PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
1999 -2902

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 09 D 11/00
A 61 L 2/26

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.02.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.02.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9703468**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2000**
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB98/00453**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/37157**

(71) Přihlašovatel:
ALBERT BROWNE LIMITED,
Leicester, GB;

(72) Původce:
James Phillip Richard, Southampton, GB;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
140 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Indikátor způsobu sterilizace vodní parou

(57) Anotace:

Tetrazolové soli, které lze použít jako aktivní složku barviva citlivého na páru. Tato barviva mohou být napuštěna do papírového substrátu za vzniku indikátoru sterilizace párou.

CZ 1999 - 2902 A3

Indikátor pro proces parní sterilizace

Oblast techniky

Vynález se týká indikátorových článků pro použití v procesu parní sterilizace a barviv, používaných pro přípravu takovýchto článků.

Dosavadní stav techniky

Tlaková pára se používá v nemocnicích ke sterilizaci opakovaně použitelných lékařských nástrojů. K rozlišení mezi držáky, obsahujícími sterilizované předměty a mezi držáky, kde případně nedošlo ke sterilizaci, se používá indikátor. Tím je v typickém případě proužek papíru s natištěnou barevnou značkou. Proces sterilizace způsobuje barevnou změnu značky. Často je původní barva světlá a po sterilizaci je tmavá. Barevná změna je způsobena chemickou reakcí mezi párou a barvou.

Jedny z nejčastěji používaných barevných indikátorů pro sterilizaci obsahují síru a soli olova. Tyto sloučeniny reagují za podmínek parní sterilizace za vzniku sulfidu olova, což vede ke vzniku barevné změny ze žluté na černou. Bez ohledu na široké použití a nízkou cenu těchto indikátorů, existují také některé nevýhody pokud jde o tyto sloučeniny. Za prvé, barva má tendenci k přenosu na nástroje, se kterými přichází do styku v autoklávu. Kromě toho, že tyto nástroje vypadají nevzhledně, zašpinění barvou může s sebou přinášet vysoce toxické sloučeniny, které mohou být nechtěně přeneseny na pacienta. Za druhé, citlivost barev se snižuje s časem, obzvláště jsou-li skladovány ve vlhkém prostředí, takže počáteční a koncová barva může být velmi podobná.

Je mnoho dalších systémů vykazujících barevné změny, schopných detekovat sterilizaci párou, obsahujících soli kovů, organické kyseliny nebo další sloučeniny. Mnoho z těchto sloučenin není významně méně toxických než barviva na bázi olova a síry, mnohé mají omezenou barevnou změnu nebo jsou drahé.

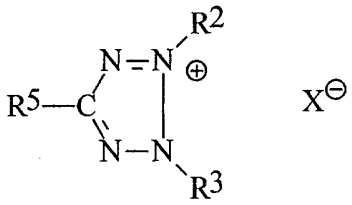
25.08.99

Nyní byla nalezena indikátorová barva, která překonává nebo podstatně snižuje nevýhody spojené se sloučeninami známými v oboru.

Podle prvního aspektu tohoto vynálezu je barevnou látkou, citlivou na sterilizaci párou, coby aktivní složka tetrazoliová sůl.

Podstata vynálezu

Tetrazoliová sůl použitá podle tohoto vynálezu je členem třídy sloučenin obecného vzorce I:



I

kde X^- reprezentuje anion a alespoň jedna ze skupin R^2, R^3 a R^5, které mohou být stejné nebo různé, představuje aromatickou skupinu.

S výhodou, alespoň jedna a výhodněji obě R^2 a R^3 reprezentují aromatické skupiny. Je preferováno, aby R^5 také představovala aromatickou skupinu.

Aromatické skupiny, kde R^2, R^3 a/nebo R^5 mohou být 5- nebo 6-členné monocyklické kruhové systémy, jak karbocyklické tak i heterocyklické, stejně jako kumulované kruhové systémy. Příklady zahrnují fenyl, naftyl, chinolinyl, pyridyl a azolyl (např. oxazolyl, thiazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl a pod.). Kruhy mohou být nesubstituované nebo mohou být substituovány jedním nebo více substituenty širokého spektra. Příklady substituentů, které mohou být přítomny, jsou nízký alkyl nebo alkoxyskupina (to jest alkyl nebo alkoxy s jedním až šesti uhlíkovými atomy a které mohou být dále substituovány např. s libovolným zde uvedeným substituentem), arylová skupina (např. fenyl, benzyl, styryl, bifenyl, naftyl a pod.), aryloxy (např. fenoxy), halogen (např. fluorid, chlorid, bromid, jodid), nitro, amino, kyano, azid a pod.

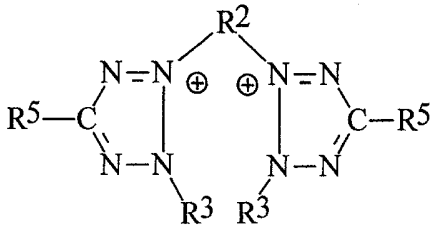
25.08.99

Podle tohoto vynálezu preferované aromatické skupiny R^2, R^3 a/nebo R^5 zahrnují nesubstituované nebo substituované monocyklické skupiny, nejvýhodněji fenylová a oxyzolylová skupina.

Obzvláště preferované sloučeniny jsou takové, kde R^3 a R^5 jsou oba fenyl.

Tak kde žádná z R^2, R^3 a R^5 nereprezentuje aromatickou skupinu, může reprezentovat vodík nebo alifatickou skupinu, např. nižší alkylovou skupinu, která může být substituována s libovolnými substituenty širokého spektra (např. zde uvedených).

Kromě toho, jeden nebo více substituentů R^2, R^3 a R^5 mohou působit jako můstková skupina, spojující tetrazoliový kruh s další tetrazoliovou strukturou, to jest aktivní složka může mít více než jednu takovouto kruhovou strukturu. Například, aktivní složka může mít obecný vzorec II:



$2X^{\ominus}$ II

Preferované komponenty zahrnují takové sloučeniny, kde R^2 je můstkem mezi dvěma tetrazoliovými kruhy. V takovémto případě je R^2 nejvýhodněji bifenylová skupina.

Counteranion X^- může být libovolný anion, ovšem s výhodou jde o chlorid, bromid, jodid, tetrafluoroborát, hexafluorofosfát, perchlorát nebo sulfát.

Konkrétní tetrazoliové soli zahrnují následující sloučeniny:

2,3,5-trifenyl-2H-tetrazolium chlorid

2-(p-jodfenyl)-3-(p-nitrofenyl)-5-fenyl-2H-tetrazolium chlorid

3-(1-naftyl)-2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid

3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-difenyl-2H-tetrazolium bromid

2-(2-benzothiazolyl)-3-(4-naftylhydrazidyl)-5-styryl-2H-tetrazolium chlorid

25.08.99

3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2-(p-nitrofenyl)-5-(p-thiokarbamylfenyl)-2H-tetrazolium chlorid

3,3'-(4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid)

3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid)

3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2-(p-nitrofenyl)-5-fenyl-2H-tetrazolium chlorid)

3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-(p-nitrofenyl)-2H-tetrazolium chlorid)

Četné další tetrazoliové soli jsou uvedeny v US Patent 4,284,704.

Barviva podle tohoto vynálezu také s výhodou obsahují pojivo.

Pojivo může zahrnovat libovolný vodě a teplu odolný polymer. Vhodné polymery zahrnují rozpustné polymery, jako třeba ethylcelulosu nebo nitrocelulosu, acetát celulosy nebo jeho deriváty, hydroxypropylcelulosu, polystyren, polymethylmethakrylát, polyvinylchlorid, polyvinylacetát,latexové emulse jako třeba polyvinylidenchlorid, akrylové a polyvinylacetáty, zesíťované pryskyřice jako třeba fenolformaldehydové, močovino-formaldehydové a melamino-formaldehydové pryskyřice, systémy tvrditelné UV zářením a vysychající oleje.

Polymery preferované podle tohoto vynálezu zahrnují deriváty celulosy, jmenovitě ethylcelulosa a nitrocelulosa.

Pokud je to vyžadováno, může být použito rozpouštědlo za účelem zajištění vehikula pro polymer. Vhodná rozpouštědla pro použití podle tohoto vynálezu jsou např. alifatické alkoholy, průmyslový methylkohol, alkylethery ethylenglykolu, ethylenglykol monoethylesther, bílý alkohol, alifatické estery, isopropylacetát, alifatická uhlovodíková rozpouštědla nebo směsi dvou nebo více rozpouštědel. Vhodná může být také voda nebo vodné rozpouštědlové systémy.

Obzvláště preferovaným rozpouštědlem je 2-ethoxyethanol.

Mohou být zahrnuta i další aditiva za účelem zlepšení působení. Typická aditiva pro zlepšení potahovacích vlastností zahrnují protipěnová činidla a plastifikátory. Působení může být zlepšeno přidáním antioxidantů, které mohou být použity pro nastavení správného časování.

25.08.99

Příklady zahrnují kyselinu askorbovou a hydrochinony. Polyhydroxybenzoové kyseliny mohou být použity pro stabilizaci systému a zahrnují di- a tri-hydroxybenzoové kyseliny. Přídavek alkalických látek jako jsou hydroxidy kovů, aminy a guanidiny může zesílit koncovou barvu a zrychlit barevný přechod.

Podle druhého aspektu tohoto vynálezu je zajištěn indikátor parní sterilizace zahrnující jako barvivo coby aktivní složku, tetrazoliovou sůl, která je potažena na substrátu nebo kterou je tento substrát impregnován.

Substrát, který je barvou potažen nebo který je barvivem napuštěn, zahrnuje papír a podobné materiály, které jsou propustné pro páru, ale které zároveň zachovávají svoji integritu za podmínek sterilizace párou.

Barvivo a sterilizační indikátor podle tohoto vynálezu jsou výhodné v první řadě díky tomu, že podléhají značné barevné změně, jsou-li vystaveny podmínkám parní sterilizace. Kromě toho, mohou být levnější a/nebo méně toxické než známé materiály a/nebo mohou vykazovat vyšší stabilitu.

Vynález bude dále ilustrován pomocí následujících příkladů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Neotetrazolium chlorid*	7,5 g
2,4-dihydroxybenzoová kyselina	12,5 g
ethylcelulosa	150 g
2-ethoxyethanol	1 l
difenylguanidin	12,5 g
kyselina tanová	7,5 g

Příklad 2

Neotetrazolium chlorid*	7,5 g

25.08.99

2,4-dihydroxybenzoová kyselina	25 g
ethylcelulosa	150 g
2-ethoxyethanol	1 l
hydrochinon	12,5 g

Příklad 3

MTT**	10 g
Ethanol	1 l
Nitrocelulosa	400 g
Dibutylftalát	5 g

Příklad 4

Modř tetrazoliumchlorid***	10 g
2-ethoxyethanol	1 l
ethylcelulosa	150 g
2,4,6-trihydroxybenzoová kyselina	20 g
Askorbová kyselina	10 g

Příklad 5

Nitromodř tetrazoliumchlorid****	13,5 g
Ethylcelulosa	168 g
2-ethoxyethanol	1 l
Hydrochinon	2,2 g
2,4-dihydroxybenzoová kyselina	101 g
Kyselina tanová	13,5 g

*Neotetrazolium chlorid = 3,3'-(4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid)

**MTT = 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid

*** Modř tetrazoliumchlorid = 3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid)

**** Nitromodř tetrazoliumchlorid = 3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2-(p-nitrofenyl)-5-fenyl-2H-tetrazolium chlorid)

25.08.99

U každé formulace byly komponenty smíchány a rozpuštěny, poté byly umístěny na papírový substrát buď ve formě povlaku nebo natištěním.

Průmyslová využitelnost

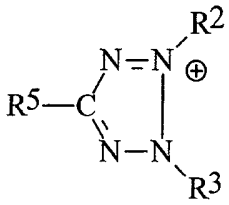
Vynález se zabývá tetrazoliovými solemi, které lze použít jako aktivní složky barviva citlivého na páru. Tato barviva mohou být napuštěna do papírového substrátu za vzniku indikátoru sterilizace párou.

25.08.99 2902-99

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob sterilizace předmětů parou, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje vystavení zmíněných předmětů páře a indikátoru parní sterilizace, přičemž zmíněný indikátor zahrnuje jako aktivní složku tetrazoliovou sůl.

2. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tetrazoliová sůl je ze skupiny sloučenin obecného vzorce I:



$X^{\ominus}$ I

kde X^- představuje anion a nejméně jeden z R^2, R^3 a R^5, které mohou být stejné nebo rozdílné, reprezentuje aromatickou skupinu.

3. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že nejméně jeden a s výhodou oba R^2 a R^3 jsou aromatické skupiny.

4. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^5 také reprezentuje aromatickou skupinu.

5. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 2 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aromatické skupiny R^2, R^3 a/nebo R^5 jsou vybrány ze skupiny obsahující 5- nebo 6-tičlenné monocyklické kruhové systémy, a to jak karbocyklické tak i heterocyklické, a kumulované kruhové systémy.

6. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aromatické skupiny jsou vybrány ze skupiny obsahující fenyl, naftyl, chinolinyl, pyridyl a azolyl.

7. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 2 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aromatické skupiny jsou nesubstituované nebo jsou substituované jedním nebo více substituenty,

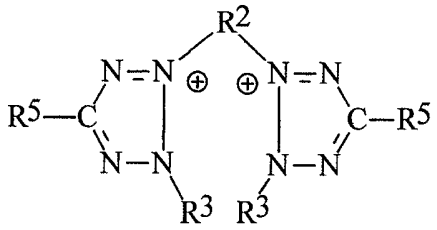
25.08.99

vybranými ze skupiny obsahující nízký alkyl, nižší alkoxy, arylové skupiny, aryloxy, halogen, nitro, amino, kyanid a azid.

8. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 2 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^2, R^3 a/nebo R^5 jsou fenylové nebo oxazolylové skupiny.

9. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 2 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^3 a R^5 jsou oba fenyl.

10. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že aktivní složka je obecného vzorce II:



$2X^{\ominus}$ II

11. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že R^2 je bifenylová skupina.

12. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 2 až 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že X^- reprezentuje counteranion, vybraný ze skupiny obsahující chlorid, bromid, jodid, tetrafluoroborát, hexafluorofosfát a sulfát.

13. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tetrazoliová sůl je vybrána ze skupiny obsahující

2,3,5-trifenyl-2H-tetrazolium chlorid;

2-(p-jodfenyl)-3-(p-nitrofenyl)-5-fenyl-2H-tetrazolium chlorid;

3-(1-naftyl)-2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid;

3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-difenyl-2H-tetrazolium bromid;

2-(2-benzothiazolyl)-3-(4-naftylhydrazidyl)-5-styryl-2H-tetrazolium chlorid;

25.08.99

3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2-(p-nitrofenyl)-5-(p-thiokarbamylfenyl)-2H-tetrazolium chlorid);
3,3'-(4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid);
3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-difenyl-2H-tetrazolium chlorid);
3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2-(p-nitrofenyl)-5-fenyl-2H-tetrazolium chlorid); a
3,3'-(3,3'-dimethoxy-4,4'-bifenylen)-bis-(2,5-(p-nitrofenyl)-2H-tetrazolium chlorid).

14. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 1 až 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že indikátor dále obsahuje pojivo.

15. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pojivo je vybráno ze skupiny obsahující ethylcelulosu nebo nitrocelulosu, acetát celulosy a jeho deriváty, hydroxypropylcelulosu, polystyren, polymethylmethakryláty, polyvinylchlorid, polyvinylacetát, emulse latexů jako je polyvinylidenchlorid, akrylové a polyvinylové acetáty, zesíťované pryskyřice jako jsou fenol-formaldehydové, močovino-formaldehydové a melamin-formaldehydové, systémy tvrditelné pomocí UV a vysychající oleje.

16. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pojivo je derivátem celulosy.

17. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 1 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněný indikátor dále zahrnuje rozpouštědlo.

18. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněné rozpouštědlo je vybráno ze skupiny obsahující alifatické alkoholy, průmyslový methanol, ethylenglykolalkylethery, bílý špiritus, alifatické estery, alifatická uhlovodíková rozpouštědla, vodu a směsi dvou nebo více jmenovaných rozpouštědel.

19. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo je 2-ethoxyethanol.

25.08.99

20. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároků 1 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zmíněnou tetrazoliovou solí je potažen povrch substrátu nebo je tento substrát solí napuštěn.

21. Způsob sterilizace předmětů parou podle nároku 20, v y z n a č u j í c í s e t í m, že substrát je papír nebo podobný materiál, který je propustný pro páru, ale který si zachovává svoji integritu za podmínek sterilizace parou.