



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107108314 B

(45)授权公告日 2020.03.31

(21)申请号 201580071668.8

R·A·绍特 S·A·蒂切

(22)申请日 2015.12.30

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107108314 A

代理人 徐鑫 项丹

(43)申请公布日 2017.08.29

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

62/098,706 2014.12.31 US

C03B 25/00(2006.01)

A61J 1/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.06.29

(56)对比文件

GB 966735 A,1964.08.12,

US 3348934 A,1967.10.24,

ES 2026422 A6,1992.04.16,全文.

US 2010/0255229 A1,2010.10.07,全文.

US 2014/0151371 A1,2014.06.05,全文.

DE 19812056 C1,1999.10.28,全文.

CN 103204622 A,2013.07.17,全文.

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/068104 2015.12.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/109693 EN 2016.07.07

(73)专利权人 康宁股份有限公司

地址 美国纽约州

审查员 周伟

(72)发明人 K·R·盖洛 L·K·克林史密斯

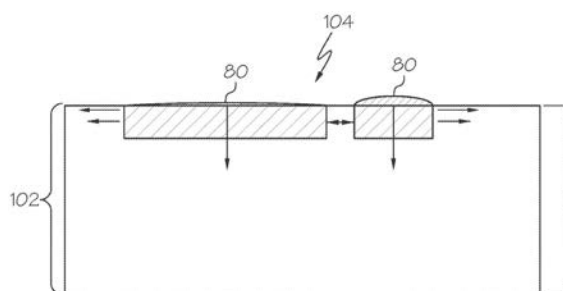
权利要求书2页 说明书13页 附图8页

(54)发明名称

处理玻璃制品的方法

(57)摘要

揭示了增加玻璃制品的抗水解性的方法。根据一个实施方式,该方法包括提供具有处理前水解滴定值的玻璃制品。之后,在处理温度下对玻璃制品进行热处理,所述处理温度大于比玻璃制品的应变温度小200℃的温度,持续的处理时间大于或等于约0.25小时,从而在玻璃制品的热处理之后,玻璃制品的处理后水解滴定值小于处理前水解滴定值。



1. 一种增加玻璃制品的抗水解性的方法,所述方法包括:

提供具有处理前水解滴定值的玻璃制品,所述玻璃制品包括具有无机沉积物的玻璃表面层;以及

在处理温度下对所述玻璃制品进行热处理持续大于或等于0.25小时的处理时间,所述处理温度比所述玻璃制品的退火温度大了至少20℃且小于所述玻璃制品的软化点,从而形成所述玻璃表面层的无机沉淀物的物质扩散进入玻璃中,以及在对所述玻璃制品进行热处理之后,所述玻璃制品的处理后水解滴定值小于所述处理前水解滴定值。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:

在热处理之前,具有所述玻璃表面层的所述玻璃制品的表面相对于所述玻璃制品的厚度内的中点具有持久的层不均匀性,其中,在热处理之前,在所述玻璃表面层中的每种组成组分的层浓度的极值小于所述中点处的相同组成组分的浓度的80%或者大于120%;以及

在热处理之后,所述玻璃表面层中的每种组成组分的层浓度的极值大于或等于所述中点处的该相同组成组分的浓度的80%或者小于或等于120%。

3. 如权利要求2所述的方法,其特征在于,在热处理之后,所述玻璃表面层中的每种组成组分的层浓度的极值大于或等于所述中点处的该相同组成组分的浓度的92%或者小于或等于108%。

4. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述玻璃制品的表面包括表面区域,所述表面区域在所述玻璃制品的表面上延伸,延伸到距离所述玻璃制品的表面为10-50nm的深度;以及

在热处理之后,对于所述玻璃制品的表面的离散点,在所述离散点处,所述表面区域中的所述玻璃制品的每种组成组分的表面浓度的极值大于或等于在所述玻璃制品的表面的任意第二离散点处的表面区域中的相同组成组分的70%且小于或等于130%。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述处理时间大于或等于1小时。

6. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述玻璃制品是由碱性铝硅酸盐玻璃形成的。

7. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述玻璃制品是由硼硅酸盐玻璃形成的。

8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述玻璃制品是由根据ASTM标准E438-92的I型A类或I型B类玻璃形成的。

9. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,在热处理之后,根据USP<660>,所述玻璃制品具有I型抗水解性。

10. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述处理温度小于或等于所述玻璃制品的退火温度。

11. 一种增加玻璃制品的抗水解性的方法,所述方法包括:

提供具有至少一个表面的玻璃制品,所述至少一个表面具有玻璃表面层,所述玻璃表面层的组成不同于所述玻璃制品的厚度中点处的组成,所述至少一个表面具有处理前水解滴定值;以及

使来自所述玻璃表面层的物质扩散进入所述玻璃制品的厚度中,使得所述玻璃表面层相对于所述玻璃制品的厚度中点均质化,从而在扩散之后,所述玻璃制品的所述至少一个表面的处理后水解滴定值小于所述处理前水解滴定值,其中,所述表面玻璃层内的物质的

扩散包括在大于所述玻璃制品的退火温度至少20℃且小于所述玻璃制品的软化点的温度下对所述玻璃制品进行至少0.25小时的热处理。

12. 如权利要求11所述的方法,其特征在于,所述玻璃制品的热处理持续至少1小时。

13. 如权利要求12所述的方法,其特征在于:

在所述物质扩散之前,所述玻璃表面层相对于所述玻璃制品的厚度中点具有持久的层不均匀性,其中,所述玻璃表面层中的每种组成组分的层浓度的极值小于所述中点处的相同组成组分的块体浓度的80%或大于120%;以及

在所述物质扩散之后,所述玻璃表面层中的每种组成组分的层浓度的极值大于或等于所述中点处的该相同组成组分的浓度的80%或者小于或等于120%。

14. 如权利要求13所述的方法,其特征在于,在所述物质扩散之后,所述玻璃表面层中的每种组成组分的层浓度的极值大于或等于所述中点处的该相同组成组分的浓度的92%或者小于或等于108%。

15. 如权利要求11所述的方法,其特征在于,所述玻璃制品的所述至少一个表面包括表面区域,所述表面区域在所述玻璃制品的所述至少一个表面上延伸,延伸到距离所述玻璃制品的所述至少一个表面为10-50nm的深度;以及

在所述物质扩散之后,对于所述玻璃制品的所述至少一个表面上的离散点,在所述离散点处,所述表面区域中的所述玻璃制品的每种组成组分的表面浓度的极值大于或等于在所述玻璃制品的所述至少一个表面上的任意第二离散点处的表面区域中的相同组成组分的70%且小于或等于130%。

16. 一种根据权利要求1所述方法生产的药物容器。

17. 一种根据权利要求11所述方法生产的药物容器。

处理玻璃制品的方法

[0001] 相关申请交叉参考

[0002] 本说明书要求2014年12月31日提交的题为“Methods For Treating Glass Articles (处理玻璃制品的方法)”的美国临时专利申请系列号第62/098,706号的优先权,其全文通过引用结合入本文。

背景技术

技术领域

[0003] 本说明书一般地涉及处理玻璃制品的方法,更具体地,涉及处理玻璃制品以改善玻璃制品的表面抗水解性的方法。

[0004] 技术背景

[0005] 历史上,因为玻璃具有相对于其它材料的气密性、光学清晰度和优异的化学耐久性,已将玻璃用作药物包装的优选材料。具体来说,在药物包装中使用的玻璃必须具有足够的化学耐久性,从而不会影响药物包装中容纳的药物组合物的稳定性。具有合适的化学耐久性的玻璃包括ASTM标准E438.92“IA型”和“IB型”玻璃组合物中的那些玻璃组合物,其具有久经考验的化学耐久性。总的来说,化学耐久性玻璃是当玻璃暴露于溶液持续延长的时间段之后,其组成组分不容易从玻璃溶解出来的玻璃。

[0006] 虽然用于药物包装的玻璃组合物以块体形式展现出良好的化学耐久性,但是将这些玻璃组合物加工成所需的包装形式可能引入人造物品,其劣化了所得到的包装的化学耐久性,例如,玻璃包装的抗水解性。这种抗水解性的下降可能影响玻璃包装内含物随时间的功效,从而降低使用寿命。

[0007] 因此,存在对于处理玻璃制品以改善玻璃制品的抗水解性的替代方法的需求。

发明内容

[0008] 根据一个实施方式,增加玻璃制品的抗水解性的方法可以包括:提供具有处理前水解滴定值的玻璃制品。之后,可以在处理温度下对玻璃制品进行热处理,所述处理温度大于比玻璃制品的应变温度小200℃的温度,持续的处理时间大于或等于约0.25小时,从而在玻璃制品的热处理之后,玻璃制品的处理后水解滴定值小于处理前水解滴定值。

[0009] 在另一个实施方式中,增加玻璃制品的抗水解性的方法可以包括:提供具有至少一个表面的玻璃制品,所述至少一个表面具有玻璃表面层,所述玻璃表面层的组成不同于玻璃制品的厚度中点处的组成,所述至少一个表面具有处理前水解滴定值。之后,来自玻璃表面层的物质可扩散进入玻璃制品的厚度中,使得玻璃表面层相对于玻璃制品的厚度中点均质化,从而在扩散之后,玻璃制品的所述至少一个表面的处理后水解滴定值小于处理前水解滴定值。

[0010] 在以下的详细描述中提出了本文所述的处理玻璃制品的方法的其他特征和优点,其中的部分特征和优点对本领域的技术人员而言,根据所作描述就容易看出,或者通过实

施包括以下详细描述、权利要求书以及附图在内的本文所述的实施方式而被认识。

[0011] 应理解,前面的一般性描述和以下的详细描述都描述了各种实施方式且都旨在提供用于理解所要求保护的主题的性质的特性的总体评述或框架。包括的附图提供了对各种实施方式的进一步理解,附图并入本说明书中并构成说明书的一部分。附图例示了本文所描述的各种实施方式,且与描述一起用于解释所要求保护的主题的原理和操作。

附图说明

[0012] 图1A示意性显示在转变成玻璃容器之前的玻璃管的轴向横截面图;

[0013] 图1B示意性显示处于刚形成状态的玻璃容器的内表面上沉积的无机物;

[0014] 图2示意性显示玻璃容器的横截面图;

[0015] 图3示意性显示图2的玻璃容器的壁部分和玻璃表面层的部分横截面图;

[0016] 图4示意性显示从内表面扩散的无机物沉积到玻璃容器的厚度中;

[0017] 图5A图示性显示从随时间玻璃表面扩散的碱性物质与距离表面深度的关系图;

[0018] 图5B图示性显示从随时间玻璃表面扩散的硼物质与距离表面深度的关系图;

[0019] 图6示意性显示图2的玻璃容器的壁部分和玻璃表面层的部分横截面图;

[0020] 图7图示性显示对于各种温度下热处理的玻璃容器,处理后水解滴定值与时间的关系图;

[0021] 图8图示性显示组成与距离经退火的玻璃容器内表面的距离的关系图,所述经退火的玻璃容器是由ASTM 1B型硼硅酸盐玻璃形成的;以及

[0022] 图9图示性显示对于各种温度下热处理的玻璃容器,处理后水解滴定值与时间的关系图。

具体实施方式

[0023] 下面将详细参考处理玻璃制品以增加玻璃制品的抗水解性的方法的各种实施方式。只要有可能,在所有附图中使用相同的附图标记来表示相同或类似的部分。在一个实施方式中,增加玻璃制品的抗水解性的方法可以包括:提供具有处理前水解滴定值的玻璃制品。之后,可以在处理温度下对玻璃制品进行热处理,所述处理温度大于比玻璃制品的应变温度小200℃的温度,持续的处理时间大于或等于约0.25小时,从而在玻璃制品的热处理之后,玻璃制品的处理后水解滴定值小于处理前水解滴定值。下面将具体参见附图更详细描述处理玻璃制品以增加抗水解性的方法以及通过该方法处理的玻璃制品的性质。

[0024] 本文所用术语“应变温度”或“应变点”指的是玻璃粘度为 $1 \times 10^{14.5}$ 泊的温度。

[0025] 本文所用术语“退火温度”或“退火的温度”指的是玻璃粘度为 $1 \times 10^{13.4}$ 泊的温度。

[0026] 本文所用术语“软化点”指的是玻璃粘度为 $1 \times 10^{7.6}$ 泊的温度。

[0027] 本文所使用术语“化学耐久性”指的是当暴露于特定化学条件之后,玻璃组合物抵抗降解的能力。玻璃组合物的化学耐久性可以根据各种建立的材料测试标准进行评估:DIN 12116(日期为2001年3月,题为“Testing of glass—Resistance to attack by a boiling aqueous solution of hydrochloric acid—Method of test and classification(玻璃对于沸腾的盐酸水性溶液侵袭的抗性测试-测试方法和评级)”;ISO 695:1911(题为“Glass—Resistance to attack by a boiling aqueous solution of

mixed alkali—Method of test and classification(玻璃对于沸腾的混合碱性物质的水性溶液侵袭的抗性-测试方法和评级)”;ISO 720:1985(题为“Glass—Hydrolytic resistance of glass grains at 121 degrees C—Method of test and classification(在121摄氏度下玻璃对于玻璃颗粒的水解抗性-测试方法和评级)”)；以及ISO 719:1985(题为“Glass—Hydrolytic resistance of glass grains at 98degrees C—Method of test and classification(在98摄氏度下玻璃对于玻璃颗粒的水解抗性-测试方法和评级)”)。还可以根据USP<660>(题为“Surface Glass Test(表面玻璃测试)”)和/或欧洲药典3.2.1(题为“Glass Containers For Pharmaceutical Use(用于药物用途的玻璃容器)”，来评估容器形式的玻璃组合物的化学耐久性，其评估了玻璃表面的化学耐久性，具体来说，评估了玻璃表面的表面抗水解性(SHR)。

[0028] 本文所用术语“水解滴定值”指的是将测试液体滴定至中性pH，每100mL测试液体所需的0.1M的盐酸的体积(mL)。根据USP<660>“Containers-Glass(容器-玻璃)”所述的“表面玻璃测试”来确定水解滴定值。出于本说明书的目的，可以将水解滴定值表述为处理前水解滴定值或处理后水解滴定值。处理前水解滴定值是玻璃制品的表面在其刚形成状态(即，形成玻璃制品之后，但是在对玻璃制品的表面进行任何改性(包括但不限于本文所述的处理方法和/或向玻璃制品的表面施加任意涂层材料)之前)的表面抗水解性的特性。处理后水解滴定值是玻璃制品的表面在形成之后，暴露于本文所述的处理方法之后但是在对玻璃制品的表面进行任意其他改性(包括向玻璃制品的表面施加任意涂层材料(如果存在任意的))之前的表面抗水解性的特性。较高的水解滴定值意味着较低的表面抗水解性，而较低的水解滴定值意味着较大的表面抗水解性。

[0029] 可以由已知至少在块体形式下展现出低的热膨胀性和良好的化学耐久性的玻璃组合物来形成玻璃制品，例如玻璃容器或玻璃包装来容纳药物组合物。常用于此类应用的玻璃组合物的非限制性例子包括分类为IB型碱性硼硅酸盐玻璃的玻璃组合物。适用于此类应用的其他玻璃组合物包括根据美国药典公约(USP)分类为I型、II型和/或III型玻璃的那些玻璃组合物，其可以包括铝硅酸盐玻璃组合物以及钠钙玻璃组合物等。虽然这些玻璃通常在块体形式下展现出良好的化学耐久性，但是玻璃制品(例如容器)的制造商已经常常观察到玻璃容器的内表面上的无机沉积物，特别是当使用管转变工艺来形成玻璃容器时。这些无机沉积物的组成和几何形貌都与形成容器的玻璃组合物不同。在一些情况下，相对于块体玻璃组合物而言，无机沉积物还可能具有较低的化学耐久性，包括较低的表面抗水解性，因而通常劣化了容器的性能。

[0030] 对于这些沉积物的来源，不希望受限于任何特定理论，相信这些无机沉积物是成形工艺的副产物。也就是说，这些玻璃组合物的含量高含量二氧化硅贡献了玻璃的整体化学耐久性，但是也导致玻璃组合物具有较高的熔化温度和成形温度。在玻璃组合物中包含特定量的碱性和/或硼酸盐组分(以及类似组分)，从而增强玻璃的化学耐久性。但是，这些组分的熔化和/或挥发温度比二氧化硅低得多。例如，玻璃中的钠和硼酸盐物质是高度挥发性的，并且在玻璃形成和再成形至所需形状所必需的高温下从玻璃表面发生蒸发。

[0031] 具体来说，玻璃储藏材料(例如玻璃管等)在高温下和在直接火焰中再成形为玻璃容器。高温导致玻璃中更多的挥发性物质(例如，硼酸盐和/或碱性物质)从玻璃的部分表面蒸发。挥发的物质可能再沉积到玻璃容器表面的其他区域上作为无机沉积物，作为玻璃表

面上连续的沉积物或层或者作为离散的沉积物。这些沉积物产生玻璃容器表面中的组成不均匀性,特别是相对于玻璃容器的内部的近表面区域(即,位于玻璃容器的内表面或者与玻璃容器的内表面直接相邻的那些区域)。

[0032] 例如,参见图1A和1B,图1A示意性显示在将玻璃管50转变为具有形状的玻璃制品(例如,玻璃容器等)之前的玻璃管50的一部分侧壁,其包括玻璃管50的内表面52。在将玻璃管50转变为具有形状的玻璃制品之前,玻璃管50贯穿侧壁的厚度T具有较为均匀、均质的组成。也就是说,玻璃管50的内表面52的组成与表面下方以及玻璃管50侧壁的厚度中(例如,厚度T的中间点IP和/或中点MP)的玻璃组成是基本相同的。类似地,玻璃管的内表面52上的组成在横向上(即,横跨玻璃管的内表面)也是较为均匀和均质的。如本文所用,内表面的组成指的是玻璃在距离内表面52的约为10-20nm深度处的组成。

[0033] 但是,在将玻璃管50转变为具有形状的玻璃制品的过程期间,在至少在侧壁的内表面上形成无机沉积物,并且相对于玻璃的块体组成,在厚度上至少改变了所得到的具有形状的玻璃制品的内表面的组成。

[0034] 具体来说,图1B示意性显示玻璃容器100的一部分主体102。主体102具有厚度T,其从内表面104延伸到外表面106。内表面104上的无机沉积物80形成与主体102作为整体的玻璃表面层。这些无机沉积物80的组成不同于玻璃主体102在厚度T上的组成,例如,玻璃在厚度T的中间点IP处的组成和/或中点MP的组成。也就是说,玻璃主体102的组成展现出贯穿玻璃主体102的厚度T的组成不均匀性,以及还可展现出在玻璃主体102的内表面104上的组成不均匀性。无机沉积物80的确切组成取决于形成主体102的玻璃的组成。例如,在玻璃主体102是由碱性硼硅酸盐玻璃形成的实施方式中,无机沉积物80可以富集硼和/或碱性组分。或者,在玻璃主体102是由碱性铝硅酸盐玻璃形成的实施方式中,无机沉积物80可以富集碱性组分。

[0035] 可参见图2和3来进一步理解由于无机沉积物80所导致的玻璃制品的组成特性的变化。具体来说,图2示意性显示用于储存药物组合物的玻璃制品,例如玻璃容器100。玻璃容器100通常包括玻璃主体102。玻璃主体102在内表面104和外表面106之间延伸,并且大致包封了内部体积108。在图2所示的玻璃容器100的实施方式中,玻璃主体102一般地包括壁部分110和底板部分112。壁部分110和底板部分112的厚度通常可以约为0.5-3.0mm。壁部分110经由踵部分114过渡到底板部分112。内表面104和底板部分112未经涂覆(即,它们没有涂覆任何无机涂层或有机涂层),因而,储存在玻璃容器100的内部体积108中的内含物与形成了玻璃容器100的玻璃直接接触。虽然图2所示的玻璃容器100具有特定的形状(即,瓶子),但是应理解的是,玻璃容器100可具有其他形状形式,包括但不限于,真空器、药筒、注射器、注射器筒、安瓿瓶、瓶、烧瓶、药瓶、管或烧杯等。

[0036] 如本文所述,可以通过使得玻璃管转变成容器形状,来形成玻璃容器100。例如,当加热玻璃管的一端使得玻璃管封闭并且形成玻璃容器100的底部或底板部分112时,较多的高度挥发性物质(例如,硼酸盐物质和/或碱性物质等)可以从管的底部部分蒸发并再沉积到管中的其他地方,形成上文所述的无机沉积物。材料从容器的踵部分和底板部分发生蒸发特别明显,因为容器的这些区域经受最为广泛的再成形,因而暴露于最高的温度。作为结果,容器暴露于较高温度的区域(例如,底板部分112)可具有二氧化硅富集的表面。通过挥发的物质在内表面104易受沉积的区域(即,较低温度的区域,例如壁部分110)上的冷凝形

成了无机沉积物,产生玻璃表面层,所述表面层与壁部分110作为整体但是其组成相对于壁部分110的余下部分发生变化。例如,在硼酸盐物质的情况下,易受硼沉积的区域(其所处的温度高于玻璃组合物的退火点但是低于玻璃在经受再成形过程中的最热温度)可能倾向于使硼结合到玻璃的表面上,导致玻璃表面层的无机沉积物。

[0037] 现参见图2和3,图3示意性显示了一部分玻璃容器100的内表面104,其包括玻璃表面层105,其包括无机沉积物。玻璃表面层105的组成不同于玻璃更深入壁部分110的厚度中(例如,壁部分110的中点MP处)的组成。具体来说,图3示意性显示图1的玻璃容器100的壁部分110的部分横截面。玻璃容器100的玻璃主体102包括玻璃表面层105,其从玻璃容器100的内表面104延伸进入壁部分110的厚度中,延伸的深度是距离玻璃容器的内表面104的深度 D_{SL} 。相对于壁部分的中点MP处的玻璃,玻璃表面层105中的玻璃组合物具有持久的层不均匀性,因而,应理解的是,在玻璃表面层105中的玻璃组成不同于壁部分110的中点MP处的玻璃。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约1nm。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约5nm。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约10nm。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约15nm。在一些其他实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约20nm或者甚至约25nm。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约30nm。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约50nm。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约100nm。在一些实施方式中,玻璃表面层的厚度 T_{SL} 至少约150nm。

[0038] 在本文所述的实施方式中,术语“持久的层不均匀性”表示玻璃表面层105中的玻璃组合物的组成组分(例如, SiO_2 、 Al_2O_3 、 Na_2O 等)的浓度相对于玻璃主体的厚度中点处(即,沿着使玻璃主体在内表面104和外表面106之间均匀一分为二的中点线MP的点)的相同组成组分的浓度发生变化,变化的量劣化了玻璃容器100的内表面104的表面抗水解性。在本文所述的实施方式中,玻璃主体的玻璃表面层中的持久的层不均匀性使得玻璃表面层105中的玻璃组合物的每种组成组分的层浓度的极值(即,最小值或最大值)小于当玻璃容器100处于刚形成状态下的玻璃主体的厚度的中点处的相同组成组分的约92%或者大于约108%。在其他实施方式中,玻璃主体的玻璃表面层105中的持久的层不均匀性使得玻璃表面层105中的玻璃组合物的每种组成组分的层浓度的极值小于当玻璃容器100处于刚形成状态下的玻璃主体的厚度的中点处的相同组成组分的约90%或者大于约110%。在其他实施方式中,玻璃主体的玻璃表面层105中的持久的层不均匀性使得玻璃表面层105中的玻璃组合物的每种组成组分的层浓度的极值小于当玻璃容器100处于刚形成状态下的玻璃主体的厚度的中点处的相同组成组分的约80%或者大于约120%。在一些实施方式中,持久的层不均匀性排除了以小于约2摩尔%的量存在的玻璃组合物的组成组分。持久的层不均匀性还排除了可能存在于玻璃组合物中的任何水。

[0039] 如本文所用术语“刚形成的状态”指的是已经从玻璃储藏材料形成玻璃容器之后但是在容器暴露于任意额外加工步骤(例如,退火、热处理、离子交换强化、涂覆、硫酸铵处理、酸蚀刻和/或任意其他表面改性)之前的玻璃容器100的组成。在本文所述的实施方式中,通过在感兴趣的区域中,贯穿玻璃主体的厚度收集组成样品,采用动态二次离子质谱(“D-SIMS”)来确定玻璃组合物中的组成组分的层浓度。在本文所述的实施方式中,从玻璃主体102的内表面104的区域取样组成分布。取样区域的最大面积是 $1mm^2$ 。该技术得到对于取样区域的玻璃中的物质的组成分布相对于距离玻璃主体的内表面的深度的关系。

[0040] 当从含有倾向于在提升的温度下发生挥发的物质(例如,硼物质)的玻璃组合物形成玻璃容器时,可以定性地确定含有包括硼物质的无机沉积物的玻璃表面层105的存在与否。具体来说,可以用亚甲基蓝染料溶液来填充玻璃容器100。亚甲基蓝染料与玻璃表面的硼富集区域发生反应和化学成键,将区域以视觉可见的方式污染成蓝色。合适的亚甲基蓝染料溶液可包含1%的亚甲基蓝的水溶液,但不限于此。

[0041] 相比于玻璃组合物的块体,玻璃表面层105的无机沉积物在水性溶液中可具有较高的溶解度,从而降低了玻璃主体102的表面抗水解性。根据USP<660>的表面玻璃测试,采用上文所述的相对对比的水解滴定值来评估表面抗水解性。具有在内表面上含有无机沉积物80的玻璃表面层的玻璃容器100的表面抗水解性可能低于没有无机沉积物80的玻璃容器(即,更高的水解滴定值)。

[0042] 表面抗水解性的下降可能导致玻璃与玻璃容器中所含材料之间的相互作用,和/或玻璃与接触玻璃制品的材料之间的相互作用。例如,容器中所含的溶液可能使得材料从玻璃表面层105的无机沉积物浸出,改变溶液的组成和潜在地劣化溶液和/或有损溶液的完整性。

[0043] 减轻表面抗水解性劣化的一种常规解决方案是用无机涂层(例如, SiO_2)对玻璃容器的主体的内表面进行涂层。该涂层的厚度可以约为100–200nm,并且防止了容器的内含物与主体的内表面发生接触,防止了来自玻璃表面层的玻璃组分溶解到溶液中。但是,此类涂层的施涂可能是困难的,并且需要额外的制造和/或检查步骤,从而增加了容器制造的整体成本。此外,如果容器的内含物渗透涂层并与主体的内表面发生接触的话,例如经由涂层中的不连续性,那么作为结果,随着内表面由于溶解发生劣化,玻璃容器的内含物与玻璃之间的相互作用可能导致部分涂层从主体的内表面分离。

[0044] 在本文所述的实施方式中,通过在足以促进玻璃中的化学物质发生扩散的温度下对玻璃容器进行热处理,来改善玻璃容器的表面抗水解性,该温度通常高于玻璃的退火点。高于该温度的热处理导致无机沉积物反应并扩散进入玻璃组合物的块体,从而改善了玻璃表面层相对于玻璃容器的壁部分的终点的均匀性,并且还改善了表面抗水解性(即,降低了水解滴定值)。

[0045] 现参见图4,可以通过如下方式进行玻璃容器的热处理:在窑或玻璃钢化炉中,将玻璃容器加热至会发生无机沉积物的扩散或反应的处理温度。将玻璃容器在处理温度保持一段处理时间,该处理时间足以使得无机沉积物80的组分(例如,硼和/或碱性物质)同时在横向扩散和扩散进入玻璃主体102的厚度T,如图4示意性所示,从而降低这些组分在内表面104的局部浓度和浓度梯度,并且产生贯穿玻璃主体102的厚度T更为均匀的组成分布(即,具有较低斜率的组成分布)。

[0046] 在本文所述的实施方式中,热处理的温度大于比玻璃的应变点低200℃的温度(即,大于应变温度(℃)-200℃)。在一些实施方式中,处理温度可以大于或等于玻璃的退火温度或者甚至大于或等于比玻璃的退火温度高约50℃的温度。在一些其他实施方式中,处理温度可以大于或等于比玻璃的退火温度高约100℃的温度,或者甚至大于或等于比玻璃的退火温度高约150℃的温度。在其他实施方式中,处理温度可以大于或等于比玻璃的退火温度高约200℃的温度,或者甚至大于或等于比玻璃的退火温度高约250℃的温度。在所有实施方式中,处理温度小于或等于玻璃的软化点,从而保留玻璃容器的结构完整性和形

状特性。在一些实施方式中,热处理的处理温度大于比玻璃的应变点低200℃的温度(即,大于应变温度(℃)-200℃)且小于玻璃的退火温度。

[0047] 在本文所述的实施方式中,处理时间是足以降低存在的任何组成梯度的持续时间,从而得到更为均质的表面。对于大于或等于退火点的处理温度,处理时间可以大于或等于0.25小时或者甚至大于0.5小时。在一些实施方式中,处理时间可以大于或等于1小时或者甚至大于或等于2小时。在一些其他实施方式中,处理时间可以大于或等于3小时或者甚至大于或等于约4小时。在这些实施方式中,处理时间可以小于或等于12小时,或者甚至小于或等于8小时。

[0048] 应理解的是,形成无机沉积物的物质的扩散是依赖于温度的,因此是根据阿伦尼乌斯等式进行的。因此,较低的处理温度会需要较大的处理时间以达到较高处理温度和较低处理时间下所实现的相同的扩散度。

[0049] 无机沉积物经由扩散的重新结合也取决于数个因素,包括:无机沉积物中的物质浓度;无机沉积物中的物质的相对尺寸和电荷;物质在块体玻璃组合物中的扩散速率;以及无机沉积物与块体玻璃组合物的反应速率。

[0050] 例如,图5A图示性显示对于碱性铝硅酸盐玻璃,碱性物质从玻璃表面扩散并进入玻璃厚度中的暂时演变。如上文所述,碱性铝硅酸盐中的无机沉积物通常包括具有+1价态的碱性物质(例如,钠和钾)。较低价态与这些物质在玻璃中的高扩散速率相关。这些物质在无机沉积物中的浓度通常低于例如由硼硅酸盐玻璃形成的无机沉积物中硼物质的浓度。此外,碱性物质与玻璃之间的反应速率有助于碱性物质重新结合回到块体玻璃组合物中。如图5A所示,对于给定处理温度,随着时间增加,碱性物质容易地扩散进入块体玻璃,得到作为深度函数的光滑组成分布,并且改性了玻璃表面层的组成,从而玻璃表面层的组成类似于玻璃块体内的组成。

[0051] 相反地,图5B图示性显示对于硼硅酸盐玻璃,硼物质从玻璃表面扩散并进入玻璃厚度中的暂时演变。如上文所述,硼硅酸盐中的无机沉积物通常包括硼和碱性物质(例如,钠)。硼物质具有+3价态,该+3价态与相对于具有+1价态的碱性物质而言较低的玻璃中的扩散速率有关。无机沉积物中硼物质的浓度通常大于碱性铝硅酸盐玻璃形成的无机沉积物中碱性物质的浓度。对于给定的处理时间,该因素组合导致硼物质的重新结合沿着反应前端进行,进入到玻璃的厚度中,如图5B所示,产生不同于图5A所示的碱性铝硅酸盐玻璃的组成分布。

[0052] 虽然在热处理之后,图5A和5B的浓度分布不同,但是最终结果是类似的,即形成无机沉积物的物质扩散或反应进入块体玻璃并远离表面,降低了当玻璃表面与溶液接触时这些物质发生溶解的倾向性。

[0053] 基于上文所述,应理解的是,本文所述的热处理通过使得形成无机沉积物的物质扩散进入玻璃块体并远离表面以改善玻璃的表面抗水解性。表面抗水解性的改善可表征如下:确定第一组玻璃容器的处理前水解滴定值,以及将该值与第二组玻璃容器的处理后水解滴定值进行比较,所述第二组玻璃容器是根据本文所述方法处理之后的,所述第二组玻璃容器由相同玻璃组合物形成。在本文所述的实施方式中,处理后水解滴定值小于处理前水解滴定值,表明形成无机沉积物的物质已经扩散进入块体玻璃并且远离内表面,使得当玻璃表面与溶液接触时,物质较不易于发生溶解。在本文所述的实施方式中,在热处理之

后,玻璃容器符合USP<660>的表面处理测试对于I型玻璃的标准。

[0054] 具体来说,为了评估表面抗水解性的改善情况,将一组处于刚形成状态且具有相同玻璃组成的同样的玻璃容器随机分成第一子组和第二子组,它们分别具有相同数量的玻璃容器成员。第一子组和第二子组中的容器数量分别足以产生根据USP<660>的表面处理测试的至少一个表面水解测量。例如,3mL小瓶装纳约4.9mL液体,从而需要至少11个小瓶来产生50mL的测试流体,以及需要至少22个小瓶来产生100mL的测试流体。通过如下方式确定第一子组玻璃容器的处理前水解滴定值:根据USP<660>的表面处理测试,确定子组中每个玻璃容器的水解滴定值,如上文所述。第一子组的处理前水解滴定值是第一子组中所有玻璃容器的平均水解值,因为根据USP<660>,单种溶液共享单次测量。将第二子组玻璃容器暴露于本文所述的热处理。这之后,通过如下方式确定第二子组玻璃容器的处理后水解滴定值:根据USP<660>的表面处理测试,确定子组中每个玻璃容器的水解滴定值。第二子组的处理后水解滴定值是第二子组中所有玻璃容器的平均水解值,因为根据USP<660>,单种溶液共享单次测量。如上文所述,在本文所述的实施方式中,处理后水解滴定值小于处理前水解滴定值,表明玻璃容器在热处理之后改善了表面抗水解性。

[0055] 再次参见图2和3,在玻璃容器基本不含硼(例如,玻璃容器由碱性铝硅酸盐玻璃形成)的实施方式中,在对玻璃容器100进行热处理之后,相对于中点MP,在壁、踵和底板部分的每一个中,玻璃容器具有通过玻璃主体102的厚度更为均质的组成。也就是说,相比于热处理之前,在热处理过程中对玻璃表面层105的组成进行改性,使得更类似于进一步深入壁部分110的厚度(例如壁部分110的中点MP)处的玻璃组成。组成变化性的降低被称作相对于壁部分110的中点MP处的玻璃的持久的层均匀性。

[0056] 在本文所述的实施方式中,术语“持久的层均匀性”表示玻璃表面层105中的玻璃组合物的组成组分(例如, SiO_2 、 Al_2O_3 、 Na_2O 等)的浓度相对于玻璃主体的厚度中点处(即,沿着使玻璃主体在经改性的内表面104”和外表面106之间均匀一分为二的中点线MP的点)的相同组成组分的浓度发生变化的量不会劣化玻璃容器的表面抗水解性。在本文所述的实施方式中,玻璃主体102的玻璃表面层105中的持久的层均匀性使得,在玻璃容器热处理之后,玻璃表面层105中的玻璃组合物的每种组成组分的层浓度的极值(即,最小值或最大值)大于或等于玻璃主体的厚度的中点处的相同组成组分的约80%或者小于或等于约120%。在其他实施方式中,玻璃主体的玻璃表面层中的持久的层均匀性使得,在玻璃容器热处理之后,玻璃表面层中的玻璃组合物的每种组成组分的层浓度的极值大于或等于玻璃主体的厚度的中点处的相同组成组分的约90%或者小于或等于约110%。在其他实施方式中,玻璃主体的玻璃表面层中的持久的层均匀性使得,在玻璃容器热处理之后,玻璃表面层中的玻璃组合物的每种组成组分的层浓度的极值大于或等于玻璃主体的厚度的中点处的相同组成组分的约92%或者小于或等于约108%。在一些实施方式中,持久的层均匀性排除了以小于约2摩尔%的量存在的玻璃组合物的组成组分。持久的层均匀性还排除了可能存在于玻璃组合物中的任何水。

[0057] 对具有持久的层不均匀性的玻璃表面层进行改性使得玻璃容器的玻璃表面层具有持久的层均匀性,如上文所述,这通常改善了玻璃容器的表面抗水解性能。具体来说,为玻璃容器提供组成均匀的玻璃表面层(即,玻璃表面层中的组成组分的浓度极值是玻璃主体的厚度中点处的相同组成组分的 $\pm 20\%$ 之内)降低了无机沉积物的组成组分可能易于

发生浸出的局部化集中,这进而改善了玻璃容器的表面抗水解性。

[0058] 在热处理之后,玻璃容器具有基本一致的组成,其从主体的内表面延伸到至少250nm或者甚至至少300nm的深度。本文所用术语“一致的组成”指的是玻璃主体从内表面104延伸进入主体厚度到达至少250nm或是甚至至少300nm的深度的玻璃部分是单种材料组成,这是相比于具有相同或不同组成的涂层材料施涂到另一种材料而言。例如,在一些实施方式中,容器主体可以由单种玻璃组合物构成。在其他实施方式中,容器主体可以由层叠玻璃构成,从而主体的内表面具有一致的组成,其从内表面延伸到至少250nm或者甚至至少300nm的深度。玻璃容器可以包括玻璃表面层,其从经改性的内表面延伸到至少1nm的深度,如上文所述。在层叠玻璃容器的情况下,内表面上的玻璃表面层可具有相对于作为层叠体的一部分的中点的持久的层均匀性。

[0059] 现参见图2和6,在暴露于热处理之后,本文所述的玻璃容器还可在玻璃主体102的内表面104上(包括壁部分、踵部分和底板部分)具有均匀的表面组成。图6示意性显示在暴露于热处理之后的玻璃容器100的壁部分110的部分横截面图。玻璃容器100具有在玻璃容器的整个内表面104上延伸的表面区域130。表面区域130具有深度 D_{SR} ,其从玻璃容器100的内表面104朝向外表面106延伸进入玻璃主体的厚度中。因此,应理解的是,表面区域130的厚度 T_{SR} 等于深度 D_{SR} 。在一些实施方式中,表面区域延伸到距离玻璃容器100的内表面104至少约10nm的深度 D_{SR} 。在一些其他实施方式中,表面区域130可延伸到至少约50nm的深度 D_{SR} 。在一些其他实施方式中,表面区域130可延伸到约10-50nm的深度 D_{SR} 。应理解的是,表面区域130延伸的深度比玻璃表面层105浅。在热处理之后,表面区域的玻璃组合物具有持久的表面均匀性改善了玻璃容器的表面抗水解性能。

[0060] 在本文所述的实施方式中,术语“持久的表面均匀性”指的是玻璃组合物在表面区域中的离散点处的组成组分的浓度(例如, SiO_2 、 Al_2O_3 、 Na_2O 等)相对于表面区域的任意第二离散点处的相同组成组分的浓度的变化量不会劣化热处理之后的玻璃容器的表面抗水解性。在本文所述的实施方式中,表面区域中持久的层均匀性使得,在玻璃容器热处理之后,对于玻璃容器的内表面104上的离散点,在离散点处的表面区域130中的每种组成组分的表面浓度的极值(即最小值或最大值)大于或等于玻璃容器100的内表面104上的任意第二离散点处的表面区域130中的相同组成组分的约70%且小于或等于约130%。例如,图6显示壁部分110的内表面104上的三个离散点(A、B和C)。每个点与相邻点分隔至少约3mm。在“A”点处,表面区域130中的每种组成组分的表面浓度的极值大于或等于在“B”和“C”点处的表面区域130中的相同组成组分的约70%且小于或等于约130%。当涉及容器的踵部分时,离散点可以近似处在踵顶点的中心,相邻点位于沿着容器的底板部分和沿着容器的壁部分距离踵顶点至少3mm,点之间的距离受到小瓶的半径和侧壁高度的限制(即,侧壁转变为小瓶肩部的点)。

[0061] 在一些实施方式中,表面区域中持久的表面均匀性使得,在玻璃容器热处理之后,对于玻璃容器100的内表面104上的任意离散点,在表面区域130中的玻璃组合物的每种组成组分的表面浓度的极值大于或等于玻璃容器100的内表面104上的任意第二离散点处的表面区域130中的相同组成组分的约75%且小于或等于约125%。在一些其他实施方式中,表面区域中持久的表面均匀性使得,在玻璃容器热处理之后,对于玻璃容器100的内表面104上的任意离散点,在表面区域130中的玻璃组合物的每种组成组分的表面浓度的极值大

于或等于玻璃容器100的内表面104上的任意第二离散点处的表面区域130中的相同组成组分的约80%且小于或等于约120%。在其他实施方式中,表面区域中持久的表面均匀性使得,在玻璃容器热处理之后,对于玻璃容器100的内表面104上的任意离散点,在表面区域130中的玻璃组合物的每种组成组分的表面浓度的极值大于或等于玻璃容器100的内表面104上的任意第二离散点处的表面区域130中的相同组成组分的约85%且小于或等于约115%。在本文所述的实施方式中,通过光电子显微镜测量表面区域中的玻璃组合物的组成组分的表面浓度。在一些实施方式中,表面区域中持久的表面均匀性排除了以小于约2摩尔%的量存在的玻璃组合物的组成组分。持久的表面均匀性还排除了可能存在于玻璃组合物中的任何水。

[0062] 在玻璃容器的热处理之后,表面区域130中的玻璃组成组分的表面浓度的均匀性通常是玻璃组合物对于水解劣化的倾向性指示。当玻璃组合物在表面区域130中具有持久的表面均匀性时(即,当在内表面104上的离散点处的表面区域130中的玻璃组成组分的表面浓度的极值是内表面104上的任意第二离散点处的表面区域130中的相同组成组分的 $\pm 30\%$ 之内时),玻璃组合物具有改善的抗水解劣化性。

[0063] 应理解的是,本文所述的玻璃容器在热处理之后具有持久的层均匀性和/或持久的表面均匀性,每一种都改善了玻璃容器的抗化学劣化性。不仅在玻璃容器的侧壁部分中存在持久的层均匀性和/或持久的表面均匀性,并且还存在于玻璃容器的踵部分和底板部分,从而使得限定了内部体积的玻璃容器表面具有改善的表面抗水解性。

[0064] 可以通过如本文所述对玻璃容器进行热处理来获得具有上文所述特性(即,在内表面上和贯穿厚度的均匀组成以及抗表面水解劣化)的玻璃容器。具体来说,初始形成的容器具有从玻璃容器的内表面延伸的持久的层不均匀性(即,内表面层的组成不同于在壁部分的中点处的玻璃组成)。初始通过提供玻璃储藏材料(例如玻璃管或玻璃片等)形成容器,以及采用常规成形技术将玻璃储藏材料成形为玻璃容器,使得至少玻璃容器的内表面具有玻璃表面层,所述玻璃表面层具有持久的不均匀性。之后,如本文所述,通过经由热处理使形成无机沉积物的物质扩散进入玻璃块体,从而对包含无机沉积物的玻璃表面层进行改性,从而玻璃容器在内表面上和贯穿壁部分的厚度具有均匀的组成。

[0065] 在本文所述的实施方式中,玻璃容器可以由符合题为“Standard Specification for Glasses in Laboratory Apparatus (用于实验室设备的玻璃的标准规格)”的ASTM标准E438-92 (2011)的I型A类(IA型)或I型B类(IB型)玻璃要求的玻璃组合物形成。硼硅酸盐玻璃符合I型(A类或B类)标准,并且常用于药物包装。硼硅酸盐玻璃的例子包括但不限于, Corning® Pyrex® 7740、7800, Wheaton 180、200和400, Schott Duran®, Schott Firolax®, KIMAX® N-51A, 以及Gerresheimer GX-51 Flint等。玻璃容器还可由如下玻璃组合物形成,其展现出根据ISO 720的HGA1或HGA2抗性;根据DIN 12116的S1或S2抗酸性;和/或根据ISO 695的A1或A2抗碱性,本文对其进行进一步详细描述。可联合用于本文所述方法的其他玻璃是如美国专利第8,551,898号和美国专利第9,145,329号所述的玻璃。

[0066] 在本文所述的一些实施方式中,在玻璃容器进行热处理之后,玻璃主体102通过例如离子交换强化等进行了强化。在一些实施方式中,玻璃主体102在玻璃的表面处可以具有大于或等于约250MPa、大于或等于300MPa或者甚至大于或等于约350MPa的压缩应力。在一些实施方式中,在玻璃的表面处的压缩应力可以大于或等于约400MPa或者在玻璃的表面处

的压缩应力甚至大于或等于约450MPa。在一些实施方式中,在玻璃的表面处的压缩应力可以大于或等于约500MPa或者在玻璃的表面处的压缩应力甚至大于或等于约550MPa。在其他实施方式中,在玻璃的表面处的压缩应力可以大于或等于约650MPa或者在玻璃的表面处的压缩应力甚至大于或等于约750MPa。玻璃主体102中的压缩应力通常延伸至至少约10um的层深度(DOL)。在一些实施方式中,玻璃主体102的层深度可以大于约25um或者甚至大于约50um。在一些其它实施方式中,层深度可以高至约75um或者甚至约100um。可以在温度维持在约350-600℃的熔盐浴中进行离子交换强化。为了实现所需的压缩应力,处于刚形成状态的玻璃容器可以浸入盐浴中,持续小于约30小时或者甚至小于约20小时。在一些实施方式中,容器可以浸入持续小于约15小时或者甚至小于约12小时。在其他实施方式中,容器可以浸入持续小于约10小时。例如,在一个实施方式中,将玻璃容器浸入约450℃的100%的KNO₃的盐浴中,持续约5-8小时,从而实现所需的层深度和压缩应力,同时维持玻璃组合物的化学耐久性。

[0067] 形成玻璃容器的玻璃组合物在热处理之后是化学耐久性且抗降解性的,根据ISO 720标准所确定。ISO 720标准是玻璃在蒸馏水中的抗降解性的测量(即,玻璃的抗水解性)。简而言之,ISO 720标准规程采用碾碎的玻璃颗粒与18MΩ水在高压锅条件(121℃,2atm)下接触30分钟。然后用稀HCl比色滴定溶液以中和pH。然后将滴定至中性溶液所需的HCl量转换成等量的从玻璃提取的Na₂O,记录的单位是ug,值越小表明玻璃的耐久性越好。ISO 720标准分成单独类型。HGA1型表示最高至62ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒;HGA2类型表示超过62ug且最高至527ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒;以及HGA3类型表示超过527ug且最高至930ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒。本文所述的玻璃容器在热处理之后具有ISO 720 HGA1型抗水解性。

[0068] 形成玻璃容器的玻璃组合物在热处理之后还是化学耐久性且抗降解性的,根据ISO 719标准所确定。ISO 719标准是玻璃在蒸馏水中的抗降解性的测量(即,玻璃的抗水解性)。简而言之,ISO 719标准规程采用碾碎的玻璃颗粒与18MΩ水在2atm的压力和98℃的温度下接触60分钟。然后用稀HCl比色滴定溶液以中和pH。然后将滴定至中性溶液所需的HCl量转换成等量的从玻璃提取的Na₂O,记录的单位是ug,值越小表明玻璃的耐久性越好。ISO 719标准分成单独类型。HGB1型表示最高至31ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒;HGB2型表示超过31ug且最高至62ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒;HGB3型表示超过62ug且最高至264ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒;HGB4型表示超过264ug且最高至620ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒;以及HGB5型表示超过620ug且最高至1085ug的Na₂O提取当量每克玻璃颗粒。本文所述的玻璃容器在热处理之后具有ISO 719 HGB1型抗水解性。

[0069] 对于USP<660>测试和/或欧洲药典3.2.1测试,本文所述的玻璃容器在热处理之后具有1型化学耐久性。如上文所述,USP<660>和欧洲药典3.2.1测试是在完好的玻璃容器上进行的,而非是在碾碎的玻璃颗粒上进行的,因而USP<660>和欧洲药典3.2.1测试可用于直接评估玻璃容器的内表面的化学耐久性(以及表面抗水解性)。

[0070] 形成玻璃容器的玻璃组合物在热处理之后还是在酸性溶液中具有化学耐久性和抗降解性的,根据DIN 12116标准所确定。简而言之,DIN 12116标准采用具有已知表面积的抛光玻璃样品(板、瓶、容器等),对其进行称重然后放置成与成比例量的沸腾的6M盐酸接触6小时。然后从溶液中取出样品,干燥并再次称重。在暴露于酸性溶液期间损失的玻璃质量

是样品的酸耐久性测量,数值越小表明耐久性越好。测试结果记录的单位是半质量/表面积,具体为 mg/dm^2 。DIN 12116标准分成单独等级。S1等级表明重量损失最高至 $0.7\text{g}/\text{dm}^2$;S2等级表明重量损失从 $0.7\text{g}/\text{dm}^2$ 至最高至 $1.5\text{mg}/\text{dm}^2$;S3等级表明重量损失从 $1.5\text{g}/\text{dm}^2$ 至最高至 $15\text{mg}/\text{dm}^2$;以及S4等级表明重量损失大于 $15\text{g}/\text{dm}^2$ 。本文所述的玻璃容器在热处理之后具有DIN 12116S2等级或更好的抗酸性。

[0071] 形成玻璃容器的玻璃组合物在热处理之后还是在碱性溶液中具有化学耐久性和抗降解性的,根据ISO 695标准所确定。简而言之,ISO 695标准采用抛光玻璃样品(板、瓶、容器等),对其进行称重然后放入沸腾的1M的 $\text{NaOH}+0.5\text{M Na}_2\text{CO}_3$ 的溶液中持续3小时。然后从溶液中取出样品,干燥并再次称重。在暴露于碱性溶液期间损失的玻璃质量是样品的碱耐久性测量,数值越小表明耐久性越好。如同DIN 12116标准那样,ISO 695标准的结果记录单位是质量/表面积,具体为 mg/dm^2 。ISO 695标准分成单独等级。A1等级表明重量损失最高至 $75\text{mg}/\text{dm}^2$;A2等级表明重量损失从 $75\text{mg}/\text{dm}^2$ 至最高至 $175\text{mg}/\text{dm}^2$;以及A3等级表明重量损失超过 $175\text{mg}/\text{dm}^2$ 。本文所述的玻璃容器在热处理之后具有ISO 695A2等级或更好的抗碱性。

[0072] 应理解的是,当涉及上文根据ISO 695、ISO 719、ISO 720或DIN 12116的评级时,具有特定评级“或更好”评级的玻璃组合物或玻璃制品表示玻璃组合物的性能如该特定评级那样好或者更好。例如,具有“A2等级”或更好的ISO 695抗碱性的玻璃制品可具有A2等级或A1等级的ISO 695评级。

[0073] 实施例

[0074] 下面通过如下实施例进一步阐述本文所述的用于对玻璃容器进行处理从而改善表面抗水解性的方法的实施方式。

[0075] 实施例1

[0076] 为了评估时间和温度对于在高于玻璃的退火温度下进行热处理的玻璃容器的表面抗水解性改善的影响,对包含五副相同玻璃容器的第一组玻璃容器在不同条件(即,时间和温度)下进行热处理,并且对于每种热处理条件确定处理后水解滴定值。从康宁编号2345碱性铝硅酸盐玻璃形成玻璃容器,具有3mL的标称体积和近似4.9mL的填满容量。在转塔式转换设备上,从玻璃管生产瓶子。在没有经过初始退火步骤的刚形成状态下使用瓶子。对刚形成状态的新的(未经使用和未经填充的)玻璃容器进行热处理。

[0077] 还对包含五副相同玻璃容器的第二组玻璃容器在不同条件(即,时间和温度)下进行热处理,并且对于每种热处理条件确定处理后水解滴定值。从相同尺寸(3mL标称容量,约4.9mL填满容量)的1B型(ASTM定义)51-膨胀硼硅酸盐玻璃形成第二组玻璃容器。在相同的转换设备上,从管生产瓶子。采用略微较低温度、相称的玻璃粘度来生产第二组瓶子。同样地,使用的瓶子没有初始退火步骤。对刚形成状态的新的(未经使用和未经填充的)玻璃容器进行热处理。

[0078] 将玻璃容器放入窑中并将玻璃容器加热至所需处理温度,来对第一和第二组玻璃容器进行热处理。五副玻璃容器中的每个在 600°C 至 800°C 的不同处理温度(即, 600°C 、 650°C 、 700°C 、 750°C 和 800°C)下进行热处理,每个处理温度至少比玻璃容器的退火温度高 20°C 。每副中的单个玻璃容器热处理持续0.5小时至4小时的不同处理时间(即,0.5小时、1小时、2小时和4小时)。在热处理之后,玻璃容器进行退火。之后,如本文所述,根据USP<660>所述的“表面玻璃测试”来确定每种处理温度/处理时间下的单个玻璃容器的水解滴定值。每

副中的每个玻璃容器的水解滴定值在图7中绘制成相对于处理时间的函数。

[0079] 图7图示性显示第一组玻璃容器的水解滴定值与热处理时间的关系。数据大致显示,为玻璃提供热能有助于可溶性物质扩散进入玻璃厚度并且远离玻璃容器的内表面,从而降低了此类物质从玻璃中浸出并劣化玻璃容器的内表面的表面抗水解性的倾向性。具体来说,数据显示,对于给定处理温度,通过较长的处理时间实现了较低的水解滴定值(对应于更好的表面抗水解性)。这表明,对于给定处理温度,较长的处理时间导致玻璃的内表面上的可溶性物质浓度的更大下降。数据还显示,对于给定处理时间,通过较高的处理温度实现了较低的水解滴定值(对应于更好的表面抗水解性)。这表明,对于给定处理时间,较高的处理温度导致玻璃的内表面上的可溶性物质浓度的更大下降。总结来说,数据显示,通过同时增加处理时间和处理温度,可以最大化表面抗水解性。

[0080] 图9图示性显示第二组玻璃容器的水解滴定值与热处理时间的关系。第二组玻璃容器(即,硼硅酸盐玻璃容器)的热处理响应不同于第一组(即,碱性铝硅酸盐玻璃容器)。具体来说,图9显示,对于短的热处理时间,水解滴定值的初始增加,表明至少在初始时,硼硅酸盐玻璃的化学耐久性实际上是下降的。然后,高于一定的阈值时间(该阈值随着处理温度的增加而降低),随着不均匀性扩散和反应进行玻璃表面并产生均匀表面,水解滴定值下降,改善了玻璃容器的化学耐用性。基于该数据,现在已经确定较高的热处理温度和/或较长的热处理时间实际上会改善玻璃的化学耐久性。

[0081] 实施例2

[0082] 为了阐述标准退火处理对于瓶子内部上的无机表面沉积物的影响,在由1B型(ASTM定义)51-膨胀硼硅酸盐玻璃形成的玻璃容器的三个不同位置进行D-SIMS测量,如上文关于实施例1所述。在D-SIMS测量之前,玻璃容器在退火温度(560°C)退火0.25小时。

[0083] 下图8显示经退火(未经热处理)的瓶子的D-SIMS测量,反应前端使硼结合到瓶子的踵区域中。该图显示氧化硼的摩尔浓度与距离瓶内表面的深度的关系(纳米深度)。显示三种不同分布:(A)高于踵的侧壁组成分布,表明硼在表面的较外10nm处的次要富集;(B)基底或底部组成分布,表明在抵达块体组成浓度之前的明显硼耗尽,其在基底的表面下延伸数微米;以及(C)踵组成分布,表明明显的硼富集和沉积物进入玻璃网络的步阶式反应前端。该数据还表明,常规退火处理不足以使得无机沉积物扩散进入组合物的余下部分。

[0084] 基于上文所述,应理解的是,本文所述方法可用于改善玻璃容器的表面抗水解性,使得玻璃容器较不容易发生水解劣化。虽然不希望受限于理论,但是相信当此类玻璃容器用于装纳溶液(例如,肠胃外药物)时,表面抗水解性的改善可降低或减轻其中所含肠胃外药物的降解,可能延长药物的存储寿命。

[0085] 虽然本文具体参照玻璃容器,但是应理解的是,本文所述方法有效地改善了具有各种几何形貌和形状因子的玻璃制品(板、棒和管等)的表面抗水解性。

[0086] 本领域的技术人员显而易见的是,可以在不偏离要求专利权的主题的精神和范围的情况下,对本文所述的实施方式各种修改和变动。因此,本说明书旨在涵盖本文所述的各种实施方式的修改和变化形式,且这些修改和变化形式落入所附权利要求及其等同内容的范围之内。

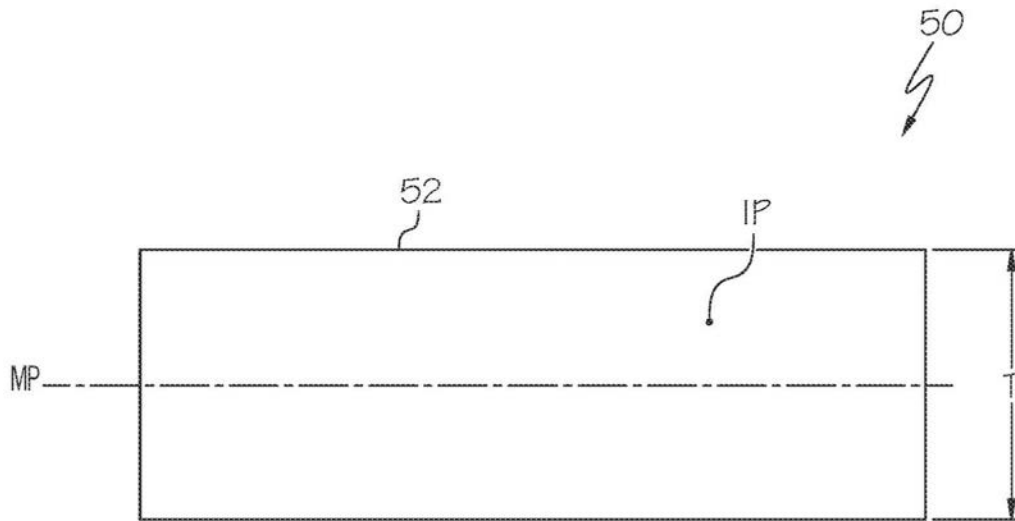


图1A

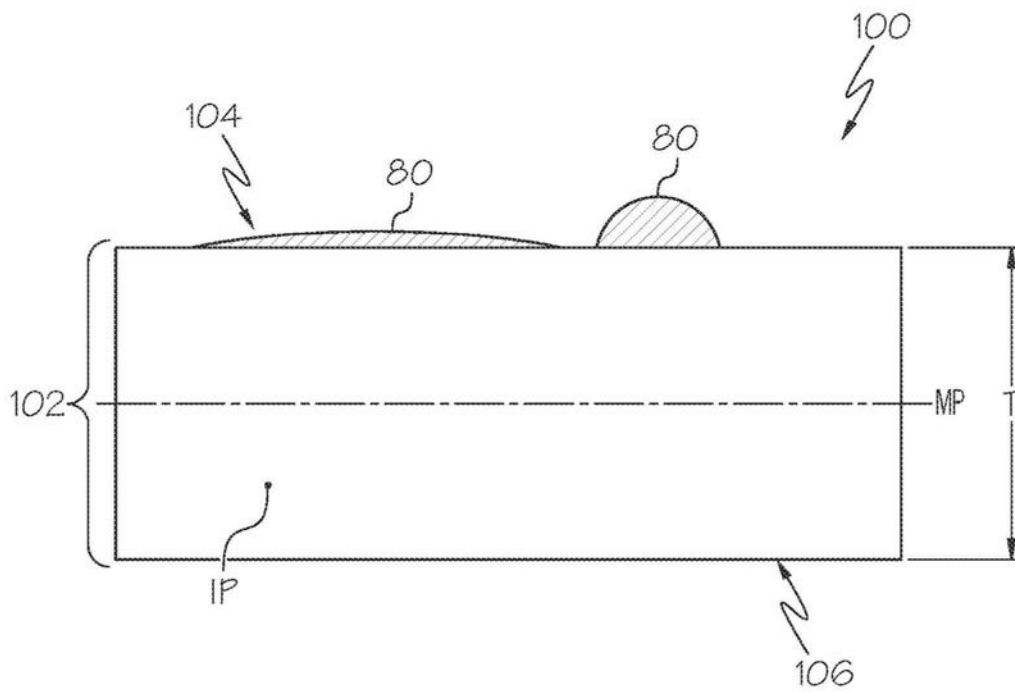


图1B

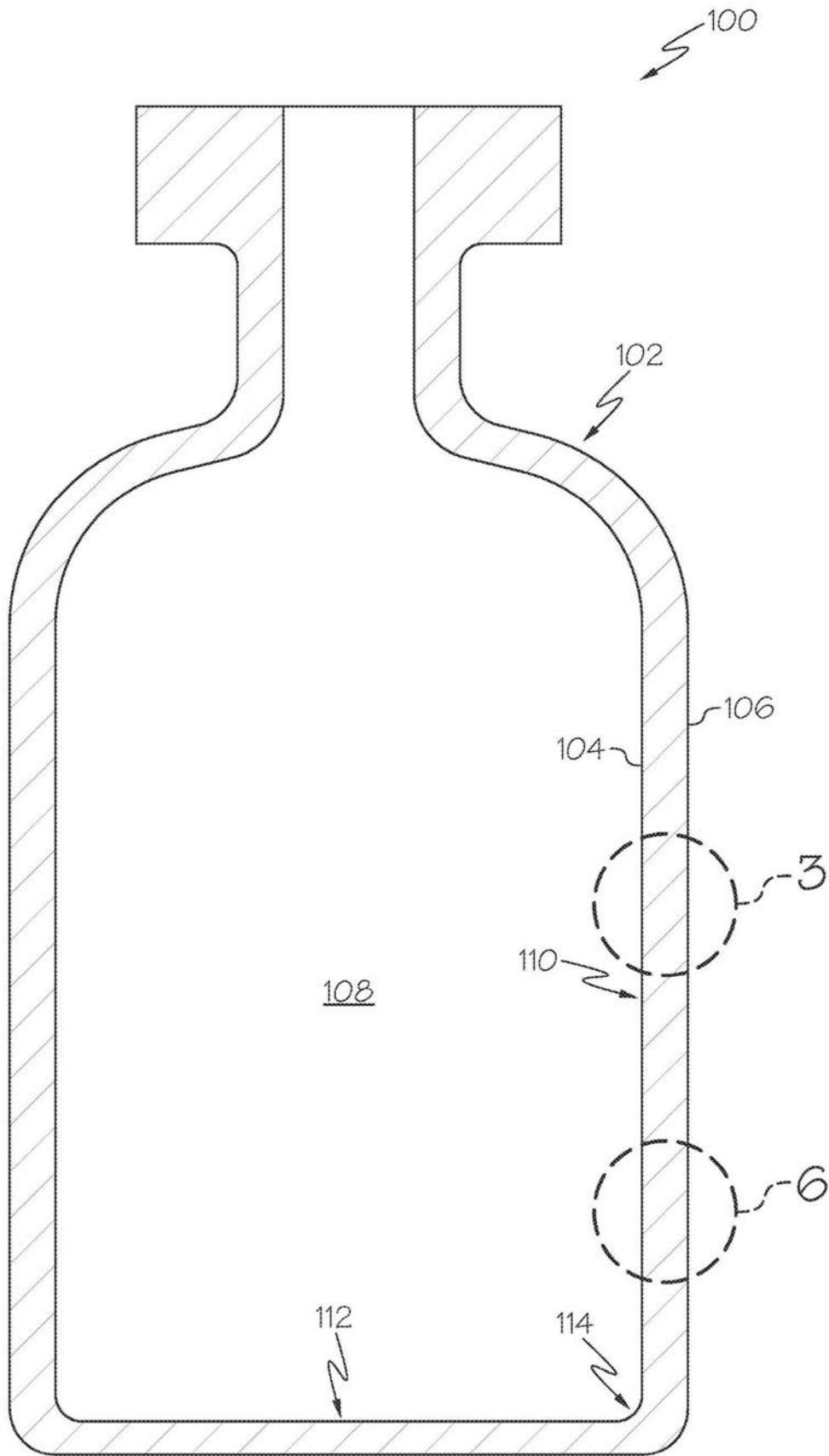


图2

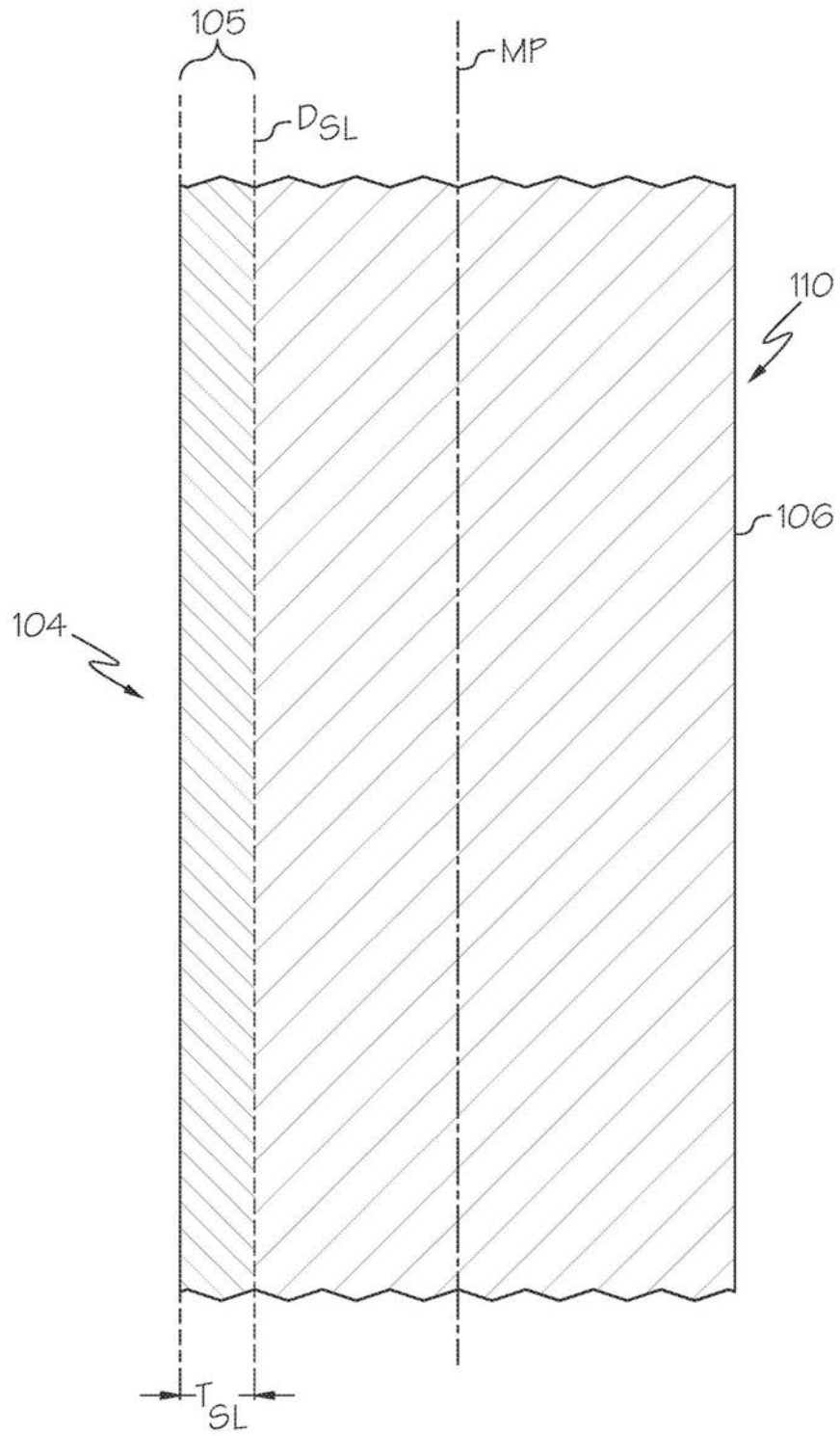


图3

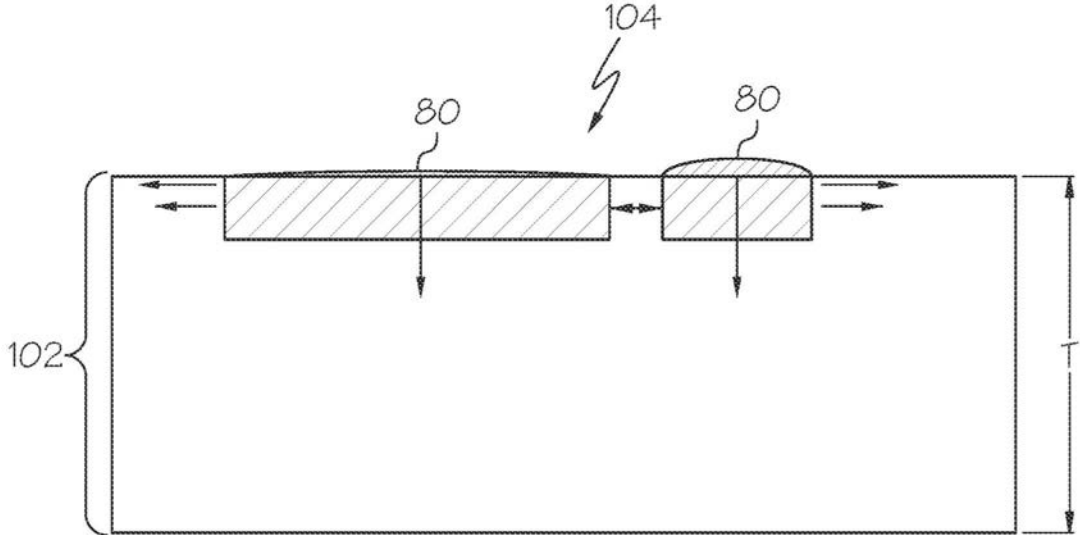


图4

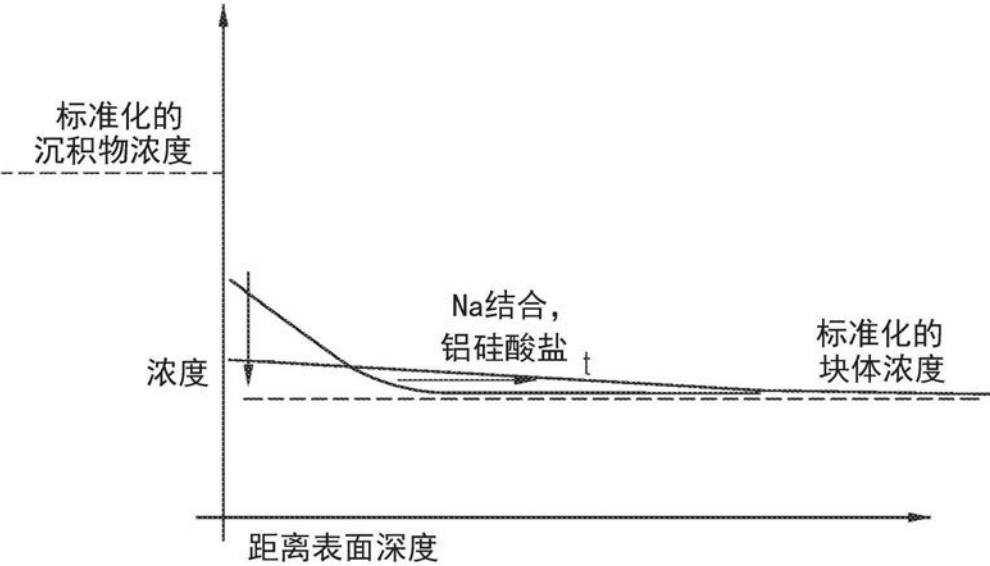


图5A

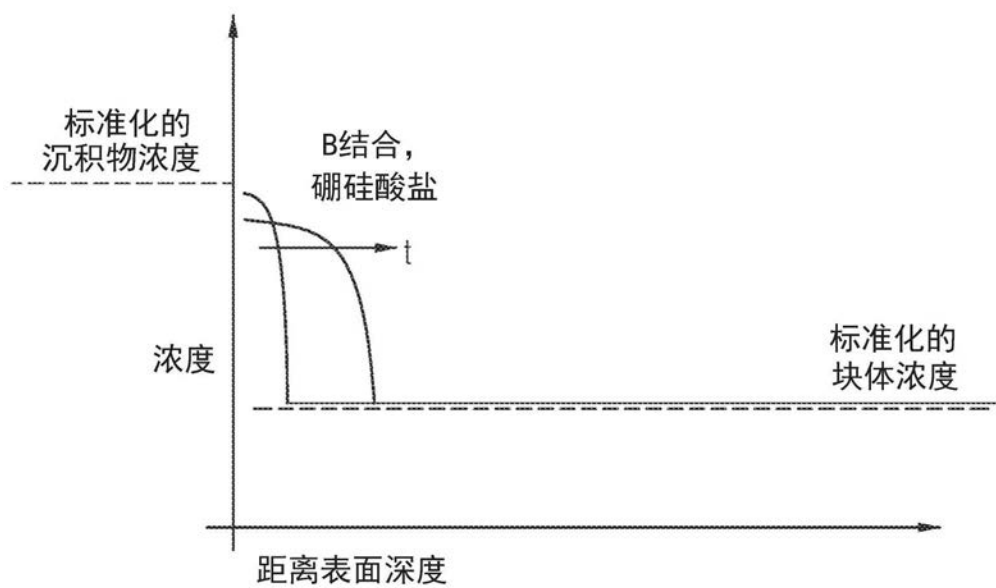


图5B

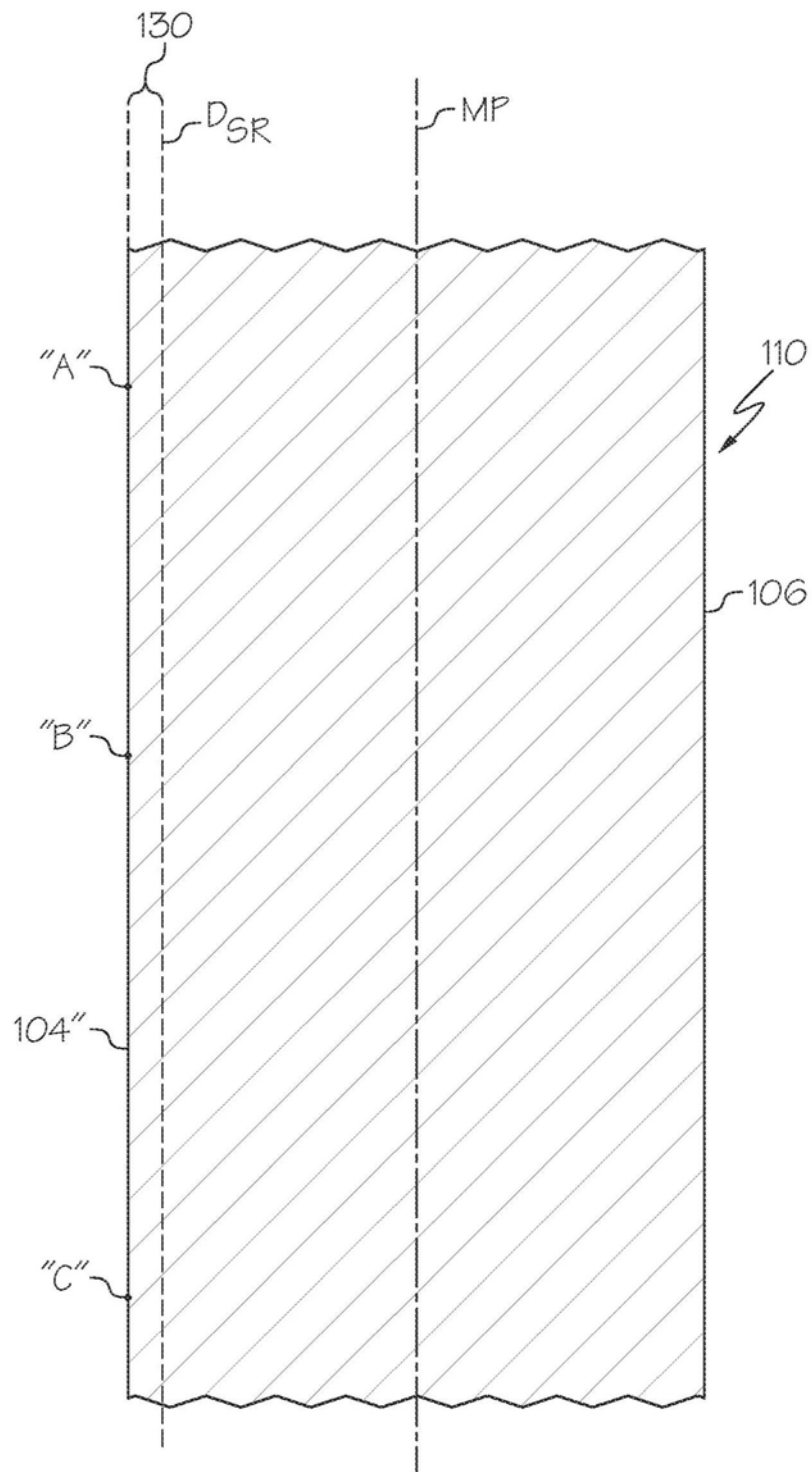


图6

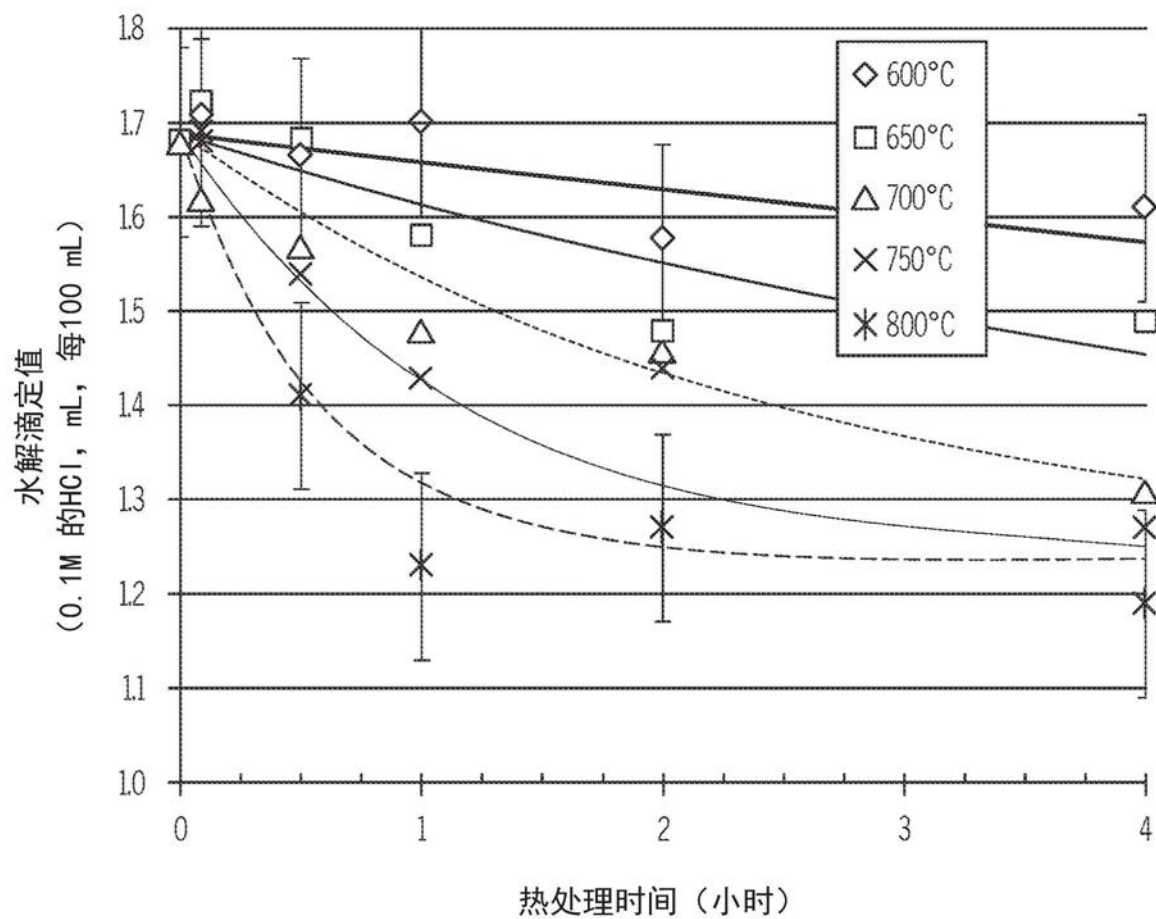


图7

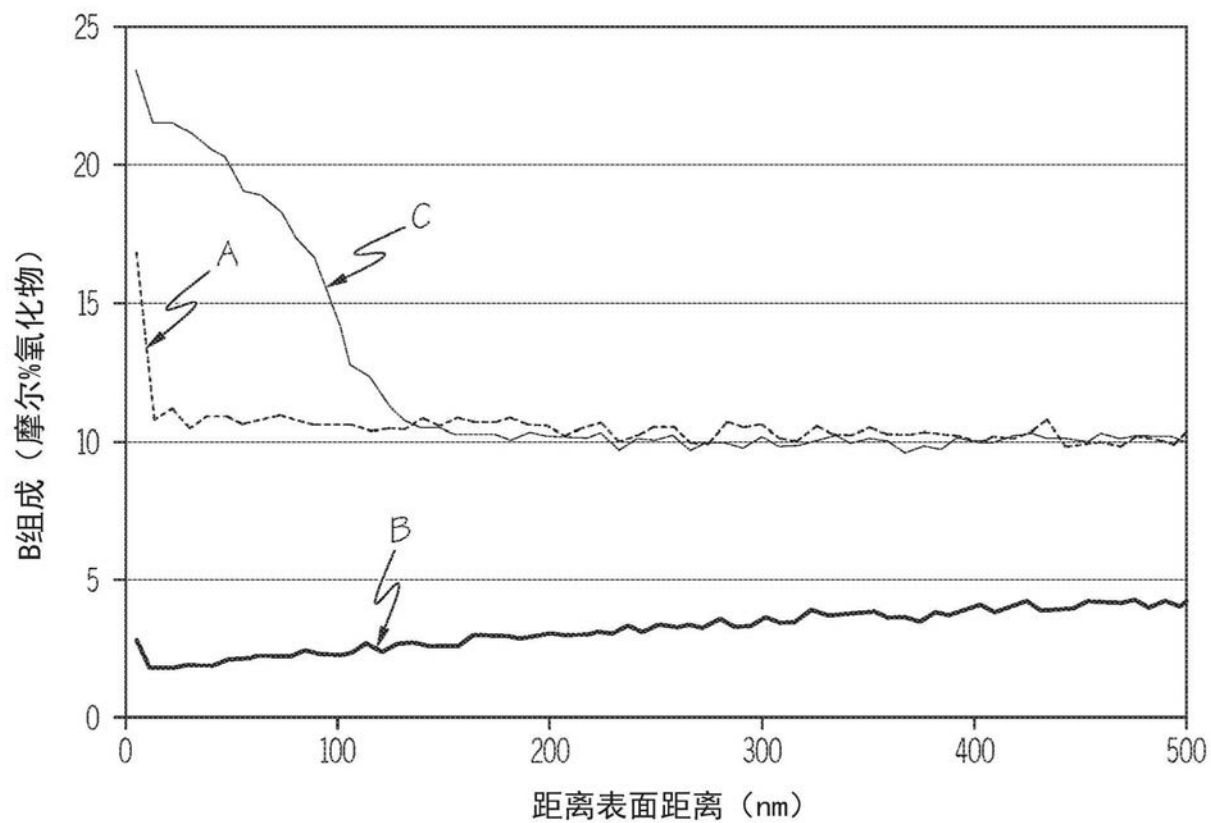


图8

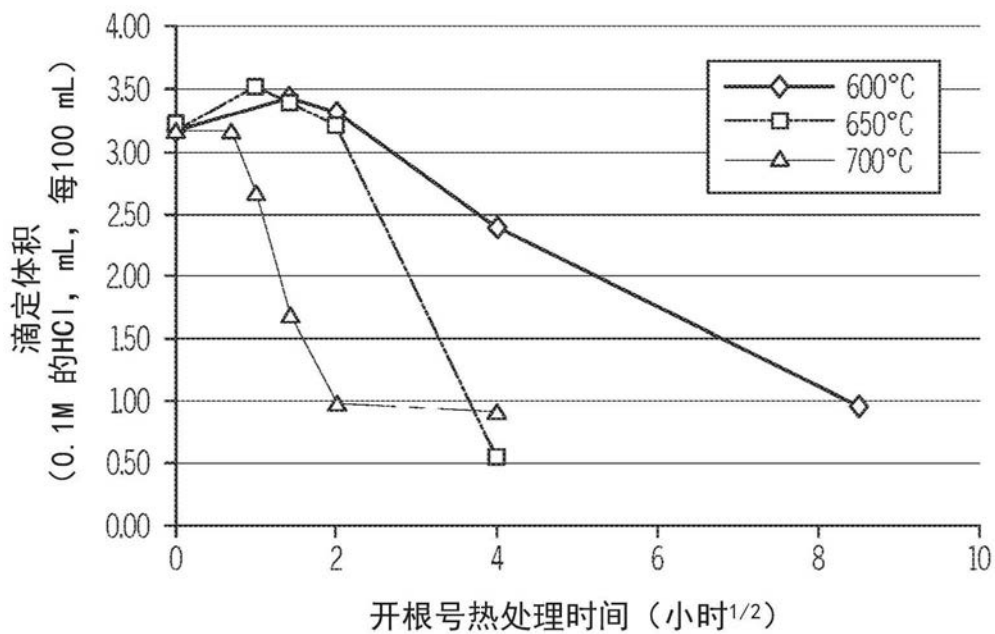


图9