



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103238050 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 14

(21) 申请号 201180057783. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 09. 28

G01K 11/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/388, 297 2010. 09. 30 US

(56) 对比文件

US 2001/0046451 A1, 2001. 11. 29, 全文.

US 2008/0110391 A1, 2008. 05. 15, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 30

US 2010/0162941 A1, 2010. 07. 01, 全文.

US 5191010 A, 1993. 03. 02, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/053607 2011. 09. 28

审查员 刘佳音

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/044655 EN 2012. 04. 05

(73) 专利权人 泰坦公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 迪恩·H·泰勒 卡尔·M·伦茨

卓恩·E·史密斯

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

代理人 肖善强

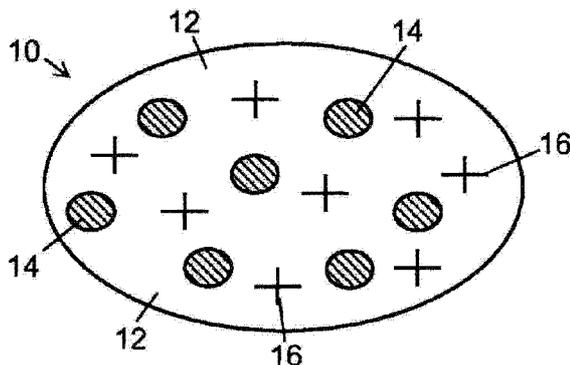
权利要求书3页 说明书49页 附图4页

(54) 发明名称

用于冷冻指示器的变色乳液

(57) 摘要

本发明涉及一种用于冷冻指示器中的变色乳液,所述变色乳液可以使用诸如水性液体的分散介质、第一反应物相和第二反应物相,其中两个反应物相均可分散于所述分散介质中。所述第一反应物相包括疏水性液体和第一反应物,例如颜色前体诸如隐色染料。所述第二反应物相可包括疏水性液体,并且包括或可以是第二反应物,例如彩色显影剂如隐色染料显影剂。所述第一反应物相和第二反应物相本质上可以是未混合的,并且可以共同反应以提供颜色变化。响应于冻结温度,所述变色乳液可以凝结并不可逆地改变颜色。通过使用例如合适的隐色染料前体和显影剂,可以获得强烈的颜色变化。



1. 用于冷冻指示器的变色乳液,所述变色乳液包含:
水性液体分散介质;
分散于所述分散介质中的第一反应物相,所述第一反应物相包含疏水性液体和溶解或分散于所述疏水性液体中的第一反应物;以及
分散于所述分散介质中的第二反应物相,所述第二反应物相与所述第一反应物相是未混合的,并且包含第二反应物,所述第二反应物能够与第一反应物共同反应以提供颜色变化;
其中,所述第一反应物和所述第二反应物响应暴露于冻结温度而共同反应,从而不可逆地改变变色乳液的颜色。
2. 如权利要求 1 所述的变色乳液,其中所述第一反应物和所述第二反应物中至少一种溶解于液体或为液体,所述第二反应物在化学反应中是能够与所述第一反应物共同反应的,并且在所述变色乳液暴露于冻结温度响应时,所述变色乳液凝结并且所述第一反应物相与所述第二反应物相聚结。
3. 如权利要求 1 所述的变色乳液,其中所述变色乳液包含所述第一反应物相的胶体颗粒和所述第二反应物相的胶体颗粒。
4. 如权利要求 1 所述的变色乳液,其中所述分散介质不含有机液体,并且所述变色乳液包含分散于所述分散介质中的冰核。
5. 如权利要求 1 所述的变色乳液,其中所述变色乳液包含稳定剂组分,所述稳定剂组分被配置来在高于冻结温度的温度下稳定所述变色乳液并在对冻结温度响应时允许所述变色乳液凝结。
6. 如权利要求 1 所述的变色乳液,其中所述第一反应物包含溶解于所述疏水性液体的颜色前体,并且所述第二反应物包含彩色显影剂。
7. 如权利要求 6 所述的变色乳液,其中所述颜色前体包含隐色染料前体,并且所述彩色显影剂包含隐色染料显影剂。
8. 如权利要求 1、2、3、4、5 或 6 所述的变色乳液,其中所述第一反应物和第二反应物中的一个包含着色的材料,并且所述第一反应物和第二反应物中的另一个包含消色剂。
9. 如权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 所述的变色乳液,其中所述疏水性液体包含第一疏水性液体,并且所述第二反应物溶解或分散于第二疏水性液体中,所述第二疏水性液体与所述第一疏水性液体相同或不同。
10. 如权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 所述的变色乳液,其中基于所述分散介质的重量,所述分散介质包含至少约 10%重量的氧化氧。
11. 如权利要求 1、2、3、4、6 或 7 所述的变色乳液,其中所述变色乳液包含稳定剂组分以及去稳定剂化合物,所述稳定剂组分被配置来在高于冻结温度的温度下稳定所述变色乳液,并允许所述变色乳液在对冻结温度响应时凝结,所述去稳定剂化合物允许在冻结温度下促进所述变色乳液的凝结。
12. 如权利要求 11 所述的变色乳液,其中所述第一反应物包含溶解于所述疏水性液体中的颜色前体,并且所述第二反应物包含彩色显影剂。
13. 如权利要求 12 所述的变色乳液,其中基于所述分散介质的重量,所述分散介质包含至少约 10%重量的氧化氧。

14. 包含如权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 所述变色乳液的冷冻指示器。

15. 如权利要求 14 所述的冷冻指示器,其中所述变色乳液能够调制从冷冻指示器反射或被冷冻指示器传输的光,并且所述冷冻指示器包含额外的光调制元件来调节所述变色乳液的外观。

16. 如权利要求 14 所述的冷冻指示器,其包含含有所述变色乳液的封套,所述封套用蒸汽阻挡材料完全包围所述变色乳液,并且在所述变色乳液周围被密封,来防止水蒸汽从所述变色乳液的流失。

17. 如权利要求 16 所述的冷冻指示器,其包含支撑所述封套的基材,所述基材为所述乳液提供光反射背景。

18. 如权利要求 14 所述的冷冻指示器,其能够在冻结前生成绿色光信号,并且在冻结后生成黑色或深灰色光信号。

19. 制备用于冷冻指示器中的变色乳液的方法,所述方法包含:

(a) 将第一反应物溶解或分散于疏水性液体中,来提供第一反应物相;

(b) 将第一反应物相分散于水性液体分散介质中,来提供第一反应物分散体;以及

(c) 将含第二反应物的第二反应物相与所述第一反应物分散体混合,来提供所述变色乳液,所述第一反应物和所述第二反应物能够共同反应来提供颜色变化;

其中,在所述变色乳液中,所述第一反应物相与所述第二反应物相被分散于所述水性液体分散介质中,并且所述第一反应物相是与所述第二反应物相未混合的,并且

其中所述变色乳液能够在响应暴露于冻结温度时不可逆地改变颜色。

20. 如权利要求 19 所述的方法,其中所述水性液体分散介质包含第一水性液体分散介质,并且所述方法包含:将所述第二反应物相分散于第二水性液体分散介质中来形成第二反应物分散体,所述第二水性液体分散介质与所述第一水性液体分散介质相同或不同,以及将所述第二反应物分散体与所述第一反应物分散体混合来提供所述变色乳液。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其中所述第二反应物在化学反应中是能够与所述第一反应物共同反应的,所述方法包含将所述第二反应物分散体与所述第一反应物分散体混合,而不使所述第二反应物相与所述第一反应物相聚结。

22. 如权利要求 20 所述的方法,其包含,在将所述第一反应物相分散于所述第一水性液体分散介质之前,将所述第一反应物分散体的稳定剂组分分散于所述第一水性液体分散介质中。

23. 如权利要求 19、20、21 或 22 所述的方法,其包含以下步骤来制备所述第一反应物分散体:通过将所述第一水性液体分散介质分散于所述第一反应物相中得到油包水型乳液,并反转所述油包水型乳液来以水包油型乳液的形式得到所述第一反应物分散体。

24. 如权利要求 20、21 或 22 所述的方法,其中所述疏水性液体为第一疏水性液体,并且所述方法包含将所述第二反应物溶解于第二疏水性液体中来提供所述第二反应物相,从而所述第二反应物分散体为第二反应物乳液。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其包含:将所述第二水性液体分散介质分散于所述第二反应物相中得到油包水型乳液,并且反转所述油包水型乳液以水包油型乳液的形式得到所述第二反应物分散体。

26. 如权利要求 20、21 或 22 所述的方法,其包含,在将所述第二反应物相分散于所述第

二水性液体分散介质中之前,将所述第二反应物分散体的稳定剂组分溶解于所述第二水性液体分散介质中。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其中所述稳定剂组分包含稳定剂化合物和去稳定剂化合物,所述稳定剂化合物在高于冻结温度的温度下稳定相应的所述第一反应物乳液或所述第二反应物分散体,所述去稳定剂化合物在冻结温度下促进所述变色乳液的凝结。

28. 如权利要求 20 所述的方法,其中所述第一水性液体分散介质和所述第二水性液体分散介质不含有机液体。

29. 通过如权利要求 19、20、21、22、或 28 所述的方法而生产的变色乳液。

30. 包含如权利要求 29 所述变色乳液的冷冻指示器。

用于冷冻指示器的变色乳液

[0001] 本申请要求 2010 年 9 月 30 日提交的临时专利申请序列号 61/388, 297 的优先权, 该申请通过引用并入本文用于任何用途。

[0002] 本发明特别地涉及用于冷冻指示器的变色乳液、制备用于冷冻指示器的变色乳液的方法、以及包含变色乳液的冷冻指示器。本发明还涉及制备所述冷冻指示器的方法以及与根据本发明的冷冻指示器相关联的宿主产品、或通过根据本发明的冷冻指示器监测冻结暴露的宿主产品。

背景技术

[0003] 许多商业产品是温度敏感的, 并且如果它们充分暴露于接近或低于水的冰点的冻结温度, 就会损坏、劣化或损失品质。例如, 如果暴露于冻结温度, 一些食品如水果、色拉用蔬菜会损坏, 并且疫苗、生物用品和其他药物制品以及药物会失效。在某些情况下, 由于暴露于过冷温度, 冷 - 敏感产品会遭受质量损失, 且在外观或其他公开特征上未表现出任何明显的变化。

[0004] 为了帮助监测宿主产品可能的暴露于冻结温度并因此而丧失质量的情况, 可以采用冷冻指示器。用于此目的的一种类型的冷冻指示器提供了对宿主产品过去暴露于冻结温度或接近冻结温度的不可逆的光学指示。冷冻指示器可以与冷冻 - 敏感的宿主产品相关联, 例如通过将冷冻指示器连接到宿主产品或宿主产品的包装或容器上。然后冷冻指示器可以监测温度条件, 该条件与宿主产品从供应商到终端用户的分配中或感兴趣的其他时期中所暴露的条件类似。

[0005] 冷冻指示器的许多提议是已知的。例如发明人均为 Taylor 等的美国专利 Nos. 7343872、7490575 和 7571695 以及美国专利申请文献 No. 2008/0257251, 公开了各种冷冻指示器和冷冻指示器技术。这些专利和专利申请文献在本文中提及时称为“Taylor 等专利文献”。此外, Lentz 等的美国专利申请文献 No. 2010/0162941 在本文中提及时称为“Lentz 等专利文献”, 并且 Smith 等的 No. 2011/0209658 在本文中提及时称为“Smith 等专利文献”, 它们公开了各种冷冻指示器和冷冻指示器技术。Taylor 等、Lentz 等和 Smith 等专利文献各自通过引用以其全文结合到本文中。

[0006] 如他们的说明书中所描述的, Taylor 等和 Lentz 等专利文献公开了采用包含在液体介质中颗粒的分散体的指示器元件的冷冻指示器。在暴露于冻结温度后, 例如由于分散的固体颗粒凝结, 指示器元件可以不可逆地改变外观, 从而提供冷冻指示器已暴露于冻结温度的信号。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明特别地提供了用于冷冻指示器中的变色乳液以及包含这种变色乳液的冷冻指示器。该变色乳液采用通知或指示冻结暴露的新机理。

[0009] 因此, 在一方面, 本发明提供包含颜色 - 乳液的冷冻指示器, 其对冻结暴露响应时, 冷冻指示器可以触发变色化学反应。根据所采用的反应物, 变色反应能够使各种不同的指示器信号能够被产生, 并且本发明的一些实施方式可以提供强烈地着色的光信号, 来指

示冻结暴露。

[0010] 在另一方面,本发明提供用于冷冻指示器中的变色乳液,其中变色乳液包含分散介质、第一反应物相和第二反应物相。分散介质可以是(或可以包含)水性液体。第一反应物相可以分散于分散介质中,并且可以包括第一反应物和疏水性液体。第二反应物相也可以分散于分散介质中,并且可以包含第二反应物。第二反应物相可以与第一反应物相是未混合的。第一反应物和第二反应物可以共同反应,以提供颜色变化,例如在化学反应中。在对乳液暴露于冻结温度响应时,第一反应物和第二反应物可以共同反应,从而不可逆地改变变色乳液的颜色。

[0011] 第一反应物和第二反应物中的至少一个可以是溶解的,例如溶解于疏水性液体中,或可以是液体。此外,在对变色乳液暴露于冻结温度响应时,变色乳液可以凝结,引起第一反应物和第二反应物共同反应。为了帮助提供指示器信号,在对乳液暴露于冻结温度响应时,第一反应物相可以与第二反应物相凝结。

[0012] 变色乳液可以包含第一反应物相的胶体颗粒和第二反应物相的胶体颗粒。例如,第一反应物相和/或第二反应物相可以作为分散的胶体颗粒存在于变色乳液中。

[0013] 任选地,变色乳液包括分散于分散介质中的冰核。冰核可以减小通常由于过冷而发生的分散介质的熔点和有效凝固点之间的差异。

[0014] 如果需要,变色乳液可以包含乳液稳定剂组分。稳定剂组分可以被配置来在高于冻结温度的温度下稳定变色乳液,并且允许在对冻结温度响应时变色乳液凝结。

[0015] 在本发明的一些有用的实施方式中,第一反应物包含溶解于疏水性液体中的颜色前体如隐色染料前体,并且第二反应物包含能够与颜色前体反应从而显色的彩色显影剂如隐色染料显影剂。或者,第一反应物可以包含彩色显影剂,并且第二反应物可以包含颜色前体。在某些情况下,隐色染料反应物的使用可以得到强烈的颜色变化。

[0016] 在本发明的其他实施方式中,第一反应物和第二反应物中的一个包含着色的材料,并且第一反应物和第二反应物中的另一个包含消色剂。在对冻结响应时乳液的凝结可以将着色的材料和消色剂连在一起,引起消色剂与着色的材料反应从而消除着色的材料的颜色。

[0017] 疏水性液体可以包含第一疏水性液体,并且第二反应物可以被溶解或分散于第二疏水性液体中。第二疏水性液体可以与第一疏水性液体相同或不同。

[0018] 基于分散介质的重量,分散介质可以包含至少约 10% 重量的氧化氘、重水或氧化氘和重水的混合物。氧化氘或重水可以有助于提高分散介质的熔点,从而也提高了分散介质的有效凝固点。

[0019] 变色乳液可以包含于任何合适的冷冻指示器中。例如冷冻指示器可以包括含乳液的封套。封套可以用蒸汽阻挡材料完全包围变色乳液,并且如果需要的话,可以在变色乳液周围被密封,以防止水蒸汽从变色乳液中损失。冷冻指示器可以包含支持封套的基材,其中基材任选地为乳液提供光反射背景。

[0020] 变色乳液可以调制从冷冻指示器反射的光或被冷冻指示器传输的光,并且如果需要的话,冷冻指示器可以包含额外的光调制元件,如滤光器,以调节变色乳液的外观。

[0021] 在另一个方面,本发明提供制备用于冷冻指示器的变色乳液的方法,其可用于制备本文中所描述的变色乳液的实施方式或其他变色乳液的实施方式。该方法可以包含将第

一反应物溶解或分散于疏水性液体,来提供第一反应物相,以及将第一反应物相分散于水性液体分散介质,来提供第一反应物分散体。

[0022] 本方法还包括将含第二反应物的第二反应物相与第一反应物分散体混合,从而提供变色乳液。第一反应物和第二反应物可以共同反应,来提供颜色改变。在对变色乳液暴露于冻结温度响应时,反应物变色乳液可以不可逆地改变颜色,例如通过凝结并引起第一反应物与第二反应物反应。

[0023] 任选地,本方法还可以包括将含第二反应物的第二反应物相分散于第二分散介质中,来提供第二反应物分散体。第二分散介质也可以是水性液体。第二分散介质水性液体可以与第一分散介质水性液体相同或不同。此外,本方法可以包括将第二反应物分散体与第一反应物乳液混合,来提供变色乳液。

[0024] 有利地,实现第二反应物分散体与第一反应物乳液的混合,而不使第二反应物相与第一反应物相凝结。

[0025] 任选地,本方法可以包括在将第一反应物相溶解于第一水性分散介质前,将第一反应物乳液的稳定剂组分溶解于第一水性分散介质中。

[0026] 此外,本方法可以包括,通过将第一水性液体分散介质分散于第一反应物相中得到油包水型乳液来提供第一反应物分散体。然后该油包水型乳液可以被反转(inverted),来以水包油型乳液的形式产生第一反应物分散体。这种反转方法可以促使第一反应物分散体的一些实施方式的实施。

[0027] 疏水性液体可以是第一疏水性液体,并且本方法可以包括将第二反应物溶解或分散于第二疏水性液体中,来提供第二反应物相。因此,第二反应物相变成乳液,其可称为第二反应物乳液。第一疏水性液体和第二疏水性液体可以相同或不同。

[0028] 本方法还可以包括,在将第二反应物相分散于第二水性分散介质之前,将第二反应物分散体的稳定剂组分溶解于第二水性分散介质中。

[0029] 如果需要,稳定剂组分可以包含稳定剂化合物,从而在冻结温度以上稳定相应的第一反应物乳液或第二反应物分散体。此外,稳定剂组分可以包含稳定剂化合物,来促使变色乳液在冻结温度下(如果需要的话)凝结。本方法可以包含,通过将第二水性液体分散介质分散于第二反应物相中以得到油包水型乳液,来提供第二反应物分散体(如果采用的话)。然后,这种油包水型乳液可以被反转,从而以水包油型乳液的形式得到第二反应物分散体。这种反转方法可以促使第二反应物分散体的一些实施方式的实施。在适当情况下,如果需要的话,第一反应物分散体和第二反应物分散体均可以通过反转方法制备。

[0030] 本发明包含通过本文所述的本发明的任何方法实施方式而生产的变色乳液。此外,本发明包含采用根据本文所述的本发明的任何变色乳液实施方式的任何变色乳液的冷冻指示器。本发明还包含具有与其关联的这种冷冻指示器来监测宿主产品冻结暴露的宿主产品。

[0031] 附图说明

[0032] 本文中,通过举例的方式并参考附图(关于所示的任何内部或外部结构,不一定按比例绘制),来详细描述了本发明的一些实施方式以及制备的方式和使用本发明的一个或多个实施方式的方式,其中在全部的几个视图中相同的附图标记指定相同的元件,其中:

- [0033] 图 1 为根据本发明的变色乳液的一个示例性实施方式的示意图；
- [0034] 图 2 为根据本发明的变色乳液的另一个示例性实施方式的示意图；
- [0035] 图 3 为根据本发明的冷冻指示器的一个示例性实施方式的平面图；
- [0036] 图 4 为图 3 的线 4-4 上的截面；
- [0037] 图 4A 为根据本发明的冷冻指示器的另一个实施方式的与图 4 类似的截面；
- [0038] 图 5 为制备变色乳液（例如图 1 中所示的变色乳液）的根据本发明的方法的一个示例性实施方式的流程框图；
- [0039] 图 6 为制备变色乳液（例如图 2 中所示的变色乳液）的根据本发明的方法的另一个示例性实施方式的流程框图；以及
- [0040] 图 7 为制备变色乳液（例如图 2 中所示的变色乳液）的方法的另一个示例性实施方式的流程框图。

[0041] 发明详述

[0042] 本发明特别地提供了用于冷冻指示器的新乳液，所述冷冻指示器通过响应乳液的组分的冻结（例如水性液体组分的冻结）而改变颜色来发出冻结暴露的信号。本发明的一些实施方式可以在冻结后不改变颜色，但当已冻结乳液解冻时可以改变颜色。本发明一些实施方式示出了冻结后颜色上的一些变化并且当已冻结乳液解冻时示出更大的变化。有利地，颜色变化是不可逆的，以使根据本发明的冻结指示剂能够可靠地报告过去暴露于冻结事件。

[0043] 已知的冷冻指示器（采用外观改变分散体来发出冻结暴露信息）所产生的光学信号，通常是由背景光与指示器分散体的微粒和液体组分的光学性质、以及分散体的背景（如果采用背景的话）的光学性质相互作用而产生。指示器分散体的相关光学性质包括冷冻指示器的光学活性组分的光反射率和 / 或光透射率的一个或组合。

[0044] 在这种已知的指示器中，通过将分散体的凝结（导致冷冻指示器的光学活性组分重新配置，并在冻结后产生与冻结前现行组合不同的光学性质的组合），可以产生冻结引起的信号。例如，冻结前，已知的冷冻指示器分散体的外观主要由从颜料或悬浮于分散体中的其他材料的反射来提供。在分散体的冻结和凝结之后，背景通过液体介质变得可见。

[0045] 可以由这种已知的冷冻指示器产生的指示器信号的光学特性通常受限于活性冷冻指示器组分的固有光学性质，该固有光学性质基本不因冷冻而改变。能够以具有生成更强的光学信号的潜力的新方式来产生光学信号的冷冻指示器看来对某些目的是有用的。

[0046] 根据本发明，可采用两个或多个共同进行化学反应的反应物，来产生所需的颜色改变。本发明的冷冻指示器实施方式能够在对冻结暴露响应时触发化学反应。如果需要的话，可以在相应的水包油型乳液中配制一个或多个反应物。

[0047] 通过采用变色化学反应来生成光学信号，冷冻指示器的一个或多个组分的固有光学性质可以得到增强，或者可以实现不同的“之前”或“之后”的效果。

[0048] 本发明的一个方面运用了以下发现：将两个乳液的混合物、或一种乳液与固体颗粒分散在液体介质中的分散体的混合物凝结然后聚结，这样提供一种将两种化学反应材料放在一起共同反应的方式。冷冻指示器组分能够被用来引起凝结然后聚结。以这种方式，本发明能够提供采用各种不同颜色生成反应的其中一种的冷冻指示器来生成指示过去冻结暴露的光学信号。

[0049] 本发明的另一个方面提供指示暴露于冻结温度的方法。该方法包含,在对变色乳液暴露于冻结温度响应时,凝结包含第一反应物和第二反应物的变色乳液,以及在对变色乳液的凝结响应时,第一反应物与第二反应物反应从而不可逆地改变变色乳液的颜色

[0050] 根据本发明的示例性方法实施方式,能够通过制备颜色前体(例如隐色染料油溶液)的分散体或溶液,并将颜色前体溶液与固体彩色显影剂的分散体或与彩色显影剂的油性溶液混合,来制备这种冷冻指示器。然后可以将所得的变色乳液用作冷冻指示器的活性指示剂元件。在冷冻指示器中乳液的冻结可以引起乳液凝结,并然后引起乳液中液滴和颗粒(如果存在的话)聚结。聚结可以将彩色显影剂和颜色前体混合,然后如果采用适当的彩色显影剂和颜色前体,彩色显影剂和颜色前体反应生成强烈的颜色。

[0051] 在本发明的冷冻指示器实施方式中,这种变色乳液能够与带颜色的背景和/或其他颜色调制元件结合,从而冻结时生成各种光学信号中的任何一种。例如,光学信号可以是从小色变黑、从小色变成深色、从绿变红、从浅绿变成暗红、从绿变成黑或深灰、以及其他需要的“之前”和“之后”颜色组合的变化。

[0052] 如果需要的话,含根据本发明的变色乳液的冷冻指示器可以包括额外的光调制元件来调节变色乳液的外观。如果需要的话,额外的光调制元件可以调节冻结之前和/或冻结之后变色乳液的外观。光调制元件可以是变色乳液外源性的或是变色乳液固有的。有用的外源性光调制元件的例子为,被配置用来过滤传输于变色乳液和观测者或观测设备之间的光的滤色镜,如通过覆盖或延伸到变色乳液周围。固有光调制元件的例子是溶解或分散于变色乳液的一个或多个相中的辅助着色剂,例如染料或颜料。

[0053] 在另一方面,本发明提供(尤其)用于泡罩式冷冻指示器中的冻结-敏感的液体(例如乳液),所述泡罩式冷冻指示器包括密封于基材部分以提供冻结-敏感的液体的容器的泡罩部分。冻结-敏感的液体可以包含胶体乳液或分散体,所述胶体乳液或分散体经由乳液或分散体破裂而在冻结时在外观上发生不可逆的改变。如果需要的话,可以采用非胶体型乳液或分散体。如果需要的话,乳液可以是乳液的混合物的产品。乳液可以包括两种或多种不同的相(其中至少一相为液体),所述相分散于常见液体分散介质(例如可以是水性的液体分散介质)中。分散的另一个相或其他相可以是液体或固体。

[0054] 断裂后,胶体乳液可以聚结以便乳液的单个颗粒相互合并或与乳液中的其他分散的颗粒合并,从而使存在于各种颗粒中的反应物共同反应来提供指示冻结暴露的光学信号。信号可以是颜色变化,例如在冻结前不存在的新的色调(tints)的出现。

[0055] 乳液的分散的相中的一相可以包含基本上无色的颜色前体,并且另一个分散的相或其他分散相中的一个可以包括本质上无色的彩色显影剂,其中颜色前体和彩色显影剂可以相互反应(即可以共同反应),来产生颜色,选择适当的反应物时所产生颜色可以是强烈的。在某些情况下,所产生颜色还可以与冻结前的指示器颜色显著地形成鲜明对比。

[0056] 在根据本发明的变色乳液的另一个实施方式中,颜色前体和彩色显影剂的一个或二者可以是浅色的,并且当颜色前体和彩色显影剂共同反应时可以选择反应物来产生基本上较深的颜色,选择适当的反应物时颜色可以是强烈的。较深的颜色可以与乳液的初始外观形成鲜明对比,并提供暴露于冻结温度的良好的光信号。

[0057] 或者,通过在一个分散相中使用消色剂并在另一分散相中使用对消色剂敏感的着色的材料,可以配制出从深色到浅色改变的冷冻指示器。例如,通过使用彩色显影剂可以

使着色的材料可逆地被显影而具有颜色,并且消色剂可以使发色反应逆向,将着色的材料脱色。如果需要的话,当使用合适的颜色前体或其他可着色的材料时,彩色显影剂可以是酸性并且消色剂可以是碱性的。

[0058] 如果需要的话,可以采用其他变色反应。

[0059] 在另一个方面,本发明提供用于冷冻指示器的流体组合物,所述组合物采用冻结引起的胶体破裂来提供冻结暴露信号。流体组合物可以是两个分离的但相容的乳液的混合物。两个相容乳液每个均可以包含液体的悬浮液滴,所述液体为包括一对反应性化合物的一个或另一个的溶液。聚结后,反应性化合物可以反应,从而在液体的外观上产生高强度光学变化,其可以从视觉上或采用合适的光学检测设备来从外面检测到。两种相容的乳液可以是胶状的,但不必是胶状的。此外,可以稳定两种相容乳液,以使液滴长时间保持悬浮,并且当混合物冻结时会不可逆地凝结和聚结。

[0060] 在本发明的该另一方面的一个实施方式中,可以通过将隐色染料前体油溶液分散于水中来制备一种乳液,任选地通过采用高剪切搅拌和一种或多种表面活性剂来制备。类似地可以使用染料显影剂油溶液而非染料前体油溶液来制备另一种乳液。如果需要的话,通过采用适当的隐色染料前体和适当的隐色染料显影剂,在 1mm 或更薄厚度的层中乳液的破裂可以产生至少 0.4 光学密度(“OD”)单位的颜色密度变化。本发明的一些实施方式可以提供厚度在 200 μm 或更薄的破裂的乳液层,这在破裂(collapse)后产生至少 0.40D 单位的颜色密度变化。至少 0.40D 单位的光学密度变化可以与颜色变化相对应,所述颜色变化在手臂长度的观测距离或其他方便的距离对普通人观测者是可以识别的,且不需特殊的观测装置。在某些情况下,至少 0.40D 单位的光学密度变化是独特且明确无误的。

[0061] 在本发明的该方面所采用的混合的乳液可以在冻结前和冻结后(或冻结和解冻之后)具有任何合适的外观。例如,初始外观可以是不透明的和白色、接近白色、浅色或透明的,以使起始点为浅色的或背景的颜色,如果需要的话其可以在乳液后面提供。通过选择染料前体或在显影后变红或变黑的其他颜色前体,冻结后产生的颜色所提供的信号可以被理解为指示相关宿主产品可能具有质量问题、可能已经失去新鲜度、或可能已经变得不安全。

[0062] 在下面段落中讨论本说明书中使用的一些术语。

[0063] 术语“环境温度”用来指冷冻指示器周围或冷冻指示器乳液周围环境的温度。在温和气候和温暖气候下,环境温度通常会高于常年的冻结温度,并且在某些情况下可以高达 40°C 或更高。在冬季条件下、冷藏条件下、冷容器中等等,环境温度可以是冻结、接近冻结或甚至更低的温度。

[0064] 术语“室温”用来指约 20°C 至约 25°C 的温度。如果上下文调用特定的室温,可以理解为 25°C 的温度。

[0065] 术语“凝结”及其语法上的不同形式(包括名词和动词形式的“凝结”),在本说明书中用来指聚集到一起,或形成物质或组,并且在动词的情况下,指引起凝结过程。

[0066] 术语“聚结”及其语法上的不同形式(包括名词和动词形式的“聚结”),在本说明书中用来指生长在一起、联合或连接在一起,形成一个整体或产品,或集成到一个整体中。在本文中所述的分散体和乳液的情况下,聚结过程通常(但并非总是)可以理解为由凝结引导。

[0067] 术语“冻结温度”用来指会引起水性冷冻指示器分散介质(例如本文中所述的)形成冰晶的温度。

[0068] 术语“有效冰点”指的是分散介质将开始形成冰晶的最高温度。

[0069] 术语“冻结”及其语法上的不同形式(包括动名词形式的“冻结”)用来指水的冻结。

[0070] 如本文中与乳液相关的使用,术语“油包水”和“水包油”通常指的是所引用乳液的结构。因此,除非另有所指,油包水型乳液通常可以被理解为包含分散于油性液体中的水相的液滴,并且水包油型乳液通常可以被理解为包含分散于水性液体中的油相的液滴。

[0071] 颜色改变。本文所指“颜色变化”或术语“颜色变化”的语法上的不同形式意在包括,采用冻结-敏感型乳液的冷冻指示器的由冻结所引起的冻结-敏感型乳液的光学性质上的任何变化,其可通过外面检测。可通过合适的仪器或人主体视觉观察来检测出颜色变化。颜色变化可以从冻结前乳液的颜色到冻结后(或冻结和解冻后)乳液的颜色的变化。取决于所采用的变色技术,冷冻、未解冻的混合物的颜色可比解冻的乳液的颜色更浅,这是由于在冷冻、未解冻的乳液中冰晶的存在。

[0072] 所包括的颜色变化的一些实例为白色、灰色、黑色、红色、黄色、蓝色、绿色、紫色、橙色和棕色、以及任何前述颜色的色调(tints)和阴影(shades)的以上任意两者之间的变化。根据本发明的冷冻指示器的一些实施方式采用从白色、浅色或无色到红色或到黑色或到紫色的变化。

[0073] 颜色变化可以是色相(hue)、明度(value)或色度(chroma)的变化、或色相、明度或色度的任意组合的变化。颜色变化可以从冻结前色差的或消色差的颜色到冻结后(或冻结和解冻后)色差的或消色差的颜色。例如,乳液可以从冻结前的白色或绿色变成冻结后(或冻结和解冻后)的相应的红色或黑色。色度有时被引用为“强度”或“饱和度”。“明度”有时被引用为亮度。

[0074] 有利地,色相、明度和/或色度的一个或多个差异足够提供清晰、明显的和明确无误的冻结暴露的信号。可以通过适当反射或颜色的背景、或通过除所采用的第一和第二反应物外还在变色乳液中包含染料或其他着色剂,来补充或调节乳液的颜色。

[0075] 光学密度。本文中所用的光学密度“OD”是从样品反射的入射光的倒数(inverse)的以10为底的log。OD可以由下式表示:

$$[0076] \quad OD_{\lambda} = \log_{10}(I_0/I)$$

[0077] 其中I为被样品反射的特定波长 λ 的光的强度,并且 I_0 为其进入样品前光的强度。

[0078] 现将描述如附图的图1和2中所示的变色乳液。

[0079] 参照图1,所示变色乳液(标号10)包含可以是水或其他水性液体的分散介质12和分散或分布于分散介质12中的两个分散相(第一反应物相14和第二反应物相16)。第一反应物相14和第二反应物相16可作为颗粒存在,其中一些在图1中分别被数字14和16引用。一般地,第一反应物相14的单个颗粒在室温下为液体,并且在冻结温度下也是液体。同样一般地,在本发明的该实施方式中,第二反应物相16的单个颗粒在室温下为固体,并且在冻结温度下也是固体。如果期望颜色变化的相对慢的显影(development),第一反应物可以是半固体。通常,本发明的实施方式中,例如图1中所示例,第一反应物相14的颗粒以及第二反应物相16的颗粒完全被分散介质包围或包封。

[0080] 可以将适当体积的变色乳液 10 包含于冷冻指示器中,来发出暴露于环境冻结条件的信号。冷冻指示器可以与宿主产品相关联,来指示宿主产品暴露于冻结温度。

[0081] 第一反应物相 14 可以包括第一反应物和疏水性液体。第一反应物相可以是溶解或分散于疏水性液体的固体材料。如果需要的话,可以通过在第一反应物相中包含第一反应物的多余部分(surplus),来将固体第一反应物溶解或分散于疏水性液体,在有关条件下,除多余部分(如果存在)外的第一反应物将溶解于疏水性液体中。在这种情况下,第一反应物可以作为溶质和分散的颗粒存在于第一反应物相 14 中。

[0082] 或者,第一反应物相可以是液体化合物或其他液体材料,例如与疏水性材料相混溶并与分散介质 12 不相混溶的液体。本发明的一些实施方式可以采用液体第一反应物作为第一反应物相,而在第一反应物相中没有疏水性液体作为额外的实体存在。第一反应物可包括一个以上反应性物质或组合物。

[0083] 在根据本发明的变色乳液 10 的另一个实施方式,第一反应物为疏水性液体,并且第一反应物相 14 由或基本由第一反应物组成,并且在第一反应物相 14 中没有采用额外的疏水性液体。

[0084] 第一反应物可以是颜色前体化合物或材料(例如染料前体)或其他合适的反应性材料。或者,第一反应物可以是着色的材料,所述着色的材料由于与适用于冷冻指示器乳液的消色第二反应物反应而失去颜色。第一反应物可以是油溶性的,并且任选地可以仅略溶于水、或微溶于水、或完全不溶于水。除本文中另有说明外,本文中参考的颜色前体意指包括着色的 或这种合适的其他反应性材料、以及无色或浅色材料。合适的染料前体的一个例子是隐色染料结晶紫内酯的前体形式。其他合适的颜色前体在本文的其他地方描述。

[0085] 疏水性液体(如果使用的话)可以包括适合作为第一反应物的溶剂的任何油(例如三联苯油)。其他合适的油和第一反应物材料如本文中其他地方所描述。

[0086] 第二反应物相 16 可以包含第二反应物,所述第二反应物为能够与第一反应物共同反应以提供颜色变化或其他所需信号的化合物或材料。颜色变化可以是颜色显影(development,变深)或颜色的去除、耗损或漂白、或色相的改变。颜色变深或颜色的去除可以伴随着色相的改变(如果需要)。颜色变深的例子包含从浅色、或无色外观变为红色或黑色的改变。颜色去除或变亮的例子包括从绿或蓝到浅色、白色、灰色或透明的颜色的改变。有用的色相改变的例子包括从绿到红的改变。其他有用的色相改变在本文中其他地方描述。颜色改变可以主要或完全归因于第一反应物和第二反应物、以及无色或基本无色的变色乳液的其他组分。

[0087] 第二反应物可以包含能够与第一反应物反应得到着色的或贫色的反应产物的任何合适材料。例如第一反应物可以是颜色前体,并且第二反应物可以是在颜色前体中显影初期颜色的彩色显影剂。第二反应物可以是疏水的、油溶性的、以及可以任选地仅略溶于水的、或微溶于水的、或完全不溶于水(如果需要)。

[0088] 第二反应物可以是液体化合物或其他液体材料,例如与疏水性材料混溶的液体和与分散介质 12 不混溶的液体。

[0089] 根据本发明,在变色乳液 10 的另一个实施方式中,第二反应物为疏水性液体,并且第二反应物相 16 由第二反应物组成或本质上由第二反应物组成,并且在第二反应物相 16 中没有采用额外的疏水性液体。

[0090] 除文中另有说明外,本文中彩色显影剂的引用意图包括能够与第一反应物反应产生着色的或消色的反应产物的其他合适材料。

[0091] 合适的彩色显影剂的一些例子包括各种有机酸、烷基酚醛树脂、苯酚以及氢醌衍生物。根据本发明的变色乳液的一个实施方式采用结晶紫内酯隐色染料颜色前体和烷基酚醛树脂彩色显影剂。其他合适的第二反应物以及第一反应物与第二反应物的其他有用组合在本文其他地方描述。

[0092] 第一反应物和第二反应物两者或两者之一可以包含一个以上的化合物或一个以上的材料(如果需要)。本发明的变色乳液实施方式中(如果需要)可以包含一个或多个额外的反应物,例如额外的变色反应物。此外,第一反应物和第二反应物的作用可以是逆转的。例如在第一反应物相中可以采用第二反应物,取代第一反应物。此外,第二反应物相中可以采用第一反应物,取代第二反应物(如果需要)。

[0093] 在图 1 中所示变色乳液 10 的实施方式中,第二反应物相 16 由固体颗粒组成或本质上由其组成。此外,固体颗粒可以基本上或全部由第二反应物组成(如果需要),而在第二反应物相中无第二反应物的溶剂或其他液体。另外,第二反应物相 16 可以由液体颗粒组成或本质上由其组成,例如如本文中随后所描述或如图 2 中所示。

[0094] 变色乳液 10 可以包含液体第一反应物相 14 的颗粒或固体第二反应物相 16 的颗粒、或两反应物相 14 和 16 二者的颗粒。变色乳液 10 中任何或所有颗粒可以是胶体(如果需要)。

[0095] 根据本发明的变色乳液的一些实施方式包含液体溶剂或液体分散介质,例如在第一反应物相和 / 或第二反应物相中除相应的第一反应物或第二反应物外,还包含疏水性液体。本文中描述了这些实施方式中的一些。然而,本发明也包括以下变色乳液的实施方式,所述变色乳液在水性液体中包含第一反应物的颗粒和第二反应物的颗粒且没有额外的液体溶剂或液体分散介质存于颗粒中。在这种实施方式中,第一反应物和第二反应物的一个或两者可以是液体(如果需要)。

[0096] 无论第一反应物相 14 或第二反应物相 16 均可以包括或由以下构成:室温下或高达约 100°C 的升高的配制温度下为液体的材料、以及在监测的冻结温度下为固体或有利地为无固定形状固体的材料(如果需要)。有利地,在监测的冻结温度下,第一反应物相 14 和第二反应物相 16 中的至少一个为液体。

[0097] 结晶紫内酯隐色染料和一些类似的隐色染料可以与合适的彩色显影剂反应,得到强烈地着色的产物。颜色强度的大幅变化或强烈颜色的色相的变化(可以由变色反应引起)对于发出暴露于冻结温度的信号是有用的(特别是,但不完全地,在小冷冻指示器中)。

[0098] 如图 1 中所示,在冻结暴露之前,第二反应物相 16 与第一反应物相 14 不混合。有利地,可以配置变色乳液,来避免在高于冰点的环境温度下第一反应物相 14 的颗粒不有利地与第二反应物相 16 的颗粒聚结,从而避免或限制由第一反应物相 14 中第一反应物和第二反应物相 16 中第二反应物之间的反应所引起的过早的颜色形成。

[0099] 变色乳液 10 可以包含稳定剂组分(图 1 中未示出),来帮助保持乳液的稳定性,并防止第一反应物相 14 与第二反应物相 16 的过早聚结(如果需要)。稳定剂组合物可以包含一个或多个额外的乳液稳定化合物。任选地,稳定剂组分可以包含提供与乳液的稳定性有关的额外功能的一个或多个额外的化合物或材料(如果需要)。

[0100] 过度稳定可以产生在冻结温度下不会轻易地去稳定和凝结、且并不适合用于冷冻指示器中的乳液。一些稳定的乳液可以在不破裂、不凝结或不聚结的情况下被冻结和解冻。因此,在根据本发明的冷冻指示器的一些实施方式中,稳定剂组分可以被配置来提供亚稳定的乳液,而非高度稳定的乳液。有用的亚稳定乳液可以在普通空间下和 / 或一些较高温度下稳定,而在水性分散介质 12 冻结后可以凝结,然后聚结。如果需要,稳定剂组分可以包含一个或多个浓度敏感的化合物,从而当乳液冻结时,协助或促进乳液 10 的凝结。例如,稳定剂化合物可以包含低温度不稳定剂,以在冻结温度下协助去稳定化乳液。

[0101] 稳定剂组分(如果采用)可以溶解于分散介质 12 中,或者(如果为液体)可以与分散介质 12 混合。一些合适的稳定剂组分在本文其他地方描述。

[0102] 变色乳液 10 可以对暴露于冻结温度响应时凝结,引起乳液的颜色改变,提供指示冻结暴露的信号。有利地,颜色变化是不可逆的,并且乳液 10 在解冻后不会恢复其原来的颜色。不可逆性对于提供过去暴露于冻结温度的永久性指示是有用的。

[0103] 有利地,乳液 10 在对冻结响应时的凝结引起第一反应物相 14 不可逆地与第二反应物相 16 聚结。凝结后,固体第二反应物接触到能够使液体第一反应物相,使液体第一反应物相能够聚结在固体第二反应物颗粒的周围。这种聚结使第一反应物相中的第一反应物能够与第二反应物反应,从而在第一反应物相与第二反应物颗粒之间的界面上共同反应,产生颜色变化。例如,第一反应物可以与第二反应物在第二反应物颗粒的表面上反应。

[0104] 变色乳液 10 可以包含一个或多个额外的反应物、和 / 或其他有用材料(如果需要)。

[0105] 例如,变色乳液 10 可以额外地包含冰核来协助凝结(如果需要)。一种合适的冰核为来源于微生物的蛋白质冰成核材料,具体例子将在本文中描述。如还将在本文中所述的,如果需要,可以采用其他冰核。

[0106] 此外,变色乳液 10 可以包含一种或多种乳化剂或稳定剂(如果需要)。可以包含乳化剂来帮助在制造中乳化组分,即,帮助疏水性液体或固体颗粒分散于水性液相中。可以包含稳定剂,从而一旦乳液已经形成,来帮助保持或稳定乳液。一些表面活性剂可以实现乳化剂和稳定剂两者的功能,并且一个或多个这种表面活性剂可以包含于本发明的变色乳液实施方式中(如果需要)。

[0107] 变色乳液(例如,图 1 中所示)可以允许新的变色反应被用于冷冻指示器中。一些可采用的变色反应包括两个疏水性反应物之间的反应。后一反应包括提供颜色强度大幅改变的反应,其可以产生强烈颜色或鲜艳的颜色、或去除强烈颜色或鲜艳的颜色。以在冷冻指示器中提供独特的或显著的视觉变化的方式生成颜色或去除颜色的其他变色反应也可以被采用。

[0108] 根据本发明的变色乳液和冷冻指示器的一些实施方式提供了使被用来发出冻结暴露信号的水性分散介质的冻结的开始能够触发产生显著颜色变化或其他独特的光学特征的各种反应的机理,所述显著颜色变化指变成强的、强烈的或鲜艳颜色或由强的、强烈的或鲜艳颜色变化而来。可以被用来在冻结时提供强的光学信号的变色反应,在配置具有有限的光学孔径的小冷冻指示器中是有用的。发生在指示器的一个状态而非其他状态中的强烈颜色(即冻结前或冻结后)可以促进小冷冻指示器所产生的指示器信号的观察。

[0109] 现在参照图 2(其中,与图 1 中所示部件类似的部件具有类似的图标),除了此处明

确指出的差异或除此以外本公开中明显的差异外,所示变色乳液(标号为 20)的实施方式与图 1 中所示变色乳液 10 类似。一个差异是,在图 2 实施方式中此处标为 26 的第二反应物相包含液相,该液相包含第二疏水性液体中第二反应物的溶液。第二疏水性液体可以与溶解第一反应物于其中的疏水性液体相同或者不同。这种疏水性液体可以被称作第一疏水性液体。

[0110] 或者,如果第二反应物在室温下为液体以及在冻结温度下会聚结的液体或足够的半-固体,第二反应物相 26 可以包含第二反应物、本质上由第二反应物组成或由第二反应物组成,而没有用来溶解或分散第二反应物的疏水性液体。

[0111] 在变色乳液 20 的一些实施方式中,第二反应物相 26 还可以包含第二疏水性液体中分散于第二反应物的溶液中的第二反应物的颗粒。第二反应物相 26 可以包含另一种疏水性液体,例如烃类稀释剂(如果需要)。

[0112] 如图 2 中所示,变色乳液 20 可以包含两个截然不同的疏水相,分散于共同的分散介质(分散介质 12)中的第一反应物相 14 和第二反应物相 26。第一反应物相 14 的颗粒和第二反应物相 26 的颗粒可以被分散介质 12 完全包围或包封。

[0113] 与采用第二反应物相 16 的变色乳液 10 类似,变色乳液 20 可包含液体第一反应物相 14 的胶体颗粒或液体第二反应物相 26 的胶体颗粒或反应物相 14 和 26 两者的胶体颗粒。因此,变色乳液 20 的一些实施方式可以包含两个反应性胶体,一个反应性胶体包含分散于水性分散介质 12 中的第一反应物相 14 的油性颗粒,以及另一反应性胶体包含分散于水性分散介质 12 中的第二反应物相 26 的油性颗粒,其大多为从第一反应物相 14 的油性颗粒中分离或与之混合。

[0114] 第二反应物相 26 最好是在冻结暴露之前没有与第一反应物相 14 混合。在冻结暴露之前,第一反应物相 14 和第二反应物相 26 有利地在变色乳液 20 内部与各自颗粒或液滴混合,这些颗粒或液滴被分散介质 12 的层相互分离。

[0115] 有利地,变色乳液 20 也可以被配置来避免在高于冻结温度的温度下第一反应物相 14 颗粒明显地与第二反应物相 26 的颗粒聚结,从而避免或限制由第一反应物相 14 中第一反应物与第二反应物相 26 中第二反应物相之间的反应所引起的过早的颜色形成。

[0116] 如果需要,变色乳液 20 还可以也包含稳定剂组分(图 2 中未示出)来保持第二反应物相的液体颗粒在变色乳液 20 中分散的稳定性、或亚稳定性。第一反应物相 14 和第二反应物相 26 中一个或两者可以包含稳定剂组分(如果需要)。用来稳定第二反应物相 26 的稳定剂组分可以与用来稳定第一反应物相 14 的稳定剂组分相同或不同,如果后者是经稳定的。

[0117] 变色乳液 20 可以在暴露于冻结温度后凝结,导致第二反应物相 26 与第一反应物相 14 不可逆地聚结。这种聚结使第二疏水性液体中第二反应物的溶液能够与第一疏水性液体中第一反应物相的溶液的接触,使两反应物混合并共同反应,产生颜色变化。液体反应物的密切混合(变色乳液 20 的一些实施方式可以采用)有时可以帮助促进快速颜色变化。

[0118] 在某些情况下,第一反应物相和第二反应物相的一个或两者可以包含以室温溶解度溶解于疏水性液体的相应第一反应物或第二反应物,所述溶解度高于疏水性液体中相应反应物在冻结或接近冻结温度下的溶解度。在这种情况下,相应第一反应物相或第二反应物可以开始结晶,破坏稳定剂(如果存在)的作用,并帮助变色乳液凝结。

[0119] 在冷冻指示器中变色乳液 20 的凝结和聚结所显影的颜色的强度可以通过几

个因素来确定,其中一些因素可以受变色乳液 20 的适宜配方控制。相关的因素可以包括第一反应物与第二反应物的反应所显影的颜色的固有强度、所显影的着色或贫着色(color-depleted)反应产物的量、反应物的相应浓度、以及冷冻指示器中变色乳液 20 的厚度或深度。

[0120] 变色乳液 20 可以被配置,以使第一反应物相 14 的颗粒与第二反应物相 26 的颗粒的聚结将使第一反应物与第二反应物以相关变色反应的接近化学计量的比例聚在一起(如果需要)。例如,在制备变色乳液 20 中,第一反应物相与第二反应物可以根据变色反应的适当摩尔比溶解于一种或多种疏水性液体中。然后,可以进行第一反应物相 14 和第二反应物相 26 在分散介质 12 中的分散,来得到大致类似尺寸的分散相颗粒。本领域中普通技术人员可以理解,接近化学的比例(例如约 2 倍以内)可以有助于得到良好的颜色显影。有利地,第二反应物与第一反应物的相对比例不发生超过化学计量比例一个以上量级的变化,尽管在某些情况下可能发生。

[0121] 另外,本领域中普通技术人员可以理解,类似的考虑可以适用于变色乳液 10,并且接近化学计量的比例的第一反应物和第二反应物可以有用地(尽管非必需地)被用于变色乳液 10 中。

[0122] 合适体积的变色乳液 10 或 20 可以被包含于冷冻指示器中,来提供响应显露于冻结温度的信号。冷冻指示器可以用来检测宿主产品,并提供过去暴露于冻结温度的不可逆的指示。提供强烈颜色变化的变色乳液 10 或 20 的实施方式具体地在具有小冷冻指示器体积的小冷冻指示器中适用,所述小冷冻指示器可以具有提供相对小的乳液厚度的低剖面。如果用于浅的指示器体积,具有过低颜色强度的乳液可以给出不可接受的弱光学信号。

[0123] 参照图 3 和图 4,所示冷冻指示器(标号 30)包含支持含有一定体积变色乳液 20 的封套 34 的基材 32。变色乳液 10 或本文中所述的其他合适的凝结指示乳液或分散体可以被用于代替变色乳液 20(如果需要),并且除非文中另有说明外,本文中引用的变色乳液 20 被理解为包括变色乳液 10 或本发明的其他合适的变色乳液实施方式。

[0124] 如图所示,封套 34 可以大致为圆形。另外,封套 34 可以具有任何其他形状,例如椭圆形、六角形、正方形、矩形、带状或环状等。如图所示封套 34 包括通过粘附剂 40 的环或其他合适的方式(例如通过熔融)连接在一起的内壁 36 和外壁 38。此外,封套 34 可以为一件式密封的囊。封套 34 的内壁 36 可以被粘附到、或沉积于、或以其他方式连接到基材 32 上,从而连接封套 34 与基材 32。或者,基材 32 可以以基材的组成部分形式来提供内壁 36。例如,内壁 36 可以包含铝或基本不可渗透水蒸汽和水性液体的其他材料的层或插入物,与基材 32 形成一体或形成单独的元件。

[0125] 如果需要,封套 34 的外壁 38 包括可以大致占据封套 34 在基材上的整个足迹的透明区域(未引用)。此外,外壁 38 的透明区域可以占据较小的面积。透明区域使冷冻指示器 30 生成的光学信号(例如颜色的变化)能够被合适的仪器、被人观察者、被摄像头、被光学检测器、或以其他适合的方式外部接收。

[0126] 任选地,封套 34 的外壁 38 可以设置有滤色器 41,例如作为油墨、清漆、或外壁 38 上的其他合适涂层材料的光调制涂层。滤色器 41 可以是透明的,以使变色乳液的外观能够经由滤色器而被看到。经由在图 4 中所示的封套 34 的外壁 38 上,滤色器 41 可以包含封套 34 的内表面上涂层材料的光调制涂层(如果需要),假设涂层材料不对变色乳液的性能产生

负面的影响。另外,滤色器 41 可以包含带染料、颜料或包含于外壁 38 内、或其他合适的乳液容器或查看部件中的其他着色剂的着色外壁 38。另一种选择是,滤色器 41 可以包含由着色塑料或类似物构成的额外的结构元件,所述着色塑料或类似物可以叠到外壁 38,或可以以其他方式(例如延伸过变色乳液 20 的层)包含于冷冻指示器中。

[0127] 在本发明的一个实施方式中,滤色器 41 具有透明的绿色,变色乳液 20 在冻结前为浅色的,且凝结后为深色的或黑色,从而使冷冻指示器在冻结后表现出从绿到深或黑的变化。实施例 4 所描述的变色乳液提供了可用于该目的的变色乳液的一个例子。深的冻结后颜色很大程度上或完全掩盖了视图中滤色器 41 的绿色,提供了有效的指示信号。

[0128] 滤色器 41 可以包含染料,例如透明绿色染料诸如吲哚花青绿(如果需要,可溶解于分散介质 12 中)。

[0129] 封套 34 可以完全用变色乳液 20 填充。另外,如果需要,空气或气体的气泡 42 可以包含于所含体积中,来提供所含乳液是液体或是固体的可视指示。如果乳液被冻结,当冷冻指示器倾斜、或摇晃时,气泡不会移动。

[0130] 有利地,封套 34 被构造成用来防止水蒸汽从变色乳液 20 中损失,从而防止冷冻指示器 30 的过早变干和故障。例如封套 34 可以被构造成用蒸汽阻挡材料完全包围变色乳液 20。在冷冻指示器 30 的一个有用的实施方式中,封套 34 的内壁 36 和外壁 38 两者都包含蒸汽阻挡材料的层或由其构成,并通过蒸汽阻挡密封接合。冷冻指示器 30 的一个有用的实施方式被构造成用来避免水分损失或水蒸发,从而在冷冻指示器的预定寿命中,没有显著量的冷冻指示器分散介质通过泄漏损失,所述预定寿命例如从约三个月到三年的范围内的时期,包括例如六个月、一年或两年的时期。

[0131] 可用来防止液体和水蒸汽从封套 34 的损失的不透光材料包括金属箔、或膜,例如铝,其反射率在促进冷冻指示器生成的光学信号中也可以是光学有用的。

[0132] 可用来防止液体和水蒸汽从封套 34 损失的光学透明材料包括卤代聚烯烃,例如聚氯三氟乙烯。如果需要,卤代聚烯烃材料可以与其他聚合物层叠,所述其他聚合物例如结构聚合物如聚烯烃、聚氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯和乙烯-乙醇共聚物。如果需要,能够被层叠于层中的其他一些膜材料包括液晶聚合物、环状烯烃聚合物和共聚物、聚偏二氯乙烯。一些合适的膜材料可从 Tekni-Plex, Inc., Somerville, N. J 购买。

[0133] 根据冷冻指示器的所需保质期,封套 34 可以采用具有各种透湿率的蒸汽阻挡材料、或主要或完全地由其构成。例如,可以采用具有从在 38°C (100 °F) 的温度和 90% 的相对湿度下约 0.1g/m²/天到在 38°C (100 °F) 的温度和 90% 的相对湿度下不超过约 1.0g/m²/天的范围内的透湿率的材料。如果需要也可以采用具有在 38°C (100 °F) 的温度和 90% 的相对湿度下不超过约 0.1g/m²/天的透湿率的材料。

[0134] 可用于封套 34 中的另外一些合适的蒸汽阻挡材料在美国专利 No. 7571695 中描述,该专利的公开通过引用并入本文。

[0135] 基材 32 可以是例如标签或标牌,并且可配备一部分冷冻指示剂封套 34。基材 32 可以用于将冷冻指示剂 30 与待测的宿主产品、或与宿主产品的包装、或多个宿主产品单元的散装容器固定。基材 32 可携带压敏的粘附剂的层、或可以具有其他合适的方式来将冷冻指示器 30 与宿主产品或散装容器或包装连接。如果需要,连接前压敏的粘附剂的层可以被脱模衬里保护。另外,包含基材 32 (如果存在)的冷冻指示器 30 可为柔性的,以与宿主产

品、散装容器或包装(如果需要)的弯曲的外表面一致。

[0136] 基材 32 可以向变色乳液 20 提供光学背景,这对冷冻指示剂 30 的光学性能有帮助(如果需要)。例如,基材 32 可以具有向变色乳液 20 提供光反射背景的外表面(未在附图中引用)。如果变色乳液 20 具有适当的光学性质,基材 32 可以在冻结前或冻结后反射经过变色乳液 20 的光。基材 32 的外表面所提供的背景可以是着色的、或带有标记。标记或着色(如果使用)可以具有任何需要的图案或配置。

[0137] 冷冻指示器 30 可以包含靠近封套 34 中变色乳液 20 的参考区域,该参考区域具有与冷冻指示器 30 的终点相似的外观或具有能够促进读取冷冻指示器信号的其他适当图形字符(如果需要)。任选地,这种参考区域可以被印到或以其他方式应用于冷冻指示器基材 32 (如果采用)上。

[0138] 冷冻指示器 30 的一些实施方式包含提供液体指示器分散体(如变色乳液 20)的容器的封套 34。封套 34 可以具有不透明内壁 36 和透明外壁 38,并且可以被密封,以防止水蒸汽和液体损失。在一些实施方式中,内壁 36 可以被描述为冷冻指示器 30 的底部,并且外壁 38 可以被描述为顶部。冷冻指示器 30 的这种实施方式的外壁 38 可以包含透明的聚合物膜,所述聚合物膜可以任选地被压成合适高度,例如高达约 0.2mm。内壁 36 可以包含聚合物膜和 / 或金属箔,并且还可以是水蒸汽的强屏障,并且可以任选地印到其外表面上。在这些实施方式中,内壁 36 可以被密封到外壁 38,有利地不对构造添加额外的厚度,例如通过在内壁 36 和外壁 38 之间采用热密封、压敏胶或其他适合的粘附剂。如果需要,粘附剂可以以一个封闭的环扩展到冷冻指示剂分散体周围。

[0139] 可以配制变色乳液 20 使其在冻结前为透明或半透明的,如果需要,在基材 32 上允许背景颜色和 / 或标记(如果存在),来参与包含变色乳液 20 的冷冻指示器生成的光学信号。变色乳液 20 的一些实施方式可以通过制备乳液具有适当颗粒尺寸来提供透明度。例如,变色乳液 20 的一些实施方式可以采用具有从约 50nm 到约 100nm 的平均颗粒尺寸的颗粒,并且如果需要,可以被称为“微乳液”。通过采用颜色前体溶液和彩色显影剂溶液(两者均具有无色组分),乳液颗粒可以被制成无色的,以使变色乳液 20 的一些实施方式将显示为透明或半透明。

[0140] 如果需要,变色乳液 20 的一些实施方式可以采用具有较大尺寸的颗粒。例如这种变色乳液实施方式可以具有约 700nm 或更大的平均颗粒尺寸,并且由于光的散射,可以是不透明的。通过采用合适的无色、白色、或浅色的、颜色前体溶液,可以制备冻结前表现出白色或浅色并在冻结后被强烈地着色的变色乳液 20。变色乳液 20 的这种实施方式可以采用互补的彩色显影剂溶液。在冻结诱发的彩色显影剂溶液与颜色前体溶液聚结之后,强烈的颜色可以显影。

[0141] 在冷冻指示器 30 的一个实施方式中,采用透明的变色乳液 20,指示器的初始外观可以是绿色,或可以具有其他所需颜色或外观,并可以具有检查(check)的形状或记号或其他所需标记或标识。通过将其印刷或其他合适的标记到背景上,以使基材 32 的外表面所提供外观可以经由变色乳液 20 而被看到或检测到,来得到这种外观。通过例如其为浅色如白色或金属的,背景周围区域可以与检查或其他标记不同。通过配制变色乳液 20 而使其冻结后变成适当强度颜色或变得不透明,当指示器已经暴露于冻结条件时,背景检查标记图像可以被显影的颜色遮住,以使指示器显示深色盘并且没有检查标记是可见的。冷冻指示

器 30 的这种实施方式, 通过从绿色检查标记变为深色或黑色点或盘, 可以提供清晰且明确的冻结暴露的指示。

[0142] 冷冻指示器 30 的另一个实施方式采用足够尺寸(例如大于约 300nm 的平均颗粒尺寸)的第一反应物相 14 和第二反应物相 16 的颗粒, 来提供不透明的外观。采用浅色的第一反应物和第二反应物与其他无色或浅色成分, 变色乳液 20 可以是不透明的, 并且可以具有浅色的初始外观。通过采用共同反应的第一反应物和第二反应物来生产相对强的或强烈的颜色, 可以得到在凝结后强的或暗的外观。冷冻指示剂 30 的这种实施方式还可以提供冻结暴露的明确指示。

[0143] 如果需要, 浅色乳液 20 可以通过包含少量与一种或另一种分散于反应相 14 和 16 混合的绿色染料或绿色颜料、或溶解于或分散于水性分散介质的绿色染料或绿色颜料而被着色成绿色。绿色着色剂可以增强初始外观所传达的信息, 该初始外观为相关的宿主产品还没有暴露于冻结温度并且 因此在这方面是安全的或“OK”。随着技术的发展, 对于本领域普通技术人员来说, 包含变色乳液 20 的冷冻指示器 30 可以展现的其他外观变化在未来是已知的或显而易见的。

[0144] 冷冻指示器 30 可以具有任何所期望的尺寸, 并且如果需要, 可以被配置在相对小且薄的实施方式中。例如冷冻指示器 30 可以具有小的指示器体积, 例如小于 $10\ \mu\text{L}$ 、小于 $5\ \mu\text{L}$ 、或小于 $1\ \mu\text{L}$ 。冷冻指示器 30 的小实施方式可以适合载入于或应用于小包装、盒子或可以高速大量处理的项目(例如疫苗瓶、疫苗注射器和药物容器)。

[0145] 乳液的厚度

[0146] 冷冻指示器 30 可以具有容纳变色乳液的整个封套 34 的内壁 36 和外壁 38 之间的各种厚度中的任何一种。冷冻指示器的实施方式例如图 3-4 中所示, 可以有用地被支持于宿主产品的表面上, 来向观察者展示变色乳液的明显二维外观。封套 34 在横向方向(该实施方式中为观察方向)上的尺寸, 在本文中被称为冷冻指示器的“厚度”。有利地, 冷冻指示器 30 中乳液的厚度是足够的, 使变色乳液 20 在冻结前和冻结后展现出颜色强度的变化, 这足以提供明确的指示器信号。通常, 对于给定的乳液, 通过增加冷冻指示器厚度可以增加颜色强度。冷冻指示器 30 可以具有高达约 10mm 或更高(如果需要)的厚度。

[0147] 然而, 冷冻指示器 30 的一些实施方式可以具有相对低的剖面, 即具有相对小的厚度, 例如小于约 0.5mm、小于约 0.3mm、小于约 0.2mm 或小于约 0.1mm 的厚度。冷冻指示器 30 的小型、超小型、小型化的实施方式对于某些冷冻指示器应用、可某些批量生产过程中制造、或两者都是有用的。例如, 小冷冻指示器可以用于小宿主产品的应用, 由于其在标签或包装上外形小巧和 / 或制造的经济性。

[0148] 冷冻指示器 30 的一些有用的小实施方式具有从约 $10\ \mu\text{m}$ (微米)到约 0.3mm、例如高达约 $30\ \mu\text{m}$ (0.03mm) 的厚度或乳液厚度、或其他合适的乳液厚度。如本文所述, 这种冷冻指示器实施方式可以采用适当强烈的着色的乳液 20, 来在乳液的颜色响应冻结暴露而变化时提供明确的光学信号。

[0149] 例如, 采用合适的颜色前体和合适的彩色显影剂的变色乳液 20 的实施方式, 可以从小于 0.2mm 的乳液厚度产生至少 0.40D 或 0.50D 的颜色变化。本发明的其他实施方式可以从小于 0.1mm、或小于 0.05mm 的乳液厚度产生这种颜色变化。根据本发明的变色乳液的另外一些有用的实施方式可以从 0.2mm 或更小的乳液厚度提供响应至少 0.20D 的冻结暴露

的颜色变化。变色乳液 20 的所述实施方式可以以至少约 5% 重量的比例采用隐色染料前体, 以及合适的彩色显影剂(如果需要)。

[0150] 图 4A 中所示冷冻指示器(标号为 44)与图 3 和 4 中所示的大致类似, 带有下面描述中提到的修改。冷冻指示器 44 包含上泡罩部分 45 和下泡罩部分 26。泡罩部分 45 包含中央穹顶和延伸在穹顶周围的圆顶。中央穹顶用与基材部分 46 限定了指示器 47 的容积, 其包含冻结响应的指示剂流体, 例如本发明的变色乳液实施方式。穹顶可以由合成的聚合物膜材料如聚氯乙烯形成, 并且在平面视图中可以具有圆形形状或其他所需形状。周边裙部分可以与中央穹顶由相同的材料形成一体, 并且可以是相对刚性的或可以基本上是柔性的。基材部分 46 可以是矩形的。任选地, 可以在基材部分 46 的下侧涂布粘附剂, 以连接到宿主产品, 并且粘附剂可以被保护性衬里覆盖, 连接前去除衬里。泡罩部分 45 的周边裙可以以任何合适的方式(例如通过热密封或通过使用粘附剂)被密封到基材部分 46。另外, 泡罩部分 45 和基材部分 45 可以被形成一体。如果需要, 冷冻指示器 44 可以是柔性的, 例如足够柔性以使基材部分 45 能够被弯曲成半圆形或圆形。

[0151] 泡罩部分 45 的中央穹顶可以是光学透明的、或透明的、或以其他方式的透光性, 并且任选地可以被辅助光调节材料诸如着色的油墨(内部和/或外部地)涂布或以其他方式提供。例如冷冻指示器 44 可以包含滤色器如滤色器 41(图 4)。

[0152] 冷冻指示器 44 适用于实施各种配置, 包括相对小的配置。冷冻指示器 44 的小实施方式的一个说明性例子具有约 4mm 的泡罩直径(等效维度 (equivalent dimension))、约 0.6mm 的泡罩高度(图 4A 中垂直维度)、以及约 5 μ L 的指示器体积。冷冻指示器 44 的一个较大实施方式的另一个例子具有约 12mm 的泡罩直径(等效维度 (equivalent dimension))、约 1.2mm 的泡罩高度(图 4A 中垂直维度)、以及约 80 μ L 的指示器体积。

[0153] 为了促进冷冻指示器 30 的大量制造, 包含基材 32(如果采用)的多重冷冻指示器 30 可以排列于片材或连续卷材上(如果需要)。

[0154] 可以使用泡罩包装机或其他合适的方法以大量制造如冷冻指示器 30 的合适实施方式的冷冻指示器 30。在这样的一种方法中, 冷冻指示器可以作为单独冲切物料供应, 采用压敏粘附剂将这种单独冲切物料以片状或卷曲形式(例如自卷筒)连接于连续长度的防粘衬里上。可以以与标签的应用类似的方式调节片状或卷曲的冷冻指示器, 并且可以使用适当修改的机械标签机将片状或卷曲的冷冻指示器应用于合适的表面。

[0155] 可以与变色乳液 20 一起使用的一些合适的冷冻指示器容器在 Taylor 等的美国专利 No. 7571695 中被描述为含指示器分散体。可以以各种方式(例如在泡罩包装机上)来制造这种冷冻指示器。可以通过采用泡罩腔的旋转形成而非通过更繁琐步骤和重复过程(如果需要), 来制造具有适中厚度的冷冻指示器 30 的小实施方式。

[0156] 现在将描述本发明的制备变色乳液(这在冷冻指示器中是有用的)实施方式的一些方法。除另有说明或其他暗示外, 本文中所述的根据本发明的方法或所述方法的一个或多个步骤可以在约 20°C 至约 25°C 的范围内的室温下实施。如本领域普通技术人员根据本公开可显而易见的或已知的、或在未来随着技术进步而变得公知或显而易见的, 在许多情况下进行方法或方法步骤的温度可以改变(例如改变 10°C 或更多), 且不会不利地影响该方法或方法步骤的结果。

[0157] 参照图 5, 所示方法是合适的, 尤其适用于制备变色乳液 10 或包含与变色乳液 10

相类似的变色乳液的其他变色乳液。所示方法包括步骤 51 :溶解第一反应物 50 于疏水性液体 52 中来提供第一反应物相 14,其中疏水性液体 52 可以起到第一反应物 50 的载体的功能。所述方法还包含步骤 55 :溶解第一反应物相 14 于第一分散介质 54 中,来提供第一反应物分散体 56。第一分散介质可以是水性液体,例如本文中所述的水性分散介质。

[0158] 步骤 55 可以包括 :用适当装置搅拌第一反应物相 14 和第一分散介质 54,并且搅拌足够长的时间以产生具有所需颗粒尺寸的第一反应物相 14 的分散的颗粒的第一反应物乳液 56。合适的搅拌方法和装置对于本领域普通技术人员来说,根据本公开,是已知的或显而易见的。其他合适的方法和装置可以在未来随着技术发展而变得已知或显而易见。例如,合适的搅拌可以通过高速混合、通过超声或通过压力下压迫液体穿过小孔而采用高剪切力来实现。

[0159] 所示方法还包括步骤 59 :将第二反应物相 16 分散于第二分散介质 58 中来提供第二反应物分散体 60。所述方法可以包含 :搅拌第二反应物相 16 和第二分散介质 58 的混合物来以如第一反应物乳液 56 所述相同方式提供第二分散体。为了制备变色乳液 10,第二反应物相 16 可以包含第二反应物的固体颗粒。或者,第二反应物相 16 可以包含第二反应物在疏水性液体中的溶液。任选地,第二反应物相 16 可以由反应物相 16 的颗粒、或反应物相 16 的溶液组成、或本质上组成。

[0160] 有利地,第二分散介质 58 为水性液体,并且第二分散介质 58 所采用的水性液体可以与第一分散介质 54 所采用的水性液体相同或不同。同样有利地,第一分散介质和第二分散介质(如果它们为不同的水性液体)是相互混溶的。正如已经指出的,第一反应物和第二反应物可以共同反应来提供颜色变化。

[0161] 图 5 中所示方法还可以包含步骤 62 :将第二反应物分散体 60 与第一反应物乳液 56 以适当的比例混合来提供变色乳液 10。有利地,进行混合来避免第一反应物乳液 56 或第二反应物分散体 60 的不稳定化或破裂。考虑到相应浓度的各种成分,可以选择所述比例以在变色乳液 10 中提供良好的颜色显影。

[0162] 根据所描述的方法,第一分散介质 54 可以与第二分散介质 58 混合,来得到均匀的水相。第一反应物乳液 56 的颗粒或囊泡和第二反应物的固体颗粒(后者构成第二反应物相 16)被分散于该均匀的水相中。因此,所得的变色乳液 10 包含三相体系,如参照图 1 所描述。

[0163] 通过凝结,变色乳液 10 可以响应适当的冻结温度,例如在从约 +2°C 到约 -5°C 的范围内、在从约 0°C 到约 -2°C 的范围内温度。凝结可以和第一反应物相 14 的液滴与第二反应物的颗粒的聚结同时、或在上述聚结之前,其中液滴和颗粒在冻结前被悬浮于变色乳液 10 中。聚结时,第一反应物相 14 的液滴可以蔓延过并浸润第二反应物颗粒,使第一反应物和第二反应物能够共同反应并通过向乳液加入颜色、或从乳液去除颜色来改变变色乳液 10 的颜色。

[0164] 参照图 6,所示方法是合适的,尤其适用于制备变色乳液 20 和包括与变色乳液 20 可媲美或相类似的其他变色乳液。未明确描述的该方法的细节可被理解为(如果适当的话)与图 5 中所示方法的描述所设置的细节相类似、或参考本公开时对于本领域普通技术人员是已知的或显而易见的。

[0165] 图 6 中所示方法包含步骤 74 :将第一稳定剂组分 70 溶解于水性第一分散介质 72

中以形成第一稳定剂溶液 76。

[0166] 该方法还包含步骤 78 :将颜色前体 80 溶解于可溶解颜色前体 80 的适当的疏水性油 82 中以形成颜色前体溶液 84,其中油可以起到颜色前体 80 的载体的功能。

[0167] 该方法还包括 :混合第一稳定剂溶液 76 与颜色前体溶液 84、以及步骤 86 :搅拌混合物来将其乳化并分散油性颜色前体溶液 84 的液体颗粒或液滴于水性第一稳定剂溶液 76 中,从而形成颜色前体乳液 88 作为水包油型乳液。第一稳定剂 70 可以根据其乳化和稳定颜色前体乳液 88 的能力来选择,并且可以包含单一化合物或多种化合物。任选地,第一稳定剂组分 70 可以包含低温去稳定剂和 / 或提供额外乳液稳定性相关功能的一个或多个其他化合物。

[0168] 可以进行搅拌步骤 86 来向颜色前体乳液 88 提供具有所需尺寸的颜色前体溶液 84 的油性颗粒,例如根据具体配方中所采用成分通过以足够强度搅拌乳液成分并持续足够时间,来得到所需颗粒尺寸。

[0169] 此外,图 6 中所示方法包含步骤 94 :将第二稳定剂组分 90 溶解于水性第二分散介质 92 中来形成第二稳定剂溶液 96。

[0170] 该方法还包含步骤 98 :将彩色显影剂 100 溶解于可溶解彩色显影剂 100 并且起到彩色显影剂 100 的载体的功能的适当的疏水性油 102 中,以形成彩色显影剂溶液 104。

[0171] 该方法还包含混合第二稳定剂溶液 96 和彩色显影剂溶液 104、以及步骤 106 :搅拌混合物来将其乳化并分散油性彩色显影剂溶液 104 的液体颗粒或液滴于水性第二稳定剂溶液 96 中,从而形成彩色显影剂乳液 108 作为水包油型乳液。第二稳定剂 90 可以根据其乳化和稳定彩色显影剂乳液 108 的能力来选择,并且可以包含单一化合物或多种化合物的混合物或共混物(如果需要)。第二稳定剂 90 可以与第一稳定剂 70 不同,或可以以与第一稳定剂 70 不同或相同(如果需要)的比例被采用。

[0172] 可以进行搅拌步骤 106 来向彩色显影剂乳液 108 提供具有所需尺寸的彩色显影剂溶液 104 的油性颗粒,例如根据具体配方中所采用成分通过以足够强度搅拌乳液成分并持续足够时间,来得到所需颗粒尺寸。

[0173] 除本文中另外指明或采用不同材料外,步骤 94、98 和 106 可以以与步骤 74、78 和 86 相类似的方式进行。

[0174] 该方法还包含步骤 110 :混合颜色前体乳液 88 与彩色显影剂 108,以得到变色乳液 20 (也作为水包油型乳液)。有利地,进行混合来避免颜色前体乳液 88 或彩色显影剂乳液 108 的不稳定化或破裂。颜色前体乳液 88 和彩色显影剂乳液 108 可以以适当的比例混合,从而在由所得混合的乳液(变色乳液 20)的冻结所引起凝结和聚结后得到颜色的良好的显影。颜色前体乳液 88 与彩色显影剂乳液 108 的比例可以根据相应油 82 或 102 中每个反应物的浓度和每个相应乳液 88 或 108 中反应物颗粒或液滴的浓度来确定或调节。

[0175] 同样有利地,颜色前体溶液 84 和彩色显影剂溶液 104 的至少一个的分散的相成分可以使得相应溶液在变色乳液 20 的预期的冻结温度(例如约 0℃和 -5℃之间的温度如 -2℃)下为液体,从而在变色乳液 20 冻结和凝结后促进相应分散的液滴聚结。惰性疏水性液体或稀释剂可以包含于颜色前体溶液 84 或彩色显影剂溶液 104 中,以在冻结温度下减小溶液的粘度(如果需要)。

[0176] 冰核(如果采用)可以在本文所述方法或本领域普通技术人员根据本公开显而易

见的方法中任何适当的点被加到成分或成分的混合物中。例如,冰核 112 可以在步骤 110 (混合颜色前体乳液 88 和彩色显影剂乳液 108) 中加入。任选地,冰核 112 (如果采用)可以在颜色前体乳液 88 和彩色显影剂乳液 108 共混后被加到混合物中。或者,在颜色前体乳液 88 或彩色显影剂乳液 108 被加到容器中时,冰核 112 可以被加到混合容器中。在本发明的一个实施方式中,在搅拌或震荡(stirring 或 agitation)时,三种成分(冰核 112、颜色前体乳液 88 和彩色显影剂乳液 108)差不多同时被加到混合容器中。

[0177] 根据参照图 6 所示方法,第一分散介质 72 可以与第二分散介质 92 混合,以得到均匀的水相。油性颜色前体溶液 84 的颗粒或囊泡和彩色显影剂溶液 104 的颗粒或囊泡被分散于该均匀水相中,并且在冻结以上温度下保持分离。因此,所得变色乳液 20 可以包含三相体系,如参照图 2 所述。冰核 112 (如果作为分散于变色乳液 20 的水相中的固体颗粒存在时)可以提供第四相。

[0178] 变色乳液 20 可以通过凝结响应适当的冻结温度,例如从约 2°C 到约 -5°C 的范围内、或从约 0°C 到约 -2°C 的范围内的温度。凝结可以和颜色前体溶液 84 的液滴与彩色显影剂溶液 104 的液滴的聚结同时、或在上述聚结之前,其中每种液滴在冻结前被悬浮于变色乳液 20 中。聚结时,颜色前体溶液 84 的液滴可以与彩色显影剂溶液 104 的液滴交融,使颜色前体和彩色显影剂能够共同反应并通过向乳液加入颜色、或从乳液去除颜色来改变变色乳液 20 的颜色。

[0179] 在一些情况下,彩色显影剂和颜色前体的反应不会立即发生,因为一个反应物需要时间来扩散到其他载体液中、交融并反应。例如颜色有时需要几分钟来最大化。可以通过配置反应物溶液的粘度和反应物的浓度和性质(如果需要),来调整反应速率。

[0180] 图 7 中所示的方法通常与图 6 中所示的方法类似,不同之处是所述方法包括通过反转油包水型乳液形成水包油型乳液来制备颜色前体乳液 88。所示方法也以类似的方式制备彩色显影剂乳液 108。图 7 中所示的方法可以被用于制备变色乳液 20 和包含与变色乳液 10 可媲美或相类似的变色乳液的其他变色乳液。

[0181] 现参照图 7,其所示方法包含第一步 120:将颜色前体 80 与第一稳定剂 70 溶解于疏水性油 80 中以形成颜色前体溶液 84。

[0182] 然后将第一分散介质 72 分两阶段加到颜色前体溶液 84 中。在第一阶段,搅拌步骤 122,部分第一分散介质 72 缓慢加入到颜色前体溶液 80,同时(例如用均化器)以适中速度搅拌混合物,以形成油包水型乳液。所得油包水型乳液可以具有油性外观,并且可展现出疏水性油 80 的颜色(如果有的话)。

[0183] 保持慢速率地加入第一分散介质 72,直到混合物的外观突然变化,从油性外观变白。该变化为从油包水型乳液得到水包油型乳液(称为颜色前体乳液 88)的反转。该反转完成了加入第一分散介质 72 的第一阶段。

[0184] 在第二阶段,可以相对快地加入剩余量的所用第一分散介质 72。可以维持或调节搅拌的速率。如果需要,所谓“破坏者”表面活性剂可以溶解于第一分散介质 72 中,或在反转前单独加入到混合物中,以帮助乳液反转。

[0185] 可以以类似的方式制备彩色显影剂乳液 108,采用彩色显影剂 100、第二稳定剂 90、油 102 和第二分散介质 92,经由溶解步骤 130 来形成彩色显影剂溶液 104、搅拌步骤 132 来形成油包水型乳液和搅拌步骤 134 来反转油包水型乳液并形成水包油型乳液(彩色显影

剂乳液 108)。

[0186] 使用反转乳液方法(如本文中参照图 7 所述的)有时可以帮助以一致且可重复的方式制备颜色前体乳液 88 和 / 或彩色显影剂乳液 108。在某些情况下,这种反转乳液方法可以令人满意地进行,且未使用高速均化器。

[0187] 然后,从颜色前体乳液 88 和彩色显影剂 108 在混合步骤 106 (与图 6 的混合步骤 110 类似)中形成变色乳液 20,如果需要的话,加入冰核 112。图 7 中所示方法的其他细节与图 6 中所示方法的细节相同,或对于本领域普通技术人员根据本公开是显而易见的。

[0188] 本发明包含通过参照本文中图 5、图 6 或图 7 所述方法、或通过本文所述其他方法所生产的变色乳液。

[0189] 现将描述本发明的变色乳液实施方式中可采用的各种成分。可以使用其他成分,如本领域普通技术人员根据本公开已知的或显而易见的、或随着技术发展在未来将变成公知或显而易见的。

[0190] 水性分散介质

[0191] 在本发明的变色乳液实施方式中所采用的分散介质(例如分散介质 12)可以包含任何合适的水性液体。因此,分散介质可以包含水和一种或多种其他成分、或可以由水组成或基本上由水组成。有利地,分散介质具有与所监测的冻结条件有关的熔点。

[0192] 水和许多其他液体容易产生过冷。过冷引起水的冰点比水的熔点(即冰的熔点,其标准压强下为 0°C)低。水的冰点是液相变成固相(冰)时的温度,而熔点是固相(冰)变成液相时的温度。过冷可以引起水的冰点被抑制到 -10°C 或更低。

[0193] 为了防止过冷并使分散介质的冰点与其熔点之间的间隔变窄,分散介质可以包含一种或多种具有熔点比水的熔点高(即在高于 0°C 的温度下熔化的液体)的水可混溶液体来提高分散介质的熔点(如果需要)。

[0194] 例如,分散介质可以包含适当比例的氧化氘、重水或氧化氘与重水的混合物。

[0195] 如本文中其他地方所述,如果需要,还可以通过采用冰核来防止过冷。

[0196] 除文中另有说明外,术语“水”和“水性”在本说明书中被用来包含“普通水”、常用水、氧化氘(式 D₂O,也称为“重水”)、尤其是氘代水(DHO)以及水的这些形式的混合物。

[0197] 在普通水中,存在的主要氢同位素为氕,其原子充数为一。在重水中,存在的主要的、或唯一的氢同位素为氘,其为原子序数为二。如果其出现用于在不同形式的水之间区分,术语“轻水”在本文中可用来指普通水或常用水,其中存在的主要氢同位素为氕(虽然,正如熟知的,痕量的氘可以存在于轻水中),并且术语“重水”可用来指主要或完全为氧化氘的水。氧化氘和轻水的混合物可以通过氢原子交换形成氘代水。

[0198] 氧化氘具有 3.8°C 的熔点,轻水具有 0.0°C 的熔点,并且轻水 / 重水混合物的冰点和熔点一般与混合物中两组分的相对比例有关。

[0199] 氧化氘、氘代水或氧化氘与氘代水的混合物的比例可以为至少约 10%、至少约 50%、至少约 90%、至少约 95%、至少约 98%、至少约 99% 或大约 100% (重量),该比例基于分散介质的重量。这些比例可以用以下理解来解释:氧化氘和轻水的混合物可以通过氢原子交换形成氘代水。

[0200] 如果需要,分散介质可以本质上由水组成、或可以由水组成。另外,分散介质可以由氧化氘组成、或本质上由其组成,即分散介质可以是 100% 的氧化氘(如果需要)。

[0201] 氧化氘和氘代水也容易产生过冷。因此,无论氧化氘存在与否,分散介质可以包含冰核来使水性液体介质的冰点和熔点之间的间隔变窄(如果需要)。

[0202] 本发明的冷冻指示器实施方式的所需活化温度可以通过选择合适比例的氧化氘来包含于分散介质中以及通过掺入合适冰核于分散介质中来提供。例如,冷冻指示器可以具有在从约 1.0°C 至 0.1°C、从约 0°C 至 -1°C、或从约 -1°C 至约 -2°C 的范围内的活化温度。

[0203] 本发明的冷冻指示器实施方式中有用的分散介质的一些实施方式无、或没有任何有机液体。本发明的冷冻指示器实施方式中有用的分散介质的其他实施方式无、或没有任何能够在冰点或冰点以上温度下(例如在从约 -10°C 到约 50°C 的范围内的温度下)与分散介质分离的有机液体。

[0204] 变色反应物

[0205] 用于实施本发明的变色反应物包含能够在本发明的变色乳液实施方式中普遍条件下一起反应来产生明显或显著颜色变化(例如强烈的颜色出现或消失)的共反应物。如果需要,可以产生提供冷冻指示器的未冻结外观与经冻结暴露的外观之间强烈对比的颜色变化。变色反应可以是化学反应,例如 pH 引起的颜色变化。或者,反应可以是提供光学性质上变化(例如从加法混色到减法混色的变化)的物理反应。第一反应物 14 和第二反应物 16 和颜色前体 80 和彩色显影剂 100 可以由这种共反应物或由其他合适材料(如果需要)来提供。

[0206] 一些合适的变色反应物包含能够在暴露于适当的颜色前体或其他适当曝光剂后展示显著的光学密度差异的颜色前体。变化可以是例如从冻结前的浅色外观到冻结后或冻结与解冻后的深色外观的变化。有用的颜色前体的一些例子包括染料前体例如在无色或弱着色状态的隐色染料的前体形式、一些银化合物和某些醌。这些颜色前体中的一些可以在显影后的薄乳液层(例如具有 30 μm 或更小、或 20 μm 或更小的厚度的乳液层)中产生强烈的颜色。

[0207] 变色共反应物的一些有用的特性包括良好的油溶性和低的水溶性。在冻结温度和环境温度下具有液体状态也可以是有用的。

[0208] 一些染料是已知的,它们的分子可以获得两种形式,一种是无色、或浅色的,另一种着色的、有时是强着色的。这些染料常被称为“隐色染料”。术语“隐色染料前体”在本文中用来指隐色染料无色或浅色形式。当环境从酸性到碱性改变时,一些隐色染料可以改变颜色。当环境从碱性到酸性改变时,其他一些隐色染料可以改变颜色。因此,隐色染料前体可以被合适彩色显影剂转化成隐色染料的着色形式。一些隐色染料具有强烈的颜色和浅色着色的前体。例如,通过使用酸性彩色显影剂,无色或微黄色结晶紫内酯前体可以被转化成强紫色或深蓝色。

[0209] 在可用于本发明的实践中的变色共反应物的另一个实施例中,油溶性还原剂(本文中的彩色显影剂)可以还原无色银化合物如月桂酸银(本文中的颜色前体)到元素银,提供从无色到灰色或黑色阴影的颜色变化。

[0210] 可用于本发明的实践中的变色共反应物的另外一些实施例,一方面包含具有低水溶性变色油溶性分析试剂可用于物质的比色或点滴分析,另一方面包含具有能够与分析试剂反应来产生颜色变化的分析目标物质。例如,分析试剂 2,6-二溴苯醌氯酰亚胺可以与酚共同反应来提供从无色到强烈蓝色的颜色变化。

[0211] 有用的变色反应物的额外例子包括 2, 3, 5, 6- 四氯环己 -2, 5- 二烯 -1, 4- 二酮和 1, 3, 3- 三甲基 -3- 亚甲基吡啶。

[0212] 可用于变色乳液 20 (冻结前为着色的且冻结引发的凝结和聚结后变为无色或浅色的) 中的变色共反应物的例子包括可以被彩色显影剂和能够反转发色反应去除使着色材料褪色的消色剂可逆地显影而具有颜色的着色的材料。

[0213] 合适的这种变色共反应物在本文中其他地方被进一步描述。

[0214] 现将描述可用于本发明的实践中的颜色前体和彩色显影剂的各种非限制说明性例子。

[0215] 颜色前体

[0216] 如上所述, 可用于本发明的实践中的一些颜色前体包含无色或浅色的材料, 例如银盐和能够被转化成前体化合物的着色或甚至高度着色的化合物或形式的隐色染料前体。

[0217] 用作颜色前体的一些银化合物包含可还原的、油溶的有机银化合物, 例如银的羧酸盐如月桂酸银、棕榈酸银和内豆酸银。具有低水溶性的油溶性有机银化合物(如上述羧酸盐) 可以是有利的。

[0218] 用作颜色前体的一些分析试剂包含 2, 6- 二溴苯醌氯酰亚胺。其他合适的分析试剂对于本领域普通技术人员根据本公开将是已知的或显而易见的。

[0219] 如前所述有用的隐色染料前体的一个例子包括结晶紫内酯。随着合适的隐色染料显影剂(其例子在本文中其他地方描述) 的显影, 结晶紫内酯形成深蓝色或紫色。

[0220] 有用的隐色染料前体的另外一些例子包括如下描述的产品: 专业红(specialty magenta) 20、ODB-1 和 ODB-2 (它们可从 Emerald Hilton Davis、Cincinnati、OH 购买) 和 PERGASCRIP[®] Red I6B (可从 BASF、Charlotte、NC 购买)。专业红(specialty magenta) 20 和 PERGASCRIP[®] Red I6B 产生强烈的紫红色。颜色前体 ODB-1 和 ODB-2 在显影后变成黑色。

[0221] 可以使用两种或多种互溶的颜色前体的组合。

[0222] 结晶紫内酯和专业红(specialty magenta)20 的组合可以产生从紫红色到深紫色范围的颜色。

[0223] 有用的染料前体还可以包含具有作为骨架的内酯、内酰胺、砒、螺吡喃、酯或酰胺结构的基本上无色的化合物, 其包括三芳基甲烷化合物、二苯基甲烷化合物、咕吨类化合物、噻嗪化合物、螺吡喃化合物等等。

[0224] 有用的隐色染料前体的一些额外的具体例子包括苯甲酰无色亚甲基蓝、孔雀绿内酯、3, 3- 双(对二甲基氨基苯基) 苯酚、以及 N-2, 4-5- 三氯苯基 无色金胺。

[0225] 有用的隐色染料前体(能够与彩色显影剂反应而产生红色) 的一些例子包括 3- 二乙胺 -6- 甲基 -7- 氯荧烷、和 3, 6- 双(二乙胺) 荧烷 - γ -4' - 硝基)- 苯胺基内酰胺。

[0226] 能够用于本发明的变色乳液实施方式及其制造中和能够与彩色显影剂反应产生黑色的隐色染料前体的一些例子包括 3- 二乙胺 -6- 甲基 -7- 苯胺基荧烷、和 3-(N- 乙基 -N- 异戊基氨基)-6- 甲基 -7- 苯胺基荧烷。

[0227] 能够与彩色显影剂反应以产生橙色的有用的隐色染料前体的一些例子包括 3- 环己基氨基 -6- 氯荧烷和 3- 二乙胺 -6, 8- 二甲基荧烷。

[0228] 还有其他有用的隐色染料前体在下述中公开: 如在 Midorikawa 等的美国专利

No. 6258747 的第 3 栏第 28 行到第 4 栏第 24 行,该公开通过引用并入本文;以及美国专利 No. 6514909 的第 5 栏第 16-61 行,该公开通过引用并入本文。

[0229] 在本发明的实践中,前述颜色前体可以被单独使用,或在两种或多种相容化合物的组合物中使用。

[0230] 以适当相对比例的颜色前体的组合作为变色乳液 20 中第一反应物的用途可以提供广泛的颜色,从其中选择对于具体应用的颜色。例如,Sanders 等的美国专利 No. 4842976 在第 12 栏第 47 行到第 12 栏第 10 行描述了各种能够与显影剂反应产生相对黄色、青色、紫红色的隐色染料颜色前体,该专利的公开通过引用并入本文。众所周知,黄色、青色和紫红色着色剂可以以各种比例组合来提供广泛的颜色范围。所述组合可以用于本发明的变色乳液实施方式中。

[0231] 为了在冻结后增强聚结,用于本发明的实践中的颜色前体有利地(但不必需地)在其中包含所述颜色前体的冷冻指示器的冻结温度下为液体或无定形固体。任选地,在低至 0°C 或 -5°C、或 -10°C 的温度下,用于本发明的实践中的颜色前体可以是液体或无定形固体。有利地,如果在冷冻指示器将会响应的温度下颜色前体为固体或可能变为固体,则第二反应物相 16 可以为液体。

[0232] 如果需要,在被掺入本发明的变色乳液前,颜色前体或在感兴趣的温度下预期为固体的其他第一反应物材料可以在感兴趣的温度下被预处理到液态或半固态。

[0233] 预处理的一种该方法包含:溶解两种或多种颜色前体(例如隐色染料前体)于常用溶剂中,并蒸发溶剂以得到油性液体颜色前体组合物。如本领域普通技术人员已知,在某些情况下,染料或染料前体的混合物(其通过在适当溶剂中蒸发染料或染料前体的混合的溶液而被制备)可以未结晶,因为如果其溶解并蒸发时,它们将变成油性液体而不是晶体析出。

[0234] 在对于具体冷冻指示器所感兴趣的温度范围内,油性液体颜色前体组合物的粘度将取决于组分颜色前体的性质和前体混合组合物的性质,这无需过多实验即可确定。

[0235] 前体组合物可以具有任何合适比例的各组分,例如在双组分混合物的情况下,从基于前体组合物的重量的约 10% 至约 90% (重量) 的范围内的比例。

[0236] 在具有三种或多种组分的混合物的情况下,可以采用在从基于前体组合物的重量的约 5% 至约 60% (重量) 范围内的各组分的比例。

[0237] 像其他油性液体一样,油性前体液体混合物的粘度通常会随着温度降低而升高。然而,在室温下难于处理的相对较粘的混合物可以在升高的温度(如果需要)下使用合适的乳化剂或分散体体系(例如在从约 50°C 到约 90°C 的范围内的温度下)时被热的水性分散介质中分散体乳化。冷却后,前体混合物可以有利地形成近似球形的颗粒,而不是不规则的固体,不规则的固体可以通过未混合的、纯颜色前体起始材料的结晶形成。球形第一反应物相颗粒被认为是对于本发明的目的是有用的。球形颗粒通常可以可靠地分散于液体分散介质中,并且可以在本发明的冷冻指示器实施方式中表现良好。第一反应物相的无定形流体颗粒还可以有利地与第二反应物相的颗粒聚结良好,并且因此在掺入冷冻指示器中时可以有有助于对冻结快速响应。

[0238] 彩色显影剂

[0239] 在本发明的实际实施方式中用作彩色显影剂的物质或组合物通常可以与颜色前

体反应来提供颜色变化,并且与所用乳液组分是相容的。

[0240] 例如,油溶性还原剂如草酸、甲酸、抗坏血酸、亚磷酸酯、氢醌、氢醌衍生物如二甲基氢醌、二-叔-丁基氢醌、其他二烷基氢醌等、以及 2-羟基丙酸亚铁可以被用于实践本发明的银盐颜色前体的彩色显影剂。具有低水溶性的油溶性还原剂(例如草酸和二烷基氢醌)可以是有利的。

[0241] 此外,可以用作与 2,6-二溴苯醌化合物反应的彩色显影剂的具有低水溶性的一些酚包括 3-乙氧基苯酚、1,2-二乙基-3-羟基苯、1,3-二乙基-3-羟基苯、以及 2,2'-亚甲基双(3,4,6-三氯苯酚)。

[0242] 此外,具有低水溶性的油溶性或液态伯胺和仲胺(例如 4-丁基苯胺)可以被用作 2,3,5,6-三氯环己-2,5-二烯-1,4-二酮的彩色显影剂。

[0243] 隐色染料前体的颜色通常可以被各种化合物显影,所述化合物的一些例子为酚衍生物、有机酸和酸性粘土。考虑到这种化合物和组合物与其他乳液组分相容,在本发明的实践中,它们可以被用作彩色显影剂。有用的酸性粘土彩色显影剂的一个具体例子为 FULACOLOR™ XW,一种反应性酸性 hectorite 粘土(可从 Rockwood Additives, Widnes, UK 购买)。

[0244] 在某些情况下,可以使用聚合树脂。一些有用的聚合树脂包括酚醛树脂、苯酚-乙炔树脂、以及酚醛树脂、苯酚-乙炔树脂的多价金属盐。尤其有用的彩色显影剂为 HRJ 2053,一种含锌改性的烷基酚醛树脂(可从 SI Group, Schenectady, NY 购买)。

[0245] 在本发明的实践中用作彩色显影剂的材料的其他一些例子包括水杨酸锌、水杨酸锌树脂、4,4'-异亚丙基二苯酚(也称为双酚 A)、1,7-双(羟苯硫基)-3,5-二氧杂庚烷、4-羟乙基苯甲酸盐、4-羟基二甲基邻苯二甲酸盐、邻苯二甲酸单苄酯、双-(4-羟基-2-甲基-5-乙基苯基)硫醚、4-羟基-4'-异丙氧基二苯砜、4-羟基苯基苯磺酸盐苯甲酸盐、4-羟基苯甲酰氧基苄基苯甲酸盐、双-(3-1-丁基-4-羟基-6-甲基苯基)砜、对-叔丁基苯酚、以及基于双酚 A 的聚合物。

[0246] 在本发明的实践中用作彩色显影剂的材料的其他一些例子可以在 Midorikawa 等的美国专利 No. 6258747 的第 4 栏第 25 行至第 6 栏第 29 行中以及在 Austin 等的美国专利 No. 6514909 的第 4 栏第 17 行至第 5 栏第 15 行中找到。

[0247] 所引用的每个 Midorikawa 等和 Austin 等专利的公开通过引用并入本文。

[0248] 如果需要,液体第二反应物可以被用于本发明的实践中。在可用于根据本发明的冷冻指示器的温度下为液体并且也是隐色染料显影剂的疏水性材料的一些例子包括液体卤代苯酚、4-溴-2-氟苯酚、2-溴-5-氟苯酚、2-氯-5-氟苯酚、2-氯-6-甲基苯酚、液体短链烷基取代的苯酚、2-叔丁基苯酚、2-正丙基苯酚、3-正丙基苯酚、液体短链醚酚、2-异丙氧基苯酚、和 3-甲氧基苯酚。

[0249] 可使用的液体疏水隐色染料显影剂还包括两种或多种具有相对低熔点的卤取代苯酚和/或短链烷基取代的苯酚的混合物,其包括具有低熔点的卤代酚:2-溴苯酚(熔点约 5°C)、2-溴-4-甲基苯酚(熔点约 16°C);具有低熔点的短链烷基化的苯酚:2-仲丁基苯酚(熔点约 10-12°C)、4-正戊基苯酚(熔点约 24°C)、2,6-二异丙基苯酚(熔点约 17-18°C)、2-异丙基苯酚(熔点约 14-16°C)、以及 4-正丙基苯酚(熔点约 20-22°C)。

[0250] 这种隐色染料显影剂混合物的适当组合物(其提供在所需温度下为液体并且对于

本发明的目的有效的第二反应物)可以由本领域普通技术人员无需过多实验而确定。技术人员还会知道或能够确定可用于本发明的实践中的其他合适的隐色染料混合物。

[0251] 用于初始着色的变色乳液 20 的第一反应物可以是颜色前体与适当彩色显影剂的可逆反应的着色产物。此着色的反应产物可以给出其中掺入着色的反应产物的变色乳液、冻结前着色的外观(如果需要可以是强的或强烈的颜色)。本发明的这种实施方式可以使用合适比例的消色剂作为第二反应物。消色剂可以在含消色剂的第二反应物相与含着色的反应产物的第一反应物相聚结后以任意合适方式(例如通过减少彩色显影剂的效果)消除着色反应产物的颜色。消色剂可以通过反转或消除颜色显影来减小彩色显影剂的效果、可以起到颜色抑制剂的作用、或可以以其他合适的方式消除第一反应物的颜色。

[0252] 一些隐色染料的颜色显影可以通过向彩色显影剂提供显影槽(sink)或中和剂而被反转。因此,在初始着色的变色乳液 20 中可使用的有用的第一反应物可以用酸性彩色显影剂显影的隐色染料。与该第一反应物一起使用的一种合适的第二反应物为碱,例如能够通过中和酸性彩色显影剂而起到消色剂作用的强碱。例如,可以用酸来显影酚酞而使其具有强的粉红色,并且可以用碱消除或中和酸来将酚酞染料恢复到无色状态。

[0253] 其他被显影的隐色染料(例如被酚类化合物显影的结晶紫内酯)可以被用于根据本发明的初始着色的变色乳液 20 中,并且可以是被碱性第二反应物消除(反转隐色染料的颜色显影)的类似颜色。

[0254] 消色反应可以是浓度依赖性的,并且可以选择第二反应物的浓度可以被选择来提供合适的颜色变化(如果需要)。

[0255] 为了通过限制或防止第二反应物从第二反应物相颗粒中扩散出来来帮助防止变色乳液 20 的初始着色的实施方式的过早变色,第二反应物可以是不溶性碱、或其他合适的不溶性材料(如果需要)。有用的不溶性碱的一些例子包括材料(例如碱性粘土或磨细的不溶性碱式矿物)。任选地,粘土或矿物可以用多胺基、聚亚乙基亚胺基、阳离子基团、或其他合适的基团来衍生,以具有合适的基本特征。

[0256] 或者,当第一反应物为经显影的颜色前体时,第二反应物可以是显影剂稀释剂,其比例为在第一乳液与第二乳液的聚结和混合后减小显影剂浓度从而变得不足以引起颜色显影。

[0257] 可用于颜色前体或彩色显影剂或颜色前体与彩色显影剂二者中的一些物理性质包括本质上不溶于水(例如不溶或仅略溶于水)、和溶解于合适的油或其他疏水性液体。

[0258] 颜色前体或彩色显影剂可以具有疏水性液体或相应的疏水性液体(如果两组分乳液被用于变色乳液中)中类似的溶解度。

[0259] 有利地,颜色前体或彩色显影剂的物理性质使得二者中每个基本上保持在分散体相中颗粒内并且不迁移到分散体相中。同样有利地,无显著量的任一反应物被表面活性剂或其他稳定剂组分(如果使用)从存在于分散体相颗粒中的油或其他疏水性液体中流出或滤出到分散介质中。在本文中,显著量的反应物通常为冻结暴露发生前(例如通过过早地着色初始无色的乳液)不利地影响变色乳液的颜色的量。只要变色乳液仍可以在冻结后进行显著的外观变化(例如从浅色到深色),少量着色反应物的存在是可接受的。

[0260] 有利地,任何表面活性剂或其他稳定剂组分(如果使用)起到乳化分散介质中疏水性液体、或相应疏水性液体(如果使用两个不同液体时)的作用,而不是起到独立地乳化

作为分散介质中反应物的液滴的一个或两个变色反应物的作用,其中液滴无疏水性溶剂构成。稳定剂组分的其他期望的特性在本文中其他地方描述。

[0261] 消色剂

[0262] 可以用于本发明的实践中的消色剂的一些例子包括不溶于水而溶于油的胺(例如十八烷基胺、奎宁、二乙基苄基氯化胺、各种胍或胍衍生物)、以及其他有机胺衍生物(例如 Kohmura 等美国专利 No. 3916068 中所述脱色剂)、以及两种或多种所述胺的混合物。美国专利 No. 3916068 的第 3 栏第 24 行至第 14 栏第 38 行的公开通过引用并入本文,其理解为在被引用的描述中的“本发明”的引用指的是相应发明美国专利 No. 3916068,而不是本文中所描述的本发明。其他合适的消色剂是本领域普通技术人员根据本公开是已知的或显而易见的,或随着技术发展在未来变成已知的或显而易见的。

[0263] 这种消色剂可以用作含例如经显影的隐色染料如结晶紫内酯、和本文中所述的其他隐色染料、或含其他着色的第一反应物的变色乳液中的共反应物。

[0264] 控制背景颜色

[0265] 有用地,为了减小不期望的背景颜色的风险,颜色前体(如果使用)可以被选择为在分散介质中不溶或本质上不溶的。在冷冻指示器被冻结暴露激活前,溶解于或迁移到分散介质中的一些痕量的颜色前体可以反应,并在冷冻指示器中过早生成背景颜色,混淆冷冻指示器信号。这种背景颜色可以被曲解成暴露于冻结的信号,而事实上没有发生冻结暴露。如果需要,如本文所述,彩色显影剂抑制剂可以包含于变色乳液中,来控制背景颜色的显影。

[0266] 一些变色物可以包含能够杂质,所述杂质在根据本发明的变色乳液的其他无色或浅色状态中产生不期望的背景颜色。例如,在油性彩色显影剂或油性颜色前体中水溶性杂质可以从疏水相中滤出到水性分散介质中,使乳液变色。此外,一些不溶于水的反应物包含水溶性杂质,所述杂质可以经由本发明的变色乳液实施方式的水相从一个油相中传输到另一个油相(如果存在第二油相)。这种交叉污染可以引起颜色前体的部分颜色显影,产生不期望的背景颜色。

[0267] 为了解决这个问题并减小背景颜色形成,在反应物用于本发明的方法实施方式之前,固体不溶于水的反应物(例如彩色显影剂、颜色前体)、或其他第一反应物或第二反应物可以被经过以下处理:通过用热水洗涤来去除水溶性杂质或其他水溶性组分。

[0268] 例如,根据本发明的预处理或纯化方法可以包含:将一份不溶于水的反应物引入到沸腾或接近沸腾温度的从约 2 份至约 100 份(指重量份)水中,并将水弃掉。任选地,混合物可以包含少量可溶的反应物,例如从约 0.01 份至约 0.1 份重量的非离子表面活性剂,来帮助分散反应物。该方法可以包括:只要表现出有用时许多次(例如从一次至五次)重复这种洗涤步骤。该方法还可以包括使最终热水反应物混合物冷却以结晶反应物,分离反应物、以及干燥和研磨反应物至粉末。该方法还可以包括将粉末状反应物掺入到(如本文所述)变色乳液中,从而减小背景颜色污染。

[0269] 在运用颜色前体和彩色显影剂的变色乳液 20 的实施方式中减小或控制背景颜色污染的另一种方法是,在具有颜色前体的第一反应物相 14 中采用小浓度的显影剂抑制剂,来通过颜色前体控制颜色的可能过早显影。相对大比例的彩色显影剂可以被用于或用作第二反应物相 16,以使当冻结后相混合时,彩色显影剂淹没显影剂抑制剂,并且颜色显影反应

可以继续进行,发出冻结暴露信号。

[0270] 任何合适比例的显影剂抑制剂可以被使用,例如在从基于颜色前体的重量约 0.1% 至约 5% 重量的范围内的比例。超过显影剂抑制剂的任何适当过量的彩色显影剂可以被使用,例如至少约 3 倍于显影剂抑制剂重量的重量、例如从约 3 倍或约 100 倍显影剂抑制剂重量的重量。

[0271] 彩色显影剂抑制剂的一些例子包括不溶于水而溶于油的胺(例如十八烷基胺)、奎宁、二乙基苄基氯化胺、各种胍或胍衍生物、以及其他有机胺衍生物(例如 Kohmura 等美国专利 No. 3916068 中所述脱色剂)、以及两种或多种所述胺的混合物。其他合适的消色剂是本领域普通技术人员根据本公开是已知的或显而易见的,或随着技术发展在未来变成已知的或显而易见的。

[0272] 运用显影剂抑制剂控制背景颜色形成的该方法可以被用作本文所述的其他这种背景颜色控制方法的替换或一同使用。

[0273] 疏水性液体

[0274] 各种疏水性液体可以被用于本发明的变色乳液实施方式中,包括(尤其)天然油和合成油。一些有用的疏水性液体为水不混溶的或倾向于排斥水、或不吸收水、或缺乏对水的亲和力。用于本发明的实践中的疏水性液体可以是不与第一反应物和 / 或第二反应物反应的疏水性液体。

[0275] 一些有用的天然油和合成油对一种或多种本文中所述的第一反应物和第二反应物是合适的。

[0276] 通过选择作为第一反应物和第二反应物的染料前体和染料显影剂、或具有良好油溶性和低水溶性的其他合适的共反应物,或通过从一个反应物相经由水相迁移到另一反应物相中,水相中不期望的颜色的显影可以被控制和(某些情况下)避免。

[0277] 有利地,在实践本发明时采用的疏水性液体具有物理特性,以使疏水性液体(无论具有第一反应物还是第二反应物,根据此将反应物使用于变色乳液中)的溶液的冰点比冷冻指示器注册或指示冻结暴露的冰点低。

[0278] 同样有利地,疏水性液体在使用的预期条件下是不挥发的,例如在低于约 70°C 的温度或其他合适的温度下是不挥发的,在约分散介质的冻结温度和约 70°C 之间的温度或其他合适的温度下为液体。疏水性液体可包含粘度降低试剂,来降低疏水性液体的粘度、或在冷冻指示器 30 的相关冻结温度下操持疏水性液体在半固体或液体状态而不是固体状态。

[0279] 一些有用的变色反应物(例如隐色染料和隐色染料显影剂)可溶于油和疏水性液体,并且仅略溶于水或不溶于水。

[0280] 用作第一反应物 14 和第二反应物 16 之一或两者的溶剂的疏水性液体的例子为三联苯油和植物油,包括大豆油、棉子油、亚麻子油、菜子油、蓖麻油、向日葵油、橄榄油、芥花油、花生油、玉米油和其他植物油。两种或多种这些油的混合物或其他合适的油可以被使用并且单独的油或混合物可以与其他溶剂或稀释剂混合。

[0281] 一些商业可购买的三联苯油(有时是多种异构体的混合物)具有一个或多个以下性质使它们适合用作用于本发明的冷冻指示器实施方式中变色反应物的溶剂,例如合理的低成本、低毒性、低或极低的蒸发率和高化学稳定性。

[0282] 一个合适的三联苯油是从 Solutia, St. Louis, MO 的产品代码 MCS 2811 下可得到

的。

[0283] 用于本发明的实践中疏水性液体的另外一些例子包括弱极性油、具有 170°C 以上(例如从约 180°C 到约 300°C)沸点的弱极性油、烷基化联苯、异丙基联苯、邻苯二甲酸二辛酯、富马酸二丁酯、蓖麻油、矿物油、环烷基矿物油、以及上述疏水性液体的两种或多种的混合物。在本文使用时,术语“弱极性”指具有小于约 4 的 Hansen 极性溶解度参数的油。一些油的溶解度参数可以在例如“Hansen Solubility Parameters:A user's handbook”,C. M. Hansen, 2000, CRC Press, ISBN 0-8493-1525-5”中找到。在该引用中还描述了估计未列于引用中的溶解度参数的方法。该方法可以被用来测定本发明的实践中所用油的极性溶解度参数。

[0284] 有用的疏水性液体的一些额外的例子包括硅油。下面的化合物为可用于本发明的实践中的合适的硅油的一些例子:

[0285] 硅氧烷、聚硅氧烷、和链状聚硅氧烷(包括甲基聚硅氧烷、甲基氢聚硅氧烷、二甲基聚硅氧烷、甲基苯基聚硅氧烷、十四甲基六硅氧烷、八甲基三硅氧烷和高聚合甲基聚硅氧烷);环聚硅氧烷,包括十甲基聚硅氧烷、十二甲基聚硅氧烷、四甲基氢聚硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、十甲基环戊硅氧烷、甲基聚环硅氧烷和十二甲基环己硅氧烷;改性的硅酮,包括氟改性的硅酮、聚醚改性硅酮、烷基改性的硅酮和丙烯酸改性的硅酮;以及硅氧烷共聚物,包括二甲基硅氧烷/甲基硅氧烷共聚物、二甲基硅氧烷/甲基硅氧烷共聚物、二甲基硅氧烷/甲基硅氧烷共聚物、二甲基硅氧烷/甲基十六烷氧基硅氧烷共聚物。

[0286] 疏水性液体可以包含稀释剂,来改善相应第一反应物或第二反应物的溶解度、或提高相应第一反应物相或第二反应物相的粘度(如果需要)。

[0287] 稀释剂可以是与变色反应物溶剂或溶剂混合物混溶的任何合适的液体,例如矿物油或脱臭煤油。

[0288] 仍有其他合适的疏水性液体对于本领域普通技术人员根据本公开是已知的或显而易见的,或随着技术发展在未来将变成已知的或显而易见的。

[0289] 稳定剂组分

[0290] 本发明的一些实施方式可以在组合物中包含乳化剂,来帮助水相和疏水相的混合物变成乳化状态。本发明的一些实施方式还可以使用稳定剂,来帮助防止一旦乳液已经形成后乳液聚结。起到两个功能(既可以乳化或稳定)的一些材料(如一些表面活性剂)也可以被使用。

[0291] 对于许多用途,冷冻指示器应在高于冻结温度的温度下保持稳定,所述冻结很可能会被拟定的宿主产品在宿主产品的所谓“贮藏寿命”中遇到。在本文使用时,与宿主产品有关的术语“贮藏寿命”指从制造宿主产品、或从制造商的控制中释放宿主产品到销售或使用宿主产品、或到其他所需时间点的时期,与宿主产品在这段时间内是否实际上被贮藏无关。取决于储存和分配的条件以及在储存和分配中可能出现的异常情况(例如靠近储存设施的加热系统或分配车辆发动机、或阳光暴露)或类似情况,可以遇到 40°C、50°C 或更高的升高的温度。

[0292] 根据拟定的宿主产品,可以广泛地要求冷冻指示器具有几天、几周、三个月或六个月、一年、两年、或更多的贮藏寿命。

[0293] 为了帮助实现它们的拟定目的,有利地,本发明的一些冷冻指示器实施方式不会

正常地过早凝结,即在销售或使用前或其他适当时间点前,仍能够通过凝结有效地响应冻结暴露,并在宿主产品的贮藏寿命以及此后可能的一段时间内的任何时间给出明确的光学信号。

[0294] 因此,如果需要,为了保持变色乳液的稳定性,本发明的冷冻指示器实施方式(如冷冻指示器 30)可以使用稳定剂组分。稳定剂组分可以包括一种或多种稳定剂化合物,并且任选地,可以包括提供额外的与稳定相关功能(例如辅助乳液的低温去稳定)的一种或多种化合物。

[0295] 可以通过表现活性剂或其他合适的稳定剂化合物来提供冻结以上温度下的乳液稳定。一些合适的稳定剂化合物在国际专利 No. WO 2010/014730 中描述,此专利的全文(例如第 27 页第 6-17 行和第 24-28 行)通过引用并入本文。

[0296] 可以通过某些高分子量化合物或通过浓度依赖的去稳定剂或凝结剂(例如一种或多种离子化合物)、或通过能够在冻结后辅助变色乳液不可逆地凝结的其他化合物来提供低点去稳定化。

[0297] 考虑到变色乳液可以凝结和聚结来响应冻结暴露,任何合适的稳定剂化合物可以被用来保持变色乳液 20 中第一反应物相 14 或第二反应物相 16 的液体颗粒的分散体的稳定性或亚稳定剂。如所述,用来稳定第二反应物相 16 的稳定剂组分(如果使用)可以与用来稳定第一反应物相 14 的稳定剂组分(如果使用)相同或不同。应注意,如果需要,第二反应物相 16 可以仅包含固体颗粒,而不使用疏水性液体。

[0298] 稳定剂组分可以包含表面活性剂、或表现活性剂的混合物、或其他合适的稳定剂化合物(如果需要)如本领域普通技术人员根据本公开而已知的或显而易见的、或在未来随着技术进步将变成已知的或显而易见的,可以使用其他合适的稳定剂化合物。

[0299] 有利地,无论对于第一反应物还是第二反应物,稳定剂组分均具有很小或没有亲和力、并且不与之反应。一些表面材料(例如阴离子表面活性剂)可以起到某些隐色染料前体的显影剂的作用。因此,结晶紫内酯和专业红 20 (special magenta 20) 都可以被阴离子表面活性剂显影。这种表面活性剂的使用可以反过来影响冷冻指示器信号的质量(例如通过减小冷冻指示器的冻结前外观与冻结后外观之间的差异),并因此是不期望的。

[0300] 在某些情况下,具体的表面活性剂可以抑制颜色前体或彩色显影剂混合后反应,例如通过与反应物的一者或两者复合。在这种情况下,经显影的颜色的强度可以反转地与表面活性剂相比于反应物的重量比例有关。过量的这种表面活性剂可以防止颜色显影,并因此可以是不期望的。然而,小但有效量的表面活性剂的使用可以使乳液形成并使其可以进行颜色显影。

[0301] 有利地,表面活性剂可以被选择或配置,来避免与冰核的固有功能相干扰。例如,所用表面活性剂的量可以被限制到一定比例,所述比例将主要存在于疏水性颗粒的表面与水性液体介质之间界面上,其可以通过简单的泡沫测试(例如本文其他地方所述)或以其他合适的方式来测定。或者,或此外,本发明的一些方法实施方式可以减小乳液的颗粒尺寸,并因此增加乳液表面积,来使溶解于水性分散介质中的过量表面活性剂分配到界面上。可以以任何合适的方式降低颗粒尺寸,例如使用高剪切流体处理器(如 MICROFLUIDIZER[®] 高剪切流体处理器,可从 Microfluidics International Corporation, Newton, MA 购得)的高剪切混合。

[0302] 为了避免变色乳液 20 的表面活性剂组分和冰核(如果存在)之间的不利的相互作用,当表面活性剂已经有机会到达颗粒分散介质界面(如果需要)时,可以在乳液另外被完全制备好之后将冰核掺入乳液。

[0303] 稳定剂组分(如果使用)可以包含一种或多种阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、磷酸盐表面活性剂、两性离子表面活性剂、或非离子型表面活性剂,或者包含一种或多种阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、磷酸盐表面活性剂、两性离子表面活性剂、或非离子型表面活性剂的混合物。本文使用时,术语“非离子型表面活性剂”包括那些有时在现有技术中被引用作“非极性”的表面活性剂。

[0304] 表面活性剂分子通常具有的紧密的疏水头和长的亲水尾。表面活性剂的离子性描述通常指的是分子的亲水头部的总电荷,“阴离子”指的是分子的头部存在负电荷,“阳离子”指的是分子的头部存在正电荷。

[0305] 一些合适的阴离子表面活性剂包括具有羧基、硫酸基、磺酸基、磷酸基或其他合适的阴离子基团的表面活性剂,以及具有两种或多种上述阴离子基团的组合。有用的阴离子表面活性剂的一些具体的例子包括但不限于硬脂酸钠、硬脂酸钾、肉豆蔻酸钠、油酸钠、十二烷基硫酸钠、月桂基硫酸铵、月桂基醚硫酸钠、十二烷基 3- 摩尔醚硫酸钠、十二烷基磺酸钠、十四烷基磺酸钠、十六烷基磺酸钠、十二烷基苯磺酸钠、双十三烷基磺基琥珀酸钠、磺基琥珀酸二辛酯钠、壬基苯酚 2- 摩尔乙氧基硫酸钠(sodium nonylphenol 2-mole ethoxylate sulfate)、壬基苯酚聚醚-4 硫酸铵、以及双(2- 乙基己基)磺基琥珀酸钠。

[0306] 有用的阴离子表面活性剂的另外一些例子包括但不限于:从来自 Dow Chemical Company, Midland, Mich. 的 TRITON 商标下可购得的阴离子表面活性剂,包括 QS 系列、CF 系列、X 系列表面活性剂;从来自 Rhodia Inc (USA) Cranbury, N. J. 的商标 RHODAPON、RHODAPEX、RHODACAL 或 RHODAFAC 下可购得的阴离子表面活性剂;以及来自 Cytec Industries Inc., West Paterson, N. J 的 AEROSOL® OT 阴离子表面活性剂。也可以使用任意两种或多种的本文所述的阴离子表面活性剂的混合物和/或任何其他合适的阴离子表面活性剂的混合物。

[0307] 一些合适的磷酸盐表面活性剂包括卵磷脂,衍生的卵磷脂,乙氧基的和非乙氧基化的单-、二-或三-磷酸的酯,乙氧基的和非乙氧基化的单-、二-或三-磷酸的酯的聚合衍生物,单月桂基磷酸钾,二月桂基磷酸钠,单肉豆蔻基碳酸钠,脂肪醇聚氧乙烯醚磷酸酯和磷酸聚醚酯表面活性剂等商标 TRITON 下可购得的表面活性剂(包括产品代码 H-55 下可购得的表面活性剂)。

[0308] 可用于本发明的实践中的一些合适的两性或两性的表面活性剂包括甜菜碱、月桂基酰氨基丙基二甲基甜菜碱、十二烷基甜菜碱、十二烷基二甲氧化胺、椰油酰胺丙基甜菜碱、椰子两性甘氨酸盐、磺基甜菜碱、羟基磺基甜菜碱、咪唑啉、氨基链烷酸酯、亚氨基链烷酸酯表面活性剂、卵磷脂、卵磷脂衍生物,以及两种或多种的上述两性表面活性剂的混合物。

[0309] 一些合适的阳离子表面活性剂包括伯胺、仲胺、叔胺和季胺、十二烷基三甲基氯化铵、十六烷基三甲基溴化铵、西吡氯铵、聚乙氧基化牛脂胺、苯扎氯铵、苜索氯铵以及两种或多种的上述阳离子表面活性剂的混合物。

[0310] 一些合适的非离子型表面活性剂包括具有羟基、醚、酮或酯基团的脂族化合物,这

种脂族化合物的聚合物,具有亲水性甘油、聚甘油、脱水山梨糖醇的化合物,经由一个或多个酯键和 / 或醚键被连接到亲脂的脂肪醇、脂肪酸或异脂肪酸片段的碳水化乙二醇片段或聚氧乙烯乙二醇片段,脂肪酸乙氧基化合物、脱水山梨糖醇酯、脱水山梨糖醇酯衍生物、脱水山梨糖醇酐单月桂酸酯、聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷)的共聚物、脂肪醇、鲸蜡醇、油醇,从 0 至 30mol 的环氧烷(例如环氧乙烷、环氧丙烷、环氧丁烷)加成到具有从约 8 到约 22 个碳原子的直链脂肪醇、加成到具有从约 12 到约 22 个碳原子的脂肪酸、加成到烷基中具有从约 8 到约 15 个碳原子的烷基酚、以及加成到脱水山梨糖醇酯的产物,从 0 至 30mol 的环氧乙烷加成到甘油的产物的(C12-C18)脂肪酸单酯和二酯;具有约 6 到约 22 个碳原子的饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的甘油单酯和甘油二酯和脱水山梨糖醇单酯和脱水山梨糖醇二酯、以及任选地它们的环氧乙烷加成产物;从约 15 至约 60mol 的环氧乙烷加成到蓖麻油和 / 或氢化蓖麻油的产物;多元醇和例如聚聚甘油酯,包括聚甘油聚蓖麻油酸酯和聚甘油聚-12-羟基硬脂酸酯、液体脂肪酸酯、乙氧基化的(PEG-10 聚甘油-2-月桂酸酯)、非乙氧基化的(聚甘油基-2-倍半异硬脂酸酯)、辛基苯酚(约 40mol%)乙氧基化合物、以及辛基苯酚(9-10)乙氧基化合物。合适的非离子型表面活性剂还包括来自 Dow Chemical Co., Midland, MI 的商标 TERGITOL 下可购得的非离子型表面活性剂,包括 TERGITOL 15-S-15。也可以使用两种或多种上述非离子型表面活性剂和或其他合适的非离子型表面活性剂的混合物。

[0311] 可用于根据本发明的变色乳液中的其他组表面活性剂或稳定剂包括不溶于乳液组分并具有部分疏水性表面的小固体颗粒。由于离子或极性基团存在于颗粒表面,一些不溶于水的和不溶于油的颗粒是疏水的。

[0312] 可以通过用合适的疏水性材料或前体涂布颗粒,来提供部分疏水性表面。稳定剂颗粒可以具有两性特征(如果需要)。部分疏水的颗粒可以起到乳液稳定剂的作用,因此它们可以被乳液的亲水性液体组分和疏水性液体组分两者部分地润湿。因此,这种颗粒可以位于乳液相之间的界面上,乳液相出现在乳液中液滴的表面上通过保持彼此分离来帮助稳定乳液。用固体颗粒稳定的乳液有时被称为“Pickering”乳化剂。

[0313] 因此,如果需要,稳定剂组分(如果使用)可以是或可以包含一种或多种 Pickering 乳化剂。Pickering 乳化剂或可以被单独使用或与其他合适的稳定剂或去稳定剂材料组合。一些合适的 Pickering 乳化剂包括但不限于疏水的经涂布的固体颗粒,其在根据本发明的变色乳液中为化学不反应的并且对变色乳液的水相和疏水相两者具有亲和力。

[0314] 有利地,在本发明的实践中有用的“Pickering 乳液”稳定剂颗粒是相对小的,例如可以具有不超过约 2 微米(本文中写作“ μm ”)或不超过约 $1\mu\text{m}$ 的平均颗粒尺寸。所使用的稳定剂颗粒还可以是用以传输而足够小的,例如通过具有不超过约 100nm、或不超过约 50nm 的平均颗粒尺寸。为了减小干扰变色乳液的期望的视觉外观的风险,可以使用白色或无色稳定剂颗粒。此外,所使用的稳定剂在变色乳液中可以是不反应的。

[0315] 这种固体稳定剂组分可以包含任何合适的材料,例如氧化锌、二氧化钛、结晶二氧化硅、无定形二氧化硅、水合二氧化硅、碳酸钙、白云石(碳酸钙,碳酸镁)、水铝矿(氢氧化铝)、重晶石(硫酸钡)、萤石(氟化钙)、羟基磷灰石、高岭石、蒙脱石、滑石、云母石、埃洛石、Janus 粒子、在相同颗粒上具有亲水区域和疏水区域的颗粒、以及两种或多种上述材料的混合物。一些合适的氧化锌材料可以从 Merck&Co. Inc., Rahway, N. J. 的商标名 Zinkoxid

neutral 下购得、以及从 Harcros Chemicals In., Kansas City, Kans. 的商标名 NanoX 下购得。

[0316] 在根据本发明的变色乳液的稳定剂组分中有用的固体颗粒可以具有任何合适的尺寸,例如小于约 100 微米的平均颗粒尺寸。这种固体颗粒可以具有差不多传输所需的尺寸,例如通过具有不超过约 100nm 的平均颗粒尺寸。为了避免不期望地干扰变色乳液的外观的风险,可以使用白色或无色、或浅色的固体颗粒(如果需要)。

[0317] 固体稳定剂组分(如果使用)可以被疏水到期望的程度,通过用疏水化剂(例如合适的油)涂布固体稳定剂的颗粒。另外,疏水化剂可以是与颗粒表面化学结合并且形成疏水性或部分疏水性涂层的一种或多种化合物,例如有机金属化合物、聚硅氧烷、或官能化的硅化合物。表面结合的涂层剂的一些例子包括但不限于有机钛、异丙基钛三异硬脂酸、甲基氢聚硅氧烷和甲三甲氧基硅烷。其他例子可以 Schlossman 等的美国专利申请公开 No. 2008/0014233、以及美国专利 No. 5143722、5756788 和 5587148 中找到。每个所专利或专利申请的公开通过引用并入本文。

[0318] 另外的例子将是本领域普通技术人员根据本公开已知的或显而易见的、或随着技术发展在未来将变得已知的或显而易见的。可以控制疏水化过程,来得到具有有限的疏水性的颗粒,例如通过限制所用疏水化剂的比例或以其他合适的方式。

[0319] 如本文指出的,稳定剂组分(如果在根据本发明的变色乳液中使用)可以是、或可以包含表面活性剂或其他稳定剂组分或材料的混合物。稳定剂组部分可以在过程的不同阶段(如果需要)被加到变色乳液成分中,或整个稳定剂组分可以被一次性加入。任何给定的稳定剂组部分可以是、或包含单个的表面活性剂、或其他稳定剂或去稳定剂,这在过程的具体阶段是适当的。表面活性剂的这种化合物可以使用一种类型或不同类型(例如非离子型和阴离子表面活性剂)的表面活性剂、或从表面活性剂类型(非离子、阴离子、阳离子、两性、两亲和 Pickering 乳化剂)的两种或多种表面活性剂的其他选择。

[0320] 此外,稳定剂组分(如果使用)在分散介质中所具有的浓度允许变色乳液 20 在冻结以上的环境温度下保持稳定,并且允许乳液在冻结温度下不可逆地凝结。

[0321] 低温度去稳定剂(如果运用)可以包括适合在根据本发明的冷冻指示器中使用的任何材料,来促进或增强冷凝指示器分散体在冻结温度下的凝结,而不会不可接受的损害分散体的温度稳定性能。

[0322] 在根据本发明的冷冻指示器中用作低温去稳定剂的一组材料包括盐。例如,低温去稳定剂可以包括选自无机盐、一价盐、氯化物、氯化钾、氯化钠、氯化锂、氯化铵、多价盐、多价氯化物、氯化钙、氯化锰、氯化锌和氯化铝。如果需要,可以使用其他金属盐,例如元素周期表中第 I-III 族的其他金属的盐、以及具有其他阴离子的任何前述金属的盐,如硫酸盐、硝酸盐、羧酸盐等等。低温去稳定剂(如果使用)可以包含任何前述盐的单独一种或混合物。所用金属或其他盐可以是水溶性的,例如足够水溶性使所用盐的量完全溶解于水性液体分散介质中。

[0323] 低温去稳定剂可以具有任何适合冷冻指示器的各种特性。例如在使用离子稳定剂的冷冻指示器中,低温去稳定剂可以包含带与温度敏感的稳定剂的电荷相反的电荷的离子。例如,阴离子稳定的乳液容易被阳离子去稳定化。

[0324] 此外,阴离子稳定的乳液可以对多价阳离子比对一价阳离子更敏感,以使多价阳

离子可以被使用(如果需要)。相应的考虑也适用于可以被阴离子材料去稳定化的阳离子稳定的乳液。

[0325] 用作低温去稳定剂的其他组材料包括高分子量化合物,例如聚合物。合适的高分子量、低温去稳定剂包括阳离子、阴离子、两性和不带电荷的化合物。在本文中,使用时,术语“高分子量”包括从约 1000 到约 100000 道尔顿的范围内的分子量。高分子量材料可以是溶于水的(如果需要),例如足够溶于水使所用去稳定剂的量完全溶解于分散介质 12 中。此外,如果需要,高分子量材料可以是合成的聚合物。如果需要,合适的低温去稳定剂可以包含两种或多种这种高分子量化合物。

[0326] 与离子稳定的乳液使用的合适的聚合的去稳定剂可以带与乳液所带电荷相反的电荷。例如,阳离子聚合物(例如那些包含季铵片段的)可以被用于阴离子稳定的乳液的去稳定化。

[0327] 用作低温去稳定剂的高分子量材料的一些例子包括具有从约 1000 至约 100000 道尔顿的范围内的分子量的聚丙烯酰胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸,并且任选地为水溶性或两种或多种上述聚合物的混合物。

[0328] 至少一些本文中所述去稳定剂材料的去稳定功能是浓度响应的,也就是说,如下面所述,取决于分散介质中去稳定剂的浓度。本发明不意图被该理论或任何其他理论所限制,下面的解释是为了帮助说明本发明的一些方面。

[0329] 颗粒在液体介质(如变色乳液 20)中的分散体的稳定性,可以被看作 通过排斥颗粒表面上的电子电荷来提供。如本文中所述,可以通过使用稳定剂,增加在分散的颗粒上带电的表面电荷,并且增强分散体稳定性。只要带电的表面电荷足够克服吸引颗粒到一起的范德华力,就可以维持液体介质中颗粒的分散体或悬浮液。

[0330] 在包含水性分散体(例如变色乳液 20)的冷冻指示器中,在冻结开始后,冰核开始形成,从分散介质 12 的液相中基本除去纯水。存在于液相中的任何溶质(包括稳定剂,如果存在)的浓度增加。增加的稳定剂浓度抵消表面电荷,直到更多的冰结晶形成,达到临界浓度的稳定剂,在该浓度下范德华吸引力克服了排斥的静电力,引起乳液凝结。乳液中颗粒聚集到一起,或形成物质或组,并且不再均匀地分布在乳液中,这可以说是破裂。

[0331] 因此,可以通过相对高浓度的去稳定剂,来引起或初始化乳液的破裂或凝结,而相对高浓度的去稳定剂是由随着整个分散介质的冻结过程基本上纯的水作为冻晶的沉淀所诱发的,使去稳定剂和任何其他固体浓缩到减少体积的残留液体中。

[0332] 然后,在变色乳液 20 的情况下,含油液滴和可能的固体颗粒的一个或多个分散的相可以聚结,诱发相应颗粒中反应物(其在凝结前保持分离)之间的变色反应。去稳定后,分离颗粒的表面结构会失效,并且液相会相互交融。

[0333] 聚结不会表现出被液-液交融所限制。聚结还可以发生在乳液(例如变色乳液 10)的冻结响应中,所述乳液包含液体第一反应物相 14 的分散液滴和第二反应物相 16 的分散的固体颗粒。在这种情况下,液体第一反应物相 14 可以润湿第二反应物相 16 的固体颗粒的表面。导致分散的相颗粒聚结的变色乳液 10 的破裂和凝结后,液体第一反应物相 14 扩散过第二反应物相 16 (液相已经聚结)的固体颗粒,并且然后可以起到粘附剂的作用,结合固体颗粒一起成块或聚集体。

[0334] 固体颗粒可以在凝结后保留三维结构,作为第一反应物和第二反应物之间的变色

反应的结果,在颗粒的表面形成(或除去)着色剂。该表面反应可以相对快速地提供强的视觉信号,例如在小于整个颗粒反应所需时间的时间内。

[0335] 可以配置稳定剂化合物的浓度到足够弱,来防止凝结的变色乳液 20 解冻(如果需要)后重新构造,从而使凝结是不可逆的。在许多情况下,乳液颗粒的聚结可以使重新构造更困难。在变色乳液 20 的情况下,变色反应一旦完成,不可能被反转。因此,变色乳液 20 可以继续展现其冻结后外观,指示冻结事件已经发生,即使不可能的事件(乳液已经重新构造并且乳液颗粒已经变得重新分散)中。

[0336] 因此,低温去稳定剂(如果使用)可以存在于分散介质 12 中,其浓度允许变色乳液 20 在高于冻结温度的环境温度下保持稳定并且允许冻结温度下乳液的不可逆凝结。

[0337] 通过常规实验,采用乳液稳定测试评估给定配置的稳定功效,可以为变色乳液 20 的具体实施方式配置稳定剂组分(如果使用),来提供期望的冻结以上温度下稳定和冻结温度下不稳定的平衡。

[0338] 例如,可以进行一系列简单测试,无需过多实验,通过当轻轻搅拌变色乳液时足以发泡的表面活性剂重量来测定最小比例。然后,所测定的量可以被减少合适的数,例如减少从约 1% 至约 50%,来提供具有有限稳定性的变色乳液。在一些情况下,所得的有限稳定的变色乳液是亚稳定的,并且能够在冻结后凝结和聚结。这种变色乳液一般适合用于根据本发明的冷冻指示器中。在其他情况下,可能需要冻结温度下较低的安全性来促进凝结。

[0339] 因此,在本发明的一些实施方式中,变色乳液组合物包含去稳定剂来减小在冻结或接近冻结温度下乳液的稳定性,从而当变色乳液冻结时辅助凝结。对于这种实施方式,可以对有限稳定性的变色乳液进行另外一系列简单测试,来测定合适比例的去稳定剂,它将提供亚稳定的变色乳液,可以在冻结后生成落单的凝结响应。例如,可以进行进一步的发泡测试来测定允许发泡的去稳定剂重量的最大比例然后,与测得的最大比例有关的合适比例的去稳定剂可以被用于变色乳液 20 的实施方式中,例如可以使用在从约两倍到约一半的测得的去稳定剂最大比例范围内的比例。

[0340] 胶体稳定性的测量为了协助配制根据本发明的变色乳液、或为了协助 制造中的质量控制、或为了其他目的,如果需要,可以测量变色乳液的乳液组分的稳定性。

[0341] 此外,可以测量与所需冻结相关凝结性能有关的量化参数,而无需过多的实验。例如,通过采用如钙离子的胶体滴定,可以实验地测定乳液的电泳迁移率或 zeta 电势,来产生亚稳定化合物并建立对于变色乳液的具体实施方式的 zeta 电势限制。如果需要,例如微电泳、电泳光散射、或电声表征、或其他合适的技术等的技术也可以被用于估计本发明的实践中所用乳液的稳定性。

[0342] 冰核

[0343] 正如本文中已经描述的,变色乳液 20 可以包含冰核来帮助克服过冷,并在更接近分散介质熔点的温度下提供冻结响应。冰核可以减小过冷的影响,提高分散介质的实际冻结温度,并因此提高变色乳液的温度,从而使变色乳液的熔点和冰点之间的差距变窄。

[0344] 在本发明的实践中有用的一些冰核具有一种或多种以下性质:在不低于约 -3°C 的普通水、轻水中有效;在 $1\mu\text{l}$ 或 $0.5\mu\text{l}$ 的液体体积中不超过约 2% 重量的浓度下有效;在冷藏和 / 或室温下储存两年或更长后持续有效;以及在暴露于 50°C 的温度 30 天后有效。

[0345] 如果需要,具有合适的冰核性质的任何材料可以被用于本发明的冷冻指示器实施

方式中。通常,对冰成核有用的材料为不溶于水的或略溶于水的,并且具有与冰的晶体结构类似的晶体结构。有用的冰成核试剂(也称为冰核)包括某些无机晶体和各种蛋白质材料。

[0346] 碘化银是常用的无机材料,可用于本发明的冷冻指示器实施方式中。可使用的一些其他的无机结晶冰核包括冷沉淀的碘化银/溴化银混合物和硫化铜。可使用的其他合适的无机结晶冰核对于本领域普通技术人员根据本公开是已知的或显而易见的,或随着技术发展在未来将变成已知的或显而易见的。

[0347] 可用于本发明的变色乳液实施方式中的一些用用的蛋白质冰核试剂包括无细胞蛋白质冰核试剂、或全细胞蛋白质冰核试剂,可从选自如 So 等 的美国专利 No. 5489521 所述的 *Pseudomonas species*、*Pseudomonas syringae*、*Pseudomonas species* 的菌株、*Pseudomonas syringae* 的菌株、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、晕斑假单胞菌(*Pseudomonas coronafaciens*)、*Pseudomonas pisi*、*Erwinias species*、冰核细菌(*Erwinia ananas*)、冰核活性细菌(*Erwinia herbicola*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、黄单胞菌(*Xanthomonas*)、冰核真菌(ice-nucleating fungi) 和冰核原子动物(ice-nucleating protozoa) 的微生物获得。适合用于实践本发明的无细胞蛋白质冰核试剂可以由合适的冰核微生物通过任何合适的方法来制备,例如通过如 Wight 等的美国专利 No. 5223412 中所述方法。

[0348] 在本发明的实践中有用的蛋白质冰核试剂包括具有氨基酸序列的天然的、合成的和重组的多肽,所述序列具有与冰核蛋白质 InaZ 的冰结晶模板区域同源或类似的区域、或由其组成。冰核蛋白质 InaZ 的一些相关的结构特性在 Jung, H-C et al, *Enzyme Microb. Technol.* 1998, 22:348-354 中进一步说明,此文通过引用并入本文。

[0349] 适合用于本发明的实施践中的一种微生物衍生的冰核材料(被描述为雪诱导剂)是 SNOMAX (商标)雪诱导剂,一种冻结干燥的蛋白质材料,可从 Johnson Controls Inc., Milwaukee, Wis., www.johnsoncontrols.com 购得。

[0350] 如生产商所描述, SNOMAX 雪诱导剂的平均组成包含约 54% 重量的蛋白质,这包括衍生自细菌 *Pseudomonas syringae* 冰核蛋白。关于 SNOMAX 雪诱导剂的其他信息可以在 www.johnsoncontrols.com 上的“Snomax FAQ's”中找到,此公开通过引用并入本文。

[0351] 如果需要,采用蛋白质冰核试剂或其他生物可降解材料的本发明的冷冻指示器实施方式可以包括合适的蛋白质稳定剂,来稳定冰核防止热降解或其他降解。在其预期寿命中,冷冻指示器可以暴露于相对高的环境温度下或可降解蛋白质材料的其他条件下。

[0352] 可使用的合适的蛋白质稳定剂的一些例子包括甲醛、二醛、具有不超过 10 个碳原子的二醛、乙二醛、戊二醛(CHO. CH₂CH₂CH₂. CHO)、己二醛、盐酸胍、丙二醛、丁二醛、对苯二甲醛。其他一些合适的蛋白质稳定剂包括各种交联剂,例如硫醇特异性交联剂(例如二溴丙酮或二马来酰亚氨己烷)和氨基特异性的交联剂(例如异氰酸酯和异硫氰酸酯)。

[0353] 此外,如果需要,杀虫剂可以包含于采用蛋白质冰核的变色乳液中,来防止微生物腐败。当以足够的浓度使用时,例如本文所述的蛋白质稳定剂浓度,某些蛋白质稳定剂(例如二醛)还可以用作杀虫剂。可以使用的其他杀虫剂对于本领域普通技术人员根据本公开是已知的或显而易见的。

[0354] 任何合适量的蛋白质冰核可以被用于给定体积的变色乳液 20 中,例如从约 1 μg 到约 2mg 或从约 20 μg 到约 500 μg、或从约 100 μg 到约 250 μg 的重量。

[0355] 根据本发明的冷冻指示器的一个实施方式采用具有约 3mm 直径约 $1\ \mu\text{m}$ 的深度或厚度的封套 34, 提供体积约 $0.006\ \mu\text{l}$ 的体积容纳变色乳液 20。这种冷冻指示器实施方式采用约 6ng (纳克) 的蛋白质冰核。采用各种这些参数的冷冻指示器的可比较的实施方式对本领域普通技术人员根据本公开是显而易见。

[0356] 蛋白质稳定剂(如果使用)可以以任何合适的比例而被运用,例如以基于变色乳液的重量的从约 0.001% 到约 2%、从约 0.01% 到约 1.0%、以及从约 0.05% 到约 0.5% 的重量比例。在变色乳液 20 的一些实施方式中,基于变色乳液的重量,蛋白质冰核的浓度不超过 0.1% 重量。

[0357] 此外,如果采用蛋白质稳定剂,可以运用相对于蛋白质冰核的一个下列稳定剂比例:小于 20、10 或低于 10 的比例、4 或低于 4 的比例、2 或低于 2 的比例、或从约 0.2 到约 1.5 的比例。本文中使用时,稳定剂比例为变色乳液中蛋白质稳定剂的重量比例与蛋白质冰核的重量比例的比例,重量比例基于变色乳液的重量。如果需要,可以采用提供适当稳定的低稳定剂比例。蛋白质冰核(如果使用)的稳定会伴随冰核功效的减小。与冷冻指示器中蛋白质冰核和蛋白质稳定剂的用途有关的额外信息可以在 Smith 等的美国专利申请 No. 2011/0209658 中找到。

[0358] 与本发明的目标一致的其他材料还可以包含于用于根据本发明的冷冻指示器中所使用的冷冻指示器分散体中。

[0359] 本发明包括仅由或基本上由所述成分和组分组成的变色乳液和冷冻指示器的实施方式。

[0360] 成分的比例

[0361] 与本发明的目标一致的任何合适的比例可以被用于实践本发明中。一些合适的比例在下面列出。其他合适的比例对本领域普通技术人员根据本公开是已知的或显而易见的、或随着技术发展在未来将变成已知的或显而易见的。根据冷冻指示器 30 的具体实施方式的预定厚度、所需显影的颜色强度和其他参数,可以确定有用的量和比例,而无需过多的实验。

[0362] 关于所用比例的一些有用的考虑因素包括第一反应物或第二反应物的一种或另一种可以被过量使用(如果需要)。此外,还可以通过测试或观察各种试验乳液配方的合适性能,来测定所用的任何稳定剂组分和表面活性剂的合适的相对比例(如果采用多个表面活性剂),无需过多实验。

[0363] 冷冻指示器 30 的一些实施方式可以采用相对高浓度的着色的或颜色显影第一反应物,例如隐色染料前体。通常,冻结前或冻结后根据本发明的变色乳液中着色剂的浓度越高,从给定量的分散的或胶体着色剂可得到的颜色有强度越强,并且提供所需颜色强度而需要的着色的乳液的层越薄。

[0364] 基于变色乳液的重量,根据本以明的变色乳液(例如变色乳液 10、或变色乳液 20)可以具有以下范围中的一个范围内的重量比例的分散体(例如分散体 12),如果需要,从约 % 到约 99.5%、从约 40% 到约 65%、从约 45% 到约 55%、从约 45% 到约 55%、以及从约 20% 到约 40%。

[0365] 基于变色乳液的重量,变色乳液可以具有以下范围中的一个范围内的重量比例的第一反应物相(例如第一反应物相 14),如果需要,从约 0.2% 到约 70%、从约 5% 到约 40%、以

及从约 20% 到约 35%。

[0366] 基于变色乳液的重量,变色乳液可以具有从约 0.2% 到约 70% 的范围内的重量比例的第二反应物相(例如第二反应物相 16 或 26)。如果第二反应物相基本由第二反应物相的固体颗粒组成,第二反应物相的比例可以从约 0.1% 到约 45%、从约 0.5% 到约 15%、或从约 1% 到约 7%。如果第二反应物相包括第二反应物的溶剂(例如疏水性油),第二反应物相的比例可以从约 1% 到约 70%、或从约 10% 到约 30%。

[0367] 基于变色乳液的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第一反应物(如果需要),从约 0.1% 到约 35%、和从约 2% 到约 8%。

[0368] 基于变色乳液的重量,如果第二反应物相包括第二反应物的溶剂(例如疏水性油),变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第二反应物(如果需要),从约 0.3% 到约 35% 和从约 2% 到约 8%。

[0369] 基于变色乳液的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的冰核(如果需要),从约 0.01% 到约 5% 和从约 0.2% 到约 2%。

[0370] 基于变色乳液的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的稳定剂组分(如果需要),从约 0.1% 到约 10% 和从约 0.5% 到约 5%、从约 1% 到约 3.5%。

[0371] 稳定剂组分的比例可影响乳液的颗粒尺寸。具有小的平均颗粒尺寸(例如小于约 200nm 或小于约 100nm)的乳液可以是相对稳定的且容易制备。如果需要,如本文所述,具有较大平均颗粒尺寸(例如从约 700nm 到约 1 μ m (1000nm) 的乳液可以通过反转乳液工艺制备。反转乳液工艺还可以被用于制备具有较小平均颗粒尺寸的乳液。因此,乳液颗粒尺寸可以在宽的限制之间变化,例如从约 50nm 到约 2 μ m。1 μ m 量级(例如从 0.5 μ m 到约 2 μ m)的平均乳液颗粒尺寸可以散射光,给出乳液的不透明度或白浊外观或色相,在某些情况下,对于掩盖不期望的背景颜色或出于其他目的可以是有益的。

[0372] 较小的乳液颗粒将比较大的颗粒具有单位质量下更大的表面积,从而使比较大颗粒所使用稳定剂组分更大比例的稳定剂组分可以对乳液稳定性有帮助,同时制备具有较小平均颗粒尺寸的乳液。表面积的差异与颗粒尺寸的平方成比例,以使例如具有 50nm 平均直径和 500nm 平均直径的颗粒之间的差异是 100 倍。如本公开中显而易见的,考虑到这些因素和其他因素,可以选择合适比例的稳定剂组分。

[0373] 基于分散介质的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的氧化氙(如果需要),从约 0% 到约 100%、从约 10% 到约 100%、以及从约 90% 到约 100%。

[0374] 基于分散介质的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第一反应物相(如果需要),从约 0.2% 到约 150%、从约 0.5% 到约 55%、以及从约 30% 到约 55%。

[0375] 基于分散介质的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第二反应物相(如果需要),从约 0.2% 到约 150%、从约 0.5% 到约 55%、以及从约 15% 到约 55%。

[0376] 基于分散介质的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的冰核(如果需要),从约 0.01% 到约 5%、以及从约 0.2% 到约 2%。

[0377] 基于分散介质的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的稳定剂组分(如果需要),从约 0.05% 到约 10%、从约 0.1% 到约 2%、以及从约 0.5% 到约 4%。

[0378] 如果有的话,分散介质的平衡余量可以是水,即轻水。

[0379] 基于第一反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例

的第一反应物(如果需要),从约 0.5% 到约 100%、从约 5% 到约 40%、以及从约 0.5% 到约 10%。

[0380] 基于第一反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第一疏水性液体如疏水性油(如果需要),从约 10% 到约 99%、以及从约 70% 到约 95%。

[0381] 基于第一反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的稳定剂组分(如果需要),从约 0.2% 到约 10%、以及从约 0.5% 到约 5%。

[0382] 基于第一反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第二反应物相(如果需要),从约 5% 到约 500%、从约 50% 到约 300%、以及从约 100% 到约 200%。

[0383] 基于第一反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第二反应物(如果需要),从约 20% 到约 800%、以及从约 100% 到约 500%。

[0384] 基于第一反应物的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的稳定剂组分(如果需要),从约 20% 到约 800%、以及从约 100% 到约 500%。

[0385] 基于第二反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第二反应物(如果需要),从约 0.5% 到约 40%、从约 5% 到约 40%、以及从约 0.5% 到约 10%。

[0386] 基于第二反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例第二疏水性液体如疏水性油(如果需要),从约 50% 到约 99%、以及从约 70% 到约 95%。

[0387] 基于第二反应物相的重量,变色乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的第二稳定剂(如果需要),从约 0.2% 到约 10%、以及从约 2% 到约 8%。

[0388] 基于颜色前体乳液的重量,在制备根据本发明的变色乳液中有用的颜色前体乳液(例如颜色前体乳液 88)可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的稳定剂组分(如果需要),从约 0.1% 到约 10%、以及从约 0.5% 到约 3%。

[0389] 基于颜色前体乳液的重量,颜色前体乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的颜色前体(如果需要),从约 0.1% 到约 50%、以及从约 0.5% 到约 5%。

[0390] 基于颜色前体乳液的重量,颜色前体乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的疏水性油(如果需要),从约 10% 到约 70%、以及从约 40% 到约 50%。

[0391] 基于颜色前体乳液的重量,颜色前体乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的分散介质(如果需要),从约 20% 到约 70%、以及从约 40% 到约 50%。颜色前体乳液可以具有以下范围中一个范围内的颜色前体与稳定剂组分的重量比例(如果需要),从约 0.2:1 到约 10:1、以及从约 0.5:1 到约 3:1。

[0392] 基于彩色显影剂乳液的重量,在制备根据本发明的变色乳液中有用的彩色显影剂乳液(例如彩色显影剂乳液 108)可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的稳定剂组分(如果需要),从约 0.1% 到约 10%、以及从约 0.5% 到约 5%。

[0393] 基于彩色显影剂乳液的重量,彩色显影剂乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的彩色显影剂(如果需要),从约 0.1% 到约 50%、以及从约 0.5% 到约 5%。

[0394] 基于彩色显影剂乳液的重量,彩色显影剂乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的疏水性油(如果需要),从约 2% 到约 75%、以及从约 40% 到约 50%。

[0395] 基于彩色显影剂乳液的重量,彩色显影剂乳液可以具有以下范围中一个范围内的重量比例的水性分散介质(如果需要),从约 20% 到约 95%、以及从约 40% 到约 50%。

[0396] 彩色显影剂乳液可以具有以下范围中一个范围内的彩色显影剂与稳定剂组分的

比例(如果需要),从约 0.3:1 到约 10:1、以及从约 0.6:1 到约 3:1。

[0397] 根据本发明可使用变色乳液的组分的量的一些例子列于表 1 中:三个比例实施例 PE1、PE2 以及 PE3,以及实施例 1。本文中随后描述过程实施例 1。

[0398]

表 1: 变色乳液比例的例子				
成分	PE1	PE2	PE3	Ex. 1
基于变色乳液的重量 (=100) 的比例				
分散介质	47.9	49.9	49.9	49.9
第一反应物相	24	25	33.3	16.7
第二反应物相	24	25	16.7	33.3
第一反应物	(5)	(5)	(0.33)	(0.33)
第二反应物	(5)	(5)	(1.7)	(1.5)
冰核	0.1	0.1	0.1	0.1
稳定剂组分	2	(2)	(2.8)	(3.6)
基于分散介质的重量 (=100) 的比例				
氧化氘	100	20	0	0
轻水 (普通水)	-	80	100	100
第一反应物相	48	50	66.7	33.3
第二反应物相	48	50	33.3	66.7
冰核	0.2	2	2	2
稳定剂组分	4	(4)	(6.2)	(7.2)
基于第一反应物相的重量 (=100) 的比例				
第一反应物	20	19.2	1	2
第一疏水性液体	80	76.8	94	88
稳定剂组分	-	4	5	10
第二反应物相	100	100	200	200
基于第二反应物相的重量 (=100) 的比例				
第二反应物	20	19.2	10	4.6
第二疏水性液体	80	76.8	83.2	88.6
第二稳定剂	-	4	6.8	6.8

[0399] 在表 1 中, 计算比例的基础示于基础所应用的比例的行上面的各自行中。括号中所示比例指明相应成分为用于给出另一种乳液组分的比例的元素。

[0400] 比例实施例 PE1、PE2 和 PE3 (列于表 1) 说明可用于本发明的变色乳液实施方式中的成分的一些具体比例。

[0401] 可用于在制备根据本发明的变色乳液中有用的颜色前体乳液的组分的比例的一些实施例被列于表 1A 中, 某些颜色前体乳液确定为 CP1-CP4。在实施例 3 中, 本文随后更全面地描述颜色前体乳液 CP1-CP4。表 1A 中所示比例基于颜色前体乳液的重量(=100)。

[0402]

成分	CP1	CP2	CP3	CP4
第一反应物 (颜色前体)	1.0	2.4	2.4	0.96
第一疏水性液体 (油)	47.4	45.8	45.8	48.2
分散介质 (水)	50	50	50	50
稳定剂组分 (表面活性剂)	1.7	1.5	1.6	0.8
反应物:稳定剂比例	0.58	1.56	1.49	1.19

[0403] 可用于在制备根据本发明的变色乳液中有用的彩色显影剂乳液的组分的比例的一些实施例被示于表 1B 中, 彩色显影剂乳液 CD1-CD3。在实施例 3 中, 本文随后更全面地描述彩色显影剂乳液 CD1-CD3。表 1B 中所示比例基于彩色显影剂乳液的重量(=100)。

[0404]

成分	Ex. CD1	Ex. CD2	Ex. CD3
第一反应物 (彩色显影剂)	2.4	2.4	2.5
第二疏水性液体 (油)	46.0	45.1	45.6
分散介质 (水)	51.6	50.0	49.5
稳定剂组分 (表面活性剂)	3.2	2.5	1.4
反应物:稳定剂比例	0.75	0.95	1.71

[0405] 现将描述实践本发明的一些方面一些说明性且非限制性的实施例、以及一个或多个对比例。

[0406] 实施例 1: 用于冷冻指示器的变色乳液的制备

[0407] 在下面的实施例中, 所有的份都是指重量份。为了制备颜色前体乳液, 制备 1 份结晶紫内酯颜色前体、5 份非离子型表面活性剂 (TERGITOL[®] 15-S-15, Dow Chemical, Midland, Michigan) 和 44 份三联苯油 (MCS 2811 Solutia, St. Louis, Mississippi) 的混合物, 并加热至约 80°C 来溶解结晶紫内酯于油中。所得油溶液 (含表面活性剂和颜色前体) 是透明的、浅黄色, 并举例说明了颜色前体溶液 84 的一种可能的实

施方式。颜色前体油溶液的温度保持在约 80°C。

[0408] 将含 50 份蒸馏水的瓶加热到 60°C 或略高的温度。均化器被插入到热的颜色前体油溶液中,开始低速搅拌,直到温度到约 80°C,在该温度点,搅拌速率增加到适中速度。约 15 份热的蒸馏水被缓慢加到颜色前体油溶液中。混合物表现出乳液并且具有油性外观,说明油包水型乳液形成。均化器的速度增加到高速,并且继续缓慢加入水。在加入期间,混合物突然快速变成白色,并且变得不透明,说明乳液反转。加入瓶中水的剩余部分,去除加热,并在低速下操作均化器,直到混合物恢复到接近环境温度。所得水包油型乳液举例说明了颜色前体乳液 88 的一种可能的实施方式。

[0409] 为了制备彩色显影剂乳液,使用与制备颜色前体油溶液中所用到的相同的表面活性剂和油,制备 2.3 份经纯化的含锌改性的烷基酚醛树脂(HRJ 2053, SI Group, Schenectady, NY)、3.4 份非离子型表面活性剂和 44.2 份三联苯油的混合物。将混合物加热到约 80°C 来辅助溶解,得到含表面活性剂的彩色显影剂油溶液,其为彩色显影剂溶液 104 的一个示例性实施方式。彩色显影剂油溶液(也是浅黄色的)被保持在约 80°C 下。

[0410] 含另外 50 份蒸馏水的瓶被加热到 60°C,或略高温度。均化器被插入到热的彩色显影剂溶液中,开始低速搅拌,直到温度到约 80°C,在该温度点,搅拌速率增加到适中速度。约 15 份热的蒸馏水被缓慢加到溶液中。混合物表现出乳液并且具有油性外观,说明油包水型乳液形成。均化器的速度增加到高速,并且继续缓慢加入水。在加入期间,混合物突然快速变成白色,并且变得不透明,说明乳液反转。加入瓶中水的剩余部分,去除加热,并在低速下操作均化器,直到混合物恢复到接近环境温度,得到彩色显影剂乳液,其为彩色显影剂乳液 108 的示例性实施方式。

[0411] 为了制备变色乳液,通过震荡,将 33 份前面制备的颜色前体乳液、1 份冻干的冰核剂(SNOMAX® snow inducer, Johnson Controls Inc., Milwaukee, Wisconsin)和 66 份彩色显影剂乳液混合到封闭容器中。当在直径约 10mm 的透明试管中观察时,所得产物为基于隐色染料的变色乳液,其具有不透明、青白色或灰白色的外观,并且其为变色乳液 20 的示例性实施方式。可以从本实施例中所述成分比例计算,乳液产物具有由大约 49.5 份水、44.5 份三联苯油、3.1 份非离子型表面活性剂、1.6 份改性的烷基酚醛树脂显影剂、0.3 份结晶紫内酯和 1 份冰核组成的组成。

[0412] 实验 1:冷冻指示器性能(实施例 1 的乳液)

[0413] 通过冻结乳液并观察颜色变化(如果有的话),来评估实施例 1 中所制备变色乳液的冻结响应。将乳液的一个样品放置于估计具有 -10°C 或更低的温度的冻结器中超过一小时的时间,然后移除。另一个样品在大约室温下保持不冻结。当移除时,在具有约 10mm 直径的透明试管中观察,冻结样品表现出被冻住并且具有中等蓝色外观。中等蓝色冻结外观与未冻结乳液样品的青白色或灰白色外观明显不同。冻结样品解冻后,乳液分离,并且两相变得可见,中等蓝色油相漂浮于较亮蓝、半透明的水相之上。解冻的混合物还具有中等蓝色的外观,这与冻结暴露前乳液的青白色或近白色外观明显不同。

[0414] 将中等蓝色解冻混合物的液滴与青白色未冷冻指示器乳液的液滴一起放置于平行的金属表面。将厚玻璃盘放置于液体液滴上方,仅在一端具有一定的间隔,从而形成每个液体液滴的楔形轮廓。计算沿楔的各个点上液滴的厚度。两种液体具有明显不同的外观,当它们的厚度为 0.04mm 或更大时,正常人在 0.5m 或更大距离观察可清晰分辨。通过解冻样

品的外观与未冻结样品的外观的不同,清楚地指示解冻样品所经历的冻结暴露。

[0415] 实施例 2:采用预处理彩色显影剂制备乳液

[0416] 实施例 2 重复实施例 1,不同之处为,在使用前,用水预处理烷基酚 醛树脂,以除去溶于水的杂质并减小不期望的背景颜色。因此,烷基酚与蒸馏水以约 1:70 重量比例、并与非离子表面活性剂以约 30:1 重量比例(树脂:表面活性剂)混合。将混合物加热沸腾,融化树脂。倾掉水相,并且将树脂的水预处理重复三次。冷却最终混合物,使树脂结晶。树脂与水分离,干燥研磨成粉末,然后用于制备变色乳液中,如实施例 1 中所述。

[0417] 实施例 3:另一种变色乳液的制备

[0418] 实施例 3 重复实施例 1,使用表 2 中所示的每个颜色前体代替实施例 1 中所用颜色前体,其中每个都是隐色染料。每个表 2 颜色前体都是从 Emerald Hilton Davis, Cincinnati, Ohio 在所示各商标名称下可购得的。通过列首“反应物”中的缩写来确定表 2 中的这些颜色前体。缩写也被用于本文中的表 3-7 中,来确定各反应物。在本实施例中所制备的相应颜色乳液被定为乳液号 CP1 至 CP4。

[0419]

表 2: 颜色前体		
乳液编号	缩写	商标名称
CP1	CVL	结晶紫内酯 (Crystal violet lactone)
CP2	ODB-1	专业黑 4 (Specialty black 4)
CP3	ODB-2	专业黑 4 (Specialty black 34)
CP4	SM-20:	专业红 20 (Specialty magenta 20)

[0420] 使用实施例 1 中所用的经纯化的含锌改性的烷基酚醛树脂(由表 2 中缩写“HRJ”标示,为隐色染料彩色显影剂),制备三种彩色显影剂乳液(标记为乳液号 CD1、CD2 和 CD3)。颜色前体乳液 CP1 至 CP4 和彩色显影剂乳液 CD1 至 CD3 的重量比例组成和外观在表 3 中示出。用蒸馏水平衡至 100 百分比(%)。

[0421]

乳液编号	反应物	Surf. %	Dev. %	Prec. %	MCS %	油相 %	React:Surf 比例	颜色
CD1	HRJ	3.2	2.4		46.0	48.4	0.75	稳定的乳白色
CD2	HRJ	2.5	2.4		45.1	50	0.95	稳定的白色
CD3	HRJ	1.4	2.5		45.6	50.6	1.71	乳白色沉淀
CPI	CVL	1.7		1.0	47.4	50.9	0.58	白色沉淀
CP2	ODB-1	1.5		2.4	45.8	50.3	1.56	稳定的白色
CP3	ODB-2	1.6		2.4	45.8	50.2	1.49	稳定的白色
CP4	SM20	0.8		0.96	48.2	50	1.19	稳定的白色

[0422] 在表 3 中,首部“Surf.”指表面活性剂,“Dev.”指彩色显影剂,“Prec.”指颜色前体,“MCS”指实施例 1 中所用的三联苯油,“React:Surf. 比例”指反应物与表面活性剂的比例。正如前面已经说明的,所有百分比、份和比例都是按重量计。表 3 的最后一列指本实施例中所制备的各颜色前体乳液或彩色显影剂乳液的颜色和稳定性。

[0423] 室温下储存至少两周后观察乳液的外观。结果标注于表 3 的最后一列中。所有的乳液为白色或乳白色,即接近白色,并且有点不透明。储存两周后,尽管可能由于相对大颗粒的存在,两种乳液展现出轻微的沉淀,但 7 种乳液中没有一种聚结或发生视觉改变。这种轻微沉淀不被视为具有不利的商业影响。

[0424] 使用 Malvern Zeta-Sizer 测试乳液 CD3、CP2 和 CP4 中的每个的颗粒尺寸分布。发现每个乳液的分布为分别在 $0.87\ \mu\text{m}$ 、 $1.0\ \mu\text{m}$ 和 $1.5\ \mu\text{m}$ 处展现分布峰值的单峰。

[0425] 正常室温下储存 12 个月后,除 CP3 外的所有乳液都没有凝结或聚结。然而,出现了一些沉淀。乳液 CP3 部分聚集。

[0426] 通过将一份表 4 中所示颜色前体乳液与两份表 4 中所示彩色显影剂乳液混合,来制备 4 种变色乳液(表 4 中编号 3A-3D)。混合物 3D 的 pH 为近中性。

[0427] 具有相对中性 pH (例如在从约 pH 6 到约 pH 8 的范围内的 pH)对于本发明的变色乳液实施方式是有利的。相对中性的 pH 意味着,与具有更加酸性或更加碱性的 pH 的乳液相比,更低的潜在的不期望的化学反应性(例如与乳液容器材料或夹带的空气的反应),和更长的潜在保存寿命或产品寿命。

[0428] 表 4:变色乳液的组成

[0429]

乳液编号	颜色前体	显影剂乳液编号	前体乳液编号	混合物比例	Surf %	Dev %	Prec %	Oil %	Surf:Dev 比例	Surf:Prec 比例	Surf:油 比例	显影剂:前体 比例
3A	CVL	CD2	CP1	2:1	2.2	1.6	0.3	45.9	1.4	6.9	0.05	4.9
3B	ODB-1	CD1	CP2	2:1	2.7	1.6	0.8	45.9	1.7	3.3	0.06	2.0
3C	ODB-2	CD1	CP3	2:1	2.4	1.6	0.8	45.2	1.5	5.6	0.06	3.7
3D	SM20	CD3	CP4	2:1	1.2	1.6	0.3	32.7	0.7	3.8	0.04	5.1

[0430] 实验 2:冷冻指示器性能(实施例 3 的乳液)

[0431] 通过冻结乳液并在实验 1 中所述步骤后观察任何颜色变化,测试实施例 3 中制备的每个变色乳液,来评估其对冻结的响应。冻结前(未冻结的)和冻结后,每个乳液的外观描述于表 5 中,随后进一步讨论。

[0432] 每个未冻结变色乳液 3A-3D 是不透明的并且展现出轻微的背景颜色:乳液 3A(CVL)青白色、乳液 3D(SM20)淡粉色以及乳液 3B(ODB-1)和 3C(ODB-2)两者均为浅灰色。没有一个乳液聚结。每个都有轻微沉淀。与 1 年前的样品相比,开始出现背景颜色的时间以及背景颜色的强度示出于表 4A 中。

[0433]

乳液编号	前体	看到的第一次颜色变化	1 小时后外观
3A	CVL	立即	与 1 年前的样品类似
3B	ODB-1	10 min 后	接近 1 年前的样品的密度
3C	ODB-2	立即	与 1 年前的样品类似
3D	SM20	立即	与 1 年前的样品类似

[0434] 检测的样品中,具有颜色前体 ODB-1 的乳液 3B 比乳液 3A、3C 和 3D 更慢地显影颜色,并且在一小时后具有更少的相关背景颜色。

[0435] 一旦冻结后,每个变色乳液变得颜色更深并且显影出油性外观。解冻后,每个乳液明显比尚未冻结的各自可比较的样品更加着色。60 分钟后,每个乳液分离成聚结的相和含残留乳液颗粒的上清液。在每种情况下,冻结样品和相应的未冻结样品之间的光学差异是显著的,并且在一米或更长距离下对人眼是很容易辨识的,不需特殊的观看设备。

[0436]

乳液编号	前体	Surf. (%)	Dev. (%)	Surf:Dev 比例	Surf:Prec 比例	未冻结分散体		已冻结分散体	
3A	CVL	2.2	1.6	1.4	6.9	青白色	稳定	蓝色	分离的
3B	ODB-1	2.7	1.6	1.7	3.3	浅灰色	稳定	近黑色	分离的
3C	ODB-2	2.4	1.6	1.5	5.6	浅灰色	稳定	近黑色	分离的
3D	SM20	1.2	1.6	0.7	3.8	浅粉色	稳定	品红色	分离的

[0437] 如表 5 中所标,乳液 3A 展现出冻结引发的颜色转变,从淡粉色到红色。乳液 3B 和 3C 每个展现出从浅灰色到深色、接近黑色外观的转变。这些颜色和颜色变化与对安全和不安全外观的一些约定是一致的,并且可以被用于指示潜在可接受的或潜在不可接受的宿主产品。因此,当掺入乳液 3A-3D 中一种的冷冻指示器正在发出潜在安全、新鲜、或可接受、从未冻结条件的信号时,以及当由于已经冻结,相同的冷冻指示器正在发出潜在的不安全、不新鲜、或不可接受的条件的信号时,消费者或其他人没有困难就可以理解。

[0438] 在正常室温下储存 12 个月后,尽管有一些沉淀发生,所有四种变色乳液 3A-3D 依然没有凝结或聚结。再悬浮后,通过搅拌,乳液未表现出从其初始状态的改变。储存 12 个月所证明的这种稳定性表明,采用变色乳液的冷冻指示器会具有在类似储存条件下 12 个月的贮藏寿命,并且在一些环境下具有更长的贮藏寿命。

[0439] 为了便于理解冷冻指示器信号所传达的信息,本发明的一些冷冻指示器实施方式可以展现出相对应于传统可理解的指示安全和不安全的颜色变化。一些指示包括,例如白色、接近白色、或其他浅色外观、或绿色来指示安全、或“OK”,并且红色、黑色或深灰色来指示相关宿主产品的不安全或不可接受条件的可能性。实施例 3 中所述的一种冷冻指示器实施方式(乳液 3D)展现出从冻结前的接近白色(淡粉色)到冻结后红色相、品红色的变化,如表 5 中所示。实施例 3 的乳液 3B 和 3C 展现出从浅色到深色的变化。

[0440] 随后的实施例(实施例 4)描述了用于提供从乳液冻结前绿色到乳液冻结后深灰色或黑色的变化的冷冻指示器的变色乳液已经被冻结。

[0441] 实施例 4:绿-至-黑冷冻指示器

[0442] 重复实施例 3 来分别制备颜色前体乳液 4A (采用颜色前体 ODB-1) 和彩色显影剂乳液 4B (采用彩色显影剂 HRJ)。使用表 6 中所示的成分的比例。

[0443]

表 6: 实施例 4 比例

乳液编号	反应物	Surf. %	Dev. %	Prec. %	MCS %	固体 %	颜色
4A	ODB-1	2.4		2.4	46.4	51.2	近白色
4B	HRJ	1.8	2.5		46.6	50.9	近白色
4C	4A/4B 1:1 混合物	2.1	1.2	1.2	46.5	51.1	浅灰色

[0444] 颜色前体乳液 4A 和彩色显影剂乳液 4B 两者都是接近白色的颜色并且是稳定的。然后,将等量的乳液 4A 和 4B 如实施例 1 中所述混合,以得到变色乳液 4C。制备好后,变色乳液 4C 具有浅灰颜色。冻结后,颜色变成深灰色。解冻后颜色变强烈,并且静置后乳液分离成黑色油和接近澄清的上清液。因此,冻结、解冻以及静置后,当从上面观察时,变色乳液 4C 具有黑色外观。

[0445] 将再生 SNOMAX®冰核以约 1% 重量干物质的比例加入到变色乳液 4C。将在透明聚氯乙烯膜中形成的具有 3mm 直径的 7 μ l 泡罩用这种乳液填充,并且用耐水自粘胶带密封。用提供浅色滤光器的透明绿色油墨涂布泡罩的弯曲表面,赋予泡罩亮绿色外观,因为通过从浅色未冻结乳液反射可以观察到透明绿色涂层。冻结后,泡罩具有深的颜色,带一点点(如果有的话)绿色相。当解冻时,指示器表现出黑色并且绿色不再明显。泡罩外观被人眼正常地观察到。

[0446] 实施例 5:对比示出冻结引发的聚结

[0447] 重复实施例 4,来分别制备颜色前体乳液 5A(采用颜色前体 ODB-1)、彩色显影剂乳液 5B(采用彩色显影剂 HRJ)以及变色乳液 5C(采用乳液 5A 和 5B 的混合物)。使用表 7 中所示的成分的比例。并非实施例 4 中所采用的等重量比例,过量的彩色显影剂 HRJ 与颜色前体 ODB-1 混合,从而制备变色乳液 5C,其与这些成分快速地显影背景颜色。所用表面活性剂为 AEROSOL® TR-70 阴离子表面活性剂,并且比例是基于烘箱干重的。

[0448]

表 7: 实施例 5 比例

乳液编号	反应物	Surf %	Dev %	Prec. %	MCS %	固体 %	颜色
5A	ODB-1	2.3		2.3	46.5	51.1	浅灰色
5B	HRJ	2.3	2.3		45.4	50.0	乳白色
5C	5A/5B 1:4 混合物	2.3	1.9	0.5	45.6	50.2	浅灰色至深灰色

[0449] 颜色前体乳液 5A 是浅灰色的,并且彩色显影剂乳液 5B 为奶油色。乳液 5A 和 5B 两都都表现出稳定。一重量份的乳液 5A 与四重量份的乳液 5B 如实施例 1 中所述混合,得到变色乳液 5C。刚制备时,变色乳液 5C 是浅灰色的,但随着约 2 小时的过程后变深,变成深

灰色。分离 0.4ml 变色乳液 5C 的样品,置于 0.6ml 的聚丙烯管中。

[0450] 两分钟内混合,并且在颜色仍为浅灰色时,两样品的第一个被浸润在约 -8°C 下冰 / 盐 / 水浴中。随着样品中水冻结,第一样品相对快地冻结并变深,当大多数水已经冻结时变成黑色。冻结样品具有磨砂的外观。

[0451] 混合后一小时,第二样品的背景颜色很好地被显影,并且样品表现出深灰色。然后,将第二样品被浸润在约 -8°C 下冰 / 盐 / 水浴中。该样品也快速地冻结,并且当冻结时具有与第一样品冻结时的外观相类似的外观。解冻后,两样品是无法区分的,每个都具有灰色分散体点缀的黑色油状物的外观。

[0452] 过量彩色显影剂和实施例 5 中所用成分的具体实施方式(颜色前体 ODB-1 和彩色显影剂 HRJ) 得到乳液(乳液 5C),其在室温下静置时约两小时会相对快速地显影背景颜色。相反,制备后立即冻结的样品在冻结暴露的几分钟内变成黑色,表明样品的颜色变化是冻结引发的,而不是其他因素引起的。

[0453] 根据本发明的冷冻指示器的一些实施方式可以在相对短时间内展现出明确无误的冻结引发的外观变化,例如在暴露于冻结温度或更低温度的 1 小时内,是有利的。本发明还包含大规模生产冷冻指示器,其在暴露较短时间(例如,15 分钟或 5 分钟或约 30 分钟内的其他时间)后,一致并可靠地得到明确无误的冻结引发的外观变化,从一个样品到下一个。

[0454] 益处。本发明的一些实施方式包括在泡罩型冷冻指示器中用作冻结敏感液体的变色乳液,所述冷冻指示器可以在活化后展现出强烈的颜色变化,并且可以在小体积内起作用,并且可以长时间保留冻结敏感性。

[0455] 本发明的实施方式还可以提供冷冻指示器中有用的变色乳液,所述冷冻指示器具有长期稳定性(任选地包括在高于普通室温的升高的温度下稳定性)、以及冻结后聚结的一致性。在一些情况下,可以在适当的暴露后视觉地评估这些属性。

[0456] 此外,本发明可以提供用作冷冻指示器中活性元件的冻结 - 敏感的变色乳液,所述冷冻指示器可以展现出强烈的颜色、和 / 或显著或剧烈的颜色变化,并且可以由广泛的颜色形成反应物来配制。

[0457] 宿主产品

[0458] 根据本发明的冷冻指示器通常可以用于冻结敏感的宿主产品,来指示宿主产品可能的暴露于冻结温度。宿主产品可以是任何冻结敏感产品,包括本文中所述冻结敏感产品、在 Taylor 等专利中所述的其他冻结敏感产品、或对本领域普通技术人员根据本公开是已知的或显而易见的或在未来 将变成已知的或显而易见的其他任何冻结敏感产品,因为其适合检测本发明的冷冻指示器实施方式。

[0459] 合适的宿主产品的一些例子包括疫苗、药物和食品。合适的宿主产品的另外一些例子包括冷冻易腐保健品,例如疫苗、药品、药剂、药物、生物药物、大分子药物、医疗器械、预防制品、疫苗瓶、含易腐生物制品的注射器、或其他冻结敏感保健产品、具有治疗用途的生物材料、培养皿、有机体和其他人体或动物体部分、血液和易腐血制品;诊断设备、试剂盒以及含冷冻易腐的成分;用于工业用途的冻结敏感生物材料;包括乳胶漆等的冻结敏感工业制品;以及冻结敏感的食物制品,水果、松露、美味的肉(gourmet meats)、鱼和其感官品质会受冻结损害的其他食物制品。

[0460] 本发明包括具有与宿主产品相关联的根据本发明的冷冻指示器的冻结敏感的宿

主产品。

[0461] 冷冻指示器可以与宿主产品以任何合适的方式相关联,确保冷冻指示器暴露于类似宿主产品的环境温度条件。例如,冷冻指示器可以被连接到宿主产品上、或包装上、或箱或容纳宿主产品的其他容器、或宿主产品的多个单元,通过经粘附剂涂布的支撑冷冻指示器的基材、通过结带或以其他合适的方式。与宿主产品相关联、或将冷冻指示器连接到宿主产品的一些合适的方式(可用于实践本发明中)也在 Taylor 等专利中描述。

[0462] 本发明的冷冻指示器实施方式可以包括附加权利要求的一个中所述的任何技术特征或特征与任何其他权利要求中所述技术特征的组合,除非相应的技术特征是互不相容的、或者本发明指出不使用的组合。

[0463] 并入的公开。本说明书中专门引用的任何其他出版物的任何美国专利或专利申请、任何外国或国际专利的全文,以及本说明书中专门引用的任何未出版的专利申请的任何美国专利或专利申请、任何外国或国际专利的全文,通过引用整个并入本文。在本说明书中本发明的描述中所用术语的含义与从其他文件中通过引用并入的材料中所用含义之间有冲突时,以本文中所用含义为准。

[0464] 术语“包括”、“具有”、“含有”、以及“包含”和它们的各种语法形式,被理解为开放式的,并且不排除额外的、未列举的元素或方法步骤。

[0465] 在整个描述中,组合物工具、设备、装置、系统或过程被描述为具有、包括、包含具体组分或元件,或在过程的情况下为具体的步骤,可以设想根据本发明的组合物仪器、设备、装置、系统、或过程也可以本质上由以下组成、或由以下组成:所述组分、元件或步骤。

[0466] 在本申请中,元件或组分被认为是包含于和/或被选择自所述元件或组分的表或列中,可理解元件或组分可以是任意一种所述元件或组分,或可以被选自所述元件或组分的两种或多种。

[0467] 除本文中另有说明外,本文中单数形式的使用意在包括复数形式。此外,除本文中另有说明外,当术语“约”被用于定量的值前时,该具体的定量的值本身被包括在内。

[0468] 关于过程,可理解为,步骤的顺序或进行某些操作的顺序是无紧要的,只要所述过程保持可操作性。此外,除本文中另有说明外,可以同时进行两个或多个步骤或操作。此外,除本文中另有说明外,本文中所述任何比例可理解为基于相应组合物的重量比例。

[0469] 上述详细描述可以根据或组合前述背景和发明简要描述来进行理解,其中与本发明的实践有关的、或与本发明的改进、替代或有用的实施方式有关的、或本发明的实施方式的用途有关的部分或全部信息也可以被描述或说明,这对本领域中技术人员是显而易见的,并且包含本发明的描述的完整的部分。不应认为承认了本申请中背景技术或其他地方所引用的任何文件的领域(其领域可以与本发明的领域完全不同)与本发明的领域是类似的。

[0470] 本发明的描述应理解为包括本发明的各种元件的组合、以及它们公开或说明的替代品的组合,包括在本说明书或附图(如果有的话)中所述各种方法、产品、组合物、系统、装置、仪器、方面、实施方式、实施例中任何一种或多种公开的、暗示的或说明的替代,并且包括本发明的元素或本发明的可能的实践的任何其他书面或图示的组合或组,除了与本发明的目的不相容或相反的元素或组合,这对于普通技术人员将是或变得显而易见的。

[0471] 本发明包括本文中所述实施例和实施方式以及实施本发明或各个所述实施例或

实施方式的精神或必要特征的其他特定形式前述实施例和实施方式在所有方面都意图说明本文中所述本发明。应当理解,根据前面的描述,本发明或本文中所述本发明的实施例或实施方式的许多以及各种修改将对相关领域普通技术人员显而易见的,或随着技术发展变得显而易见。所述修改被认为在本发明或本文所公开发明的精神和范围之内。

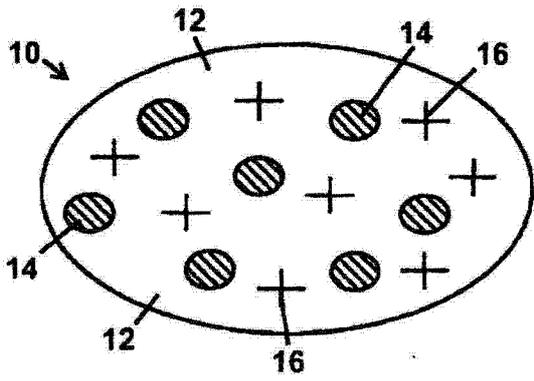


图 1

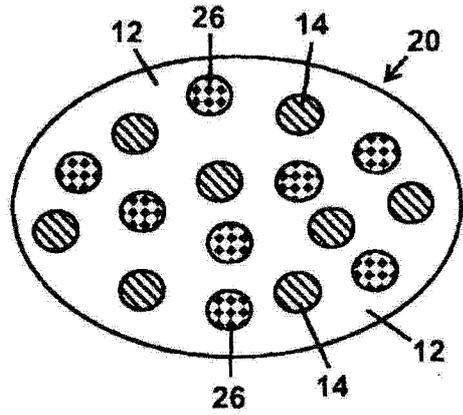
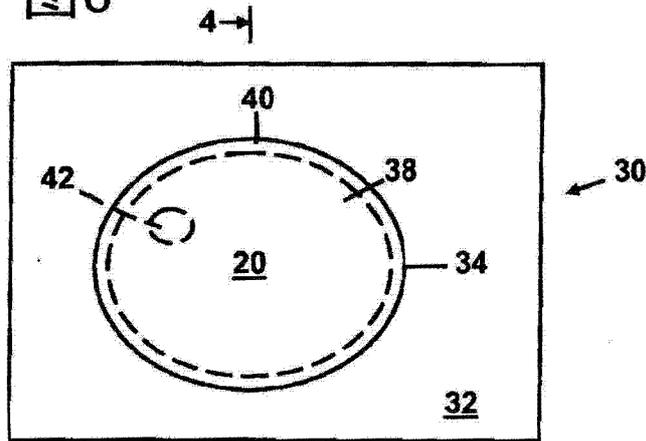


图 2

图 3



4-4

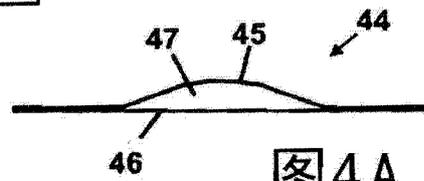


图 4A

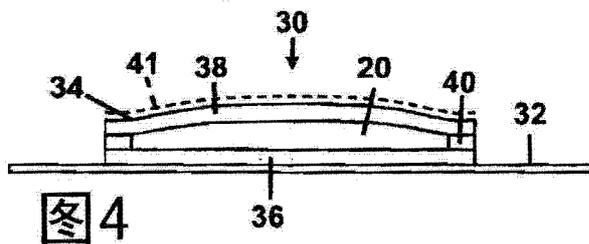


图 4

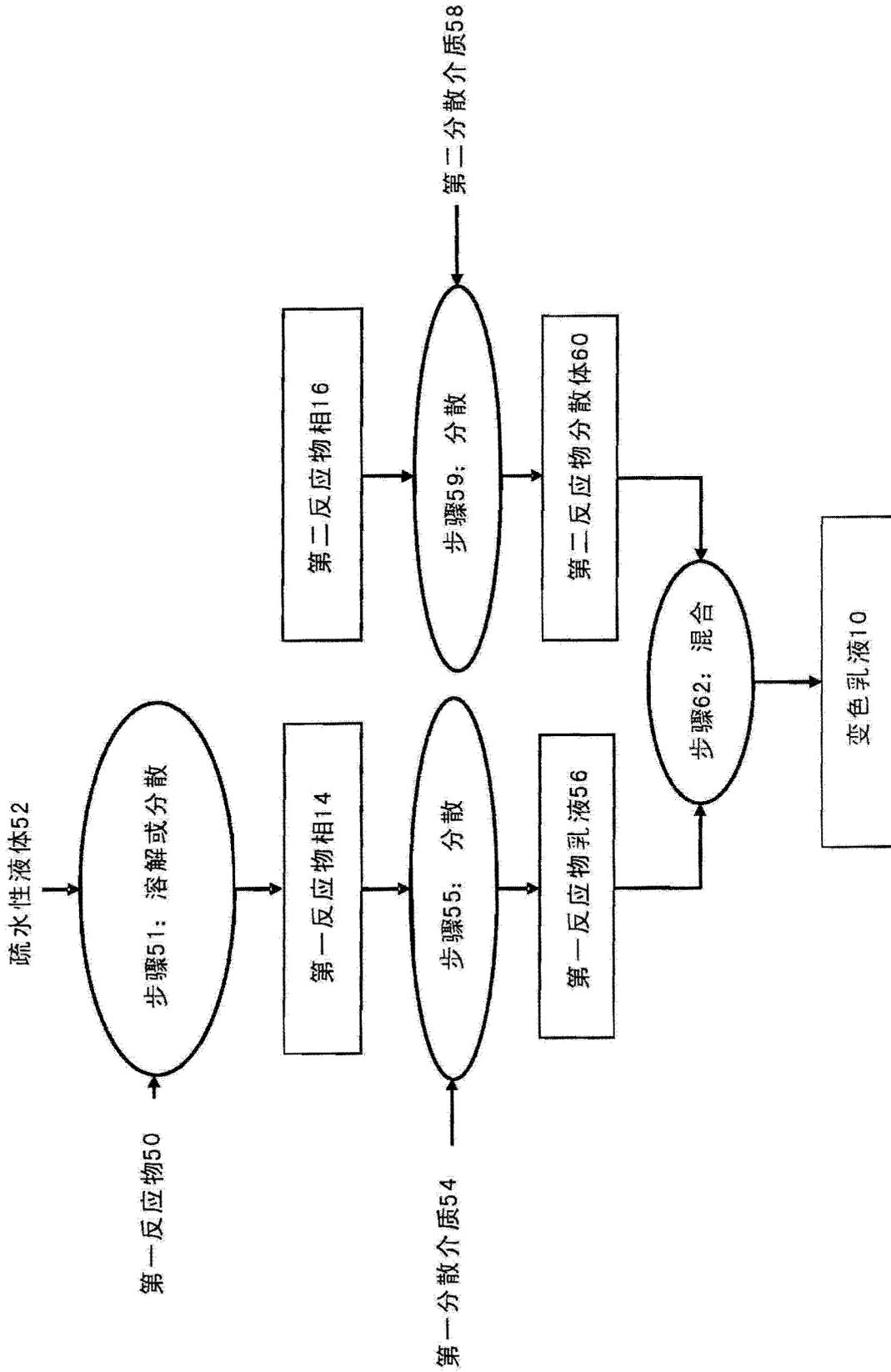


图 5

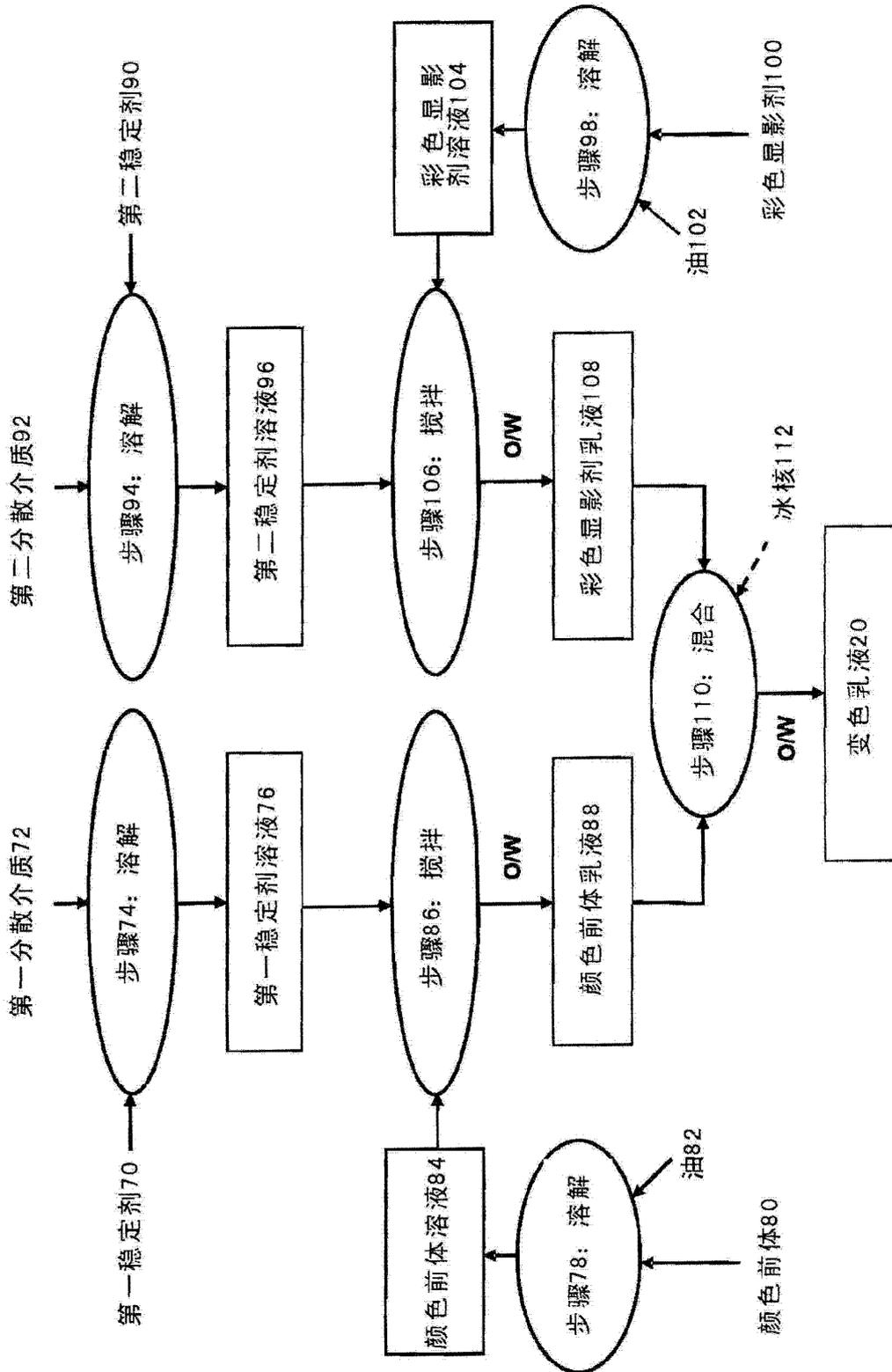


图 6

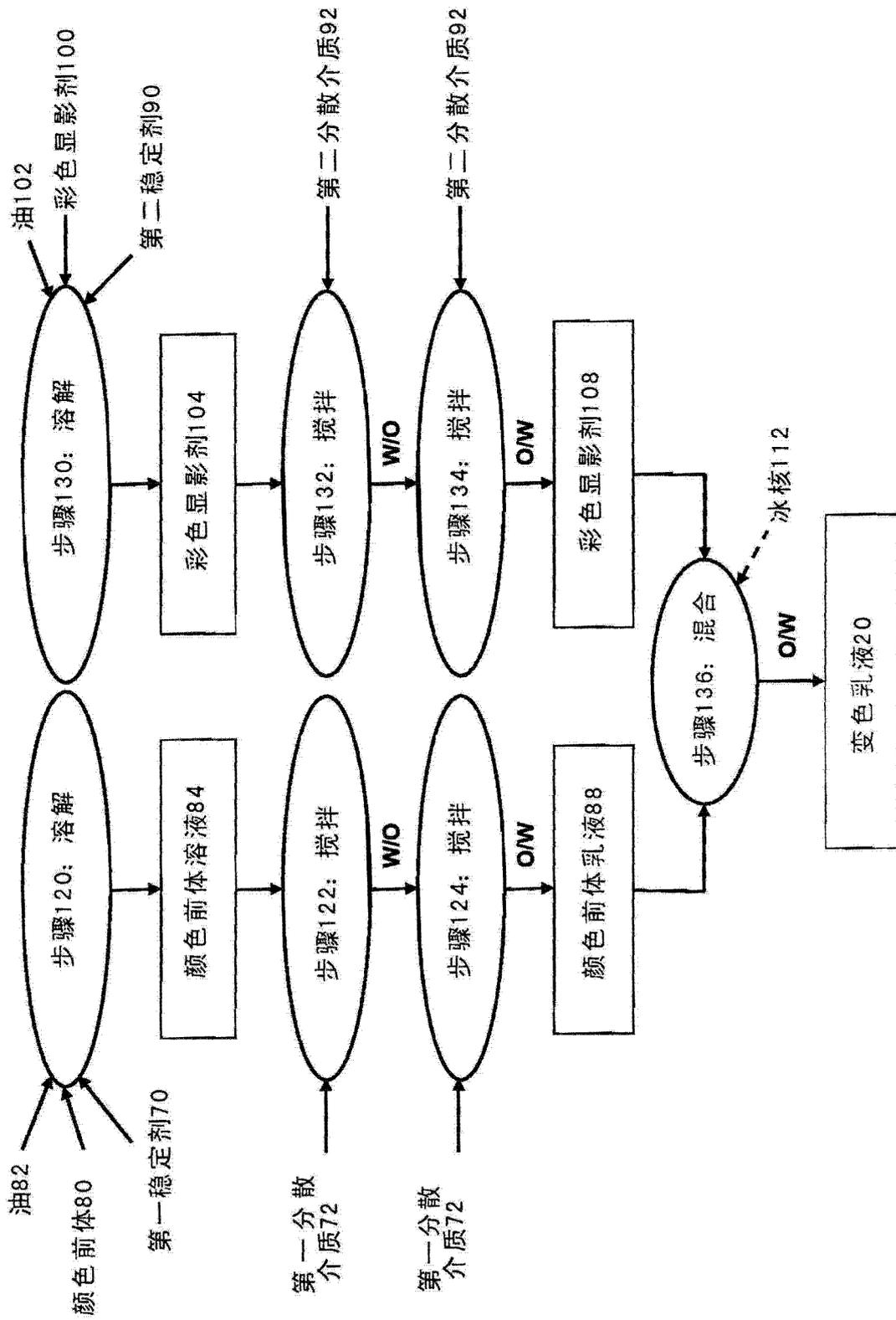


图 7