

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6716569号  
(P6716569)

(45) 発行日 令和2年7月1日 (2020.7.1)

(24) 登録日 令和2年6月12日 (2020.6.12)

(51) Int. Cl. F I  
C O 3 C 23/00 (2006.01) C O 3 C 23/00 Z

請求項の数 7 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2017-534227 (P2017-534227)	(73) 特許権者	397068274
(86) (22) 出願日	平成27年12月30日 (2015.12.30)		コーニング インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2018-505836 (P2018-505836A)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 148
(43) 公表日	平成30年3月1日 (2018.3.1)		31 コーニング リヴァーフロント プ
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/068104		ラザ 1
(87) 国際公開番号	W02016/109693	(74) 代理人	100073184
(87) 国際公開日	平成28年7月7日 (2016.7.7)		弁理士 柳田 征史
審査請求日	平成30年12月25日 (2018.12.25)	(74) 代理人	100175042
(31) 優先権主張番号	62/098,706		弁理士 高橋 秀明
(32) 優先日	平成26年12月31日 (2014.12.31)	(72) 発明者	ゲイロ, キース レイモンド
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 148
			70 ペインテッド ポスト ノールブル
			ック レイン イースト 16

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガラス物品の処理方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ガラス物品の加水分解耐性を向上させる方法であって、

処理前加水分解滴定値を有するとともに、無機堆積物を有するガラス表面層を含むガラス物品を用意するステップと、

前記ガラス表面層の無機堆積物を形成する種がガラス中に拡散するよう、前記ガラス物品を、前記ガラス物品のアニーリング温度よりも少なくとも20℃高く、且つ、前記ガラス物品の軟化点よりも低い温度である処理温度で、0.25時間以上の処理時間にわたり熱処理し、前記ガラス物品を熱処理した後に、前記ガラス物品が、前記処理前加水分解滴定値より低い、処理後加水分解滴定値を有するようにするステップと、

を備えたことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記熱処理の前に、前記ガラス表面層を有する前記ガラス物品の表面が、前記ガラス物品の壁部の厚さの midpoint に対し、永続的な層異質性を有し、前記ガラス表面層の各々の構成成分の層濃度の極値が、前記熱処理の前の前記 midpoint における、同じ構成成分の濃度の80%より低いか、又は120%より高く、

前記熱処理の後に、前記ガラス表面層の各々の構成成分の前記層濃度の極値が、前記熱処理の後の前記 midpoint の同じ構成成分の濃度の80%以上、又は120%以下である、ことを特徴とする請求項1記載の方法。

【請求項 3】

10

20

前記ガラス物品の表面が、前記ガラス物品の前記表面にわたり、前記ガラス物品の前記表面から、深さ 1 0 n m ~ 5 0 n m に延びる表面領域を有し、

前記ガラス物品の前記表面上の離散点に関し、前記熱処理の後に、前記離散点における、前記表面領域の前記ガラス物品の各々の構成成分の表面濃度の極値が、前記ガラス物品の前記表面上の任意の第 2 の離散点における、前記表面領域の同じ構成成分の 7 0 % 以上、1 3 0 % 以下である、

ことを特徴とする、請求項 1 又は 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記ガラス物品が、アルカリアルミノシリケートガラスから形成されて成ることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

前記ガラス物品が、ホウケイ酸ガラスから形成されて成ることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

前記ガラス物品が、前記熱処理の後に、U S P < 6 6 0 > に基づくタイプ I の加水分解耐性を有することを特徴とする、請求項 1 ~ 3、及び 5 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 いずれか 1 項記載の方法に従って製造されたことを特徴とする医薬品容器。

【発明の詳細な説明】

【関連技術の相互参照】

【0 0 0 1】

本明細書は、参照により全内容が本明細書に組み込まれたものとする、2 0 1 4 年 1 2 月 3 1 日出願の「ガラス物品の処理方法」と題する、米国仮特許出願第 6 2 / 0 9 8 , 7 0 6 号の優先権を主張するものである。

【技術分野】

【0 0 0 2】

本明細書は、概して、ガラス物品の処理方法に関し、より具体的には、ガラス物品の表面加水分解耐性を向上させるための、ガラス物品の処理方法に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 3】

歴史的に、ガラスは、他の材料と比較して、気密性、光学的透明性、及び優れた化学的耐久性を有しているため、医薬品のパッケージに好ましい材料として使用されてきた。具体的には、医薬品のパッケージに使用されるガラスは、そこに含まれる医薬組成物の安定性に影響を与えないように、十分な化学的耐久性を有している必要がある。適切な化学的耐久性を有するガラスには、証明された化学的耐久性の履歴を有する、A S T M 規格 E 4 3 8 . 9 2 「タイプ I A」及び「タイプ I B」ガラス組成の範囲に属するガラス組成が含まれる。一般に、化学的耐久性を有するガラスとは、長期間にわたって溶液に晒されたとき、その構成成分がガラスから容易に溶出しないガラスである。

【0 0 0 4】

医薬品のパッケージに使用されるガラス組成は、バルク状態で良好な化学的耐久性を示すが、これらのガラス組成物を所望のパッケージ形態に加工すると、アーチファクトが混入する可能性があり、これによって、ガラス容器の加水分解耐性等、得られたパッケージの化学的耐久性が低下する。この加水分解耐性の低下は、時間の経過とともにガラスパッケージの内容物の有効性に影響を与え、それによって貯蔵寿命を短縮させる可能性がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

従って、ガラス物品の加水分解耐性を向上させるための、別のガラス物品の処理方法の

10

20

30

40

50

必要性が存在している。

【課題を解決するための手段】

【0006】

1つの実施の形態によれば、ガラス物品の加水分解耐性を向上させる方法が、処理前加水分解滴定値を有するガラス物品を用意するステップを備えることができる。その後、ガラス物品を、ガラス物品の歪み温度より200 低い温度より高い温度で、約0.25時間以上の処理時間にわたり熱処理し、ガラス物品を熱処理した後に、ガラス物品が、処理前加水分解滴定値より低い、処理後加水分解滴定値を有するようにすることができる。

【0007】

別の実施の形態において、ガラス物品の加水分解耐性を向上させるための方法が、ガラス物品であって、ガラス物品の厚さの中心の組成と異なる組成を有するガラス表面層を有する少なくとも1つの表面を備え、少なくとも1つの表面が、処理前加水分解滴定値を有するガラス物品を用意するステップを備えることができる。その後、ガラス表面層からガラス物品の厚さに種を拡散させて、ガラス表面層をガラス物品の厚さの中心に対して均質化し、ガラス物品の少なくとも1つの表面が、処理前加水分解滴定値より低い、処理後加水分解滴定値を有するようにすることができる。

【0008】

本明細書に記載のガラス物品の処理方法の更なる特徴及び効果は、これに続く詳細な説明に述べてあり、当業者はその記述から、一部は容易に明らかであり、これに続く詳細な説明、特許請求の範囲、及び添付図面を含め、本明細書に記載の方法を実施することによって認識できるであろう。

【0009】

前述の概要説明及び以下の詳細な説明は、いずれも様々な実施の形態を説明するものであって、特許請求した主題の性質及び特徴を理解するための概要、及び枠組みの提供を意図したものであることを理解されたい。添付図面は、様々な実施の形態の更なる理解が得られることを意図して添付したもので、本明細書に組み込まれ、その一部を構成するものである。図面は、本明細書に記載の様々な実施の形態を示すもので、その説明と併せ、特許請求した主題の原理及び作用の説明に役立つものである。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1A】ガラス容器に変換される前のガラス管の軸方向断面の概略図。

【図1B】形成されたままの状態における、ガラス容器の内表面上の無機堆積物を示す概略図。

【図2】ガラス容器の断面概略図。

【図3】図2のガラス容器の壁部及びガラス表面層の概略部分断面図。

【図4】無機堆積物の内表面からガラス容器の厚さへの拡散を示す概略図。

【図5A】表面からの深さを関数とする、時間の経過に伴うガラス表面からのアルカリ種の拡散を示すグラフ。

【図5B】表面からの深さを関数とする、時間の経過に伴うガラス表面からのホウ素種の拡散を示すグラフ。

【図6】図2のガラス容器の壁部及びガラス表面層の概略部分断面図。

【図7】様々な温度で熱処理したガラス容器の、時間を関数とする、処理後加水分解滴定値を示すグラフ。

【図8】ASTMタイプ1Bホウケイ酸ガラスから形成された、アニーリングガラス容器の内表面からの深さを関数とする、組成を示すグラフ。

【図9】様々な温度で熱処理したガラス容器の、時間を関数とする、処理後加水分解滴定値を示すグラフ。

【発明を実施するための形態】

【0011】

ガラス物品を処理して、ガラス物品の加水分解耐性を向上させる方法について、以下詳

10

20

30

40

50

細に説明する。図面全体を通し、可能な限り、同じ又は同様の部品には同じ参照番号を使用している。1つの実施の形態において、ガラス物品の加水分解耐性を向上させる方法が、処理前加水分解滴定値を有するガラス物品を用意するステップを備えることができる。その後、ガラス物品を、ガラス物品の歪み温度より200 低い温度より高い温度で、約0.25時間以上の処理時間にわたり熱処理し、ガラス物品を熱処理した後に、ガラス物品が処理前加水分解滴定値より低い、処理後加水分解滴定値を有するようにすることができる。ガラス物品を処理して加水分解耐性を向上させる方法、及び本方法によって処理されたガラス物品の特性について、添付図面を具体的に参照して更に詳細に説明する。

【0012】

本明細書において、「歪み温度」又は「歪点」という語句は、ガラスの粘度が $1 \times 10^{14} \sim 10^{15}$  ポアズになる温度を意味する。

10

【0013】

本明細書において、「アニール温度」又は「アニーリング温度」という語句は、ガラスの粘度が $1 \times 10^{13} \sim 10^{14}$  ポアズになる温度を意味する。

【0014】

本明細書において、「軟化点」という語句は、ガラスの粘度が $1 \times 10^7 \sim 10^6$  ポアズになる温度を意味する。

【0015】

本明細書において、「化学的耐久性」という用語は、指定された化学的条件に晒されたときの、ガラス組成の分解に耐える能力を意味する。化学的耐久性は、様々な確立された材料試験標準に従って評価することができる。このような材料試験基準には、「Testing of glass - Resistance to attack by a boiling aqueous solution of hydrochloric acid - Method of test and classification」と題する、2001年3月付のDIN 12116、「Glass - Resistance to attack by a boiling aqueous solution of mixed alkali - Method of test and classification」と題するISO695:1991、「Glass - Hydrolytic resistance of glass grains at 121 degrees C - Method of test and classification」と題するISO720:1985、及び「Glass - Hydrolytic resistance of glass grains at 98 degrees C - Method of test and classification」と題するISO719:1985等がある。容器の形態を成すガラス組成の化学的耐久性は、ガラス表面の化学的耐久性、特にガラス表面の表面加水分解耐性(SHR)を評価する「Surface Glass Test」と題する、米国薬局方<660>、及び/又は「Glass Containers For Pharmaceutical Use」と題する、欧州薬局方3.2.1に従って評価することもできる。

20

30

【0016】

本明細書において、「加水分解滴定値」という語句は、100mL当たりの試験液を中性pHに滴定するのに必要な0.1Mの塩酸の体積(mL)を意味する。加水分解滴定値は米国薬局方<660>「Containers - Glass」に記載の「Surface Glass Test」に従って測定することができる。本説明のために、加水分解滴定値は、処理前加水分解滴定値又は処理後加水分解滴定値として示すことができる。処理前加水分解滴定値は、形成されたままの状態(即ち、ガラス物品が形成された後であるが、本明細書に記載の処理方法の適用及び/又はガラス物品の表面へのコーティング材料の適用を含み、これに限定されない、ガラス物品の表面の改質が全く行われていない状態)におけるガラス物品の表面の表面加水分解耐性の特性評価である。処理後加水分解滴定値は、本明細書に記載の処理方法を施した後であるが、ガラス物品の表面へのコーテ

40

50

ィング材料の適用（もしあれば）を含む、形成後のガラス物品の表面に別の改質を行う前の状態における、ガラス物品表面の表面加水分解耐性の特性評価である。加水分解滴定値の値が高いほど、表面加水分解耐性が低く、加水分解滴定値の値が低いほど、表面加水分解耐性が高いことを示している。

#### 【 0 0 1 7 】

ガラス容器又はガラスパッケージ等、医薬組成物を収容するためのガラス物品は、少なくともバルク形態において、低い熱膨張及び良好な化学的耐久性を示すことが知られている、ガラス組成から形成することができる。かかる用途に一般的に使用されるガラス組成の非限定的な例には、タイプ I B アルカリホウケイ酸ガラスとして分類されるガラス組成が含まれる。かかる用途に適した他の適切なガラス組成には、アルカリアルミノシリケートガラス組成、ソーダ石灰ガラス組成等を含むことができる、米国薬局方（U S P）によるタイプ I、タイプ I I 及び / 又はタイプ I I I ガラスが含まれる。これ等のガラスは、概して、バルク形態において良好な化学的耐久性を示すが、容器等のガラス物品の製造業者は、特に管変換処理を用いてガラス容器を形成する場合、ガラス容器の内表面に無機堆積物を日常的に見かけている。これ等の無機堆積物は、容器が形成されるガラス組成と組成及び形態のいずれも異なっている。時には、無機堆積物は、バルクガラス組成と比較して、低表面加水分解耐性を含む、化学的耐久性が低い場合もあるため、概して容器の性能が低下する。

#### 【 0 0 1 8 】

これ等の堆積物の起源に関し、特定の理論に束縛されるものではないが、これ等の無機堆積物は、形成処理の副生成物であると信じられている。即ち、ガラス組成の高いシリカ含有量が、ガラスの全体的な化学的耐久性に寄与するが、ガラス組成が比較的高い熔融温度及び成形温度を有する原因にもなる。ガラスの化学的耐久性を向上させるために、アルカリ及び / 又はホウ酸塩成分（及び同様の成分）が、ガラス組成に特定量含まれている。しかし、これ等の成分は、シリカより遥かに低い温度で熔融及び / 又は揮発する。例えば、ガラス中のナトリウム及びホウ酸塩種は、揮発性が非常に高く、ガラスを所望の形状に成形及び再成形するのに要する高温において、ガラスの表面から蒸発する。

#### 【 0 0 1 9 】

具体的には、ガラス管等のガラス素材は、高温及び直火でガラス容器に再成形される。この高温によって、ホウ酸塩及び / 又はアルカリ種等、ガラス中の揮発性の高い種が、ガラス表面の一部から蒸発する。揮発した種は、連続した堆積物若しくは層として、又はガラス表面全体にわたる離散堆積物のいずれかとして、ガラス容器表面の別の領域に無機堆積物として再度堆積する可能性がある。これ等の堆積物によって、ガラス容器表面、特にガラス容器内部の近表面領域（即ち、ガラス容器の内表面又は内表面に直接隣接する領域）に組成の異質性が生じる。

#### 【 0 0 2 0 】

一例として図 1 A 及び 1 B を参照する。図 1 A は、ガラス管 5 0 をガラス容器等の造形ガラス物品に変換する前における、内表面 5 2 を含むガラス管 5 0 の側壁の一部の概略図である。ガラス管 5 0 を造形ガラス物品に変換する前のガラス管 5 0 は、側壁の厚さ T を通して、比較的均一かつ均質な組成を有している。即ち、ガラス管 5 0 の内表面 5 2 の組成は、厚さ T の介在点 I P 及び / 又は中点 M P 等、ガラス管 5 0 の表面下方及び側壁の厚さにおけるガラス組成と実質的に同じである。同様に、ガラス管の内表面全体にわたる組成も横方向に（即ち、ガラス管の内表面を横断して）比較的均一かつ均質である。本明細書において、内表面の組成とは、内表面 5 2 から約 1 0 n m ~ 約 2 0 n m の深さにおけるガラスの組成を意味する。

#### 【 0 0 2 1 】

しかし、ガラス管 5 0 を造形ガラス物品に変換処理する間に、側壁の少なくとも内表面に無機堆積物が形成され、厚さにおけるガラスのバルク組成と比較して、得られた造形ガラス物品の少なくとも内表面の組成が変化する。

#### 【 0 0 2 2 】

具体的には、図1Bは、ガラス容器100の本体102の一部の概略図である。本体102は内表面104から外表面106に延びる厚さTを有している。内表面104上の無機堆積物80は、本体102と一体のガラス表面層を形成する。これ等の無機堆積物80は、厚さTの介在点IP及び/又は中点MPの組成等、厚さTにおけるガラス本体102の組成と異なる組成を有している。即ち、ガラス本体102の組成は、ガラス本体102の厚さTを通して、組成の異質性を示すと共に、ガラス本体102の内表面104にわたり、組成の異質性を示す可能性がある。無機堆積物80の正確な組成は、本体102が形成されるガラスの組成に依存する。例えば、ガラス本体102が、アルカリホウケイ酸ガラスから形成される実施の形態において、無機堆積物80は、ホウ素及び/又はアルカリ成分が豊富であり得る。あるいは、ガラス本体102がアルカリアルミノシリケートガラスで形成される実施の形態において、無機堆積物80は、アルカリ成分が豊富であり得る。

10

#### 【0023】

無機堆積物80に起因するガラス物品の組成特性の変化は、図2及び3を参照することによって更に理解することができる。具体的には、図2は、医薬組成物を貯蔵するためのガラス容器100等のガラス物品の概略図である。ガラス容器100は、概して、ガラス本体102を備えている。ガラス本体102は内表面104と外表面106との間に延び、概して、内容積108を包囲している。図2に示すガラス容器100の実施の形態において、ガラス本体102は概して壁部110及び床部112を備えている。壁部110及び床部112は、概して、約0.5mm~約3.0mmの厚さを有することができる。壁部110は、ヒール部114を介して床部112に移行する。内表面104及び床部112にはコーティングが施されておらず(即ち、無機コーティング又は有機コーティングを全く含んでいない)、従って、ガラス容器100の内容積108に貯蔵される内容物は、ガラス容器100が形成されたガラスに直接接触する。ガラス容器100は、特定の形状形態(即ち、バイアル)を成すものとして、図2に示されているが、ガラス容器100は、バキュイナ、カートリッジ、注射器、注射筒、アンプル、ボトル、フラスコ、薬瓶、管、ピーカー等を含み、これに限定されない、別の形状形態を成すこともできることが理解されるであろう。

20

#### 【0024】

本明細書に記載のように、ガラス容器100は、ガラス管を容器形状に変換させることによって形成することができる。例えば、ガラス管の一端を加熱してガラス管を閉じ、ガラス容器100の底部又は床部112を形成するとき、ホウ酸塩種及び/又はアルカリ種の揮発性の高い種は、管の底部から蒸発して管の別の場所に再度堆積し、前述の無機堆積物が形成される可能性がある。容器のヒール部及び床部からの材料の蒸発は、容器のこれ等の領域が最も広範囲に再形成され、従って、高温度に晒されるため、特に顕著である。その結果、高温度に晒される、床部112等、容器のこれ等の領域は、シリカに富む表面を有する可能性がある。無機堆積物は、揮発した種が、壁部110等、堆積しやすい内表面104の領域(即ち、温度がより低い領域)に凝集することによって形成され、壁部110と一体ではあるが、壁部110の残りの部分と組成が異なるガラス表面層が生成される。例えば、ホウ酸塩種の場合、ガラス組成のアニール温度より高いが、再成形の間において、ガラスが受ける最も高い温度より低い温度のホウ素が堆積しやすい領域では、ガラス表面にホウ素の取り込みが生じやすく、ガラス表面層の無機堆積物がもたらされる。

30

40

#### 【0025】

次に図2及び3を参照する。図3は、無機堆積物を有するガラス表面層105を含む、ガラス容器100の一部の内表面104の概略図である。ガラス表面層105の組成は、壁部110の中点MP等、壁部110の厚さを更に進んだ位置のガラスの組成と異なっている。具体的には、図3は、図1のガラス容器100の壁部110の部分断面図である。ガラス容器100のガラス本体102は、ガラス容器100の内表面104から深さD<sub>s</sub>まで、ガラス容器100の内表面104から壁部110の厚さに延びるガラス表面層105を含んでいる。ガラス表面層105のガラス組成は、壁部の中点MPにおけるガラス

50

と比較して、永続的層異質性を有し、従って、ガラス表面層 105 のガラスの組成は、壁部 110 の中点 M P におけるガラスとは異なっていることが理解されるであろう。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 1 nm である。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 5 nm である。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 10 nm である。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 15 nm である。別の一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 20 nm、更には少なくとも約 25 nm である。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 30 nm である。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 50 nm である。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 100 nm である。一部の実施の形態において、ガラス表面層の厚さ  $T_{SL}$  は、少なくとも約 150 nm である。

10

**【0026】**

本明細書に記載の実施の形態において、「永続的層異質性」という語句は、ガラス表面層 105 のガラス組成の構成成分（例えば、 $SiO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、 $Na_2O$  等）の濃度が、ガラス容器 100 の内表面 104 の表面加水分解耐性を低下させる量だけ、ガラス本体 102 の厚さの中点（例えば、内表面 104 と外表面 106 との間のガラス本体を、均等に二等分する中点線 M P に沿った点）における同じ構成成分の濃度と異なることを意味する。本明細書に記載の実施の形態において、ガラス本体のガラス表面層の永続的層異質性は、ガラス容器 100 が形成されたままの状態にあるとき、ガラス表面層 105 のガラス組成の構成成分の各々の層濃度の極値（即ち、最小値又は最大値）が、ガラス本体の厚さの中点における、同じ構成成分の約 92% より低いか、又は約 108% より高い。別の実施の形態において、ガラス本体のガラス表面層 105 の永続的層異質性は、ガラス容器 100 が形成されたままの状態にあるとき、ガラス表面層 105 のガラス組成の構成成分の各々の層濃度の極値が、ガラス本体の厚さの中点における、同じ構成成分の約 90% より低いか、又は約 110% より高い。更に別の実施の形態において、ガラス本体のガラス表面層 105 の永続的層異質性は、ガラス容器 100 が形成されたままの状態にあるとき、ガラス表面層 105 のガラス組成の構成成分の各々の層濃度の極値が、ガラス本体の厚さの中点における、同じ構成成分の約 80% より低いか、又は約 120% より高い。一部の実施の形態において、永続的層異質性は、約 2 モル% 未満の量で存在するガラス組成の構成成分を含んでいない。また、永続的層異質性は、ガラス組成に存在することができる一切の水も含んでいない。

20

30

**【0027】**

本明細書において「形成されたままの状態」という用語は、ガラス容器 100 がガラス素材から形成された後であって、容器がアニーリング、熱処理、イオン交換強化処理、コーティング、硫酸アンモニウム処理、酸エッチング、及び/又はその他の表面改質処理等、更なる処理ステップが施される前のガラス容器 100 の組成を意味する。本明細書に記載の実施の形態において、ガラス組成の構成成分の層濃度は、動的二次イオン質量分析法（「D-SIMS」）を用いて、ガラス本体の関心領域の厚さを通し、組成サンプルを収集することによって判定される。本明細書に記載の実施の形態において、ガラス本体 102 の内表面 104 の領域から、組成プロファイルがサンプリングされる。サンプリングされる領域の最大面積は  $1\text{ mm}^2$  である。この技術によって、ガラス本体の内表面からの深さを関数とする、サンプリングした領域のガラス中の種の組成プロファイルが得られる。

40

**【0028】**

ホウ素種等、高温度で揮発しやすい種を含むガラス組成から、ガラス容器を形成する場合、ホウ素種を含む無機堆積物を含有するガラス表面層 105 の存在を定性的に確認することができる。具体的には、ガラス容器 100 にメチレンブルー染料溶液を満たすことができる。メチレンブルー染料は、ガラス表面のホウ素に富む領域と反応して化学的に結合し、その領域を明白に青色に染色する。適切なメチレンブルー染料溶液には、1% のメチレンブルーの水溶液が含まれるが、これに限定されるものではない。

50

## 【 0 0 2 9 】

ガラス表面層 1 0 5 の無機堆積物は、水溶液中においてガラス組成のバルクよりも高い溶解度を有するため、ガラス本体 1 0 2 の表面加水分解耐性を低下させる可能性がある。表面加水分解耐性は、前述の加水分解滴定値を相対比較として用い、 $USP < 660 >$  の *Surface Glass Test* に従って評価することができる。内表面に無機堆積物 8 0 を含むガラス表面層を有するガラス容器は、無機堆積物 8 0 を含まないガラス容器よりも、低い表面加水分解耐性（即ち、高い加水分解滴定値）を有する可能性がある。

## 【 0 0 3 0 】

表面加水分解耐性の低下は、ガラスとガラス容器内に含まれる材料との相互作用及び / 又はガラス物品との接触につながる可能性がある。例えば、容器に含まれる溶液が、ガラス表面層 1 0 5 の無機堆積物から材料を浸出させ、溶液の組成の変化、潜在的な溶液の劣化、及び / 又は溶液の完全性の喪失が生じる可能性がある。

10

## 【 0 0 3 1 】

表面加水分解性能の低下を緩和するための従来の 1 つの解決方法は、ガラス容器の本体の内表面を  $SiO_2$  等の無機コーティングで被覆することである。このコーティングは、約 1 0 0 nm ~ 2 0 0 nm の厚さを有することができ、容器の内容物が本体の内表面に接触するのを防止して、ガラス表面層からのガラス成分が溶液中に溶解するのを防止する。しかし、かかるコーティングの適用は困難であり、追加の製造及び / 又は検査ステップを必要とし、それによって容器製造の全体的なコストが増加する。更に、コーティングの不連続部分等を介し、容器の内容物がコーティングを貫通して本体の内表面に接触すると、ガラス容器の内容物とガラスとの間に結果として生じる相互作用によって、内表面が溶解によって劣化するにつれて、本体の内表面からコーティングの一部が剥離する可能性がある。

20

## 【 0 0 3 2 】

本明細書に記載の実施の形態において、ガラス中の化学種の拡散の促進に十分な温度、概して、ガラスのアニーリング温度より高い温度で、ガラス容器を熱処理することによって、ガラス容器の表面加水分解耐性が向上する。この温度より高い温度で熱処理すると、無機堆積物が反応してガラス組成のバルク中に拡散し、それによって、ガラス容器の壁部の中点に対するガラス表面層の均質性が改善されると共に、表面加水分解耐性も改善される（即ち、加水分解滴定値が減少する）。

30

## 【 0 0 3 3 】

ここで、図 4 を参照する。ガラス容器の熱処理は、ガラス容器を窯又は徐冷窯で、無機堆積物の拡散又は反応が起こり得る処理温度に加熱することによって実施することができる。ガラス容器は、無機堆積物 8 0 の成分（例えば、ホウ素及び / 又はアルカリ種）が、図 4 に概略的に示すように、ガラス本体 1 0 2 の横方向及び厚さ T の両方に拡散させるのに十分な処理温度で、ある処理時間にわたり保持され、それによって、内表面 1 0 4 におけるこれらの成分の局所濃度及び濃度勾配が低下し、ガラス本体 1 0 2 の厚さ T を通して、より均質な組成プロファイル（勾配が小さい組成プロファイル）が得られる。

## 【 0 0 3 4 】

本明細書に記載の実施の形態において、熱処理における処理温度は、ガラスの歪点より 2 0 0 低い温度より高い温度（即ち、歪点温度（ ） - 2 0 0 より高い温度）である。一部の実施の形態において、処理温度は、ガラスのアニーリング温度以上、更にはガラスのアニーリング温度より約 5 0 以上高い温度であってよい。一部の別の実施の形態において、処理温度は、ガラスのアニーリング温度より約 1 0 0 以上高い温度、更にはガラスのアニーリング温度より約 1 5 0 以上高い温度であってよい。更に別の実施の形態において、処理温度は、ガラスのアニーリング温度より約 2 0 0 以上高い温度、更にはガラスのアニーリング温度より約 2 5 0 以上高い温度であってよい。すべての実施の形態において、処理温度は、ガラス容器の構造的完全性及び形状特性を維持するために、ガラスの軟化点以下である。実施の形態において、熱処理における処理温度は、ガラスの歪点より 2 0 0 低い温度より高い温度（即ち、歪点温度（ ） - 2 0 0 より高い温度）

40

50



、かつガラスのアニーリング温度より低い温度である。

【 0 0 3 5 】

本明細書に記載の実施の形態において、処理時間は、存在するすべての組成勾配を低減し、それによって、より均質な表面をもたらすのに十分な持続時間である。アニール点以上の温度に対し、処理時間は、0.25時間以上、更には0.5時間より長い時間であってよい。一部の実施の形態において、処理時間は、1時間以上、更には2時間以上であってよい。一部の別の実施の形態において、処理時間は、3時間以上、更には約4時間以上であってよい。これ等の実施の形態において、処理時間は、12時間以下、更には8時間以下であってよい。

【 0 0 3 6 】

無機堆積物を形成する種の拡散は温度依存性であり、従って、アレニウス方程式に従って進行することが理解されるであろう。従って、低い処理温度で、比較的高い処理温度で比較的小さい処理時間によって達成される拡散と同程度の拡散を得るためには、より長い処理時間が必要である。

【 0 0 3 7 】

拡散による無機堆積物の再取り込みも、無機堆積物中の種の濃度、無機堆積物中の種の相対的な大きさ及び電荷、バルクガラス組成中の種の拡散速度、及び無機物堆積物とバルクガラス組成との間の反応速度を含む、幾つかの要因に依存する。

【 0 0 3 8 】

例えば、図5Aは、アルカリアルミノシリケートガラスに関する、ガラスの表面からガラスの厚さへのアルカリ種の拡散の時間的進展を示すグラフである。前述のように、アルカリアルミノシリケートにおける無機堆積物は、一般に、+1価のアルカリ種（例えば、ナトリウム及びカリウム）を含んでいる。比較的小さい原子価は、ガラス中における、これらの種の高い拡散速度と相関関係がある。無機堆積物中のこれ等の種の濃度は、一般に、例えば、ホウケイ酸ガラスから形成された無機堆積物中のホウ素種の濃度より低い。加えて、アルカリ種とガラスとの間の反応速度は、バルクガラス組成へのアルカリ種の再取り込みに対し有利に働く。図5Aに示すように、所与の処理温度に対し、アルカリ種は時間の経過と共に、バルクガラス中に容易に拡散し、深さを関数とする滑らかな組成プロファイルをもたらす、ガラス表面層の組成がガラスのバルク内の組成に類似するように、ガラス表面層の組成が変化する。

【 0 0 3 9 】

これに対し、図5Bは、ホウケイ酸ガラスに関する、ガラス表面からガラスの厚さへのホウ素種の拡散の時間的進展を示すグラフである。前述のように、ホウケイ酸における無機堆積物は、一般に、ホウ素及びアルカリ種（例えば、ナトリウム）を含んでいる。ホウ素種の価数は、+1価のアルカリ種と比較して、ガラス中における低い拡散速度と相関関係を有する+3である。無機堆積物中のホウ素種の濃度は、一般に、アルカリアルミノシリケートガラスに形成される無機堆積物中のアルカリ種の濃度より高い。図5Bに示すように、所与の処理温度に対し、これ等の要因の組み合わせによって、ホウ素種の再取り込みは、反応フロントに沿ってガラスの厚さに進行し、図5Aに示すアルカリアルミノシリケートガラスにおけるものと異なる組成プロファイルが生成される。

【 0 0 4 0 】

図5A及び5Bの熱処理後における濃度プロファイルは異なっているが、無機堆積物を形成する種が、バルクガラス中に拡散又は反応して表面から離れ、ガラスの表面が溶液と接触したとき、これらの種が溶解する傾向を抑制するという点において、最終的な結果は同様である。

【 0 0 4 1 】

前述に基づき、本明細書に記載の熱処理は、無機堆積物を形成する種をガラスのバルク中に拡散させ、表面から離れさせることによって、ガラスの表面加水分解耐性を向上させることが理解されるであろう。表面加水分解耐性の向上は、ガラス容器の第1のセットについて、処理前加水分解滴定値を測定し、この値を、同じガラス組成で形成された、ガラ

10

20

30

40

50

ス容器の第2のセットを、本明細書に記載の方法に従って処理した後の処理後加水分解滴定値と比較することによって特徴付けることができる。本明細書に記載の実施の形態において、処理後加水分解滴定値は、処理前加水分解滴定値より低く、無機堆積物を形成する種が、バルクガラス中に拡散して内表面から離れていることを示し、ガラスの表面が溶液と接触したときの種の溶解が抑制されている。本明細書に記載の実施の形態において、熱処理後のガラス容器は、USP<660>のSurface Glass Testに基づく、タイプIガラスの基準を満足している。

#### 【0042】

具体的には、表面加水分解耐性の向上を評価するために、形成されたままの状態、同じガラス組成を有する、全く同じガラス容器のセットを、各々が同数のガラス容器を含むように、第1のサブセットと第2のサブセットにランダムに分ける。第1及び第2のサブセットの各々における容器の数は、USP<660>のSurface Glass Testに従って少なくとも1つの表面加水分解測定値を生成するのに十分である。例えば、3mLのバイアルは、約4.9mLの液体を保持するので、50mLの試験流体を生成するためには少なくとも11個のバイアルが必要であり、100mLの試験流体を生成するためには少なくとも22個のバイアルが必要である。ガラス容器の第1のサブセットの処理前加水分解滴定値は、前述のUSP<660>のSurface Glass Testに基づいて、サブセット内の各々のガラス容器の加水分解滴定値を測定することによって決定される。第1のサブセットの処理前加水分解滴定値は、USP<660>に従って、個々の溶液がプールされて、1つの測定値が求められるため、第1のサブセットのすべてのガラス容器の平均加水分解値である。ガラス容器の第2のサブセットは、本明細書に記載の熱処理に晒される。その後、ガラス容器の第2のサブセットの処理後加水分解滴定値は、USP<660>のSurface Glass Testに基づいて、サブセット内の各々のガラス容器の加水分解滴定値を測定することによって決定される。第2のサブセットの処理後加水分解滴定値は、USP<660>に従って、個々の溶液がプールされて、1つの測定値が求められるため、第2のサブセットのすべてのガラス容器の平均加水分解値である。前述のように、本明細書に記載の実施の形態において、処理後加水分解滴定値は、処理前加水分解滴定値より低く、熱処理後、ガラス容器の表面加水分解性能が向上したことを示している。

#### 【0043】

再度図2及び3を参照する。ガラス容器がホウ素を実質的に含まない実施の形態（例えば、ガラス容器がアルカリアルミノシリケートガラスから形成される場合）において、ガラス容器100が熱処理された後、ガラス容器は、中点MPと比較して、壁、ヒール、及び床部の各々において、ガラス本体102の厚さを通し、より均質な組成を有する。即ち、熱処理中に変化したガラス表面層105の組成は、熱処理前よりも、壁部110の中点MP等、壁部110の厚さの更に内部のガラス組成により似ている。組成変化の減少は、壁部110の中点MPにおけるガラスに対する永続的層均質性と称する。

#### 【0044】

本明細書に記載の実施の形態において、「永続的層均質性」という語句は、ガラス表面層105のガラス組成の構成成分（例えば、 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{O}$ 等）の濃度が、ガラス本体の厚さの中点（即ち、改質された内表面104と外表面106との間のガラス本体を、均等に二等分する中点線MPに沿った点）における同じ構成成分の濃度と比較して、ガラス容器の表面加水分解性能を低下させる量ほど相違していないことを意味する。本明細書に記載の実施の形態において、ガラス本体102のガラス表面層105の永続的層均質性は、ガラス表面層105のガラス組成の構成成分の各々の層濃度の極値（即ち、最小値又は最大値）が、ガラス容器を熱処理した後のガラス本体の厚さの中点における、同じ構成成分の約80%以上、約120%以下である。別の実施の形態において、ガラス表面層の永続的層均質性は、ガラス表面層のガラス組成の構成成分の各々の層濃度の極値が、ガラス容器を熱処理した後のガラス本体の厚さの中点における、同じ構成成分の約90%以上、約110%以下である。更に別の実施の形態において、ガラス表面層の

永続的層均質性は、ガラス表面層のガラス組成の構成成分の各々の層濃度の極値が、ガラス容器を熱処理した後のガラス本体の厚さの midpoint における、同じ構成成分の約 92% 以上、約 108% 以下である。一部の実施の形態において、永続的層均質性は、約 2 モル% 未満の量で存在するガラス組成の構成成分を含んでいない。また、永続的層均質性は、ガラス組成に存在することができる一切の水も含んでいない。

#### 【0045】

前述のように、ガラス容器のガラス表面層が永続的層均質性を有するように、ガラス表面層を永続的層均質性で改質すると、概して、ガラス容器の表面加水分解耐性の性能が向上する。具体的には、組成が同じ（即ち、ガラス表面層の構成成分の濃度の極値が、ガラス本体の厚さの midpoint における同じ構成成分の  $+/-20\%$  以内）である、ガラス表面層を有するガラス容器を提供することによって、浸出し易い無機堆積物の構成成分の局在化した濃度を低下させ、ひいては、ガラス容器の表面加水分解性能が向上する。

#### 【0046】

熱処理後、ガラス容器は、本体の内表面から少なくとも 250 nm、更には少なくとも 300 nm の深さまで延びる、実質的に単一の組成を有している。本明細書において、「単一の組成」という用語は、内表面 104 から本体の厚さの少なくとも 250 nm、更には少なくとも 300 nm まで延びるガラス本体の部分が、同じ組成又は異なる組成の別の材料に塗布されたコーティング材料と比較して、材料が単一の組成であることを意味する。例えば、一部の実施の形態において、容器本体は、単一のガラス組成から構成することができる。別の実施の形態において、容器本体は、本体の内表面が、内表面から少なくとも 250 nm、更には少なくとも 300 nm の深さまで延びる、単一の組成を有するように、合わせガラスから構成することができる。前述のように、ガラス容器は、改質された内表面から少なくとも 1 nm の深さに延びるガラス表面層を有することができる。合わせガラス容器の場合には、内表面のガラス表面層は、その一部である薄層の midpoint に対する永続的層均質性を有することができる。

#### 【0047】

ここで、図 2 及び 6 を参照する。本明細書に記載のガラス容器は、熱処理に晒された後、ガラス本体 102 の壁、ヒール、及び床部を含む、内表面 104 の全体にわたり、均質な表面組成を有することもできる。図 6 は、熱処理後のガラス容器 100 の壁部 110 の部分断面図である。ガラス容器 100 は、ガラス容器の内表面 104 の全体に延びる表面領域 130 を有している。表面領域 130 は、ガラス容器 100 の内表面 104 から外表面 106 に向けて、ガラス本体の厚さに延びる深さ  $D_{SR}$  を有している。従って、表面領域 130 は、深さ  $D_{SR}$  に等しい厚さ  $T_{SR}$  を有していることが理解されるであろう。一部の実施の形態において、表面領域は、ガラス容器 100 の内表面 104 から、少なくとも約 10 nm の深さ  $D_{SR}$  に延びている。一部の別の実施の形態において、表面領域 130 は、少なくとも約 50 nm の深さ  $D_{SR}$  に延びることができる。一部の別の実施の形態において、表面領域 130 は、約 10 nm ~ 約 50 nm の深さ  $D_{SR}$  に延びることができる。表面領域 130 は、ガラス表面層 105 より浅い深さまで延びていることが理解されるであろう。熱処理後、表面領域のガラス組成は、ガラス容器の表面加水分解特性を向上させる永続的表面均質性を有している。

#### 【0048】

本明細書に記載の実施の形態において、「永続的表面均質性」という語句は、熱処理後、表面領域の離散点における構成成分（例えば、 $SiO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、 $Na_2O$  等）の濃度が、表面領域の任意の第 2 の離散点における同じ構成成分の濃度と比較して、ガラス容器の表面加水分解耐性を低下させる量ほど相違していないことを意味する。本明細書に記載の実施の形態において、表面領域の永続的表面均質性は、ガラス容器の内表面 104 上の任意の離散点に関し、ガラス容器が熱処理された後、離散点における表面領域 130 の各々の構成要素の表面濃度の極値（即ち、最小値又は最大値）が、ガラス容器 100 の内表面 104 の表面領域 130 の任意の第 2 の離散点における、同じ構成成分の約 70% 以上、約 130% 以下である。例えば、図 6 は、壁部 110 の内表面 104 上の 3 つの離

散点（A、B、及びC）を示している。各々の点は、隣接する点から少なくとも約3mm離間している。点「A」における、表面領域130の各々の構成成分の表面濃度の極値は、点「B」及び「C」における表面領域130の同じ構成成分の約70%以上、約130%以下である。容器のヒール部の場合、離散的な点は、ヒールの頂点のほぼ中央に位置し、隣接する点はヒールの頂点から容器の床部及び壁部に沿って、少なくとも約3mmに位置し、点と点との間の距離は、バイアルの半径及び側壁の高さ（即ち、側壁がバイアルの肩に移行する点）によって制限される。

#### 【0049】

一部の別の実施の形態において、表面領域の永続的表面均質性は、ガラス容器100の内表面104上の任意の離散点に関し、表面領域130のガラス組成の構成成分の各々の表面濃度の極値が、ガラス容器が熱処理された後、ガラス容器100の内表面104の任意の第2の離散点における表面領域130の同じ構成成分の約75%以上、125%以下である。一部の別の実施の形態において、表面領域の永続的表面均質性は、ガラス容器100の内表面104上の任意の離散点に関し、表面領域130のガラス組成の構成成分の各々の表面濃度の極値が、ガラス容器が熱処理された後、ガラス容器100の内表面104の任意の第2の離散点における表面領域130の同じ構成成分の約80%以上、約120%以下である。更に別の実施の形態において、表面領域の永続的表面均質性は、ガラス容器100の内表面104上の任意の離散点に関し、表面領域130のガラス組成の構成成分の各々の表面濃度の極値が、ガラス容器が熱処理された後、ガラス容器100の内表面104の任意の第2の離散点における表面領域130の同じ構成成分の約85%以上、約115%以下である。本明細書に記載の実施の形態において、表面領域のガラス組成の構成成分の表面濃度は、光電子分光法によって測定される。一部の実施の形態において、表面領域の永続的表面均質性は、約2モル%未満の量で存在するガラス組成の構成成分を含んでいない。また、永続的表面均質性は、ガラス組成に存在することができる一切の水も含んでいない。

#### 【0050】

ガラス容器が熱処理された後の、表面領域130におけるガラス構成成分の表面濃度の均質性は、一般に、ガラス組成の加水分解に対する傾向を示す指標である。ガラス組成が表面領域130において、永続的表面均質性を有する場合（即ち、内表面104の離散点における表面領域130のガラス構成成分の表面濃度の極値が、内表面104上の任意の第2の離散点における表面領域130の同じ構成成分の+/-30%以内である場合）、ガラス組成の加水分解に対する耐性が向上している。

#### 【0051】

ここで、本明細書に記載のガラス容器は、熱処理後、各々がガラス容器の化学分解に対する耐性を向上させる、ガラス容器の永続的層均質性及び/又は永続的表面均質性を有していることが理解されるであろう。内容積に接するガラス容器表面の表面加水分解耐性が向上するように、永続的層均質性及び/又は永続的表面均質性は、ガラス容器の側壁部だけでなく、ガラス容器のヒール及び床部にも存在している。

#### 【0052】

前述の特性（即ち、内表面全体及び厚さを通した均質組成、並びに表面加水分解に対する耐性）を有するガラス容器は、本明細書に記載のように、ガラス容器を熱処理することによって得られる。具体的には、まず、ガラス容器の内表面から延びる永続的層異質性を有する（即ち、内表面層の組成が壁部の midpoint のガラスの組成と異なる）容器が形成される。当初、ガラス容器は、ガラス管、ガラスシート等のガラス素材を用意し、従来の成形技術を用いて、少なくともガラス容器の内表面が、永続的な異質性を有するガラス表面層を有するように、ガラス素材をガラス容器に成形することによって形成される。その後、本明細書に記載のように、熱処理によって、ガラス容器が、内表面全体及び壁部の厚さを通して均質な組成を有するように、無機堆積物を形成している種をガラスのバルク内に拡散させることによって、無機堆積物を含むガラス表面層が改質される。

#### 【0053】

本明細書に記載の実施形態において、ガラス容器は、「Standard Specification for Glasses in Laboratory Apparatus」と題する、ASTM規格E 438 - 92 (2011)に基づく、タイプI、クラスA (タイプIA) 又はタイプI、クラスB (タイプIB) ガラスの基準を満足するガラス組成から形成することができる。ホウケイ酸ガラスは、タイプI (A 又は B) の基準を満足し、日常的に医薬品のパッケージに使用されている。ホウケイ酸ガラスの例には、Corning (登録商標) Pyrex (登録商標) 7740、7800、Wheaton 180、200、及び400、Schott Duran (登録商標)、Schott Fiolar (登録商標)、KIMAX (登録商標) N-51A、Gergeshaimer GX-51 Flint等が含まれるが、これに限定されるものではない。また、ガラス容器は、ISO 720に基づくHGA 1 又は HGA 2 耐性、DIN 12116に基づくS 1 又は S 2 酸耐性、及び/又はISO 695に基づくA 1 又は A 2 塩基耐性を示すガラス組成から形成することもでき、これ等の各々は本明細書において、更に詳細に説明する。本明細書に記載の方法と組み合わせて使用することができる他のガラスには、米国特許第8,551,898号明細書及び米国特許第9,145,329号明細書に記載されているガラスがある。

#### 【0054】

本明細書に記載の一部の実施の形態において、ガラス容器が熱処理された後、イオン交換強化等によって、ガラス本体102が強化される。実施の形態において、ガラス本体102は、ガラスの表面において、約250MPa以上、300MPa以上、更には約350MPa以上の圧縮応力を有することができる。実施の形態において、圧縮応力は、ガラスの表面において、約400MPa以上、更には約450MPa以上とすることができる。一部の実施の形態において、圧縮応力は、ガラスの表面において、約500MPa、更には550MPaとすることができる。更に別の実施の形態において、圧縮応力は、ガラスの表面において、約650MPa、更には750MPaとすることができる。ガラス本体102の圧縮応力は、一般に、少なくとも約10 $\mu$ mの層深さ(DOL)まで延びる。一部の実施の形態において、ガラス本体102は、約25 $\mu$ m、更には約50 $\mu$ mより大きい層深さを有することができる。一部の別の実施の形態において、層深さは、約75 $\mu$ mまで、更には約100 $\mu$ mまでとすることができる。イオン交換強化は、約350 ~ 約600 の温度に維持された熔融塩浴において実施することができる。所望の圧縮応力を得るために、形成されたままの状態のガラス容器を、約30時間、更には約20時間、塩浴に浸漬することができる。実施の形態において、約15時間未満、更には約12時間未満、容器を浸漬することができる。別の実施の形態において、約10時間未満、容器を浸漬することができる。例えば、1つの実施の形態において、ガラス組成の化学的耐久性を維持しながら、所望の層深さ及び圧縮応力を得るために、ガラス容器が、約450の100%KNO<sub>3</sub>塩浴に、約5時間~約8時間浸漬される。

#### 【0055】

ガラス容器が形成されるガラス組成は、熱処理後に、ISO 720規格によって決定される、化学的耐久性及び分解に対する耐性がある。ISO 720規格は、蒸留水中における分解に対するガラスの耐性(即ち、ガラスの加水分解耐性)に関する評価基準である。ISO 720規格のプロトコルは、要約すれば、オートクレーブ条件(121、2気圧)下において、30分間、18M の水に接触配置した粉碎ガラス粒を利用する。次いで、希HClを用いて、溶液を中性pHに比色分析的に滴定する。次に、中性溶液に滴定するのに要するHClの量が、ガラスから抽出される等価のNa<sub>2</sub>Oに変換され、 $\mu$ g単位のガラスで報告され、値が小さいほど、耐久性が大きいことを示している。ISO 720規格は、個々のタイプに分かれている。タイプHGA 1は、ガラス粒1グラム当たり、62 $\mu$ gまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示し、タイプHGA 2は、ガラス粒1グラム当たり、62 $\mu$ gを超え527 $\mu$ gまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示し、タイプHGA 3は、ガラス粒1グラム当たり、527 $\mu$ gを超え930 $\mu$ gまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示す。本明細書に記載のガラス容器は、熱処理後、ISO 720のタイプHGA 1の加水分解耐性を

有している。

【0056】

ガラス容器が形成されるガラス組成は、熱処理後に、ISO719規格によって決定される、化学的耐久性及び分解に対する耐性を有している。ISO719規格は、蒸留水中における分解に対する、ガラスの耐性（即ち、ガラスの加水分解耐性）に関する評価基準である。ISO719規格のプロトコルは、要約すれば、2気圧の圧力及び98℃の温度で60分間、18Mの水に接触配置した粉碎ガラス粒を利用する。次いで、希HClを用いて、溶液を中性pHに比色分析的に滴定する。次に、中性溶液に滴定するのに要するHClの量が、ガラスから抽出される等価のNa<sub>2</sub>Oに変換され、μg単位のガラスで報告され、値が小さいほど、耐久性がより大きいことを示している。ISO719規格は、個々のタイプに分かれている。タイプHGB1は、ガラス粒1グラム当たり、31μgまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示し、タイプHGB2は、ガラス粒1グラム当たり、31μgを超え62μgまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示し、タイプHGB3は、ガラス粒1グラム当たり、62μgを超え264μgまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示し、タイプHGB4は、ガラス粒1グラム当たり、264μgを超え620μgまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示し、タイプHGB5は、ガラス粒1グラム当たり、620μgを超え1085μgまでのNa<sub>2</sub>Oの抽出当量を示す。本明細書に記載のガラス容器は、加熱処理後、ISO719のタイプHGB1の加水分解耐性を有している。

10

【0057】

USP<660>試験及び/又は欧州薬局方3.2.1試験に関しては、本明細書に記載のガラス容器は、加熱処理後、タイプ1化学的耐久性を有している。前述のように、USP<660>試験及び欧州薬局方3.2.1試験は、ガラスの粉碎粒ではなく、完全なガラス容器に対して実施されるため、USP<660>試験及び欧州薬局方3.2.1試験を利用して、ガラス容器の内表面の化学的耐久性（及び表面加水分解耐性）を直接評価することができる。

20

【0058】

ガラス容器が形成されるガラス組成は、熱処理後に、DIN12116規格によって決定される、化学的耐久性及び酸性溶液中における分解耐性も有している。DIN12116規格は、要約すれば、秤量した後、比例量の沸騰した6Mの塩酸に6時間接触配置した、既知の表面積を有する研磨したガラスサンプル（プレート、バイアル、容器等）を利用する。次に、サンプルを溶液から取り出し、乾燥させ、再度秤量する。酸性溶液に晒されている間に失われたガラスの質量は、サンプルの酸に対する耐久性の評価基準であり、数値が小さいほど、耐久性が高いことを示す。試験結果は、表面積当たりの半質量単位、具体的には、mg/dm<sup>2</sup>単位で報告される。DIN12116規格は、個々のクラスに分かれている。クラスS1は、0.7mg/dm<sup>2</sup>までの重量損失を示し、クラスS2は0.7mg/dm<sup>2</sup>～1.5mg/dm<sup>2</sup>の重量損失を示し、クラスS3は1.5mg/dm<sup>2</sup>～15mg/dm<sup>2</sup>の重量損失を示し、クラスS4は15mg/dm<sup>2</sup>を超える重量損失を示す。本明細書に記載のガラス容器は、熱処理後、DIN12116のクラスS2以上の酸耐性を有している。

30

【0059】

ガラス容器が形成されるガラス組成は、熱処理後に、ISO695規格によって決定される、化学的耐久性及び塩基性溶液中における分解耐性もある。ISO695規格は、要約すれば、秤量後、沸騰した1MのNaOH+0.5MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の溶液中に3時間置いた、研磨されたガラスサンプル（プレート、バイアル、容器等）を利用する。次にガラスサンプルを溶液から取り出し、乾燥させ、再度秤量する。塩基性溶液に晒されている間に失われたガラスの質量は、サンプルの塩基に対する耐久性の評価基準であり、数値が小さいほど、耐久性がより高いことを示す。DIN12116規格と同様に、表面積当たりの質量単位、具体的には、mg/dm<sup>2</sup>単位で報告される。ISO695規格は個々のクラスに分かれている。クラスA1は、75mg/dm<sup>2</sup>までの重量損失を示し、クラスA2は75mg/dm<sup>2</sup>～175mg/dm<sup>2</sup>までの重量損失を示し、クラスA3は17

40

50

5 mg / dm<sup>2</sup> を超える重量損失を示す。本明細書に記載のガラス容器は、熱処理後、ISO 695 のクラス A 2 以上の塩基耐性を有している。

【0060】

ISO 695、ISO 719、ISO 720 又は DIN 12116 による前述の分類を参照すると、特定の分類「以上」を有するガラス組成又はガラス物品は、ガラス組成の性能が、特定の分類と同等又はそれより良好であることを意味することが理解されるであろう。例えば、ISO 695 の「クラス A 2」以上の塩基耐性を有するガラス物品は、ISO 695 のクラス A 2 又はクラス A 1 のいずれかの分類を有することができる。

【実施例】

【0061】

本明細書に記載のガラス容器を処理して、表面加水分解耐性を向上させる方法は、以下の実施例によって更に明らかになるであろう。

【0062】

実施例 1

ガラスのアニーリング温度より高い温度で熱処理された、ガラス容器の表面加水分解耐性の向上に対する時間及び温度の影響を評価するために、5 セットの同等のガラス容器を含む、第 1 のガラス容器グループを様々な条件（即ち、時間及び温度）で熱処理し、各熱処理条件について、処理後加水分解滴定値を測定した。ガラス容器は、コーニングコード 2345 アルカリアルミノシリケートガラスから形成し、3 mL の公称体積及び約 4.9 mL の満杯容量を有していた。バイアルは、ターレット式変換装置上のガラス管から製造した。バイアルは、初期アニーリングステップを省略した、形成されたままの状態で使用した。形成されたままの状態の（未使用かつ未充填の）新しいガラス容器に対し、熱処理を実施した。

【0063】

5 セットの同等のガラス容器を含む、第 2 のガラス容器グループも様々な条件（即ち、時間及び温度）で熱処理し、各熱処理条件について、処理後加水分解滴定値を測定した。ガラス容器の第 2 のグループは、タイプ IB（ASTM 定義）の同じ寸法（公称 3 mL、～ 4.9 mL 満杯容量）の 51 膨張ホウケイ酸ガラスから形成した。バイアルは、同じ変換装置上のガラス管から製造した。第 2 のグループのバイアルは、ガラスの粘度に見合うわずかに低い温度で製造した。ここでも、初期アニーリングステップを省略したそのままの状態で使用した。そのままの状態の（未使用かつ未充填の）新しいガラス容器に対し、熱処理を実施した。

【0064】

ガラス容器の第 1 及び第 2 のグループの熱処理は、ガラス容器をキルン内部に配置して、ガラス容器を所望の温度に加熱することによって実施した。ガラス容器の 5 セットの各々を、それぞれがガラス容器のアニーリング温度より少なくとも 20 °C 高い、600 ～ 800 °C の範囲の異なる処理温度（即ち、600 °C、650 °C、700 °C、750 °C、及び 800 °C）で熱処理した。各々のセットのそれぞれのガラス容器を、0.5 時間～4 時間の範囲の異なる処理時間（即ち、0.5 時間、1 時間、2 時間、及び 4 時間）熱処理した。熱処理に続いて、ガラス容器をアニールした。その後、本明細書に記載の USP < 660 > の「Surface Glass Test」に従って、それぞれのガラス容器の各処理温度 / 処理時間における加水分解滴定値を測定した。処理時間を関数として、各々のセットの各々のガラス容器の加水分解滴定値をプロットしたものを図 7 に示す。

【0065】

図 7 は、熱処理時間を関数として、第 1 のグループのガラス容器の加水分解滴定値をグラフ表示したものである。データは、概して、ガラスに熱エネルギーを与えると、可溶性の種がガラスの厚さに拡散し、ガラス容器の内表面から離れるのが促進され、それによって、かかる種がガラスから浸出して、ガラス容器の内表面の表面加水分解耐性を低下させる傾向を減少させることを示している。具体的には、データは、所与の処理温度において、処理時間が長いほど、低い加水分解滴定値（より良好な表面加水分解耐性に対応）が得

10

20

30

40

50

られることを示している。このことは、所与の処理温度に対し、処理時間が長いほど、ガラスの内表面上の可溶性種の濃度が大きく低下することを示している。また、データは、所与の処理時間に対し、処理温度が高いほど、低い加水分解滴定値（より良好な表面加水分解耐性に対応）が得られることを示している。このことは、所与の処理時間に対し、処理温度が高いほど、ガラスの内表面上の可溶性種の濃度が大きく低下することを示している。全体として、データは、処理時間及び処理温度の両方を増加させることによって、表面加水分解耐性を最大にすることができることを示している。

#### 【0066】

図9は、熱処理時間を関数として、第2のグループのガラス容器の加水分解滴定値をグラフで表示したものである。熱処理に対する、ガラス容器の第2のグループ（即ち、ホウケイ酸ガラス）の応答は、第1のグループ（即ち、アルカリアルミノシリケートガラス容器）と異なっている。具体的には、図9は、加水分解滴定値の短期間の初期増加を示し、ホウケイ酸ガラスの化学的耐久性が、少なくとも初めのうちは、実際に低下することを示している。その後、一定の閾値時間（閾値は処理温度の増加に従って減少する）を超えると、異質性がガラスの表面内部に拡散し反応することによって、均質な表面を生成するにつれて加水分解滴定値が減少し、ガラス容器の化学的耐久性が向上する。このデータに基づき、現在、より高い熱処理温度及び／又はより長い熱処理時間が、ガラスの化学的耐久性を向上させることが判明している。

#### 【0067】

##### 実施例2

標準的なアニーリング処理が、バイアル内部の無機表面堆積物に及ぼす影響を説明するために、前述の実施例1に関連して説明した、タイプIB（ASTM定義）の51膨張ホウケイ酸ガラスから形成した、ガラス容器の3つの異なる位置において、D-SIMS測定を実施した。D-SIMS測定の前に、ガラス容器をアニーリング温度（560）で0.25時間アニールした。

#### 【0068】

以下の図8は、バイアルのヒール領域にホウ素の反応フロント取り込みを行ったアニール（熱処理なし）したバイアルのD-SIMS測定結果を示す。プロットは、バイアルの内表面からの深さ（ナノメートルの深さ）を関数とする、酸化ホウ素のモル濃度を示す。3つの異なるプロファイルが示され、（A）は、表面外側10nmにおけるホウ素の微量濃縮を示す、ヒール上方の側壁組成プロファイル、（B）はバルク組成濃度に達する前の基部表面から下方に数マイクロメートル延びる、実質的なホウ素枯渇を示す、基部又は底部組成のプロファイル、及び（C）は顕著なホウ素濃縮及び堆積物のガラス網への階段状の反応フロントを示すヒール組成のプロファイルである。このデータは、無機堆積物を残りの組成中に拡散させるためには、従来のアニーリング処理は不十分であることも示している。

#### 【0069】

前述に基づき、本明細書に記載の方法を用いて、ガラス容器の表面加水分解耐性を向上させ、ガラス容器が加水分解の影響を受け難くすることができることが理解されるであろう。理論に束縛されることを望むものではないが、このようなガラス容器を使用して、例えば、非経口医薬品のような溶液を含む場合、表面加水分解耐性の向上によって、そこに含まれる非経口医薬品の分解を低減又は緩和し、場合により、医薬品の貯蔵寿命を延ばすことができる。

#### 【0070】

本明細書において、ガラス容器について具体的に説明したが、本明細書に記載の方法は、プレート、ロッド、管等を含む、様々な形状及び形状因子を有する、ガラス物品の表面加水分解耐性の向上にも有効であることが理解されるであろう。

#### 【0071】

特許請求した主題の精神及び範囲を逸脱せずに、本明細書に記載の実施の形態に対し、様々な改良及び変形が可能であることは、同業者には明らかであろう。従って、本明細書

10

20

30

40

50



に記載の様々な実施の形態に対する改良及び変形が、添付の特許請求の範囲及びその均等物の範囲に属することを条件に、本明細書は、かかる改良及び変形を含むことを意図するものである。

【0072】

以下、本発明の好ましい実施形態を項分け記載する。

【0073】

実施形態1

ガラス物品の加水分解耐性を向上させる方法であって、  
処理前加水分解滴定値を有するガラス物品を用意するステップと、

前記ガラス物品を、前記ガラス物品の歪み温度より200 低い温度より高い処理温度で、約0.25時間以上の処理時間にわたり熱処理し、前記ガラス物品を熱処理した後に、前記ガラス物品が、前記処理前加水分解滴定値より低い、処理後加水分解滴定値を有するようにするステップと、  
を備えた方法。

10

【0074】

実施形態2

前記熱処理の前に、前記ガラス物品の表面が、前記ガラス物品の厚さの midpoint に対し、永続的な層異質性を有するガラス表面層を有し、前記ガラス表面層の各々の構成成分の層濃度の極値が、前記熱処理の前の前記 midpoint における、同じ構成成分の濃度の約80%より低い、又は約120%より高く、

20

前記熱処理の後に、前記ガラス表面層の各々の構成成分の前記層濃度の極値が、前記熱処理の後の前記 midpoint の同じ構成成分の濃度の約80%以上、又は約120%以下である、  
実施形態1記載の方法。

【0075】

実施形態3

前記熱処理の後に、前記ガラス表面層の各々の構成成分の層濃度の極値が、前記熱処理の後の前記 midpoint における、同じ構成成分の濃度の92%以上、又は約108%以下である、  
実施形態2記載の方法。

【0076】

実施形態4

前記ガラス物品の表面が、前記ガラス物品の前記表面にわたり、前記ガラス物品の前記表面から、深さ約10nm~約50nmに延びる表面領域を有し、

30

前記ガラス物品の前記表面上の離散点に関し、前記熱処理の後に、前記離散点における、前記表面領域の前記ガラス物品の各々の構成成分の表面濃度の極値が、前記ガラス物品の前記表面上の任意の第2の離散点における、前記表面領域の同じ構成成分の約70%以上、約130%以下である、

実施形態1記載の方法。

【0077】

実施形態5

前記処理温度が、前記ガラス物品のアニーリング温度より少なくとも20 高い、  
実施形態1記載の方法。

40

【0078】

実施形態6

前記処理温度が、前記ガラス物品の軟化点より低い、  
実施形態1記載の方法。

【0079】

実施形態7

前記処理時間が、約1時間以上である、  
実施形態1記載の方法。

【0080】

実施形態8

前記ガラス物品が、アルカリアルミノシリケートガラスから形成されて成る、  
実施形態

50

1 記載の方法。

【 0 0 8 1 】

実施形態 9

前記ガラス物品が、ホウケイ酸ガラスから形成されて成る、実施形態 1 記載の方法。

【 0 0 8 2 】

実施形態 1 0

前記ガラス物品が、A S T M 規格 E 4 3 8 - 9 2 による、タイプ I、クラス A 又はタイプ I、クラス B のガラスから形成されて成る、実施形態 1 記載の方法。

【 0 0 8 3 】

実施形態 1 1

前記ガラス物品が、前記熱処理の後に、U S P < 6 6 0 > に基づくタイプ I の加水分解耐性を有する、実施形態 1 記載の方法。

【 0 0 8 4 】

実施形態 1 2

前記処理温度が、前記ガラス物品のアニール温度以下である、実施形態 1 記載の方法。

【 0 0 8 5 】

実施形態 1 3

ガラス物品の加水分解耐性を向上させる方法であって、

ガラス物品であって、該ガラス物品の厚さの midpoint の組成と異なる組成を有するガラス表面層を有する少なくとも 1 つの表面を備え、該少なくとも 1 つの表面が、処理前加水分解滴定値を有するガラス物品を用意するステップと、

前記ガラス表面層から前記ガラス物品の前記厚さに種を拡散させて、前記ガラス表面層を前記ガラス物品の前記厚さの midpoint に対して均質化し、前記拡散の後に、前記ガラス物品の前記少なくとも 1 つの表面が、前記処理前加水分解滴定値より低い、処理後加水分解滴定値を有するようにするステップと、  
を備えた方法。

【 0 0 8 6 】

実施形態 1 4

前記ガラス表面層の種を拡散させることが、前記ガラス物品を熱処理することを含む、実施形態 1 3 記載の方法。

【 0 0 8 7 】

実施形態 1 5

前記ガラス物品が、該ガラス物品のアニーリング温度より高く、前記ガラス物品の軟化点より低い温度で熱処理される、実施形態 1 4 記載の方法。

【 0 0 8 8 】

実施形態 1 6

前記ガラス物品が、少なくとも 0 . 2 5 時間熱処理される、実施形態 1 4 記載の方法。

【 0 0 8 9 】

実施形態 1 7

前記ガラス物品が、少なくとも 1 時間熱処理される、実施形態 1 4 記載の方法。

【 0 0 9 0 】

実施形態 1 8

前記種の拡散の前に、前記ガラス表面層が、前記ガラス物品の厚さの midpoint に対し永続的な層異質性を有し、前記ガラス表面層の各々の構成成分の層濃度の極値が、前記 midpoint における同じ構成成分のバルク濃度の約 8 0 % より低いか、又は約 1 2 0 % より高く、

前記種の拡散の後に、前記ガラス表面層の各々の構成成分の前記層濃度の極値が、前記 midpoint の同じ構成成分の濃度の約 8 0 % 以上、又は約 1 2 0 % 以下である、  
実施形態 1 3 記載の方法。

【 0 0 9 1 】

実施形態 1 9

10

20

30

40

50

前記種の拡散の後に、前記ガラス表面層の各々の構成成分の前記層濃度の極値が、前記中点の同じ構成成分の濃度の92%以上、又は約108%以下である、実施形態18記載の方法。

【0092】

実施形態20

前記ガラス物品の前記少なくとも1つの表面が、前記ガラス物品の前記少なくとも1つの表面にわたり、前記ガラス物品の前記少なくとも1つの表面から、深さ約10nm～約50nmに延びる表面領域を有し、

前記ガラス物品の前記少なくとも1つの表面上の離散点に関し、前記種の拡散の後に、前記離散点における、前記表面領域の前記ガラス物品の各々の構成成分の表面濃度の極値が、前記ガラス物品の前記少なくとも1つの表面上の任意の第2の離散点における、前記表面領域の同じ構成成分の約70%以上、約130%以下である、実施形態13記載の方法。

10

【0093】

実施形態21

実施形態1の方法によって製造された医薬品容器。

【0094】

実施形態22

実施形態13の方法によって製造された医薬品容器。

【符号の説明】

20

【0095】

- 50 ガラス管
- 52 内表面
- 80 無機堆積物
- 100 ガラス容器
- 102 ガラス本体
- 104 内表面
- 105 ガラス表面層
- 106 外表面
- 108 内容積
- 110 壁部
- 112 床部
- 114 ヒール部
- 130 表面領域

30

【図 1 A】

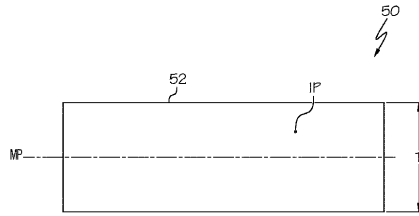


FIG. 1A

【図 1 B】

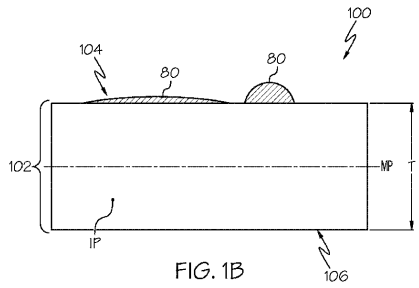


FIG. 1B

【図 2】

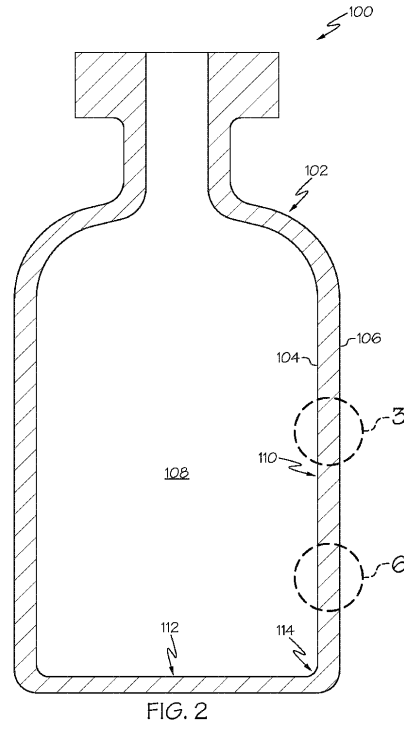


FIG. 2

【図 3】

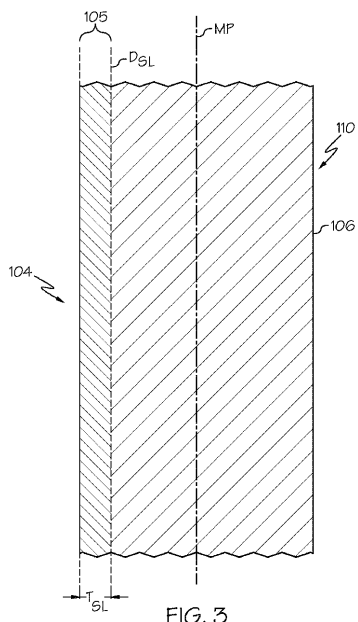


FIG. 3

【図 4】

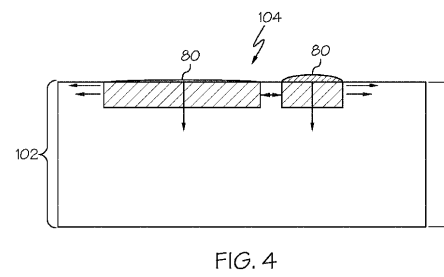
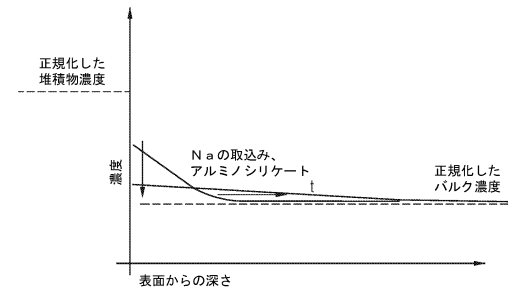
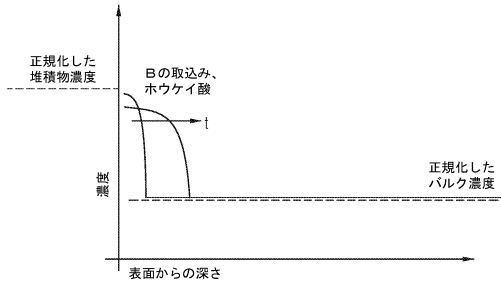


FIG. 4

【図 5 A】



【図 5 B】



【図 6】

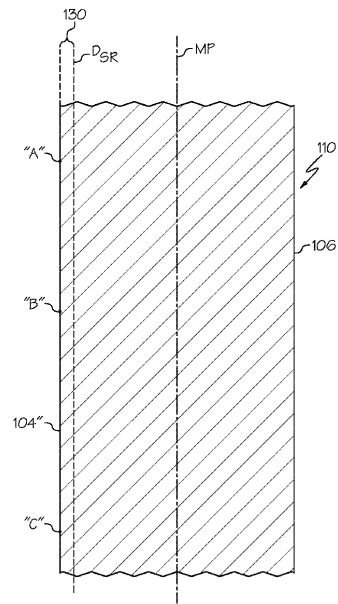
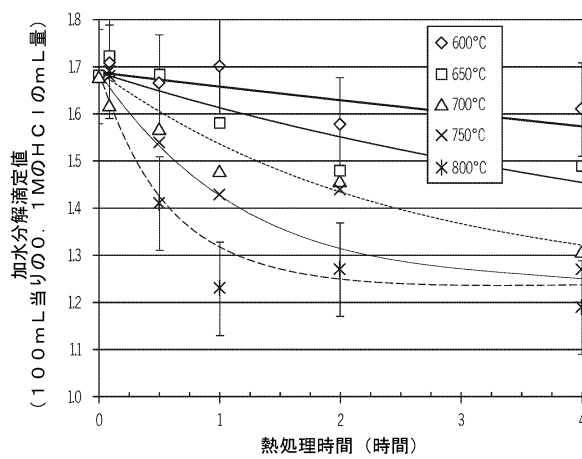
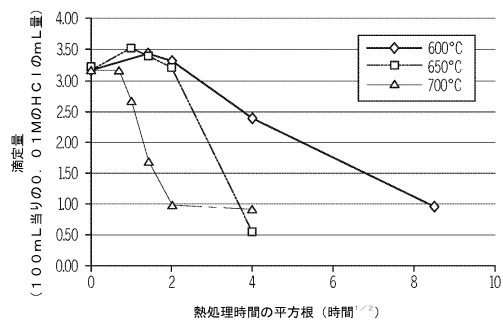


FIG. 6

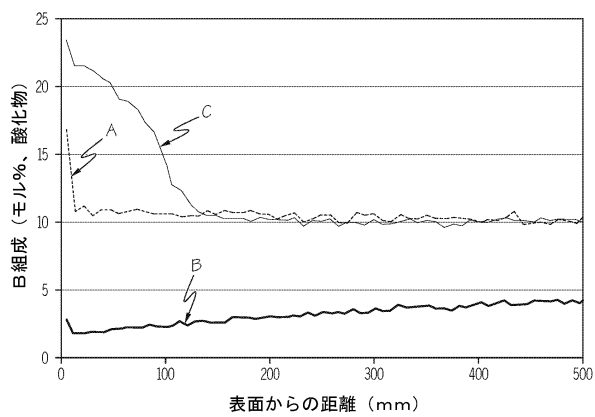
【図 7】



【図 9】



【図 8】



## フロントページの続き

- (72)発明者 クリנגスミス, ルイス カーク  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 8 3 0 コーニング モアクレスト ドライヴ 2 4 6 1
- (72)発明者 ショート, ロバート アンソニー  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 8 7 0 ペインテッド ポスト ジャックリーン ドライ  
ヴ 8
- (72)発明者 ティエッジ, スティーヴン アルヴィン  
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 1 4 8 5 8 リンドリー チャーチ クリーク ロード 9 7  
6 9

審査官 中村 俊之

- (56)参考文献 特表 2 0 1 2 - 5 0 1 9 4 0 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 3 / 1 4 5 5 0 3 ( W O , A 1 )  
独国特許発明第 1 9 8 1 2 0 5 6 ( D E , C 2 )  
米国特許第 0 3 3 4 8 9 3 4 ( U S , A )  
特開平 0 1 - 2 0 1 0 4 8 ( J P , A )  
特開 2 0 1 2 - 1 8 0 2 7 6 ( J P , A )  
特開 2 0 1 0 - 2 4 3 0 9 1 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 J 1 / 0 5  
B 6 5 D 1 3 / 0 2  
C 0 3 C 1 5 / 0 0 - 2 3 / 0 0