



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104118989 B

(45)授权公告日 2019.06.18

(21)申请号 201410169139.9

(22)申请日 2014.04.24

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104118989 A

(43)申请公布日 2014.10.29

(30)优先权数据
102013207634.7 2013.04.26 DE

(73)专利权人 肖特股份有限公司
地址 德国美因茨

(72)发明人 史蒂芬·特拉茨基
克里斯托夫·卡斯
莱纳·艾希霍尔茨 彼得·纳斯

(74)专利代理机构 北京思益华伦专利代理事务
所(普通合伙) 11418

代理人 郑雪娜 赵飞

(51)Int.Cl.

C03C 3/118(2006.01)

C03C 3/091(2006.01)

(56)对比文件

JP 平4-74731 A,1992.03.10,
US 2004/0176237 A1,2004.09.09,
CN 101759360 A,2010.06.30,

审查员 张娜

权利要求书2页 说明书16页 附图1页

(54)发明名称

优选用于医药领域的具有改良的抗水解性的硼硅玻璃

(57)摘要

本发明涉及优选用于医药领域的具有改良的抗水解性的硼硅玻璃。一种硼硅玻璃,尤其是用于医药领域的硼硅玻璃,其包含以重量%为单位的以下组成。本发明的硼硅玻璃特别适合作药物初级包装,例如小瓶或安瓿,因为保存在容器中的水性或含水的药用物质不会明显地侵入玻璃,从而使本发明的硼硅玻璃不会或仅很少地

SiO ₂	71-77
B ₂ O ₃	9-12
Al ₂ O ₃	5.5-8
Na ₂ O	6-8
K ₂ O	0.1-0.9
Li ₂ O	0-0.3
CaO	0-1.5
BaO	0-1
F	0-0.3
Cl-	0-0.3
MgO+CaO+BaO+SrO	0-2。

CN 104118989 B

1. 一种适合用于医药领域的硼硅玻璃,其包含以重量%为单位的以下组成:

SiO ₂	71-74.3
B ₂ O ₃	10.4-12
Al ₂ O ₃	6.7-7.2
Na ₂ O	6.5-8
K ₂ O	0.1-0.28
Li ₂ O	0-0.3
CaO	0-1.5
BaO	0-1
F	0-0.3
Cl-	0-0.3
MgO+CaO+BaO+SrO	0-2。

2. 根据权利要求1所述的硼硅玻璃,其特征在于,K₂O含量的范围为0.2-0.28重量%。

3. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于, SiO₂含量的范围为72-74.3重量%。

4. 根据权利要求3所述的硼硅玻璃,其特征在于, SiO₂含量的范围为73-74.3重量%。

5. 根据权利要求3所述的硼硅玻璃,其特征在于, SiO₂含量的范围为大于74至74.3重量%。

6. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于, B₂O₃含量的范围为10.5-11.5重量%。

7. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于, Li₂O含量的范围为0-0.2重量%。

8. 根据权利要求7所述的硼硅玻璃,其特征在于, Li₂O含量的范围为0至小于0.2重量%。

9. 根据权利要求7所述的硼硅玻璃,其特征在于, Li₂O含量的范围为0-0.15重量%。

10. 根据权利要求7所述的硼硅玻璃,其特征在于, Li₂O含量的范围为0-0.12重量%。

11. 根据权利要求7所述的硼硅玻璃,其特征在于,不存在锂。

12. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于, CaO含量的范围为0.1-1.3重量%。

13. 根据权利要求12所述的硼硅玻璃,其特征在于, CaO含量的范围为0.2-1.0重量%。

14. 根据权利要求12所述的硼硅玻璃,其特征在于, CaO含量的范围为0.3-0.8重量%。

15. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于, BaO含量的范围为0.1-1.0重量%。

16. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于, ZrO₂含量的范围为0-2重量%。

17. 根据权利要求16所述的硼硅玻璃,其特征在于, ZrO₂含量的范围为0-0.1重量%。

18. 根据权利要求16所述的硼硅玻璃,其特征在于,不含ZrO₂。

19. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于, ZnO含量的范围为0-0.6重量%。

20. 根据权利要求19所述的硼硅玻璃,其特征在于, ZnO含量的范围为0.1-0.5重量%。

21. 根据权利要求19所述的硼硅玻璃,其特征在于,ZnO含量的范围为0.15-0.45重量%。

22. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于,热膨胀系数 $\alpha_{20/300}$ 的范围为 $4.8 \times 10^{-6}/K$ 至 $5.6 \times 10^{-6}/K$ 。

23. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于,硼硅玻璃可被拉伸以便形成管。

24. 根据权利要求23所述的硼硅玻璃,其特征在于,硼硅玻璃可通过Danner拉伸法拉伸形成管。

25. 根据权利要求1或2所述的硼硅玻璃,其特征在于,所述玻璃不含 As_2O_3 和 Sb_2O_3 ,除非是不可避免的杂质。

26. 根据权利要求1-25中的任一项所述的硼硅玻璃在医药领域中的应用。

27. 根据权利要求26所述的应用,所述应用包括作为药物初级包装。

28. 根据权利要求27所述的应用,所述药物初级包装为用于水性或含水的药用物质的药物初级包装。

29. 药物初级包装,其特征在于,所述药物初级包装由根据上述权利要求1-25中的任一项所述的硼硅玻璃制成。

优选用于医药领域的具有改良的抗水解性的硼硅玻璃

技术领域

[0001] 本发明涉及一种优选用于医药领域的具有改良的抗水解性的硼硅玻璃。

背景技术

[0002] 在医药领域,玻璃作为包装材料被广泛应用。尤其是其特殊的材料性质,例如高透明度、抗机械性能、低渗透性连同高化学稳定性,对于保持药用物质的品质乃至其功效来说是很关键的。

[0003] 药用玻璃容器或初级包装通常与所容纳的药用物质直接接触,并由此要遵循严格的要求。它们要能够以合适的方式取出内容物,同时尽量不出现内容物的损失和改变,优选不出现内容物的物理或化学变化。所述内容物的品质不应由于与容器或初级包装的直接接触而发生变化,以致超出所要求的极限值。无论如何要确保玻璃材料不会释放出能影响药用物质稳定或者甚至对使用者有毒的一定量的物质。

[0004] 在水性药用物质的情况下,玻璃制药物初级包装的最重要的性质是其内表面的稳定性,所述内表面与水性药用物质形成接触,并且被该药用物质侵蚀。由此可能从玻璃表面溶解释放出多种离子。这例如可能由于碱金属离子或碱土金属离子而导致水性介质的pH值变化,而pH值变化会降低药用物质的功效。此外,对玻璃组分中的铝也是有顾虑的,例如在具有特定遗传特性的人体中,代谢系统中过多的铝摄入可能会导致对健康的损害。为了避免健康方面的风险,通常应该使玻璃溶解释放出尽量少的离子。

[0005] 常用于医药领域的玻璃是硼硅玻璃,也即所谓的中性玻璃或钠钙-硅酸盐玻璃。可使用的硼硅玻璃的组别范围特别广泛,并且通常包括:

[0006]	SiO ₂	约 70-80 重量%
	B ₂ O ₃	约 7-20 重量%
[0007]	Al ₂ O ₃	约 2-7 重量%
	碱金属氧化物	约 3-10 重量%。

[0008] 从现有技术中已知大量这种玻璃:

[0009] 例如,DE3722130A1涉及一种硼硅玻璃,所述硼硅玻璃属于DIN12111规定的第一水解级、DIN12116规定的第一酸级以及DIN52322规定的第二碱级,所述硼硅玻璃在20℃至300℃之间的条件下具有 $4.3-5.0 \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$ 的线性热膨胀系数,535-570℃的转化温度,1140-1220℃的加工温度,并且在波长0.6Å处具有 $<5.20 \text{cm}^{-1}$ 的X射线吸收,并且具有以下组成:

	SiO ₂	74.5-76.5 重量%
	B ₂ O ₃	10.0-12.0 重量%
	Al ₂ O ₃	3.5-6.0 重量%
[0010]	Na ₂ O	6.0-8.0 重量%
	CaO	1.0-2.0 重量%
	ZrO ₂	0-0.50 重量%
	F	0-1.0 重量%

[0011] 其中,As₂O₃和/或Sb₂O₂和/或NaCl被用作澄清剂。为了得到最小的X射线吸收,在所述硼硅玻璃中不含有K₂O、BaO或ZnO。所述硼硅玻璃中的一些具有较低的热膨胀系数α(20℃;300℃)以及相对较高的加工温度。此外,所述玻璃由于不含K₂O成分而更易结晶。

[0012] DE4430710C1公开了一种具有较高化学稳定性的贫硼酸硼硅玻璃,其具有以下基于氧化物的重量%的组成:

	SiO ₂	>75
	B ₂ O ₃	1-<9
	Al ₂ O ₃	3-6
[0013]	Li ₂ O	0-4
	Na ₂ O	0-8
	K ₂ O	0-6
	MgO	0-3
	CaO	0-3
	BaO	0-2
	SrO	0-2
	ZnO	0-3
	ZrO ₂	0-3
[0014]	SnO ₂	0-3
	SnO	0-3
	TiO ₂	0-2
	CeO ₂	0-2
	Fe ₂ O ₃	0-1

[0015] 其中

- | | | |
|--------|--|------------|
| | $\text{SiO}_2+\text{B}_2\text{O}_3$ | >83 |
| | $\text{SiO}_2: \text{B}_2\text{O}_3$ | >8 |
| [0016] | $\text{SiO}_2+\text{Al}_2\text{O}_3+\text{ZrO}_2$ | >83 |
| | $\text{Li}_2\text{O}+\text{Na}_2\text{O}+\text{K}_2\text{O}$ | 5-10 |
| | $\text{MgO}+\text{CaO}+\text{BaO}+\text{SrO}+\text{ZnO}$ | ≤ 3 。 |
- [0017] 所述玻璃的氧化硼含量低于本发明的范围。
- [0018] DE10025465C2描述了一种贫氧化锂硼硅玻璃,其具有以下的组成(以基于氧化物的重量%为单位):
- | | | |
|--------|-------------------------|-----------|
| | SiO_2 | 72.0-77.0 |
| | B_2O_3 | 5.0-10.0 |
| | Al_2O_3 | 3.0-7.0 |
| | ZrO_2 | 1.0-3.0 |
| | Li_2O | 0.05-<0.5 |
| [0019] | Na_2O | 0-10.0 |
| | K_2O | 0-10.0 |
| | ZnO | 0-8.0 |
| | CaO | 0-5.0 |
| | BaO | 0-5.0 |
| | SrO | 0-5.0 |
| | TiO_2 | 0-4.0 |
| | SnO_2 | 0-3.0 |
| [0020] | 氟化物 | 0-3.0 |
| | 澄清剂 | 0-2.0 |
- [0021] 其中
- | | | |
|--|---|-------|
| | $\text{Na}_2\text{O}: \text{K}_2\text{O}$ | >0.75 |
|--|---|-------|
- [0022] $\text{SiO}_2: \text{B}_2\text{O}_3$ >7.5
- $\sum \text{SiO}_2+\text{SnO}_2+\text{Al}_2\text{O}_3+\text{ZrO}_2$ 80-83.0。
- [0023] K_2O 含量优选为2.0至8.0。示例性给出的所有玻璃组成具有明显更多的氧化钾或者根本不具有氧化钾,因此不在本发明所要求的范围内。
- [0024] 此外,DE10027699A1涉及一种具有较高耐化学性的含氧化锆和氧化锂的硼硅玻璃,其具有以下组成(以基于氧化物的重量%为单位):

	SiO ₂	71.5-74.5
	B ₂ O ₃	8-11
	Al ₂ O ₃	5-7
[0025]	Li ₂ O	0.1-<0.5
	Na ₂ O	5-6.5
	K ₂ O	1.8-3
	MgO	0-1
	CaO	0-2
[0026]	其中	
	MgO+CaO	0-2
[0027]	ZrO ₂	0.5-2
	CeO ₂	0-1
	F ⁻	0-0.3

[0028] 以及可选的常规量的常用澄清剂。由此K₂O的含量为1.8-3重量%，处于本发明的范围之外，从而不能达到本发明的效果。在医药领域的玻璃容器中，所述硼硅玻璃的碱金属离子释放呈现过高的数值。在所设定的K₂O含量的情况下，蒸发速率也过高。

[0029] DE10238915B3公开了一种具有较高抗水解性的硼硅玻璃，所述硼硅玻璃具有以下组成(以基于氧化物的重量%为单位)：

	SiO ₂	70.5-<73
	B ₂ O ₃	8-10
	Al ₂ O ₃	4-5.6
[0030]	Li ₂ O	0-<0.5
	Na ₂ O	7-9
	K ₂ O	1.2-2.5
	MgO	0-1
	CaO	0-2
[0031]	其中	

	MgO+CaO	0-2
	BaO	>2-4
[0032]	ZrO ₂	0-2
	CeO ₂	0-1
	F ⁻	0-0.6

[0033] 以及可选的常规量的常用澄清剂。

[0034] 这种大于2-4重量%的高BaO含量不允许用于医药领域的初级包装,尤其是存在水性药用物质的情况下,因为可能形成难溶的沉淀物,所述沉淀物会改变药用物质而使其完全不能使用。此外,氧化铝含量为4-5.6重量%的玻璃比本发明的玻璃组合物更易结晶。由此,所述硼硅玻璃不能直接通过拉伸工艺进行加工。

[0035] 此外,DE10337362B4描述了一种具有良好化学稳定性的无铝硼硅玻璃,其具有以下组成(以基于氧化物的重量%为单位):

	SiO ₂	60-78
	B ₂ O ₃	7-20
	Li ₂ O	0-2
[0036]	Na ₂ O	0-4
	K ₂ O	3-12
	MgO	0-2
	CaO	0-2

[0037] 其中

	MgO+CaO	0-3
	BaO	0-3
	ZnO	0-2
[0038]	ZrO ₂	0.8-12
	TiO ₂	0-10
	CeO ₂	0-1
	F ⁻	0-0.6

[0039] 以及可选的常规量的常用澄清剂。

[0040] 所述玻璃组合物是无铝的,而且基本上与本发明的硼硅玻璃组合物不同。

[0041] DE10238930C1也公开了一种具有良好化学稳定性的无铝硼硅玻璃,其具有以下组成(以基于氧化物的重量%为单位):

	SiO ₂	65.0-77
	B ₂ O ₃	7.0-20
	Li ₂ O	0-2
[0042]	Na ₂ O	0-4
	K ₂ O	3.0-12
	MgO	0-2
	CaO	0-2
[0043]	其中	
	MgO+CaO	0-3
	BaO	0-3
	ZnO	0-2
[0044]	ZrO ₂	0.8-12
	TiO ₂	0-5
	CeO ₂	0-1
	F ⁻	0-0.6

[0045] 以及可选的常规量的常用澄清剂。

[0046] 所述玻璃组合体是无铝的,而且也基本上与本发明的硼硅玻璃组合体不同。

[0047] 此外,EP0765847A1以及关联申请DE19536708C1也公开了一种具有高化学稳定性和低粘度的含氧化锆和氧化锂的硼硅玻璃,其具有以下组成(以基于氧化物的重量%为单位):

	SiO ₂	73.0-75.0
	B ₂ O ₃	7.0-10.0
	Al ₂ O ₃	5.0-7.0
	ZrO ₂	1.0-3.0
	Li ₂ O	0.5-1.5
	Na ₂ O	0-10.0
[0048]	K ₂ O	0-10.0
	MgO	0-3.0
	CaO	0-3.0
	BaO	0-3.0
	SrO	0-3.0
	ZnO	0-3.0
	氟化物	0-3.0

[0049] 其中

[0050] SiO₂/B₂O₃ ≥7.5

[0051] ΣSiO₂+Al₂O₃+ZrO₂ 80.0-83.0

[0052] ΣMgO+CaO+BaO+SrO+ZnO ≤3.0

[0053] 所述氧化锂含量超过了本发明的上限值,从而不能达到本发明的效果。

[0054] DE19842942A1涉及一种具有高化学稳定性的含氧化锆和氧化锂的硼硅玻璃,其具有以下组成(以基于氧化物的重量%为单位):

	SiO ₂	71-<73
	B ₂ O ₃	7-10
[0055]	Al ₂ O ₃	5.5-9
	Li ₂ O	0.5-2
	Na ₂ O	0-10.0
	K ₂ O	0-10.0

[0056] 其中

	$\text{Li}_2\text{O}+\text{Na}_2\text{O}+\text{K}_2\text{O}$	0.5-10.5
	MgO	0-2
[0057]	CaO	0-3
	SrO	0-3
	BaO	0-3
	ZnO	0-3

[0058] 其中

[0059] $\text{MgO}+\text{CaO}+\text{SrO}+\text{BaO}+\text{ZnO}$ 0-3

[0060] ZrO_2 0.8-3

[0061] CeO_2 0-1

[0062] 以及可选的常规量的常用澄清剂。

[0063] 所给出的氧化锂含量超过了本发明的上限值,从而无法获得本发明的优势。

[0064] DE202010014985U1描述了一种含氧化镁的硼硅玻璃,其具有以下组分(以基于氧化物的重量%为单位):

	SiO_2	71.5-78
	B_2O_3	$\geq 10-12$
	Al_2O_3	$\geq 3-7$
	Na_2O	$\geq 6.5-8$
	K_2O	0.5-2.0
[0065]	MgO	1.5-1.9
	CaO	0.3-1.0
	BaO	0-0.5
	SrO	0-0.5
	$\text{MgO}+\text{CaO}+\text{BaO}+\text{SrO}$	> 2
	ZrO_2	0-1

[0066] 以及可选的常规量的常用澄清剂。

[0067] 这种玻璃组合物含有大于2重量%的碱土金属氧化物,以至于由于较高的碱土金属氧化物量而使其不适于作为医药领域、尤其是水性药用物质的初级包装。

[0068] US4386164描述了一种按照ASTM E438-80a标准的I类B级无钡实验室用玻璃,其具有约 $48-56\text{cm}/\text{cm}^\circ\text{C} \times 10^{-7}$ 的线性膨胀系数(0-300°C)、化学稳定性,在0.2N H_2SO_4 的情况下具有1.0ml/10g玻璃的最大滴定度,其中,所述组合物基本由以下成分组成(单位为重量%):

	SiO ₂	70-74
	B ₂ O ₃	9-13
	Al ₂ O ₃	5-8
[0069]	Na ₂ O	5-8
	K ₂ O	0-4
	CaO	0-3
	MgO	0-1

[0070] 其中,所述玻璃组合物具有约为550-585℃的最高冷却温度,约为783-799℃的软化温度,约为1730-1760℃的液相线温度(liquidus temperature)和在液相线温度下约为5.0-5.5的log η 。

[0071] 未描述本发明所要实现的效果。在实施方式中仅给出了2.29重量%或更高的K₂O含量。所描述的比较组成物具有约为0.1-2.0%的K₂O,然而Na₂O及CaO+MgO的含量显然过高,所述含量显著高于本发明所允许的范围。此外,所述比较组成物是作为性质差的例子而给出的。

[0072] US3942992公开了一种化学稳定的玻璃,所述玻璃基本不含碱金属氧化物和B₂O₃,并且在95℃条件下放置在5重量%的HCl溶液中24小时后的重量损失不大于约0.05mgs/cm²,在95℃条件下放置在5重量%的NaOH溶液中6小时后的重量损失不大于约0.5mgs/cm²,基本由以下组分组成(以基于氧化物的阳离子百分比计算):

	SiO ₂	59-70%
	AlO _{1.5}	9-15%
	BaO	5-25%
[0073]	CaO	0-17%
	ZnO	0-7%
	BaO+CaO+ZnO	15-30%
	ZrO ₂	2-<5%

[0074] 虽然这种玻璃组合物是耐酸且耐碱的,然而抗水解性并未被提及而且也不重要。此外,还必须含有氧化锆。

[0075] 上述玻璃并非专门设计用于药物初级包装,尤其是用于水性药用物质的药物初级包装。由此本发明的目的在于,找到一种针对水侵蚀具有高稳定性的玻璃组合物,亦即对水性药用物质具有较低离子释放的玻璃组合物。

[0076] 因此,本发明所要解决的技术问题在于,提供一种具有这样的玻璃组成的玻璃,所述玻璃组成在较高程度上满足应用于医药领域的玻璃的要求,尤其在水性介质中显示出尽可能低的离子释放,并且由此优选适用于水性的或含水的药用物质。

发明内容

[0077] 根据本发明,所要解决的技术问题是通过意想不到的方式利用优选用于医药领域的硼硅玻璃来解决的,所述硼硅玻璃包含以下以重量%为单位的组成或由以下组分构成:

	SiO ₂	71-77
	B ₂ O ₃	9-12
	Al ₂ O ₃	5.5-8
	Na ₂ O	6-8
	K ₂ O	0.1-0.9
[0078]	Li ₂ O	0-0.3
	CaO	0-1.5
	BaO	0-1
	F	0-0.3
	Cl-	0-0.3
	MgO+CaO+BaO+SrO	0-2。

[0079] 显然,所述玻璃组合物的组分是按总和为100重量%来选择的。

[0080] 令人惊喜的是,由长久以来被人们所知并通常用于学术研究以及多种方面的实际应用的硼硅玻璃的范围构成的玻璃组合物可以以特定的优化形式用来解决上述所要解决的技术问题。

[0081] 意想不到的是,在所述玻璃组合物中,通过将钾含量调整到0.1-0.9重量%这样的窄范围,出乎意料地观察到了所述玻璃组合物的抗水解性。令人惊奇的是,除不含钾以外其他所有上述组分的含量都相同的玻璃组合物以及氧化钾含量高于0.9重量%的玻璃组合物,相比本发明的氧化钾含量为0.1-0.9重量%的玻璃组合物,具有较差的、有时是非常差的抗水解性。

[0082] 通过保持用于本发明硼硅玻璃的本发明氧化钾范围,不仅与现有技术的玻璃相比,减少了源自玻璃的总碱金属的释放量,而且还显著降低了其他离子、例如铝离子的释放量。由此,观察到本发明的硼硅玻璃具有远低于预期的玻璃的总离子释放量。这对于医药领域的应用是非常重要的,因为考虑到可能带来的健康风险,由玻璃溶解释出的离子应该尽可能被降低。

[0083] 根据本发明,该相对窄的范围与预料之外的效果相关联,例如,0.1重量%以上的氧化钾比例改善了硼硅玻璃的抗水解性。钾离子基于其非常大的离子半径而在玻璃结构中占据了较大空位。在含铝的硼硅玻璃中仅具有相对较少的空位,从而使钾离子含量应该具有最高0.9重量%的上限;因此该上限是关键。钾离子由于其尺寸而非常牢固地构筑在玻璃结构中。然而构筑过多的钾会拉伸玻璃结构,这导致了在与水溶液接触时释放出更多的例如较小的钠离子和锂离子。因此,无论如何都不应该超出该设定的上限0.9重量%。

[0084] 在本发明的优选实施方式中,K₂O含量的范围为0.1-0.88重量%,优选为0.1-0.85

重量%，进一步优选为0.1-0.8重量%，特别优选为0.2-0.8重量%。0.2-0.75重量%的含量范围则得到了特别有利的结果。然而通常在根据本发明的玻璃组合物中，只要将K₂O含量设定为0.1-0.9重量%的范围就足以满足药物初级包装的需要。

[0085] 除了有目的地降低根据本发明的硼硅玻璃的离子释放之外，所具有的钾离子还具有其他优点，即改善了玻璃的析晶性。

[0086] 然而，钾的已知缺陷在于比钠更具蒸发倾向。这对例如玻璃容器的加热成型非常重要：如果玻璃含有的钾的比例过高，则在加热成型中，大量形成所谓的灯圈(Lampenringe)。这是在容器、例如小瓶子(小瓶)或安瓿底部形成的碱金属硼酸盐的环形沉淀。在容器制成之后，所述碱金属硼酸盐在随后的冷却工序中发生析晶，由此破坏位于该灯圈以下的玻璃内表面的玻璃结构。结果是被损伤的容器的玻璃内表面在消毒过程中或通过盛放的药用物质的反应而渗出，从而使渗出的玻璃部位呈鳞片状分解。当氧化钾含量被调整到本发明范围中时，可以将这种负面影响最小化，碱金属硼酸盐的蒸发不增加。

[0087] 除了应当将氧化钾含量调整到本发明所设定的范围内以外，玻璃组合物的其他组分也发挥着作用。权利要求中的组合物范围、各种从属范围也是有利地且优选的。

[0088] 例如，根据本发明，SiO₂比例的范围为71-77重量%。SiO₂是用于根据本发明的特别稳定的药物初级包装的玻璃的基础组分。SiO₂含量的范围优选为72-77重量%，进一步优选为73-77重量%，特别优选为>74-77重量%。高于77重量%时，熔融温度和加工温度明显升高，以至于给出的SiO₂含量的上限特别关键，并且应该被维持。

[0089] Al₂O₃在根据本发明的玻璃组合物中的含量为5.5-8重量%，优选为5.6-7.8重量%，进一步优选为5.6-7.5重量%，特别优选为6.0-7.2重量%。铝作为成网剂被加入，并且将整个玻璃结构拉接在一起。在玻璃网络中的空位由此对于阳离子来说过小，然而也能填充锂离子和钠离子。这种更紧凑的结构在受到水溶液侵蚀时产生较少的碱金属释放。此外，氧化铝的加入还改善了析晶稳定性。然而因为铝会提高熔融温度和加工温度，所以能使用的比例被限定在8重量%以下。

[0090] 根据本发明，B₂O₃的范围为9-12重量%，优选为10-12重量%，进一步优选为>10-12重量%，尤其为10.5-11.5重量%。氧化硼的加入决定性地改善了玻璃的抗水解性。硼使得存在的碱金属离子牢固地连接在玻璃结构中。这种混合是优选将硼硅玻璃用作药物初级包装的基础。

[0091] 然而高于12%的硼含量会在容器底面模塑过程中导致更高的蒸发，因而将玻璃中的硼含量限定为最多12重量%。

[0092] 根据本发明，氧化钠含量范围为6-8重量%，特别优选为6.5-7.5重量%。碱金属氧化物被用于调整玻璃的热膨胀(热膨胀系数)以及可熔性和粘度。观察到本发明的范围是有利的。

[0093] 锂在根据本发明的玻璃组合物中的范围为0-0.3重量%，Li₂O的含量优选为0-0.2重量%，特别优选为0-0.2重量%，特别优选为0-0.15重量%和0-0.12重量%。特别优选不存在锂。锂具有非常小的离子直径，并且在玻璃结构中占据最小的空位。由此在组合物中仅少量存在。当在玻璃结构中加入过多锂离子(>0.3重量%)时，其也会在玻璃网络中占据较大空位，由此使其更加容易渗出，并且玻璃的抗水解性更低。

[0094] 在根据本发明的玻璃中的钙含量的范围为0-1.5重量%，优选为0.1-1.3重量%，

特别优选为0.2-1.0重量%，特别优选为0.3-0.8重量%。少量的钙就可以改善玻璃的可熔性，而对碱金属释放的增加仅有少量贡献。钙的加入使得玻璃变短，即，提高了玻璃的转化温度和上部冷却温度，然而降低了加工温度，并且改善了硼硅玻璃的耐酸性。钙离子具有与钠离子相同的直径，因此竞争形成玻璃结构中的相同空位。因为所述空位尺寸仅有限地存在于结构中，所以在提供了过多钠离子和钙离子时，钠可以轻易地渗出的更大的网络空位也会被占据，由此使抗水解性变差。因此将本发明的玻璃组合物中的钙比例限定在给定的范围内是重要的。

[0095] 还可以存在其他碱土金属氧化物，例如MgO和/或SrO。在每种情况下都必须将MgO+CaO+BaO+SrO的总和的范围调整为0-2重量%，以避免对医药领域的负面影响。

[0096] 除了原料的不可避免的杂质，所述玻璃不含有氧化钡，因为氧化钡不是必须存在于玻璃中的组分。然而所述玻璃可以含有0-1.0重量%、优选0.1-1.0重量%的氧化钡，因为氧化钡改善了玻璃的可熔性，并且钡离子仅很少量地从玻璃结构中渗出。当含量高于1重量%时，氧化钡与特定的药用有效物质以不被期望的方式发生相互作用，并且可能导致其分解。例如形成难溶的硫酸钡，所述硫酸钡能沉淀并使药用物质发生不可逆的变化。

[0097] 除了原料的不可避免的杂质，所述玻璃不含有氧化锆，因为氧化锆不是必须存在于玻璃中的组分。然而所述玻璃可以含有优选0-2重量%、进一步优选0-0.1重量%的氧化锆。发现在有些情况下，ZrO₂含量<0.1重量%是有利的。ZrO₂的加入可以改善抗水解性。较高的比例会大幅提高加工温度，而所述抗水解性并没有被显著提高。

[0098] 其他可选的玻璃组分是氧化锌。根据本发明，所述氧化锌的范围可以为0-0.6重量%，优选0.1-0.5重量%，特别优选0.15-0.45重量%。所述玻璃组合物还可以完全不含有氧化锌。相对较低份量的氧化锌已经可以提高根据本发明的硼硅玻璃的晶体稳定性。

[0099] 上述玻璃可以利用常用的澄清剂、例如CeO₂、Fe₂O₃、As₂O₃、Sb₂O₃、SnO₂、氯化物、氟化物和硫化物进行澄清，根据所使用的澄清剂的种类，所述澄清剂可以以0.003重量% (As₂O₃和硫化物) 至0.6重量% (CeO₂) 的常用含量存在于制备完成的玻璃中。如果As₂O₃和Sb₂O₃都没有被用作澄清剂，则该玻璃无砷且无锑，适合用作药物初级包装。

[0100] 对于应用在医药领域的玻璃容器来说，通常要求在灌装前进行消毒。除了已知的在温度约为250℃至300℃下加热消毒或利用超高温蒸汽消毒之外，还可以应用借助高能射线(例如β射线、γ射线、强紫外线)所进行的消毒。然而所使用中性玻璃因所使用的射线剂量而显示出不被期望的黄色乃至棕色变色。为了避免这种情况，可以在根据本发明的玻璃组合物中加入CeO₂，从而形成对射线稳定的玻璃，所述玻璃在利用高能射线进行的消毒过程中不会变色。

[0101] 术语“药物初级包装”在本发明的范畴内应尽可能宽泛地理解，而且包括所有在最广泛意义上的玻璃容器的种类、尺寸和形状。由此可被理解为能被封闭且能应用在医药领域中的所有形状的玻璃制空心体。玻璃容器例如可以是瓶子(bottle)、尤其是小瓶(phial)、小瓶子(vial)、安瓿、卡普耳(carpule)或注射器。

[0102] 本发明的玻璃具有有利的性质，可以满足其无差错且成本低廉地大规模生产、尤其是制备药物初级包装的要求。所述玻璃满足了在熔融行为、晶体稳定性、澄清性和可加工性方面的条件。

[0103] 优选根据本发明的玻璃所具有的热膨胀系数 $\alpha_{20/300}$ 的范围为 $4.8 \times 10^{-6}/K$ 至 $5.6 \times$

$10^{-6}/K$ 。已知地,不仅可以通过碱金属氧化物的存在量还可以通过对所使用的碱金属氧化物的选择来调整所述热膨胀系数。因此,根据本发明,成功地提供了所期望的范围。

[0104] 用于表征玻璃的可加工性的参数是玻璃粘度为 10^4 dPas的加工温度,亦即加工温度 V_A 。用于药用安瓿玻璃的加工温度优选不大于约 $1220^{\circ}C$ 至 $1230^{\circ}C$ 。由此在管的制备过程中和将管进一步加工成安瓿的后续过程中,特定的玻璃组分、例如碱金属氧化物和硼酸的不利蒸发被最小化或避免。蒸发产物在由管制成的玻璃容器中形成沉淀,并且对抗水解性造成不利的影响。在玻璃的热成型过程中发生的蒸发会导致玻璃容器无法使用。因此,较低的加工温度意味着在根据本发明的含碱金属硼硅玻璃的成型过程中发生的蒸发、尤其是碱金属硼酸盐的蒸发尽可能地少。

[0105] 同时,所述较低的加工温度还导致了更低的能耗。较低的加工温度还意味着更低的熔融温度,并进而降低制备成本。根据本发明,加工温度 V_A 的范围约为 $1140^{\circ}C$ - $1180^{\circ}C$,并且由此满足相应的要求。

[0106] 此外,根据本发明的含碱金属硼硅玻璃被观察到在整个熔融范围、加工范围和冷却范围内粘度均不过高。这对获得玻璃所要达到的品质和随之发生的成本都是有利的。

[0107] 本发明还包括根据本发明的硼硅玻璃在医药领域、尤其是作为优选用于水性或含水的药用物质的药物初级包装的应用。

[0108] 在本发明的范畴内,“水性或含水的药用物质”是指所有种类的含水的药物有效物质以及由多种含水的药物有效物质构成的混合物。

[0109] “水性的药用物质”是指其主要成分为水的药用物质。例如水可以是分散介质的主要成分,所述药物有效物质以分散的形式存在于其中。例如可以是药物有效物质溶解于其中的水溶液,例如注射剂。

[0110] “含水的药用物质”是指其主要成分不是水的药用物质。例如可以是含水的介质、例如溶剂,所述介质含有水和其他溶剂、例如酒精,其中分散或溶解有一种或多种药物有效物质。

[0111] 所述水性或含水的药用物质可以以液体形式存在。然而并不是在所有情况下都必须这样。也可以是半固体或固体的药用物质形态。

[0112] 本发明还涉及一种由本发明的玻璃制成的药物初级包装。

[0113] 本发明的硼硅玻璃的有益效果是多方面的。

[0114] 通过有目的地调整本发明硼硅玻璃组合物中的氧化钾含量,使得总碱金属离子释放最小化,此外,明显降低了总离子释放,由此得到出色的玻璃的抗水解性。特别值得注意的是,相较于已知的玻璃,铝离子释放也明显降低,从而使与其相关的健康风险最小化。

[0115] 由此,本发明的硼硅玻璃特别适合于生产药物初级包装。在此涉及一种特别好地适用于医药领域且在批量生产方面能以足够高的品质且成本经济地进行生产的玻璃。所述玻璃可容易地被熔融和被拉伸,并能例如通过优选使用的Danner-拉管方法拉伸成管。由玻璃制成的药用容器及初级包装通常通过热成型由玻璃管制成,因此玻璃管的制备特别重要。

[0116] 因此,根据本发明的硼硅玻璃除了高化学稳定性之外,还具有适宜的抗水解性,所述玻璃对结晶化足够稳定,而且具有非常低的析晶倾向。

[0117] 上述玻璃的热膨胀系数 $\alpha_{20/300}$ 低,这导致了良好的变温稳定性。

[0118] 约为1140°C-1180°C的低加工温度 V_A 显示了玻璃的良好的可加工性。

[0119] 由此,根据本发明的玻璃具有良好的材料性质,所述材料性质使得玻璃特别适用于医药领域。良好的制备性能和加工性能以及低的析晶倾向允许成本经济的生产乃至大规模工业生产。

[0120] 由此,根据本发明的硼硅玻璃利用其性质特别适于用作药物初级包装,例如小瓶或安瓿。保存在容器中的药用物质,尤其是水性或含水的药用物质,例如水溶液,例如注射剂,不会明显地侵入硼硅玻璃,从而使所述玻璃不释放或仅很少地释放出离子。

[0121] 以下结合实施例对本发明进行阐述,所述实施例阐释了根据本发明的教导,但并不以任何方式限定本发明。

附图说明

[0122] 图1是所得到的钠、钾和总碱金属释放量的结果。

具体实施方式

[0123] 从根据本发明的玻璃组合物范围中示例性地选择了5种实施例,并且制造了玻璃管或玻璃管段。玻璃制的药用容器通常通过热成型由玻璃管制成,所以,考虑到在医药领域的应用,精确地检验玻璃管的适用性和品质是有利的。

[0124] 所述玻璃按以下方法制成:

[0125] 为了制备实施例玻璃和比较例玻璃,将管的原材料在Pt坩埚中在1600°C下熔融数小时,利用氯化物进行澄清(实施例V4中加入氧化锑)并混合均匀。然后将玻璃在实验室拉管设备中垂直拉制成管状。

[0126] 以下所示的表1给出了各自的组成(以基于氧化物的重量%为单位)、热膨胀系数 $\alpha_{20/300}$ ($10^{-6}/K$)、转化温度 T_g (°C)和加工温度 V_A (°C)。

[0127] 此外,在以下示出的表2中给出了玻璃的按照ISO4802-2标准基于钠释放量的抗水解性[Na_2O (μg) /玻璃表面积 (cm^2)]、按照ISO4802-2标准的钾释放量[K_2O (μg) /玻璃表面积 (cm^2)]、按照ISO4802-2标准的总碱金属释放量[碱金属氧化物 (μg) /玻璃表面积 (cm^2)]、按照ISO4802-2标准的铝释放量[Al_2O_3 (μg) /玻璃表面积 (cm^2)]、按照ISO4802-2标准的总离子释放量[Σ 氧化物 (μg) /玻璃表面积 (cm^2)]。

[0128] 由玻璃(内)表面对每种玻璃组分或所有存在的玻璃组分或氧化物的离子释放表示的抗水解性通过以下方式测定:

[0129] 为了检测玻璃容器内表面的抗水解性,基于已知的标准ISO4802-2 (ISO4802-2:2010 (E))进行。在此,通过确定玻璃容器内表面的离子释放量来确定所述抗水解性,其中,除了在ISO4802-2中规定的通过溶于水而释放的碱金属离子和碱土金属离子,根据本发明,还决定测定铝离子和其他所有通过溶解从玻璃中释放出的离子。因此,检测铝释放量和总离子释放量按照ISO4802-2标准进行。

[0130] 根据ISO4802-2标准,所述玻璃容器被置于高压蒸汽灭菌器的蒸汽中。所述高压蒸汽灭菌器在此被用于医疗器具的消毒,其中,高压蒸汽灭菌器中的空气被蒸汽置换。高压蒸汽灭菌过程中的试验容器被填充有预定体积的蒸馏水或同等纯度的水(相当于ISO4802-2:2010 (E)中引用的ISO3696标准的质量等级3)。在此,通常在高压蒸汽灭菌器加热到100°C以

后,以每分钟1℃的速度从100℃升温至121℃,并在该温度下保持约60分钟。然后,通过相应的分析方法确定在高压蒸汽灭菌期间从玻璃容器释放到所盛放的水中的离子浓度。

[0131] 如前所述,在本实施例中测试玻璃管,所述玻璃管能够用作生产相应玻璃容器或初级包装的起始产品。与实际上为药用容器标准的ISO4802-2标准不同,在此使用玻璃管段。在每种情况下,两个150mm长的玻璃管段是从1.5m长的玻璃管的中央取出的。所使用的玻璃管直径的范围为10-16mm。每个实施例(根据本发明的实施例或比较例)中,各对10个玻璃管段进行试验,以尽可能补偿数值上的波动。所得到的数值是10个测量值的平均值。

[0132] 为了考虑玻璃管段的内表面积的尺寸,将得到的测量值用每一平方厘米玻璃表面积的离子释放量表示(见表2)。

[0133] 样品制备,尤其是清洁、填充和高温蒸汽灭菌条件,都按照在ISO4802-2标准中对玻璃容器的描述进行。

[0134] 然而为了能灌装水,两侧开口的玻璃管段在高压蒸汽灭菌过程之前利用塞子封闭一侧,并在另一侧设有额外的遮盖件。为了避免污染在玻璃中已存在的组分,用于塞子和遮盖件的每种材料按所述材料不含有待检定的玻璃组分来选择。例如在检测铝离子时不能使用铝箔作为遮盖件,而使用例如铝箔;当检测硅离子时不使用硅塞,而使用其他材料,例如Viton[®]塞子、DuPont的氟橡胶塞。

[0135] 由此,将具有本发明玻璃组成的玻璃管段(本发明的实施例)与具有类似玻璃组成的玻璃管段(比较例)进行比较,所述比较例不具有根据本发明设定的氧化钾含量。

[0136] 根据ISO4802-2标准对萃取溶液的每种元素或离子进行分析,然而对于Si-、B-、Ca-、Ba-、Al-和Na-含量的确定则使用ICP-OES方法(电感耦合等离子体发射光谱法),并且为了确定钾含量,使用了ICP-MS方法(电感耦合等离子体质谱法)。ISO4802-2标准所使用的分析方法火焰-AAS法(火焰原子吸收法)或火焰-AES法(火焰原子发射法)对待检测的洗出液中的元素不敏感或不可用。对于在实施例中并不明确存在的其他可能玻璃成分,本领域技术人员可以根据其一般的专业知识利用已知的分析方法容易地确定。

[0137] 表1:本发明实施例(A)和比较例(V)的组成(以重量%为单位的数据)和物理性质

[0138]

编号	C1	C2		A1	A0	A2	A3	A4		C3	C4	C5
成分												
SiO ₂	75.5	74.1		75.5	74.3	73.9	74.3	75.9		73.9	72.1	74.3
B ₂ O ₃	10.4	11.0		10.4	10.7	11.0	10.4	10.5		10.4	10.3	9.2
Na ₂ O	7.2	7.5		6.5	7.4	7.4	7.3	6.6		6.9	6.3	6.8
K ₂ O	0.0	0.0		0.15	0.28	0.50	0.70	0.81		1.1	2.0	2.3
Al ₂ O ₃	5.5	6.7		5.5	6.7	6.7	6.7	5.6		6.4	7.2	6.7
CaO	1.4	0.7		1.25	0.62	0.50	0.60	0.59		1.3	0.8	0.7
BaO	0.0	0.0		0.70	0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	1.3	0.0
总和	100.0	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		100.0	100.0	100.0

[0139]

$20/300 [10^{-6}/K]$	4.88	4.97		4.8	5.05	5.2	5.12	4.86		5.53	5.42	5.52
T _g [°C]	561	552		550	552	550	553	549		554	563	567
V _A [°C]	1163	1169		1177	1166	1165	1172	1142		1153	1174	1176

[0140] 表2:测得的表1中玻璃组成的离子释放

[0141]

标记	C1	C2	A1	A0	A2	A3	A4	C3	C4	C5
按照 ISO 4802-2 标准的钠释放量[Na ₂ O(μg)/玻璃表面积(cm ²)]	0.17	0.17	0.155	0.14	0.14	0.14	0.14	0.15	0.16	0.16
按照 ISO 4802-2 标准的钾释放量[K ₂ O(μg)/玻璃表面积(cm ²)]	0	0	0	0	0	0	0.01	0.02	0.02	0.03
按照 ISO 4802-2 标准的总碱金属释放量[碱金属氧化物(μg)/玻璃表面积(cm ²)]	0.17	0.17	0.155	0.14	0.14	0.14	0.15	0.17	0.18	0.19
按照 ISO 4802-2 标准的铝释放量[氧化铝(μg)/玻璃表面积(cm ²)]	0.12				0.04	0.03			0.06	0.09
按照 ISO 4802-2 标准的总离子释放量[∑组分氧化物(μg)/玻璃表面积(cm ²)]	1.50				1.1	1.0			1.7	1.5

[0142] 根据表2的总离子释放量是由所使用的玻璃组成得出的,之后分析在玻璃中存在的所有释放到水中的组分(离子),并通过所述的分析方法对其定量地确定。

[0143] 由结果可知,当将所述硼硅玻璃中的氧化钾含量调整到本发明的范围内时,得到了出乎意料的良好玻璃内表面的抗水解性。本发明实施例A0至A4的数值低于或部分地明显低于比较例V1至V5的数值。这不仅以令人惊喜的方式适用于碱金属离子本身,也适用于铝离子释放甚至总离子释放,这些离子释放与比较例玻璃相比能够明显降低。

[0144] 所得到的钠、钾和总碱金属释放量的结果以图解方式示于图1。针对本发明硼硅玻璃中的氧化钾含量(重量%,x轴)示出了根据ISO4802-2标准测得的玻璃内表面的碱金属离子释放量(y轴)。因此,图1示出三种不同的曲线,亦即依赖于玻璃中的K₂O含量的钠、钾和总碱金属释放量。

[0145] 由图1可知,随着氧化钾含量增加,在根据ISO4802-2进行的测试中钠离子释放量首先降低。然而,与此同时钾离子释放量随着硼硅玻璃中钾含量的增加而升高。出人意料的是,钾离子释放量仅是自钾含量高于0.9重量%开始明显升高,并且对于总碱金属释放量,在范围为0.1-0.9重量%时得到有利的结果。特别优选所述范围为0.1-0.85重量%,特别优选为0.2-0.8重量%,并且尤其是在0.2-0.75重量%范围内获得特别有利的结果,其中甚至观察到最小的总碱金属释放量。

[0146] 结果显示本发明的含碱金属的硼硅玻璃适用于在医药领域的药物初级包装,并且尤其适用于水性或含水的药用物质的药物初级包装。

[0147] 由此,利用本发明提供一种硼硅玻璃,所述硼硅玻璃特别适合用作药物初级包装,例如小瓶或安瓿。特别是保存在容器中的水性或含水的药用物质不明显地侵入玻璃,从而本发明的硼硅玻璃不会或仅很少地释出离子。

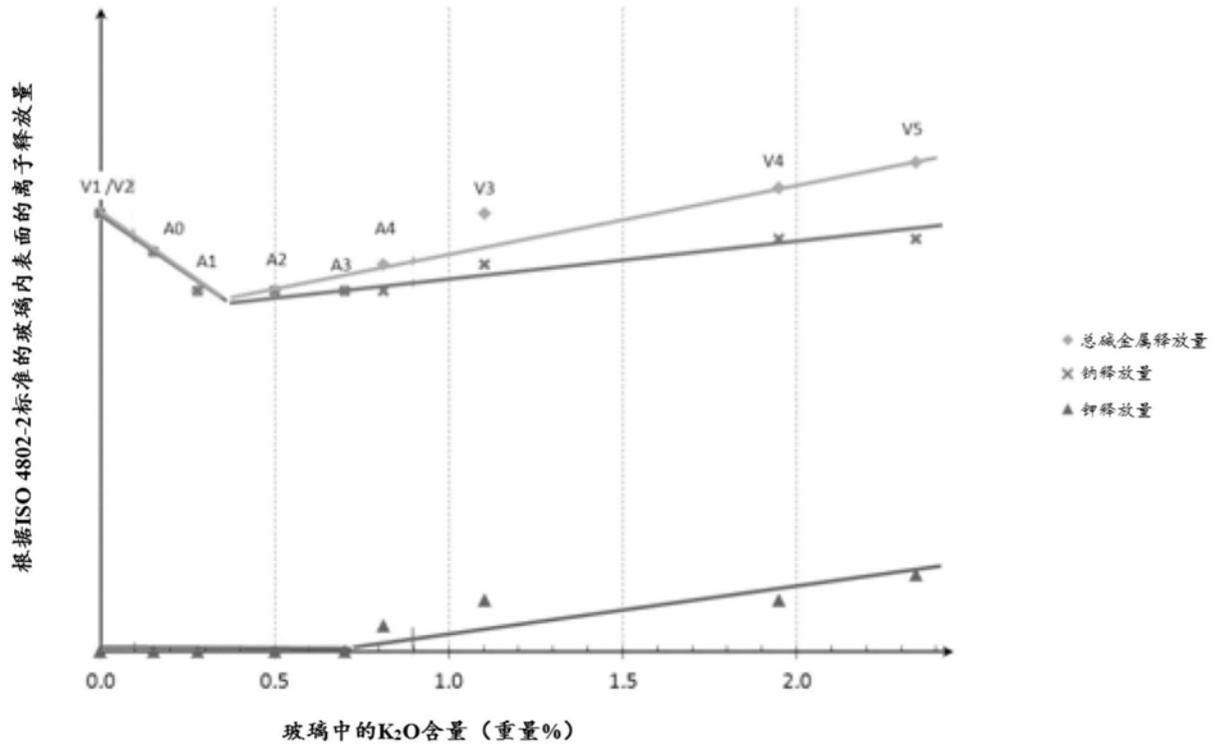


图1