上的组合物。

[0376] Ex.18(实例18)具有涂布于pH为8的纸上的组合物。

[0377] 发现其上涂布有组合物的纸的pH影响了组合物的颜色变化特性。对于具有声称的134°C, 3.5min的合格值和132°C, 2min 37sec的失败值的4类指示物, 发现pH为5.75的纸是良好的基材选择, 因为相比于具有更高pH的纸, 涂布于该基材上的组合物提供了这些蒸汽条件之间更大的OD变化。在另一方面, 对于1类指示物, 发现具有6.8、7.2和8的pH的纸是良好的基材选择, 因为相比于涂布于pH为5.75的纸上的那些, 当暴露于134°C下的蒸汽2min时涂布于这些基材上的组合物提供了更大的光密度变化。

[0378] 实例19

[0379] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)的新癸酸铋

[0380] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008, 酸值=9, 可得自Lucite International, Cordova, TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜, 得到均相溶液。

[0381] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g新癸酸铋(Aldrich, Milwaukee, WI)、64g元素硫(Akrochem, Akron, OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker, Phillipsburg, NJ), 以及0.19g C.I. 颜料黄12(CAS No.6358-85-6, Clariant Corp., Coventry, RI)。在Hockmeyer Micromill (Hockmeyer Equipment Corporation, Elizabeth City, NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO, Atlanta, GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22Meyer棒将大约5ml的样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills, Bennington, NH)上。将经涂布的纸在50°C下干燥5分钟, 切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带, 然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用MacbethRD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度。表10和图1中记录了实验结果。

[0382] 表10. 新癸酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0383]

温度, 时间	光密度
134°C, 3.5min	1.03

132°C, 2.5min	0.75
121°C, 10min	1.16
121°C, 3min	0.41
134°C, 2min	0.65
134°C, 30sec	0.25

[0384] 结果显示,对于134°C, 2min和121°C, 10min循环,光密度大于0.4,并且这些值与分别暴露于134°C, 30sec和121°C, 3min的样品的差值大于0.30D。

[0385] 实例20

[0386] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)的氧化铋(III)

[0387] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International, Cordova, TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0388] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g氧化铋(III)(Aldrich, Milwaukee, WI)、64g元素硫(Akrochem, Akron, OH)和85.2g碳酸锂(J.T. Baker, Phillipsburg, NJ),以及0.19g C.I. 颜料黄12(CAS No. 6358-85-6, Clariant Corp., Coventry, RI)。在Hockmeyer Micromill (Hockmeyer Equipment Corporation, Elizabeth City, NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO, Atlanta, GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22Meyer棒将大约5ml的样品涂布于5515-138级pH为5.75的白色标记纸(Monadnock Paper Mills, Bennington, NH)上。将经涂布的纸在50°C下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度。表11和图1中记录了实验结果。

[0389] 表11. 氧化铋(III)/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0390]

温度, 时间	光密度
134°C, 3.5min	0.92
132°C, 2.5min	0.85
121°C, 10min	1.05
121°C, 3min	0.54
134°C, 2min	0.78
134°C, 30sec	0.32

[0391] 结果显示,对于134°C, 2min和121°C, 10min循环,光密度大于0.4,并且这些值与分别暴露于134°C, 30sec和121°C, 3min的样品的差值大于0.30D。

[0392] 实例21

[0393] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)的次碳酸铋

[0394] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International, Cordova, TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0395] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g次碳酸铋(Dudley Chemical Corp., Lakewood,

NJ)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ),以及0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI)。在Hockmeyer Micromill(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22Meyer棒将大约5ml的样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50℃下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121℃、132℃和134℃下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用MacbethRD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度。表12和图1中记录了实验结果。

[0396] 表12. 次碳酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0397]

温度,时间	光密度
134℃,3.5min	0.70
132℃,2.5min	0.46
121℃,10min	0.77
121℃,3min	0.26
134℃,2min	0.48
134℃,30sec	0.18

[0398] 结果显示,对于134℃,2min和121℃,10min循环,光密度大于0.4,并且这些值与分别暴露于134℃,30sec和121℃,3min的样品的差值大于0.30D。

[0399] 实施例22

[0400] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)的二乙基二硫代氨基甲酸铋

[0401] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International,Cordova,TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0402] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g二乙基二硫代氨基甲酸铋(Shepherd Chemical Company,Cincinnati,OH)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ),以及0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI)。在Hockmeyer Micromill(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22Meyer棒将大约5ml的样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50℃下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121℃、132℃和134℃下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度。表13和图1中记录了实验结果。

[0403] 表13. 二乙基二硫代氨基甲酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0404]

温度,时间	光密度
134℃,3.5min	0.67
132℃,2.5min	0.44

121°C,10min	0.87
121°C,3min	0.26
134°C,2min	0.39
134°C,30sec	0.17

[0405] 结果说明当暴露于蒸汽时,ELVACITE 2008树脂中的二乙基二硫代氨基甲酸铋发生了颜色变化。

[0406] 实施例23

[0407] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)的在不同于实例21的比例下的次碳酸铋/硫/碳酸锂

[0408] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International,Cordova,TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0409] 向所述粘结剂溶液中加入74.12g次碳酸铋(Dudley Chemical Corp.,Lakewood,NJ)、74.12g元素硫(Akrochem,Akron,OH)、22.24g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ),以及0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI)。在Hockmeyer Micromill(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化锆/氧化钇1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22Meyer棒将大约5ml的样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50°C下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121°C、132°C和134°C下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用Macbeth RD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度。表14和图1中记录了实验结果。

[0410] 表14.次碳酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0411]

温度,时间	光密度
134°C,3.5min	0.80
132°C,2.5min	0.60
121°C,10min	0.84
121°C,3min	0.32
134°C,2min	0.59
134°C,30sec	0.21

[0412] 实施例24

[0413] 具有聚(甲基丙烯酸甲酯)粘结剂的碱式没食子酸铋

[0414] 粘结剂溶液通过混合100g聚(甲基丙烯酸甲酯)(ELVACITE 2008,酸值=9,可得自Lucite International,Cordova,TN)以及261.6g乙酸正丙酯和175.4g正丙醇而制得。将混合物在广口瓶中转动过夜,得到均相溶液。

[0415] 向所述粘结剂溶液中加入21.28g碱式没食子酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、64g元素硫(Akrochem,Akron,OH)和85.2g碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ),以及0.19g C.I.颜料黄12(CAS No.6358-85-6,Clariant Corp.,Coventry,RI)。在Hockmeyer Micromill(Hockmeyer Equipment Corporation,Elizabeth City,NC)中使用Zirstar氧化

锆/氧化钼1mm珠(GEMCO,Atlanta,GA)研磨所得混合物120分钟。使用#22Meyer棒将样品涂布于5515-138级白色标记纸(Monadnock Paper Mills,Bennington,NH)上。将经涂布的纸在50℃下干燥5分钟,切割成大约0.64cm(0.25英寸)×3.8cm(1.5英寸)的带,然后暴露于在121℃、132℃和134℃下的Joslyn阻力计中的蒸汽各种时间段。使用MacbethRD917光密度计(其使用白色滤光器)测量经暴露的样品的光密度(OD)。表15和图1中记录了实验结果。

[0416] 表15.碱式没食子酸铋/硫/碳酸锂/ELVACITE 2008

[0417]

时间(min)	121℃OD	132℃OD	134℃OD
0.5	--	--	0.17
2	--	--	0.32
2.5	--	0.48	--
3	0.28	--	--
3.5	--	--	0.80
10	1.14	--	--

[0418] 结果显示,对于121℃,10min循环,光密度大于0.4,并且该数值与暴露于121℃,3min的样品的差值大于0.30D。

[0419] 实施例25

[0420] 清漆I通过如下方式制得:在辊压机上的玻璃广口瓶中混合40份丙烯酸类树脂(可得自Rohm&Haas Co.,Philadelphia,PA的AcryloidDM-55丙烯酸类树脂)和60份二醇醚(可得自Ashland Specialty Chemical Company,Columbus,OH的Propasol M)直至形成均匀组合物。

[0421] 清漆II通过如下方式制得:在辊压机上的玻璃广口瓶中混合30份乙基纤维素(可得自Hercules Inc.,Hopewell,VA的Aqualon 14)和70份二醇醚直至形成均匀组合物。

[0422] 清漆III通过如下方式制得:在辊压机上的玻璃广口瓶中混合约70份改性松香树脂(可得自Resinall Corporation,Stamford,CT的Resinall 153)和约30份二甲苯直至形成均匀组合物。

[0423] 黄色着色糊剂通过如下方式制得:在具有研磨介质的辊压机上的广口瓶中混合44.5份黄色颜料(得自Clariant Corp.of Coventry,RI的11-1003DHG)、18.3份二醇醚(Propasol M)和37.2份清漆I直至形成均匀糊剂。

[0424] 粘结剂混合物通过将如下材料在一起研磨直至形成均匀混合物而制得:2.75份噁唑啉表面活性剂(可得自Angus Chemical Company,Buffalo Grove,IL的ALKATERGE™噁唑啉)、24.54份二醇醚(Propasol M)、0.65份二氧化硅(可得自Elementis Specialties, Inc.,Hightstown,NJ的BENTONE 14)、1.32份丙酮、16.96份清漆I、11.07份碱式水杨酸铋(Alfa Aesar,Ward Hill,MA)、17.71份元素硫(Akrochem,Akron,OH)、21.23份碳酸锂(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ)、1.27份六水合氯化铝(J.T.Baker,Phillipsburg,NJ)和2.50份清漆II。

[0425] 油墨组合物通过在辊压机上的球磨机中混合如下材料以形成均匀混合物而制得:79.84份粘结剂混合物、7.40份清漆I、8.93份清漆II、3.53份二醇醚和0.30份黄色着色糊剂。

[0426] 将所述油墨组合物以图11中的化学指示物1120上所示的图案柔版印刷在白色纸片(401b,可得自Monadnock Paper Mill,Bennington,NH的可灭菌牛皮纸)上至约0.1克油墨/纸片的涂层重量。将油墨在设定为约93℃的烘箱中干燥。

[0427] 测试包组件可通过这样制得:堆叠如下测量为12.6cm×11.05cm的片:

[0428] 在两侧层合聚酯的吸墨纸片

[0429] 泡沫垫

[0430] 8个吸墨片(可得自Monadnock Paper Mills,Bennington,NH的5610-227纸)

[0431] 指示片-印刷侧面向泡沫垫

[0432] 12个吸墨片(5610-227纸)

[0433] 在两侧层合聚酯的吸墨纸片

[0434] 然后用中心供应室(central supply room)外包裹物(可得自Windsor Locks,CT的Dexter Nonwovens的CSR Wrap 12127)包装所述叠堆,并用测试版标签封闭。

[0435] 将测试包在两个单独循环中进行测试,每个循环具有在标准灭菌循环中的故障条件。第三循环在无故障条件下进行。对于每个循环,将两个如上所述制得的测试包和两个对比包(可商购的测试包,产品No.00135,可得自3M Company,St.Paul,MN)置于蒸汽灭菌器(AMSCO 3013)中,暴露时间为3.5分钟。来自对比包的指示片已使用铅基油墨以例如图9所示的印刷图案进行印刷。在第一和第二循环中,采用13.2mm Hg变化/分钟的空气渗漏进入灭菌器(如使用漏气测试条件I所评估)来产生故障条件。第三循环在无漏气下进行。

[0436] 将测试包冷却至室温,将指示片从测试包移出并目测检查。来自第三循环的所有指示片均显示均匀黑色。来自第一和第二循环的所有实例25的片均显示未变黑且比围绕区域明显更浅的区域,该区域具有略微圆形的形状并朝向片中部,在一种情况下该区域的尺寸为2.5cm×3cm,在另一种情况下该区域的尺寸为3.2cm×3.5cm。这是灭菌器中漏气的迹象。用于这些循环的对比片具有更不可目测的极微弱的较浅区域,尽管不明显,但在一种情况下它们的尺寸为大约1cm×1.2cm,在另一种情况下它们的尺寸为0.7cm×1cm。

[0437] 使用光密度计(MacBeth RD917)在片上的5个位点测量光密度。每个位点覆盖约3.18mm直径,小心地将光密度计窗口定位为完全在印刷区域上。如图10a和12中的印刷区域上所示选择所述位点:在片的每个边缘上,由图10a中的边缘位点1055a和图12中的边缘位点1255表示;在气阱中部,由图10a中的中心位点1015a和图12中的中心位点1215表示;以及在气阱的相对外边缘上,由图10a的周边位点1035a和图12中的周边位点1235表示。光密度计读数示于表12中。

[0438] 也在暴露于无漏气的第三循环的实例25和对比指示片的对应位点处进行光密度测量。光密度计读数示于表12中。所有这些片均为均匀黑色,无较浅区域的迹象。图9和11分别示出了来自对比测试包和实例25的测试包的这些片的外观。

[0439] 表12.具有气阱的图10a和图12的Bowie-Dick指示片以及无气阱的图9和图11的Bowie-Dick指示片上的光密度测量

[0440]

指示片	循环	光密度					最大差值
		E1	P1	C	P2	E2	
实例 25 - 片 1 图 10a	1	1.26	0.92	0.88	0.90	1.28	0.38
实例 25 - 片 2 图 10a	1	1.25	1.09	0.87	0.86	1.27	0.41
对比物 - 片 1 图 12	1	1.02	0.93	0.91	0.97	1.04	0.13
对比物 - 片 2 图 12	1	1.03	0.95	0.92	0.97	1.02	0.11
实例 25 - 片 1 图 10a	2	1.25	0.96	0.87	0.92	1.28	0.41
实例 25 - 片 2 图 10a	2	1.26	1.02	0.91	0.99	1.29	0.37
对比物 - 片 1 图 12	2	1.04	0.98	0.92	0.95	1.03	0.12
对比物 - 片 2 图 12	2	1.03	0.97	0.93	0.96	1.05	0.12
实例 25-片 1 图 11	3	1.25	1.25	1.23	1.26	1.28	0.03
实例 25 - 片 2 图 11	3	1.26	1.26	1.24	1.25	1.29	0.05
对比物 - 片 1 图 9	3	1.04	1.03	1.02	1.02	1.03	0.02
对比物 - 片 2 图 9	3	1.03	1.02	1.01	1.03	1.05	0.04

[0441] E1=边缘位点(图10a中的1055a和图12中的1255)。

[0442] E2=在指示片的印刷区域的相对边缘的对应位置处的边缘位点。

[0443] C=中心位点(图10a中的1015a和图12中的1215)。

[0444] P1=周边位点(图10a中的1035a和图12中的1235)。

[0445] P2=在来自P1的中心位点的相对侧上的周边位点。

[0446] 表12中的数据显示,使用本发明的组合物,片边缘与气阱中心之间的光密度差异以及片边缘与气阱周边之间的光密度差异更大。在本发明的指示片中所述差异对肉眼观察而言更明显,使得灭菌器中的故障条件可更易于确定。

[0447] 实例26

[0448] 测试包如实例25所述制得,不同的是在该情况下在所有片上使用例如图9中所示的产品No.00135(3M Company, St. Paul, MN)的印刷图案。使测试包以及对比包(可商购测试包,产品No.00135,可得自3M公司, St. Paul, MN)经受与实例25中的第一循环相同的蒸汽灭菌器循环,不同的是根据漏气测试条件I测得的漏气速率为10mm Hg/分钟(循环4)。实例26指示片显示明显可见的较浅色的区域,如实例25的片所发现的那样。较浅区域具有略微圆形的形状,在一种情况下其尺寸为3cm×3.5cm,在另一种情况下其尺寸为3cm×5cm。来自产品No.00135测试包的具有铅基油墨的对比片仅显示更不可目测的极微弱的较浅区域,尽管不明显,它们的尺寸为大约1cm×1.5cm。也使对比测试包经受无漏气的循环(循环5),从测试包取出的指示片的外观接近均匀变暗。图9示出了该片的外观。

[0449] 如实例25测量光密度。如图10和12中的印刷区域上所示选择位点:在片的每个边缘上,由图10中的边缘位点1055和图12中的边缘位点1255表示;在气阱中部,由图10中的中心位点1015和图12中的中心位点1215表示;以及在气阱的相对外边缘上,由图10的周边位点1035和图12中的周边位点1235表示。光密度计读数示于表13中。

[0450] 也在暴露于无漏气的循环(循环5)的对比指示片(示于图9)的对应位点处进行光密度测量。结果示于表13中。

[0451] 应注意由于批次差异,在对比片的边缘位点(其表示源自完全蒸汽暴露的完全变暗)处测得的光密度在表13中比在表12中更高。

[0452] 表13. 具有气阱的图10和图12的Bowie-Dick指示片以及无气阱的图9的Bowie-Dick指示片上的光密度测量

指示片	循环	光密度					最大差异
		E1	P1	C	P2	E2	
实例 26 - 片 1 图 10	4	1.20	0.75	0.70	0.86	1.19	0.50
实例 26 - 片 2 图 10	4	1.22	0.78	0.71	0.87	1.22	0.51
对比物 - 片 1 图 12	4	1.19	1.09	1.04	1.10	1.19	0.15
对比物 - 片 2 图 12	4	1.22	1.09	0.94	1.06	1.22	0.18
对比物片 图 9	5	1.21	1.20	1.18	1.19	1.20	0.03

[0453]

[0454] E1=边缘位点(图10中的1055和图12中的1255)。

[0455] E2-在指示片的印刷区域的相对边缘的对应位置处的边缘位点。

[0456] C=中心位点(图10中的1015和图12中的1215)。

[0457] P1=周边位点(图10中的1035和图12中的1235)。

[0458] P2=在来自P1的中心位点的相对侧上的周边位点。

[0459] 本文引用的所有参考文献和出版物或其部分全文以引用的方式明确地并入本公开中。本文讨论了本发明的示例性实施例,并在本发明范围内引用了某些可能的变型。在不脱离本发明范围的前提下,在本发明中的这些以及其它变型和修改形式对本领域的技术人员将显而易见,并且应当理解,本发明并不限于本文所述的示例性实施例。因此,本发明仅受下面提供的实施例及其等同形式的限制。

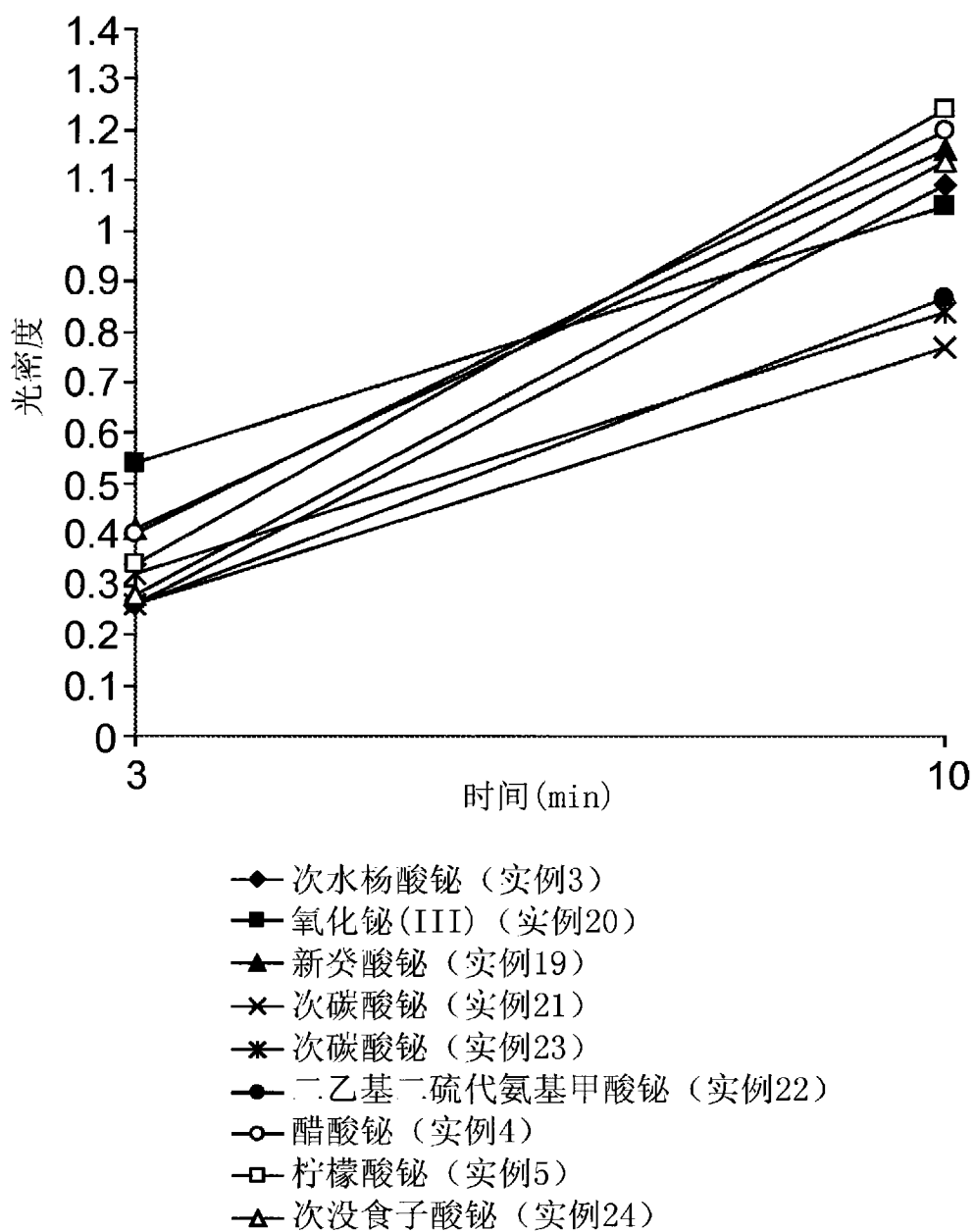


图1

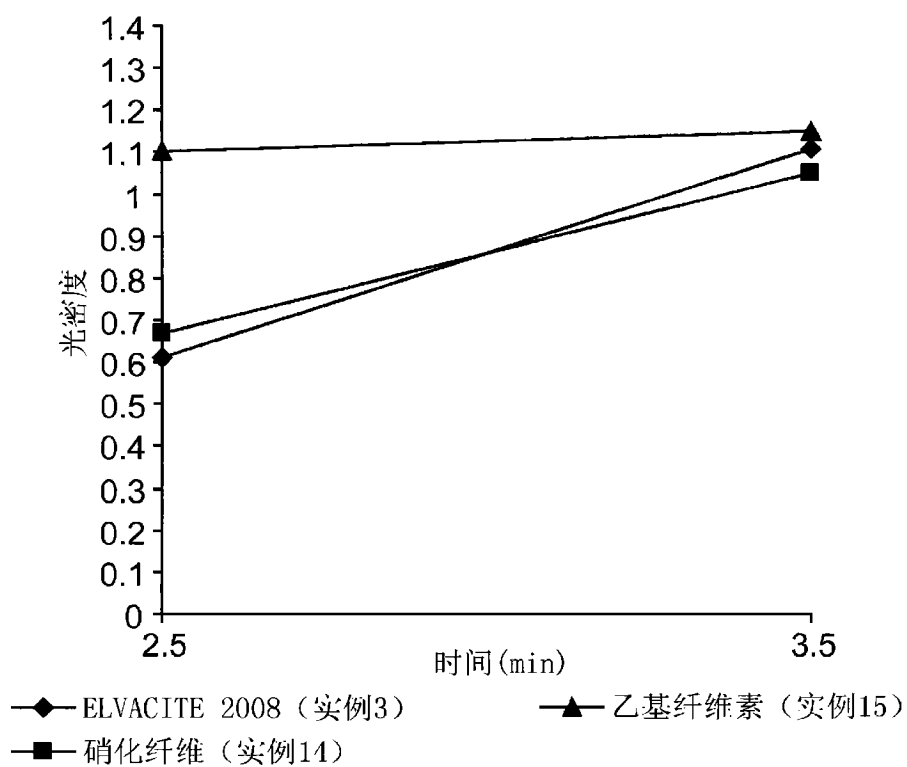


图2

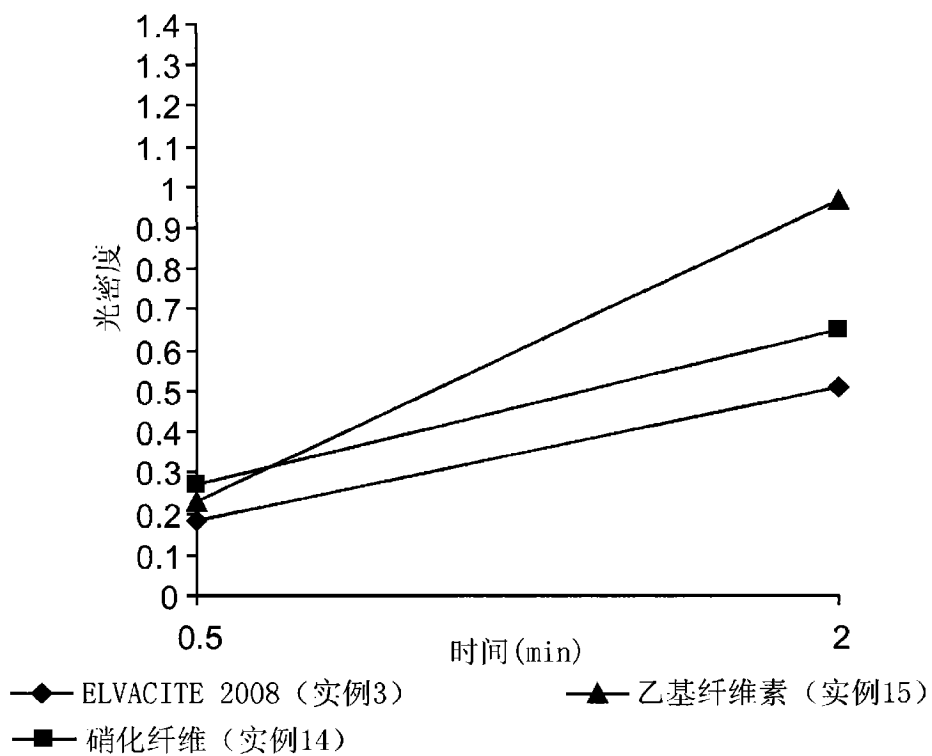


图3

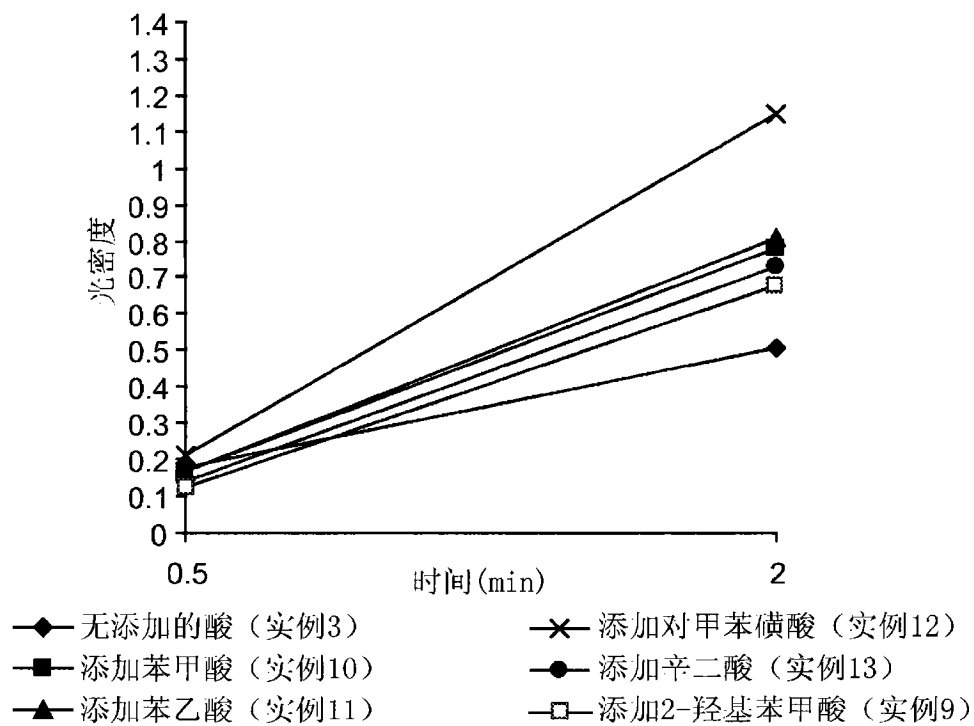


图4

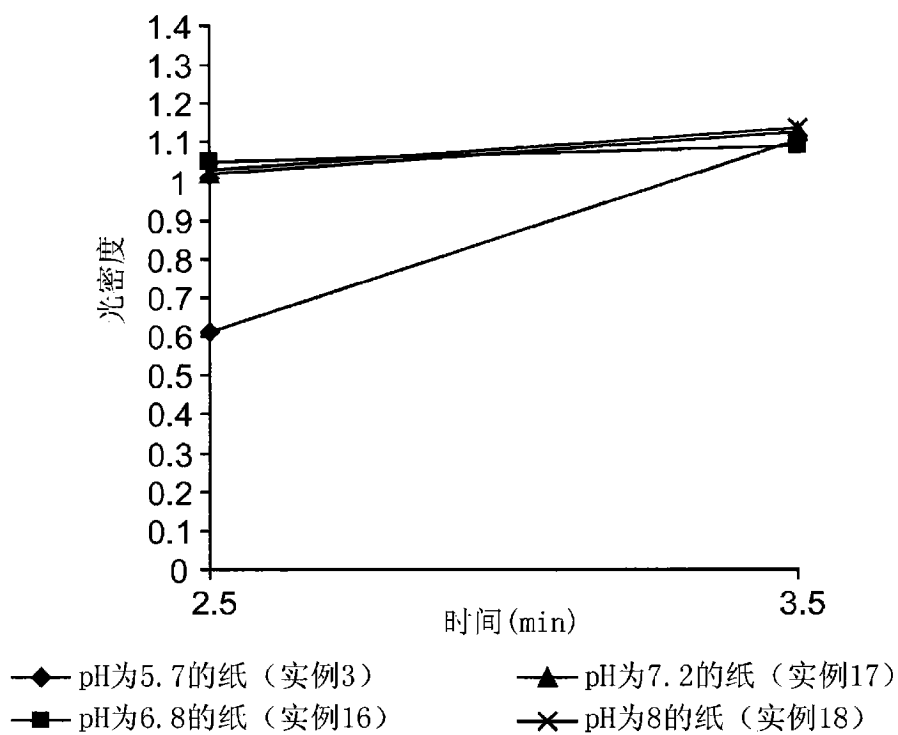


图5

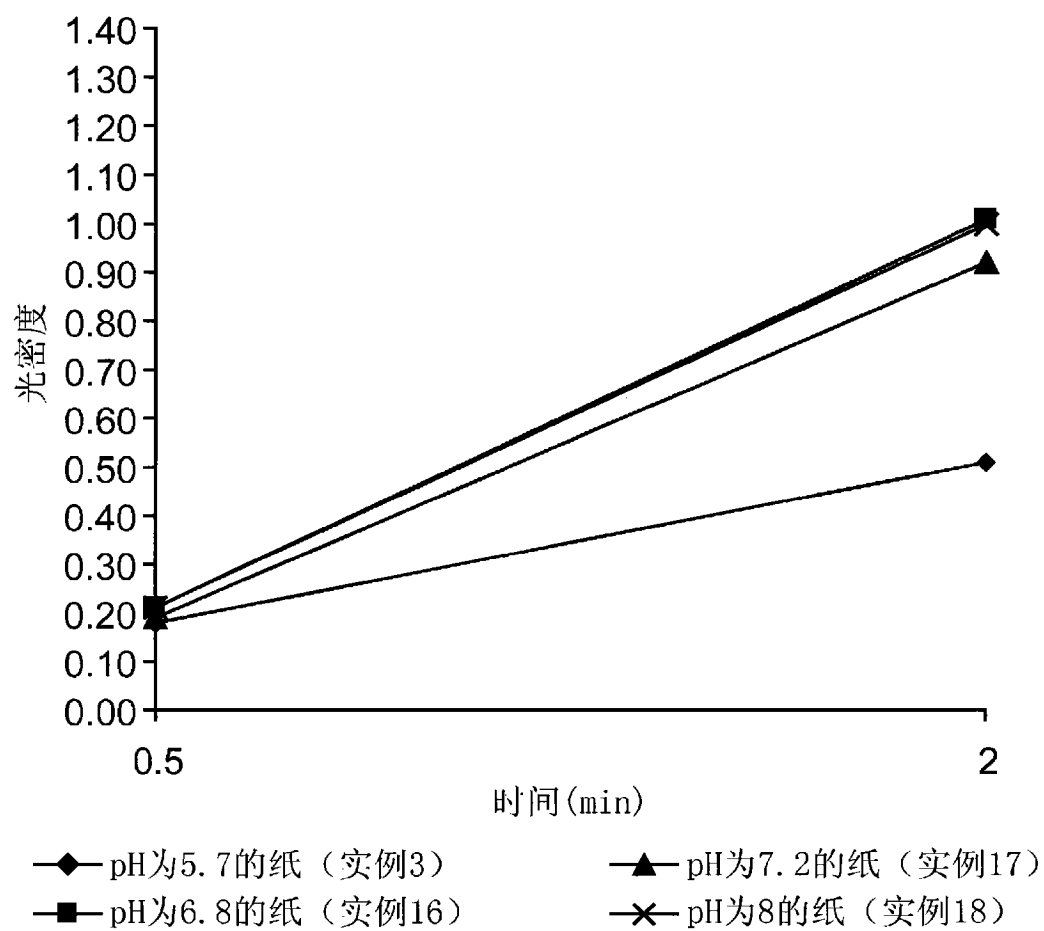


图6

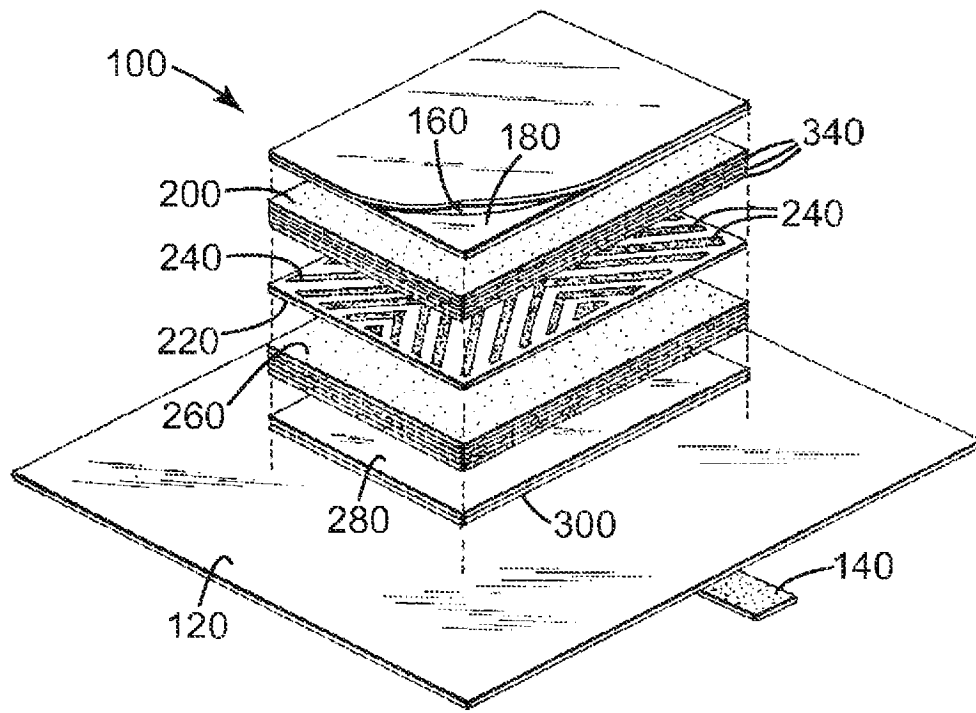


图7

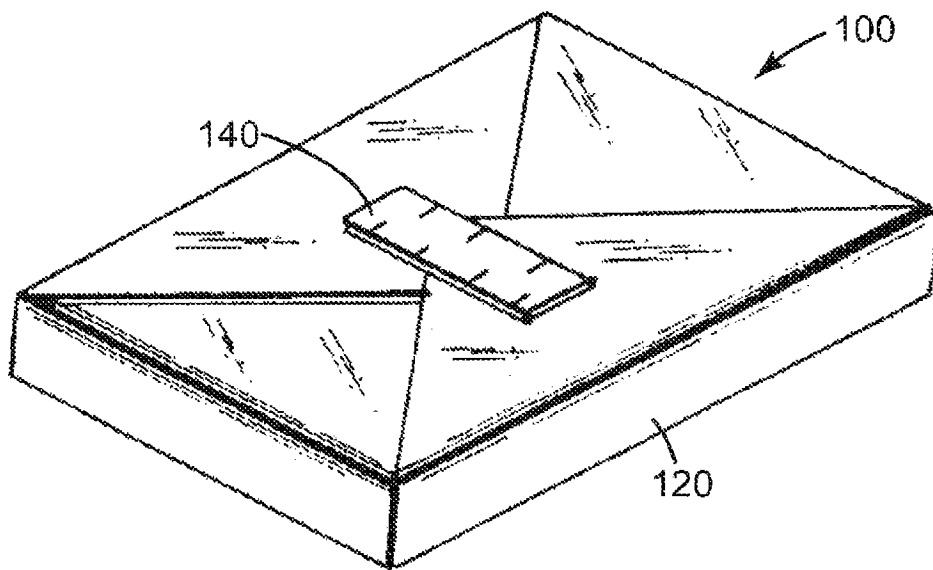


图8

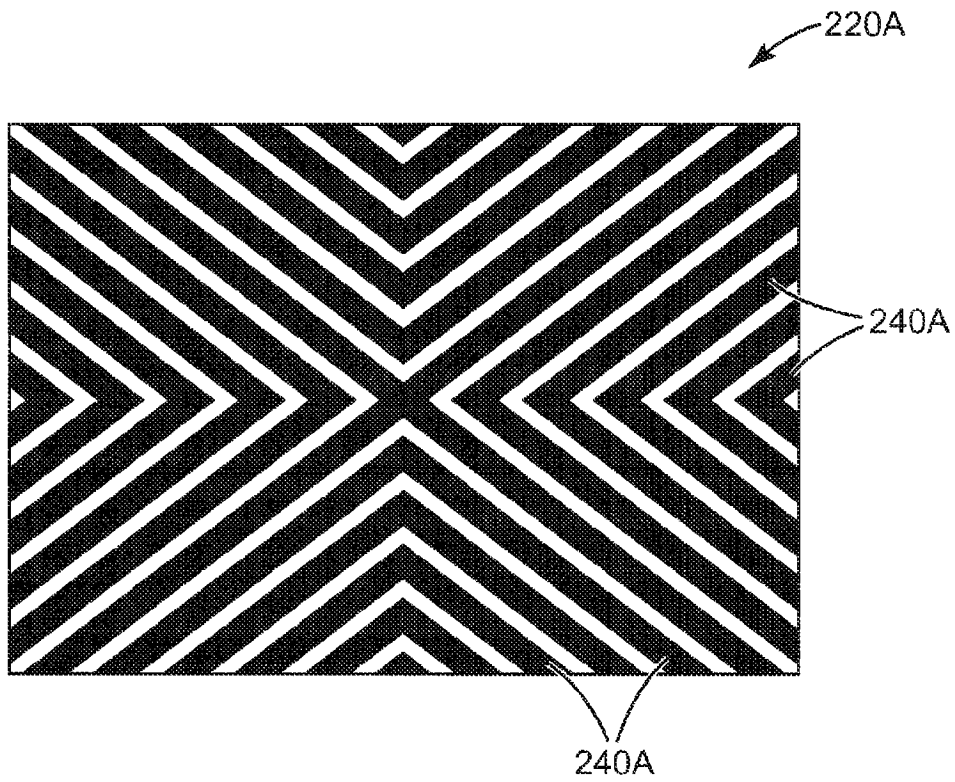


图9

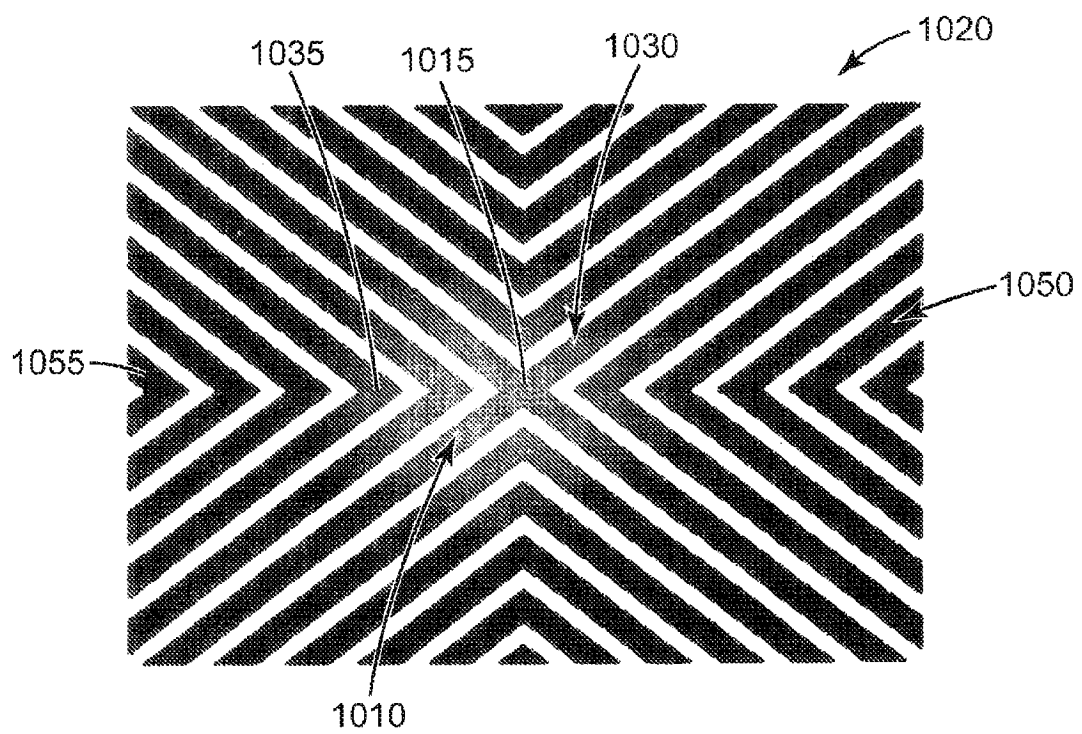


图10

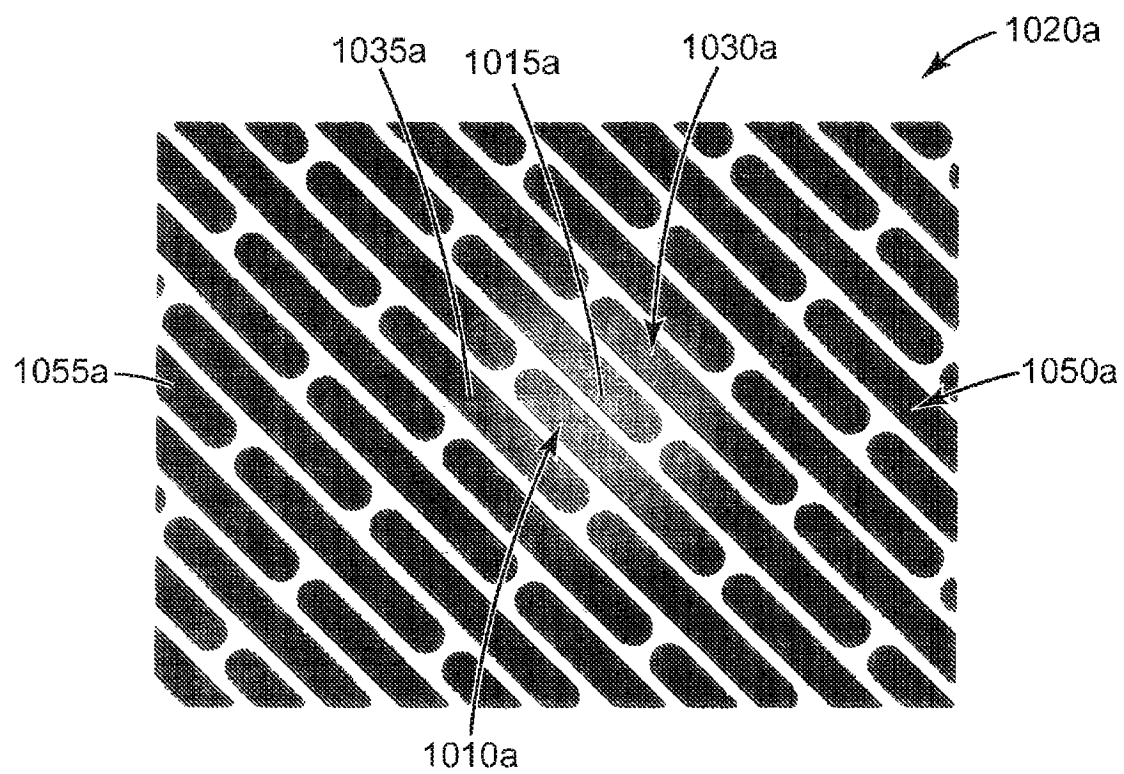


图10a



图11

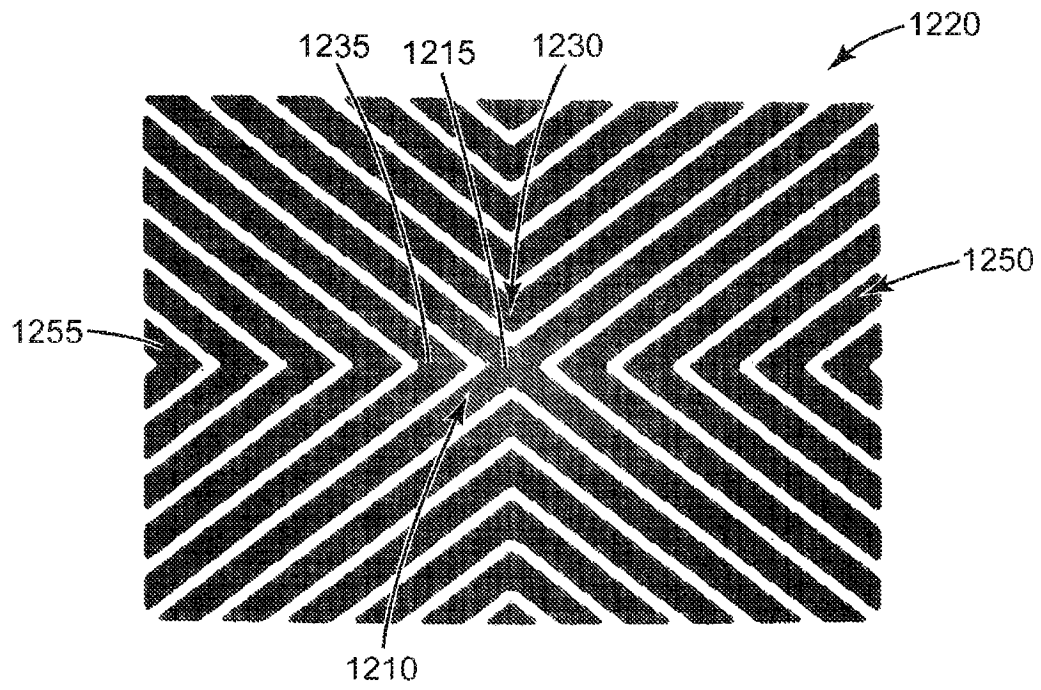


图12

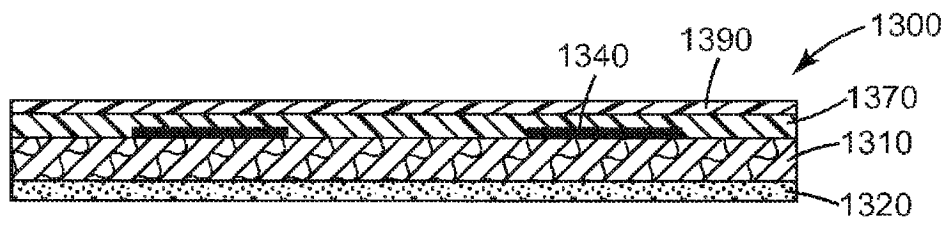


图13

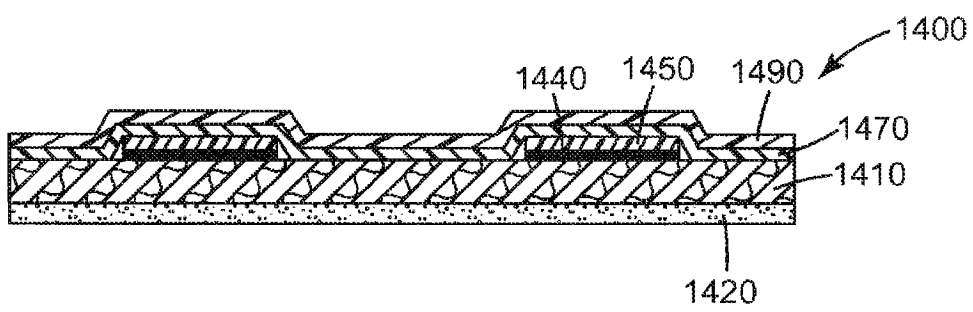


图14

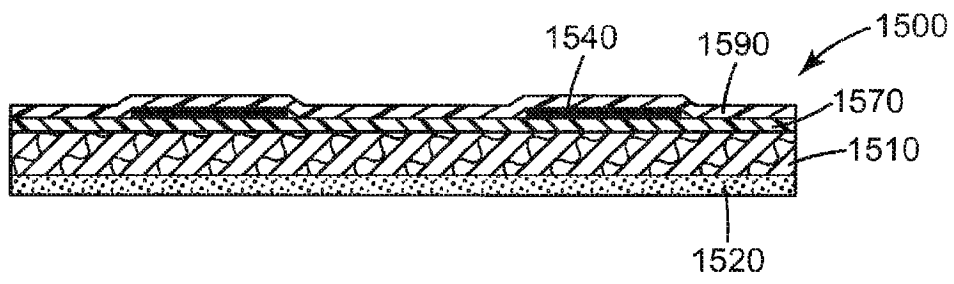


图15