



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102947698 A

(43) 申请公布日 2013.02.27

(21) 申请号 201180030721.1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011.06.15

G01N 31/22(2006.01)

G01N 21/77(2006.01)

(30) 优先权数据

61/357,059 2010.06.21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012.12.21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/040499 2011.06.15

(87) PCT申请的公布数据

W02011/163028 EN 2011.12.29

(71) 申请人 3M 创新有限公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 戴维·A·惠特曼 戴维·M·里德

拉尼亚宁·V·帕塔萨拉蒂

凯文·D·兰格雷布

安东尼·E·贝内特

(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 郭国清

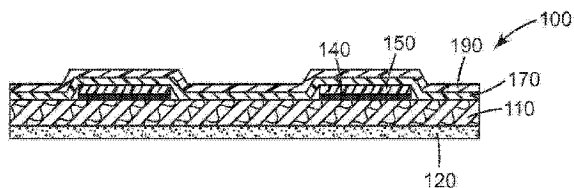
权利要求书 2 页 说明书 19 页 附图 1 页

(54) 发明名称

用于灭菌工艺的指示物

(57) 摘要

本发明公开了一种化学指示物组合物,其包含铋化合物、元素硫和具有相对较高水溶性并使所述组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物;公开了一种化学指示物,其包括基材和涂布于所述基材主表面的至少一部分上的所述组合物;以及公开了制造和使用所述化学指示物的方法。



1. 一种化学指示物组合物,其包含:

- a) 铋化合物;
- b) 硫化合物或元素硫;和
- c) 还原剂;和
- d) 使所述组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物。

2. 根据权利要求 1 所述的化学指示物组合物,其中所述还原剂选自抗坏血酸及其衍生物、生育酚、亚硫酸氢盐、硫代硫酸盐、没食子酸盐、叔丁基对苯二酚、萘胺、多酚以及它们的组合。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述还原剂是按基于所述组合物的总重量计至少 1 重量% 并且基于所述组合物的总重量计不大于 5 重量% 的量存在。

4. 一种化学指示物组合物,其包含:

- 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;和
- c) 使所述组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物,其选自碳酸钾、碳酸氢钾以及磷酸钠。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述使所述组合物呈碱性的化合物在 20°C 下在水中的溶解度大于 5 克每 100 立方厘米水。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中当暴露于 134°C 温度的第一蒸汽条件 2 分钟时,所述组合物经历光密度变化,产生至少 0.8 的光密度,并且其中当改为暴露于 121°C 温度的第二蒸汽条件 3 分钟时,光密度的任何变化与暴露于所述第一条件时相比小至少 0.1 光密度单位。

7. 一种化学指示物组合物,其包含:

- 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;和
- c) 使所述组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物;其中所述化合物在 20°C 下在水中的溶解度大于 5 克 /100 毫升;

其中当将所述组合物涂布于包含饱和剂的基材上并且暴露于 134°C 温度下的第一蒸汽条件 2 分钟时,所述组合物经历光密度的变化,产生至少 0.8 的光密度,并且其中当改为暴露于 121°C 温度下的第二蒸汽条件 3 分钟时,光密度的任何变化与当暴露于所述第一条件时相比小至少 0.1 光密度单位。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述使所述组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物按基于所述组合物的总重量计不大于 4 重量% 的量存在。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述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。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述铋化合物和所述元素硫以不大于 2:3 并且不小于 0.5:3 的重量比存在;并且其中所述元素硫和所述使所述组合物呈碱性的化合物以不大于 1:1 并且不小于 1:5 的重量比存在。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其还包含使得所述组合物的颜色在蒸汽存在下变黑的染料;其中在不含所述染料时,在蒸汽存在下所述组合物的颜色将为棕色。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述铋化合物为碱式水杨酸铋。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述铋化合物为氧化铋(III)。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述使所述组合物呈碱性的化合物选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾和磷酸钠或者它们的组合。

15. 一种测定蒸汽灭菌工艺的有效性的方法,所述方法包括:

提供包含根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化学指示物组合物的化学指示物;

将所述化学指示物置于蒸汽灭菌室中;

使所述化学指示物暴露于至少 121°C 温度下的蒸汽;和

测定所述化学指示物的光密度。

16. 一种化学指示物,其包含基材和涂布于所述基材主表面的至少一部分上的根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化学指示物组合物。

17. 根据权利要求 16 所述的化学指示物,其中用饱和剂涂布或浸渍所述基材。

18. 根据权利要求 16 或 17 所述的化学指示物,其还包含覆盖所述化学指示物组合物的饱和剂层。

19. 根据权利要求 18 所述的化学指示物,其还包含覆盖所述饱和剂层和所述基材的阻挡层。

20. 根据权利要求 16 至 19 中任一项所述的化学指示物,其还包含覆盖所述基材的与化学指示物组合物相对的第二主表面的至少一部分的粘合剂层。

## 用于灭菌工艺的指示物

### 背景技术

[0001] 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防止伤口部位、样品、生物体等的生物污染。多种涉及使产品或制品与灭菌剂接触的灭菌工艺已被使用。这类灭菌剂的例子包括蒸汽、环氧乙烷、过氧化氢等。蒸汽灭菌应用得很广泛,至少部分是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。

[0002] 一般通过将合适的灭菌指示物连同待灭菌的产品和 / 或制品一起放置于灭菌室内来对足以灭菌的条件进行监测。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此目的。化学指示物提供的优点在于它们可在灭菌工艺结束时立即被读取。内部化学指示物放置在仪器托盘内,并且在移去仪器之前打开暴露于蒸汽的托盘时在操作室中读取。工艺指示物(如标签和高压灭菌条带)指示被包裹的仪器托盘或其他被包裹的制品已经暴露于蒸汽。

[0003] 内部化学指示物和工艺指示物(如高压灭菌条带)应该指示(通过颜色变化)在不同的操作条件下蒸汽的存在,但在有不足量的用于医疗装置灭菌的蒸汽已经接触这些指示物的其他条件下,应该保持其原本的颜色,或接近其原本的颜色。例如,高压灭菌条带当在暴露于医院高压灭菌器中 132°C 至 134°C 蒸汽约 3 分钟或 4 分钟以及 121°C 约 20 分钟时应显示明显的颜色变化。另外,当使用蒸汽抗力测定仪测试时,并且根据 ISO 标准 11140, 高压灭菌条带在与 134°C 蒸汽接触 2 分钟以及 121°C 蒸汽接触 10 分钟时应显示明显的颜色变化,但在暴露于 134°C 蒸汽 30 秒以及 121°C 蒸汽 3 分钟时均不应显示明显的颜色变化。最后,高压灭菌条带在暴露于 140°C 干热 30 分钟时不应显示明显的颜色变化。

[0004] 曾被使用的用于内部指示物与工艺指示物的蒸汽灭菌指示物组合物包括多价金属化合物(如碳酸铅)和硫。当这种指示物的颜色被蒸汽灭菌条件完全显露时,它们变为棕色或黑色。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。例如,已经提出在某些蒸汽灭菌指示物组合物中用铋代替铅,如在美国专利第 5,916,816 号(理德(Read))中所述,其中使用例如碱式碳酸铋。

[0005] 因此,对能指示蒸汽灭菌工艺条件已得到满足的无铅化学指示物存在着持续的需求。

### 发明内容

[0006] 本发明提供一种化学指示物组合物、一种包括所述组合物的化学指示物、一种包括所述组合物的高压灭菌条带以及一种使用所述化学指示物组合物来测定灭菌工艺的有效性的方法。

[0007] 在一个实施例中,提供一种化学指示物组合物,其包含:

[0008] 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;

[0009] b) 元素硫;和

[0010] c) 具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物；

[0011] 其中当将组合物涂布于包含饱和剂的基材上并且暴露于 134°C 温度下的第一蒸汽条件 2 分钟时, 组合物经历光密度的变化, 产生至少 0.8 的光密度, 并且其中当改为暴露于 121°C 温度下的第二蒸汽条件 3 分钟时, 光密度的任何变化与当暴露于第一条件时相比小至少 0.1 光密度单位。

[0012] 在另一个实施例中, 提供一种化学指示物组合物, 其包含：

[0013] 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；

[0014] b) 元素硫；和

[0015] c) 具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物, 其选自碳酸钾、碳酸氢钾以及磷酸钠。

[0016] 在另一个实施例中, 提供一种化学指示物组合物, 其包含：

[0017] a) 铋化合物；

[0018] b) 硫化合物或元素硫；和

[0019] c) 还原剂；和

[0020] d) 使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物。

[0021] 还提供一种化学指示物和 / 或条带, 其包含基材和涂布在该基材主表面的至少一部分上的任何上述化学指示物组合物。任一上述组合物包括本文所述的其任何一个实施例。

[0022] 在另一个实施例中, 提供一种测定蒸汽灭菌工艺的有效性的方法, 该方法包括：

[0023] 提供包含本文所述的化学指示物组合物的任一上述化学指示物和 / 或条带；

[0024] 将化学指示物和 / 或条带放置于蒸汽灭菌室中；

[0025] 使化学指示物和 / 或条带暴露于至少 121°C 温度下的蒸汽；和

[0026] 测定化学指示物和 / 或条带的光密度。

[0027] 定义

[0028] 本文所用的术语“黑色”是指通常所知并且有别于其他颜色的黑颜色 (即, 不是绿色或棕色或黄色等)。

[0029] 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, 当使用抗力测定仪进行测试时其发生如 ISO/FDIS 11140-1 (2005) 所指定的可见的变化。

[0030] 本文所用的术语“4 类指示物”或“4 类化学指示物”等同于 ISO/FDIS 11140-1 (2005) 所规定的指示物, 也就是说它是指用于蒸汽的化学指示物, 当使用抗力测定仪测试时, 在暴露于规定值的蒸汽 (例如, 134°C 3.5 分钟) 时它经历制造商所指定的可见的变化, 而当在暴露于减去 25% 规定值时间以及从规定值温度减去 2 度的规定值蒸汽时, 它不经历可见的变化, 或经历与制造商所指定明显不同的变化。

[0031] 术语“包括”以及其变型形式 (例如包含、包括在内等等) 在这些术语出现在本说明书和权利要求书中时不具有限制性含义。

[0032] 本文所用的术语“相对较高水溶性”是指化合物在约 20°C 下在水中的溶解度为至少 5 克 / 100ml 或更大。

[0033] 术语“还原剂”意指能够提供电子或氢的化合物。具体而言,本文所描述的还原剂能够还原硫-硫键,并且更具体而言能够将元素硫还原为硫醇化合物。

[0034] 本文所用的术语“硫醇”是指含有由硫-氢键构成的官能团的化合物。

[0035] 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”可互换地使用。

[0036] 词语“优选的”和“优选地”是指在某些情况下可提供某些有益效果的本发明的实施例。然而,在相同的情况或其他情况下,其他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他实施例是不可用的,并且并非意图将其他实施例排除在本发明范围之外。

[0037] 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并且不小于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)。

[0038] 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本发明的每种实施方式。以下具体实施方式更具体地举例说明例示性实施例。

## 附图说明

[0039] 图1为本文所描述的呈条带形式的例示性化学指示物的截面视图。

## 具体实施方式

[0040] 已发现了这样的化学指示物组合物,其包含某些铋化合物和在水中溶解性相对较高并且使指示物组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物,和/或至少一种还原剂。出人意料地,所述化学指示物组合物可用于诸如内部化学指示物和工艺指示物的化学指示物(包括尤其是高压灭菌条带)。这个发现是出人意料的,因为先前一般认为,化学指示物组合物和使用这些组合物的指示物中的具有相对较高水溶性的碱化合物在暴露于不足以实现灭菌的蒸汽量时的颜色变化过深。

[0041] 同样出人意料地发现,还原剂可与具有相对较高水溶性的化合物组合用于制造能增强在暴露于蒸汽时的颜色变深的化学指示物组合物和化学指示物。

[0042] 还发现染料和颜料当添加到以上组合物中时,在暴露于蒸汽时可产生变为黑色的颜色变化,而没有颜料的组合物在暴露于蒸汽时将仅变为棕色。

[0043] 在一个实施例中,提供一种化学指示物组合物,其包含: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;元素硫;以及具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物;其中当将组合物涂布于包含饱和剂的基材上并且暴露于134°C温度下的第一蒸汽条件2分钟时,组合物经历光密度的变化,产生至少0.8的光密度,并且其中当改为暴露于121°C温度下的第二蒸汽条件3分钟时,光密度的任何变化与当暴露于第一条件时相比小至少0.1光密度单位。

[0044] 在另一个实施例中,提供一种化学指示物,其包括:包含饱和剂的基材和涂布于该基材主表面的至少一部分上的化学指示物组合物,该组合物包含: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;元素硫;以及具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物;其中当

将组合物涂布于基材上并且暴露于 134℃ 温度下的第一蒸汽条件 2 分钟时,组合物经历光密度的变化,产生至少 0.8 的光密度,并且其中当改为暴露于 121℃ 温度下的第二蒸汽条件 3 分钟时,光密度的任何变化与当暴露于第一条件时相比小至少 0.1 光密度位。

[0045] 在另一实施例中,提供一种高压灭菌条带,其包含:包含饱和剂的高压灭菌条带背衬基材,和涂布于该高压灭菌条带背衬基材主表面的至少一部分上的化学指示物组合物,所述组合物包含: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;元素硫;以及具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物;其中当将组合物涂布于高压灭菌条带背衬上并且暴露于 134℃ 温度下的第一蒸汽条件 2 分钟时,组合物经历光密度的变化,产生至少 0.8 的光密度,并且其中当改为暴露于 121℃ 温度下的第二蒸汽条件 3 分钟时,光密度的任何变化与当暴露于第一条件时相比小至少 0.1 光密度单位。

[0046] 在另一个实施例中,提供一种化学指示物组合物,其包含: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;元素硫;具有相对较高水溶性的化合物,其选自碳酸钾、碳酸氢钾以及磷酸钠,其使得组合物当暴露于高温下的水蒸气时呈碱性。

[0047] 在另一个实施例中,提供一种化学指示物,其包括:基材和涂布于该基材主表面的至少一部分上的化学指示物组合物,该组合物包含: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;元素硫;具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物,其选自碳酸钾、碳酸氢钾以及磷酸钠。

[0048] 在另一实施例中,提供一种高压灭菌条带,其包含:高压灭菌条带背衬基材和涂布于该高压灭菌条带背衬基材主表面的至少一部分上的化学指示物组合物,该组合物包含: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;元素硫;具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物,其选自碳酸钾、碳酸氢钾以及磷酸钠。

[0049] 在另一个实施例中,提供一种化学指示物组合物,其包含:铋化合物;硫化物或元素硫;还原剂;以及当暴露于高温下的水蒸气时使得该组合物呈碱性的化合物。

[0050] 在另一个实施例中,提供一种化学指示物,其包括:基材和涂布于该基材主表面的至少一部分上的化学指示物组合物,该组合物包含:铋化合物;硫化物;还原剂;以及当暴露于高温下的水蒸气时使得该组合物呈碱性的化合物。

[0051] 在另一实施例中,提供一种高压灭菌条带,其包含:高压灭菌条带背衬基材和涂布于该高压灭菌条带背衬基材主表面的至少一部分上的化学指示物组合物,该组合物包含:铋化合物;硫化物;还原剂;以及当暴露于高温下的水蒸气时使得该组合物呈碱性的化合物。

[0052] 在另一个实施例中,提供一种确定蒸汽灭菌工艺的有效性的方法,该方法包括:提供上述化学指示物和/或高压灭菌条带中的任何一个;将所述化学指示物和/或高压灭菌条带放置于蒸汽灭菌室中;使所述化学指示物和/或高压灭菌条带暴露于至少 121℃ 温度下的蒸汽;以及测定所述化学指示物和/或高压灭菌条带的光密度。

[0053] 对于某些实施例,包括其中组合物包括至少一种还原剂和/或至少一种具有相对

较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物的上述实施例在内,铋化合物为无机铋化合物、有机铋化合物或者它们的组合。对于这些实施例中的某些,无机铋化合物选自氧化铋(III)、碱式碳酸铋、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,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。或者,对于这些实施例中的某些,铋化合物为有机铋化合物和无机铋化合物的组合。

[0054] 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在内,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,铋(III)化合物选自碱式水杨酸铋(CAS注册号14882-18-9)、没食子酸铋(3,4,5-三羟基苯甲酸铋盐,CAS注册号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-甲酸,CAS注册号99-26-3)、焦性没食子酸铋(碱性1,2,3-苯三酚铋盐,CAS注册号12001-49-9)、乙酸铋(三乙酸铋,CAS注册号22306-37-2)、柠檬酸铋(CAS注册号110230-89-2)、柠檬酸铋钾(CAS注册号57644-54-9)、柠檬酸铋铵(CAS注册号67953-07-5)、乳酸铋(CAS注册号6591-53-3)、草酸铋(CAS注册号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注册号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注册号20673-31-8)、二甲基二硫代氨基甲酸铋、2-乙基己酸铋(CAS注册号67874-71-9)、新癸酸铋(CAS注册号34364-26-6)、油酸铋、葡糖酸铋、D-葡糖酸铋钾、萘酚铋(CAS注册号8039-60-9)、环烷酸铋盐(CAS注册号85736-59-0)、氨三乙酸铋(bismuth triglycollamate)、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-((氧代铋基)氧基)乙基]甘氨酸一钠盐(3:1),CAS注册号5798-43-6)、琥珀酸铋(CAS注册号139-16-2)、马来酸铋(CAS注册号88210-84-8)、酒石酸铋(CAS注册号6591-56-6)、酒石酸铋钠(CAS注册号31586-77-3)、酒石酸铋钾(CAS注册号5798-41-4)、鞣酸铋、3-茨佛羧酸铋盐(CAS注册号4154-53-4)、乙基樟脑酸铋(CAS注册号52951-37-8)、羟喹啉铋(bismuth oxyquinoline)(CAS注册号1300-75-0)、2-氧代-3-茨烷羧酸铋盐(CAS注册号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任何组合,包括外消旋混合物在内。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(CAS注册号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、乙酸铋、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。

[0055] 对于某些实施例,包括任一上述组合物和指示物实施例在内,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)。

[0056] 已知元素硫作为硫原子的八元环存在。在某些碱性条件下,例如在亲核体(如氢氧根离子)存在下,硫原子环可打开,并且可由所得硫原子链形成硫离子。在存在硫离子的情况下,铋化合物可形成呈深色的硫化铋。另外,在某些还原条件下,例如在还原剂(如抗坏血酸盐)存在下,硫原子环可打开,并且可形成硫氢基,并且在碱性条件下,硫氢基可转化为硫离子,硫离子可与铋化合物反应形成呈深色的硫化铋。



[0057] 在某些实施例中,可使用其他硫化合物。例如,二硫化物;硫脲,如 N,N-二苯基硫脲;以及硫代氨基甲酸酯以及二硫代氨基甲酸酯,可用作硫源。另外,硫化物盐(如硫化钙和硫化钾)可用作某些实施例的硫源。

[0058] 据认为,具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物可产生能形成硫离子的条件。适合于此目的的化合物包括例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、磷酸钠等。据认为,具有相对较高水溶性且使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物在蒸汽灭菌循环期间使指示物组合物中的硫离子浓度增加,因此与仅稍具水溶性的碱性条件生成物(generator)相比实现较高产率的深色硫化铋。在一方面,先前已发现具有相对较高水溶性的化合物会使得组合物和指示物在暴露于蒸汽灭菌工艺条件期间过早地或与所希望相比较早地变深。此外,这可导致在暴露于已知不足以引起灭菌的蒸汽灭菌工艺条件之后,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。

[0059] 另一方面,已发现由于在暴露于蒸汽灭菌工艺条件后的深色程度(特别是在含有饱和剂的指示物的实施例中),具有低水溶性的化合物较不合意。此外,这会使得在暴露于蒸汽灭菌工艺条件之后组合物的光密度不足以指示暴露于灭菌有效条件。

[0060] 高压灭菌条带通常含有借助于饱和剂加强的纸基材。在橡胶或橡胶状饱和剂的情况下,铋化合物在暴露于蒸汽后形成黑色产物的反应的反应介质为对水(来自蒸汽)的渗透具有相对抗性的非极性有机环境。因此,包含碱式碳酸铋和碱式水杨酸铋的墨在不包括饱和剂的基材上充分暴露于蒸汽时颜色变为黑色,而它们在包括饱和剂的基材上充分暴露于蒸汽时产生浅棕色。这据认为是由于在含有饱和剂的条带中这些无机化合物溶解度降低并且因此反应性降低,而且饱和剂对蒸汽渗透具有相对抗性。

[0061] 尽管有可能对高压灭菌条带使用美国专利第 5,916,816 号和 PCT 申请第 PCT/US2009/069815 号(2009 年 12 月 30 日提交)中公开的墨调配物,但在使用这些公开的墨的含有饱和剂的条带样式中墨在暴露于足够蒸汽后通常获得的棕色(而不是黑色)并非最佳。另外,已发现最终用户(例如医院)对高压灭菌条带及其他化学指示物的颜色变化特性的偏好各不相同,因此,对于一个最终用户来说在暴露于蒸汽后颜色变为深棕色是可接受的,而对于另一最终用户来说在暴露于蒸汽后只有变为黑色才是可接受的。因而,所需要的是在通过颜色变为黑色来指示蒸汽的存在的高压灭菌条带中适用的无铅墨。

[0062] 因此,对于某些实施例,包括本文所述的任一指示物组合物、指示物以及方法实施例在内,能使指示物组合物呈碱性的化合物在 20°C 下在水中的溶解度优选地大于约 5 克每 100 立方厘米(ml)水。更优选地,在 20°C 下在水中的溶解度大于约 8 克每 100 立方厘米(ml)水;并且甚至更优选地,在 20°C 下在水中的溶解度为至少约 10 克每 100 立方厘米(ml)水。

[0063] 在许多实施例中,具有相对较高的溶解性、能使指示物组合物呈碱性的化合物选自碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾以及磷酸钠或者它们的组合。对于这些实施例中的某些实施例,具有相对较高的溶解性、能使指示物组合物呈碱性的化合物选自碳酸钾、碳酸氢钾以及磷酸钠或者它们的组合。对于这些实施例中的某些实施例,能使指示物组合物呈碱性的化合物为碳酸氢钾或碳酸氢钠。对于本发明的指示物组合物,使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性并且具有相对较高水溶性的化合物组合物中的存在量优选地基于

组合物的总重量计在 0.5 重量 % 与 4.0 重量 % 之间 ; 并且更优选地基于组合物的总重量计在 1.0 重量 % 与 2.5 重量 % 之间。

[0064] 如在“实例”中所说明, 在指示物组合物中包括一种或多种使组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性并且具有相对较低的水溶性的化合物与其他组分(例如具有相对较高水溶性的化合物和 / 或还原剂)组合也是适用的。例如, 作为使指示物组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性并且具有相对较低的水溶性的化合物, 已发现碳酸锂是可用的。虽然添加碳酸锂及其他具有低水溶性、能使指示物组合物在暴露于高温下的水蒸气(例如呈蒸汽形式)时呈碱性的化合物不会产生在暴露于蒸汽时变黑的高压灭菌条带指示物, 但是添加碳酸锂等可降低在其他指示物组合物中(例如在不利用饱和剂的化学指示物中使用的指示物组合物中)所需的具有相对较高水溶性的化合物(如碳酸钠等)的量。

[0065] 在不受理论束缚的情况下, 据认为还原剂当存在于指示物组合物中时和 / 或当与能使组合物在高温水蒸气存在下呈碱性的化合物组合时, 有助于硫化物基团的形成, 这些硫化物基团与铋化合物反应而使指示物组合物的颜色在暴露于蒸汽后变深。可用的还原剂包括抗坏血酸及其衍生物、生育酚、亚硫酸氢盐(如亚硫酸氢钠)、硫代硫酸盐、没食子酸酯(如没食子酸丙酯)、叔丁基对苯二酚类(如叔丁基对苯二酚)、萘胺(如 Irganox L-06)、多酚(如 Irganox L-101)以及它们的组合。

[0066] 可能有用的一类还原剂包括抗坏血酸及其衍生物。例如, 可使用抗坏血酸或抗坏血酸盐(如抗坏血酸钠或抗坏血酸钾)。抗坏血酸酯也可以是有用的, 如抗坏血酸棕榈酸酯。对于本发明的指示物组合物, 还原剂优选地以组合物的 1 重量 % 至 5 重量 % 之间的量存在。

[0067] 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在内, 所述组合物还包含粘结剂(binder)。粘结剂在组合物涂布于基材上时将组合物保持就位。优选地, 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)以及其共聚物, 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素。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。

[0068] 已发现, 包含具足够酸性的粘结剂的组合物可使在暴露于 132°C 蒸汽 2.5 分钟后与暴露于 134°C 蒸汽 3.5 分钟后的光密度差异显著增加。因此可提供 4 类化学指示物, 其中合格和不合格的指示可更容易且可靠地得以区分。因此, 对于某些实施例, 包括任一上述组合物和指示物实施例在内, 粘结剂包含具有酸性基团的聚合物, 其中粘结剂的酸值为至少 7。对于这些实施例中的某些实施例, 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者它们的组合, 其中所述聚合物或共聚物包含足够的羧酸基团以使酸值为至少 7。对于这些实施例中的某些实施例, 优选地酸值为至少 8 或至少 9。对于这些实施例中的某些实施例, 粘结剂包含甲基丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸正丁酯共聚物。

[0069] 本文所述的组合物和指示物提供不合格和合格蒸汽灭菌条件之间的良好光密度差别。例如, 可清楚地观察到暴露于 134°C 蒸汽 0.5 分钟或 121°C 蒸汽 3 分钟(这些被认为是 ISO 111401 类指示物的不合格的蒸汽灭菌条件)的组合物的光密度低于当组合物暴露于

134℃蒸汽 2.0 分钟或 121℃蒸汽 10 分钟(这些可被认为是 ISO 111401 类指示物的合格的蒸汽灭菌条件)时的光密度。

[0070] 适合的化学指示物组合物在 134℃蒸汽 2.0 分钟(ISO 111401 类指示物的合格的蒸汽灭菌条件)与在 121℃蒸汽 3 分钟(ISO 111401 类指示物的不合格的蒸汽灭菌条件)之间的光密度具有可见的和 / 或可测量的显著差异。这两个循环通常构成两个产生最小的光密度差异的蒸汽暴露条件。例如,在这两个条件下,光密度的可测量的显著差异为 0.1。

[0071] 对于某些实施例,包括任一上述组合物和指示物实施例在内,当暴露于 134℃温度下的第一蒸汽条件 2 分钟时,组合物经历光密度变化,产生至少 0.8、更优选地 0.9 的光密度,并且其中当改为暴露于 121℃温度下的第二蒸汽条件 3 分钟时,光密度的任何变化比当暴露于第一条件时小至少 0.1 光密度单位,并且优选地比当暴露于第一条件时小至少 0.2 光密度单位。

[0072] 本文所述的组合物和指示物不仅可提供不合格与合格蒸汽灭菌条件之间的良好光密度差异,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,包括任一上述组合物和指示物实施例在内,当暴露于 134℃温度下的第一蒸汽条件 2 分钟时,组合物变色为棕色或黑色。在优选实施例中,包括任一上述组合物和指示物实施例在内,当暴露于 134℃温度下的第一蒸汽条件 2 分钟时,组合物变色为黑色。

[0073] 对于这些实施例中的某些实施例,当暴露于第一条件时,组合物经历光密度变化,产生至少 0.9 的光密度,并且其中第一条件为 134℃温度下的蒸汽持续 2 分钟。由此可提供 1 类化学指示物,其中合格和不合格的指示可更容易且可靠地得以区分。

[0074] 已发现在组合物中铋与其他组分的相对较低比率可有效提供本文所述的所需性质。因此,相比于先前已知的化学指示物组合物,可降低本文所述的组合物和指示物中所使用的铋的量。对于某些实施例,包括任一上述组合物和指示物实施例在内,铋(III)化合物与元素硫以不大于 2:3 并且不小于 0.5:3 的重量比存在于组合物中;并且其中元素硫与使组合物呈碱性的化合物以不大于 20:1 并且不小于 2:1 的重量比存在。

[0075] 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来蒸发任何存在的溶剂以提供化学指示物。

[0076] 组合物可包括其他添加剂,如消泡剂、助流剂、填充剂、增塑剂、表面活性剂等,以使得组合物当涂布时提供具有所需性质的涂层。这些性质包括均匀的厚度、期望的表面性质(光滑表面、粗糙表面等)、足够的柔性以便弯曲而无破裂、在暴露于蒸汽灭菌工艺条件之前特定的初始颜色等,以及它们的组合。

[0077] 如以上所述,本发明的无铅化学指示物组合物在暴露于蒸汽(使用 ISO 11140 “合格”循环或 132℃约 3 至 4 分钟的 AMSCO 蒸汽灭菌器循环)时的颜色为黑色。粘结剂种类、铋化合物与硫的比率、使指示物组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的高水溶性化合物存在与否以及还原剂存在与否都会影响无铅化学指示物在暴露于蒸汽时的最终颜色变化。

[0078] 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,本发明人认识到还添加各种染料或颜料到本文所述的无铅墨调配物中可实现颜色变化为黑色,即

使在未添加有染料的墨调配物变为棕色时也能实现。本发明中可使用的染料和颜料可为任何这样的染料或颜料(或染料的组合、颜料的组合、或染料与颜料的组合),其为化学指示物组合物提供在暴露于蒸汽之前可接受的颜色并且加深暴露于蒸汽的指示物组合物的颜色以在暴露于蒸汽时提供黑色。例如,在 0.05% 液体墨的最终浓度下,蓝色染料 Hostaperm Blue 的添加导致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。另外,蓝色颜料或染料与黄色颜料或染料的组合产生出这样的化学指示物组合物,其在暴露于蒸汽之前呈绿色,而当用于在暴露于蒸汽时本来会变为棕色的指示物组合物中时在暴露于蒸汽时提供黑色变化。

[0079] 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,将染料溶解于成品墨中,将其混合,涂布于基材上,暴露于用于期望的蒸汽灭菌循环的蒸汽,并比较最初颜色和最终颜色(例如棕色至黑色)。

[0080] 水溶性染料当分散于有机溶剂中时通常与其溶解于水中时相比为不同的颜色(或基本上为无色)。因此,可获得可分散于本发明的墨调配物中的水溶性染料,并且其不会显著改变墨的初始颜色,但在暴露于蒸汽时将实现黑色变化。在暴露时,水溶性染料溶解,变得有色,并与不含添加的染料的指示物组合物的棕色变化互补以提供黑色外观。

[0081] 当化学指示物组合物固有地变成棕色时,pH 指示染料适于实现颜色变化为黑色。例如,溴甲酚紫钠盐当以占液体墨 0.01% 的量加入至墨调配物时不显著改变最初印刷墨的颜色,但在暴露于蒸汽时实现黑色颜色变化。其他 pH 指示物,如溴百里酚蓝和酚红适于这一目的。尽管不旨在受束缚,但据认为由于在染料与含有有机溶剂(如醇溶剂)的化学指示物墨溶液的混合过程中水溶性 pH 指示物不接触水,因此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、碳酸钠)的情况下,pH 指示物溶解并变色,其最终颜色若与棕色互补则导致黑色变化。

[0082] 对于某些实施例,包括本文所述的任一化学指示物组合物实施例、任一化学指示物实施例或任一方法实施例在内,化学指示物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。

[0083] 如以上所指出,本发明还提供一种测定蒸汽灭菌工艺的有效性的方法,该方法包含提供根据上述任一指示物实施例的化学指示物;将化学指示物置于蒸汽灭菌室中;使化学指示物暴露于至少 121°C 的温度下的蒸汽;以及确定化学指示物的光密度。本文所述的指示物当暴露于归类为合格条件的蒸汽灭菌工艺条件时产生显著增加的光密度。当暴露于归类为不合格条件的蒸汽灭菌工艺条件时,由该指示物产生的任何光密度增加易于与由合格条件产生的光密度增加区别开来。

[0084] 对于上述方法的某些实施例,该方法还包括将待灭菌的制品连同灭菌工艺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。

[0085] 对于某些实施例,包括上述方法实施例中的任一者在内,该方法还包括确定灭菌室中灭菌条件是否得到满足。例如,在暴露于 121°C 下 10 分钟的目标灭菌条件时,若化学指示物产生落入已知能指示暴露于这些条件的光密度范围内的光密度,则可确定这些灭菌条件得到满足。另一方面,若在暴露于不充分的灭菌条件时,化学指示物产生的光密度低于已知由该指示物在 121°C 下 10 分钟产生的光密度范围,则可确定灭菌条件未得到满足。上述

的组合物和指示物的特性使得更容易并且更可靠地确定灭菌室中灭菌条件是否得到满足。

[0086] 如上所指出,本文所述的化学指示物包括基材。基材可为任何当经受蒸汽灭菌工艺条件时保持完整并且不会降解的基材。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、非织造织物或织造织物等。

[0087] 本文所述的组合物和方法可适用的其他实施例在本申请人于2009年12月30日提交的共同待审的PCT申请第PCT/US2009/069815号(其以引用方式全文并入本文)中有描述。

[0088] 对于大部分实施例,包括任一上述化学指示物实施例及任一方法实施例在内,化学指示物和/或条带的基材充满饱和剂。

[0089] 对于某些实施例,包括任一上述化学指示物实施例和任一方法实施例在内,化学指示物的基材还包括阻挡层,并且化学指示物组合物被涂布于阻挡层上。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物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主表面和覆盖涂布于基材主表面的至少一部分上的化学指示物组合物的阻挡层。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。

[0090] 对于某些实施例,包括任一上述化学指示物实施例和任一方法实施例在内,化学指示物还包括在与涂布有化学指示物组合物的基材主表面相对的基材主表面上的粘合剂层(adhesive layer)。

[0091] 对于某些实施例,包括任一上述化学指示物实施例和任一方法实施例在内,化学指示物为条带。

[0092] 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在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。

[0093] 参考图1,在一个实施例中,示出了化学指示物条带100的剖面。基材110在第一主表面的一部分上涂布有化学指示物组合物140并且在基材110与组合物140相对侧上具有覆盖主表面的至少一部分的粘合剂层120。基材110优选地为纸,例如充满饱和剂的牛皮纸或皱纹纸。图1中所示的化学指示物条带100还包括覆盖组合物140的饱和剂层150、覆盖基材110和饱和剂层150的任选的阻挡层170以及覆盖阻挡层170的任选的低粘着性背胶层190。

[0094] 化学指示物组合物140可为本文所述的任一组合物的实施例。对于某些实施例,组合物140是通过印刷呈墨形式的本文所述的化学指示物组合物来涂布于基材110上。基材110优选地为纸,例如充满饱和剂的牛皮纸或皱纹纸。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包括例如交联丙烯酸类、增粘的橡胶粘着剂,例如天然橡胶、聚异戊二烯、苯乙烯丁二烯橡胶等。

[0095] 图1中所示的化学指示物条带100还可任选地包括覆盖基材110和化学指示物组合物140的阻挡层170。低粘着性背胶层190也可用于覆盖阻挡层170。可用于阻挡层的

材料包括例如丙烯酸类聚合物、尿素 - 甲醛组合物、苯乙烯丁二烯橡胶、乙酸纤维素、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙基纤维素、不干性椰子油醇酸树脂以及丙烯酸改性醇酸树脂。可用于低粘着性背胶层或释放层的材料包括例如丙烯酸类聚合物、氨基甲酸酯类聚合物以及有机硅聚合物。

[0096] 本文所述的组合物可通过混合以下组分来方便地制备：粘结剂、溶剂、铋化合物、元素硫、能使得组合物当暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物（例如具有相对较高水溶性）、还原剂（若必要）以及颜料和 / 或染料（若必要）。混合可使用已知的混合方法进行。在一个实例中，混合是在球磨机中进行，其中使不溶性组分（例如元素硫、使组合物呈碱性的化合物、铋化合物）的粒径减小并且使颗粒分散。粘结剂和溶剂一起可占组合物的约 50 重量 % 到 97 重量 %，并且元素硫、使组合物呈碱性的化合物、铋化合物组合在一起可占组合物的约 3 重量 % 至约 50 重量 %、优选地约 20 重量 % 至约 25 重量 %。

[0097] 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。或者，可涂布指示物而不呈图案，例如通过网纹涂布技术。

[0098] 可在指示物中使用多于一种基材以提供用于多个灭菌工艺条件以及用作多类化学指示物的合宜光密度。同样地，为了相同的目的，可在指示物中涂布和使用多于一种组合物。

[0099] 对于某些实施例，可将膜层合到经涂布的组合物上。该膜优选为可渗透蒸汽的，尽管在某些实施例中蒸汽可穿过涂布有组合物的基材而接触所涂布的组合物。

[0100] 在将组合物涂布于基材上并且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，例如光谱密度计。

[0101] 用以下实例来还说明本发明的各个实施例的目的和优点，但是这些实例中所列出的特定材料及其用量、以及其它条件和细节不应视为不当地限制本发明。

[0102] 实例

[0103] 表 1 实例组分

[0104]

组分	供应商, 所在地
条带背衬 (29 磅), “2164” 轧光纸、光滑 绉纸、半漂白浸透牛皮纸, 反向缠绕, 49.25" (1251mm) 宽,	沃沙纸业 (Wausau Paper), 威斯康星州沃 沙 (Wausau, WI)
L-抗坏血酸	MC-B, 俄亥俄州诺伍德 (Norwood, OH)
棕榈酸抗坏血酸酯	阿法埃莎公司 (Alfa Aesar), 马萨诸塞沃德希 尔 (Ward Hill, MA)
碱式水杨酸铋	阿法埃莎公司 (Alfa Aesar), 马萨诸塞沃德希 尔 (Ward Hill, MA)
叔丁基对苯二酚	伊士曼柯达公司 (Eastman Kodak), 纽约州 罗切斯特 (Rochester, NY)
碳酸钙	EMD, 新泽西州吉布斯敦 (Gibbstown, NJ)
氢氧化钙	杰帝贝柯公司 (JT Baker), 新泽西州菲利 普斯堡 (Phillipsburg, NJ)
工业级 Ethocel 7 (乙基纤维素)	陶氏化学公司 (Dow Chemical), 密歇根州米 德兰 (Midland, MI)
Irganox L-06 和 Irganox L-101	巴斯夫汽巴精化公司 (Ciba Specialty Chemicals, (BASF)), 纽约州塔里敦 (Tarrytown, NY)
碳酸锂	FMC 锂分部 (FMC Lithium Division), 北卡罗 来纳州贝瑟默 (Bessemer, NC)
碳酸氢钾	杰帝贝柯公司 (JT Baker), 新泽西州菲利普斯 堡 (Phillipsburg, NJ)
无水碳酸钾	西格玛奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich), 密苏 里州圣路易斯 (St. Louis, MO)
乙酸正丙酯	优信邦泰公司 (Brenntag), 威斯康星州密尔沃 基 (Milwaukee, WI)
正丙醇	优信邦泰公司 (Brenntag), 威斯康星州密尔沃 基 (Milwaukee, WI)

[0105]	没食子酸正丙酯	西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich), 密苏里州圣路易斯(St. Louis, MO)
	碳酸氢钠	飞世尔科技公司(Fisher Scientific), 新泽西州费尔劳恩(Fair Lawn, NJ)
	亚硫酸氢钠	VWR, 宾夕法尼亚州西切斯特(West Chester, PA)
	无水碳酸钠	万灵科化学公司(Mallinckrodt Chemicals), 新泽西州菲利普斯堡(Phillipsburg, NJ)
	磷酸三钠	飞世尔科技公司(Fisher Scientific), 新泽西州费尔劳恩(Fair Lawn, NJ)
	硫	阿克伦化学公司(Akrochem), 俄亥俄州阿克伦(Akron, OH)
	$\alpha$ -生育酚	西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich), 密苏里州圣路易斯(St. Louis, MO)
	碳酸锌	飞世尔科技公司(Fisher Scientific), 新泽西州费尔劳恩(Fair Lawn, NJ)

[0106] 粘结剂储备溶液的制备

[0107] 粘结剂溶液是通过将 100g 乙基纤维素(Ethocel, 陶氏化学公司, 密歇根州米德兰)与 261.6g 乙酸正丙酯和 175.4g 正丙醇混合来制备。将该混合物在广口瓶中转动过夜以得到均相溶液。

[0108] 橡胶饱和剂的制备和使用

[0109] 橡胶饱和剂组合物用以下成分制备:23%天然橡胶;6%氧化锌;2.5%二氧化钛;29%木松香;2.5%芳族树脂;以及37%矿物油精。在就要将每个实例的涂布了墨的背衬进行饱和之前,将15.0克橡胶饱和剂与1.23克硫化促进剂溶液混合并且用手搅拌3分钟。促进剂溶液含有30克二甲苯(VWR, 宾夕法尼亚州西切斯特)、2.98克 Robac P25 (聚硫化双五亚甲基秋兰姆(dipentamethylene thiuram polysulfide), 罗宾逊兄弟公司(Robinson Brothers), 英国西米德兰(West Midlands, UK))以及1.0克甲基福美双(methyl tuads) (二硫化四甲基秋兰姆, R. T. 范德比尔特公司(R. T. Vanderbilt), 康涅狄格州诺瓦克(Norwalk, CT))。

[0110] 实例 1A-1D 具有碱式水杨酸铋和碳酸钠的指示物条带

[0111] 将表 2 中实例 1A 至实例 1D 的成分放置于具有 20 个直径 12.7mm (1/2 英寸)的玻璃球的 120mL (4 盎司)玻璃罐中。使混合物在球式滚压机上滚压 16 小时,然后使用 16 号 Mayer 棒涂布到条带背衬上。将涂层在 50°C 下干燥 5 分钟。通过使用塑料刮板将数毫升含有硫化促进剂的橡胶饱和剂(上述)施加到每一条带背衬的两个主表面上来饱和已涂布的



条带背衬样品,随后在 140°C 下固化 3 分钟。固化后,使用预真空循环 (prevac cycle) 使每一条带背衬暴露于 AMSCO EAGLE 3013C 灭菌器中的 132°C 蒸汽 3 分钟,干燥周期为 1 分钟。使用 X-Rite 530P 光谱密度计测量光密度。

[0112] 表 2:具有 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 与不具有 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 的指示物条带组合物的比较

成分	实例 1A*	实例 1B	实例 1C	实例 1D
	克	克	克	克
碱式水杨酸铋	1.18	1.18	1.18	1.18
硫	3.61	3.61	3.61	3.61
碳酸锂	9.58	9.58	9.58	9.58
碳酸钠	0	0.40	1.54	6.70
粘结剂溶液	25.63	25.23	24.09	18.9
光密度	0.74	0.87	0.91	0.98

[0114] \* 实例 1A 为比较实例。

[0115] 结果表明,暴露于蒸汽后的指示物的光密度随着碳酸钠(一种具有高水溶性的化合物)的重量百分比的增加而增加。

[0116] 实例 2A-2C 以及实例 2D-2J

[0117] 碱式水杨酸铋与还原剂和碳酸钠

[0118] 组合将表 3 中实例 2A-2C 的成分和表 4 中实例 2D-2J 的成分放置于具有 20 个直径 12.7mm (1/2 英寸) 的玻璃球的 120mL (4 盎司) 玻璃罐中。将混合物在球式滚压机上滚压 16 小时,然后使用 16 号 Mayer 棒涂布到条带背衬上。将涂层在 50°C 下干燥 5 分钟。通过使用塑料刮板将数毫升含有硫化促进剂的橡胶饱和剂(上述)施加到每一条带背衬的两个主表面上来饱和已涂布的条带背衬样品,随后在 140°C 下固化 3 分钟。对于实例 2A-2C,在固化后,使用预真空循环使每一条带背衬暴露于 AMSCO EAGLE 3013C 灭菌器中的 132°C 蒸汽 3 分钟,干燥周期为 1 分钟。对于实例 2D-2J,在固化后,使用预真空循环使每一条带背衬暴露于 AMSCO EAGLE 3013C 灭菌器中的 132°C 蒸汽 4 分钟,干燥周期为 1 分钟。使用表 5 中所示的一个循环将其他制备的实例 2D-2J 暴露于蒸汽强士林抗力测定仪(Joslyn resistometer)(可购自纽约州法名顿(Farmington, NY) 的强士林灭菌器公司(Joslyn Sterilizer Corporation))中的蒸汽。使用 X-Rite 530P 光谱密度计测量光密度。

[0119] 表 3:具有与不具有还原剂的指示物组合物的比较

[0120]

成分	实例 2A	实例 2B	实例 2C
	克	克	克
碱式水杨酸铋	1.18	1.18	1.18
硫	3.61	3.61	3.61
碳酸锂	4.79	4.79	4.79
碳酸钠	0.6	0.6	0.6
棕榈酸抗坏血酸酯	0	0	0.4
抗坏血酸	0	0.4	0
粘结剂溶液	29.82	29.42	29.42
总计	40	40	40
光密度	0.71	0.82	0.81

[0121] 实例 2B 和实例 2C 的光密度结果(表 3)显示,与不含还原剂的对照实例 2A 相比较,还原剂(抗坏血酸棕榈酸酯和抗坏血酸)使指示物在充分暴露于蒸汽后光密度增加。

[0122] 表 4:具有与不具有还原剂的指示物组合物的比较

[0123]

成分	2D	2E	2F	2G	2H	2I	2J
	克	克	克	克	克	克	克
碱式水杨酸铋	1.18	1.18	1.18	1.18	1.18	1.18	1.18
硫	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61	3.61
碳酸锂	4.79	4.79	4.79	4.79	4.79	4.79	4.79
棕榈酸抗坏血酸酯	0.4	0	0	0	0	0	0
亚硫酸氢钠	0	0.4	0	0	0	0	0
$\alpha$ -生育酚	0	0	0.4	0	0	0	0
Irganox L-06	0	0	0	0.4	0	0	0
叔丁基对苯二酚	0	0	0	0	0.4	0	0
没食子酸正丙酯	0	0	0	0	0	0.4	0
Irganox L-101	0	0	0	0	0	0	0.4
粘结剂溶液	30.02	30.02	30.02	30.02	30.02	30.02	30.02
总计	40	40	40	40	40	40	40

[0124] 表 5:具有与不具有还原剂的指示物条带组合物的光密度结果

[0125]

蒸汽暴露	实例编号						
	2D	2E	2F	2G	2H	2I	2J
AMSCO 132°C, 4 分钟	1.12	1.19	1.07	1.02	1.05	1.00	1.05
AMSCO 之后的颜色	黑色	黑色	黑色	黑色	黑色	黑色	黑色
抗力测定仪 134°C, 2 分钟	0.92	1.05	0.77	0.75	0.83	0.78	0.67
抗力测定仪 134°C, 30 秒	0.41	0.66	0.28	0.22	0.31	0.34	0.22
抗力测定仪 121°C, 10 分钟	1.01	0.99	0.91	0.86	0.94	0.83	0.83
抗力测定仪 121°C, 3 分钟	0.61	0.77	0.47	0.39	0.55	0.52	0.39
134°C, 2 分钟循环与 121°C, 3 分钟循环之间的光密度差	0.31	0.28	0.44	0.47	0.39	0.31	0.44

[0126] 实例 2D 至 2J 的结果(表 5)显示,与对照实例 1A 相比较,还原剂使指示物在充分暴露于蒸汽后光密度增加。

[0127] 实例 3A-3C

[0128] 碱式水杨酸铋加上碳酸钠和抗坏血酸

[0129] 将表 6 中实例 3A-3C 的成分放置于具有 20 个直径 12.7mm (1/2 英寸)的玻璃球的 120mL(4 盎司)玻璃罐中。将混合物在球式滚压机上滚压 16 小时,然后使用 16 号 Mayer 棒涂布到条带背衬上。将涂层在 50°C 下干燥 5 分钟。通过使用塑料刮板将数毫升含有硫化促进剂的橡胶饱和剂(上述)施加到每一条带背衬的两个主表面上来饱和已涂布的条带背衬样品,随后在 140°C 下固化 3 分钟。固化后,使用预真空循环使每一条带背衬暴露于 AMSCO EAGLE 3013C 灭菌器中的 132°C 蒸汽 3 分钟,干燥周期为 1 分钟。使用 X-Rite 530P 光谱密度计测量光密度。

[0130] 表 6:具有不同量的抗坏血酸的指示物条带组合物

成分	实例 3A	实例 3B	实例 3C
	克	克	克
碱式水杨酸铋	2.36	2.36	2.36
硫	7.22	7.22	7.22
碳酸锂	4.79	4.79	4.79
碳酸钠	1.2	1.2	1.2
抗坏血酸	0.8	1.6	2.4
粘结剂溶液	63.63	62.83	62.03
光密度	0.82	0.93	0.98

[0131] 结果表明,添加递增数量的抗坏血酸到包含铋的墨中可相应地增加暴露于蒸汽的

指示物的初始光密度。

[0133] 实例 4A-4N

[0134] 碱式水杨酸铋加上能使指示物组合物在暴露于高温下的水蒸气后呈碱性的化合物

[0135] 将表 7 中实例 4A-4G 的成分与表 9 中实例 4H-4N 的成分放置于具有 40 个直径 × 长度为 12.7mm×12.7mm (1/2 英寸 × 1/2 英寸)的陶瓷圆柱体的 240mL (8 盎司)玻璃罐中。将混合物在球式滚压机上滚压 16 小时,然后使用 22 号 Mayer 棒涂布到条带背衬上。将涂层在 50℃下干燥 5 分钟。通过使用塑料刮板将数毫升包括硫化促进剂的橡胶饱和剂(上述)施加到每一条带背衬的两个主表面上来饱和已涂布的条带背衬样品,随后在 140℃下固化 3 分钟。固化后,将每一条带背衬使用预真空循环暴露于 AMSCO EAGLE 3013C 灭菌器中的 132℃蒸汽 4 分钟,干燥周期为 1 分钟,或使用表 8 和表 10 中所示的一个循环暴露于强士林抗力测定仪中的蒸汽。使用 X-Rite 530P 光谱密度计测量光密度。

[0136] 表 7:实例 4A-4G

[0137]

成分	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G
	克	克	克	克	克	克	克
碱式水杨酸铋	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36
硫	7.22	7.22	7.22	7.22	7.22	7.22	7.22
碳酸锂	9.58	9.58	4.79	9.58	9.58	9.58	9.58
碳酸钠	0	1.2	1.2	0	0	0	0
碳酸钾	0	0	0	1.2	0	0	0
碳酸锌	0	0	0	0	1.2	0	0
碳酸钙	0	0	0	0	0	1.2	0
碳酸氢钠	0	0	0	0	0	0	0.8
粘结剂溶液	60.84	59.64	64.43	59.64	59.64	59.64	60.04
总计	80	80	80	80	80	80	80

[0138] 表 8. 实例 4A-4G 的光密度结果

[0139]

蒸汽暴露	4A	4B	4C	4D	4E	4F	4G
AMSCO 132°C, 4 分钟	0.99	1.08	1.02	1.07	0.97	1.01	1.01
AMSCO 之后的颜色	褐色	黑色	黑色	黑色	褐色	褐色	黑色
抗力测定仪 134°C, 2 分钟	0.60	0.96	0.87	0.98	0.62	0.67	0.86
抗力测定仪 134°C, 30 秒	0.24	0.55	0.55	0.77	0.25	0.26	0.36
抗力测定仪 121°C, 10 分钟	0.82	1.00	0.94	1.00	0.87	0.86	0.90
抗力测定仪 121°C, 3 分钟	0.34	0.79	0.75	0.84	0.36	0.34	0.64
134°C 2 分钟循环与 121°C, 3 分钟循环之间的光密度差	0.26	0.17	0.12	0.14	0.26	0.33	0.22

[0140] 表 9. 实例 4H-4N

成分	4H	4I	4J	4K	4L	4M	4N
	克	克	克	克	克	克	克
碱式水杨酸铋	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36
硫	7.22	7.22	7.22	7.22	7.22	7.22	7.22
碳酸锂	9.58	9.58	9.58	9.58	9.58	9.58	9.58
碳酸氢钠	1.2	1.6	0	0	0	0	0
碳酸氢钾	0	0	0.8	1.2	1.6	1.2	0
磷酸三钠	0	0	0	0	0	0	1.2
粘结剂溶液	59.64	59.24	60.04	59.64	59.24	59.64	59.64
总计	80	80	80	80	80	80	80

[0142] 表 10. 实例 4H-4N

[0143]

的光密度结果蒸汽暴露	4H	4I	4J	4K	4L	4M	4N
AMSCO 132°C, 4 分钟	1.11	1.10	0.96	1.02	1.07	1.00	1.00
AMSCO 之后的颜色	黑色	黑色	黑色	黑色	黑色	黑色	黑色
抗力测定仪 134°C, 2 分钟	0.85	0.89	0.84	0.89	1.05	0.96	0.89
抗力测定仪 134°C, 30 秒	0.37	0.39	0.42	0.52	0.58	0.62	0.49
抗力测定仪 121°C, 10 分钟	1.01	1.02	0.91	0.93	1.06	0.96	0.94
抗力测定仪 121°C, 3 分钟	0.64	0.66	0.65	0.73	0.88	0.81	0.73
134°C, 2 分钟循环与 121°C, 3 分钟循环之间的光密度差	0.21	0.23	0.19	0.16	0.17	0.16	0.17

[0144] 表 8 和表 10 中所示的结果表明,添加具有相对较高水溶性且使指示物墨组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性的化合物和 / 或还原剂可使高压灭菌条带背衬在暴露于蒸汽之后的光密度增加。

[0145] 实例 4A、4E 以及 4F (作为比较实例) 不含有这种化合物(其具有相对较高水溶性且使指示物墨组合物在暴露于高温下的水蒸气时呈碱性),并且在暴露于 AMSCO 灭菌器中的 132°C 蒸汽 4 分钟后为棕色。(在 20°C 下碳酸锂在水中的溶解度为 1.3g/100mL。碳酸锌和碳酸钙在 20°C 下基本上不溶于水)。

[0146] 实例 4B 和 4C 均含有碳酸钠(在 20°C 下在水中的溶解度为 21.6g/100mL)。实例 4D 含有碳酸钾(在 20°C 下在水中的溶解度为 112g/100mL)。实例 4G、4H 以及 4I 含有碳酸氢钠(在 20°C 下在水中的溶解度为 10g/100mL)。实例 4J、4K、4L 以及 4M 含有碳酸氢钾(在 20°C 下在水中的溶解度为 22.5g/100mL)。实例 4N 含有磷酸三钠(在 20°C 下在水中的溶解度为 16g/100mL)。

[0147] 抗力测定仪测量表明,在 134°C 2 分钟循环和 121°C 10 分钟循环(所谓的 ISO 11140 “合格”循环)下光密度较高,而在 134°C 30 秒循环和 121°C 3 分钟循环(所谓的 ISO 11140 “不合格”循环)下光密度较低。此外,尤其在实例 4G、4H、4I 以及 4J 中,在 134°C 2 分钟循环与 121°C 3 分钟循环的光密度之间区分性良好。

[0148] 本文中引用的所有参考文献和出版物或其部分以引用的方式明确地全文并入本说明书中。本文讨论了本发明的例示性实施例,并提到了本发明范围内的某些可能的变型。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例示性实施例。因此,本发明仅受以下提供的实施例及其等同形式的限制。

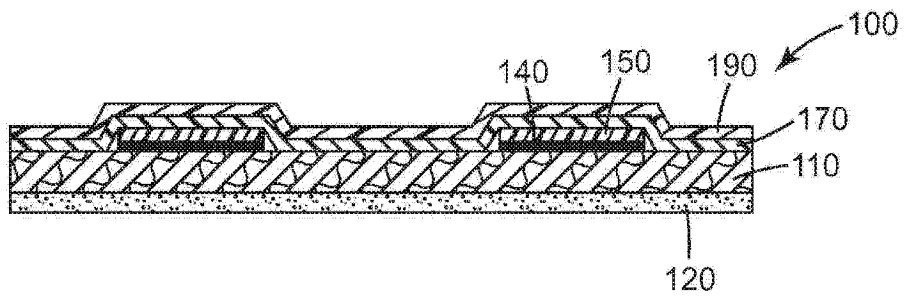


图 1