



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107867801 B

(45)授权公告日 2019.03.22

(21)申请号 201710863921.4

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2017.09.22

C03C 3/089(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

B65D 1/09(2006.01)

申请公布号 CN 107867801 A

B65D 1/02(2006.01)

A61J 1/06(2006.01)

(43)申请公布日 2018.04.03

(56)对比文件

(30)优先权数据

CN 1495140 A, 2004.05.12, 权利要求1、说

102016218244.7 2016.09.22 DE

明书第2页第15行-第5页第5行.

202016005820.8 2016.09.22 DE

US 2013/0344263 A1, 2013.12.26, 全文.

CN 104118989 A, 2014.10.29, 全文.

(73)专利权人 肖特股份有限公司

审查员 万红波

地址 德国美因茨

(72)发明人 C·卡斯

(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 赵飞 郭红丽

权利要求书4页 说明书12页

(54)发明名称

无铝硼硅酸盐玻璃

(57)摘要

无铝硼硅酸盐玻璃,其包含以下玻璃组成  
(基于氧化物,按重量%计)或由之组成:

SiO <sub>2</sub>	70-80
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	8-14
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0
Na <sub>2</sub> O	0-4
K <sub>2</sub> O	3-10
Li <sub>2</sub> O	0
Na <sub>2</sub> O + K <sub>2</sub> O 总计	3-14
CaO	0-1
MgO	0-1
BaO	0-1
SrO	0-1
CaO + MgO + BaO + SrO 总计	0-2
ZnO	0-1
ZrO <sub>2</sub>	3.6-14
TiO <sub>2</sub>	0-10 以及
一种或几种澄清剂	0.01-2.0,

,其中ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的

重量比在1.2:1-1.4:1的范围内。所述玻璃的特征在于极为良好的结晶性能。它也适用于作为主要药物包装物品。

1. 一种无铝硼硅酸盐玻璃,其包含以下玻璃组成(基于氧化物,按重量%计)或由之组成:

$\text{SiO}_2$	70-80
$\text{B}_2\text{O}_3$	8-14
$\text{Al}_2\text{O}_3$	0
$\text{Na}_2\text{O}$	0-4
$\text{K}_2\text{O}$	3-10
$\text{Li}_2\text{O}$	0
$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$ 总计	3-14
$\text{CaO}$	0-1
$\text{MgO}$	0-1
$\text{BaO}$	0-1
$\text{SrO}$	0-1
$\text{CaO} + \text{MgO} + \text{BaO} + \text{SrO}$ 总计	0-2
$\text{ZnO}$	0-1
$\text{ZrO}_2$	3.6-14
$\text{TiO}_2$	0-10以及
一种或几种澄清剂	0.01-2.0,

其中 $\text{ZrO}_2:\text{K}_2\text{O}$ 的重量比在1.2:1-1.4:1的范围内。

2. 根据权利要求1所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在于,所述硼硅酸盐玻璃包含以下玻璃组成(基于氧化物,按重量%计)或由之组成:

$\text{SiO}_2$	70-78
$\text{B}_2\text{O}_3$	9-13
$\text{Al}_2\text{O}_3$	0
$\text{Na}_2\text{O}$	0.3-3
$\text{K}_2\text{O}$	4-8
$\text{Li}_2\text{O}$	0
$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$ 总计	4.3-11
$\text{CaO}$	0-0.5

MgO	0-0.5
BaO	0-0.5
SrO	0-0.5
CaO + MgO + BaO + SrO 总计	0-1
ZnO	0-0.75
ZrO <sub>2</sub>	4.8-11.2
TiO <sub>2</sub>	0-1 以及
一种或几种澄清剂	0.01-2.0,

其中ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的重量比在1.2:1-1.4:1的范围内。

3. 根据权利要求1或2所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的重量比在1.22:1-1.4:1的范围内。

4. 根据权利要求3所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的重量比在1.23:1-1.39:1的范围内。

5. 根据权利要求3所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的重量比在1.24:1-1.38:1的范围内。

6. 根据权利要求3所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的重量比在1.25:1-1.37:1的范围内。

7. 根据权利要求3所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的重量比在1.25:1-1.35:1的范围内。

8. 根据权利要求1所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,Na<sub>2</sub>O+K<sub>2</sub>O的总和在3.8-12.5重量%的范围内。

9. 根据权利要求8所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,Na<sub>2</sub>O+K<sub>2</sub>O的总和在4.15-12重量%的范围内。

10. 根据权利要求8所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,Na<sub>2</sub>O+K<sub>2</sub>O的总和在4.3-11重量%的范围内。

11. 根据权利要求1或2所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,K<sub>2</sub>O:Na<sub>2</sub>O的重量比>1.0:1。

12. 根据权利要求11所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,K<sub>2</sub>O:Na<sub>2</sub>O的重量比>1.5:1。

13. 根据权利要求11所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,K<sub>2</sub>O:Na<sub>2</sub>O的重量比>2.0:1。

14. 根据权利要求1或2所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,除了不可避免的杂质外,所述玻璃组合物不含碱土金属。

15. 根据权利要求1或2所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,除了不可避免的杂质外,所述玻璃组合物不包含氧化铝、碱土金属氧化物、氧化锂、氧化锌或氧化钛。

16. 根据权利要求1或2所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,所述玻璃具有 $\leq 0.05\mu\text{m}/\text{min}$ 的最大结晶速率(KG<sub>max</sub>),所述最大结晶速率在700-1115℃的结晶范围内和 $\leq 1000^\circ\text{C}$ 的温度T(KG<sub>max</sub>)下测得。

17. 根据权利要求16所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在於,所述玻璃具有 $\leq 0.04\mu\text{m}$ 的最大

结晶速率( $K_{G_{max}}$ )。

18. 根据权利要求1或2所述的硼硅酸盐玻璃,其特征在于,所述玻璃具有根据ISO 720或USP的耐水解1级的耐水解性、根据DIN 12 116的耐酸S1级的耐酸性和根据ISO 695的耐碱A1级的耐碱性。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的硼硅酸盐玻璃的用途,其作为主要药物包装物品。

20. 根据权利要求19所述的用途,所述的硼硅酸盐玻璃用作为用于药物产品的容器。

21. 根据权利要求20所述的用途,其中,所述药物产品的容器选自瓶子、安瓿、卡普耳或注射器。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中,所述瓶子是大或小瓶子。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中,所述瓶子是小瓶。

24. 根据权利要求22所述的用途,其中,所述瓶子是注射小瓶。

25. 根据权利要求19所述的用途,其中,所述主要药物包装物品用于容纳及储存pH值在1-11的范围内的液体内容物。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中,所述主要药物包装物品用于容纳及储存pH值在4-9的范围内的液体内容物。

27. 根据权利要求25所述的用途,其中,所述主要药物包装物品用于容纳及储存pH值在5-7的范围内的液体内容物。

28. 根据权利要求25所述的用途,其中,所述液体内容物选自活性物质溶液、缓冲溶液或用于注射目的的水。

29. 根据权利要求1-18中任一项所述的硼硅酸盐玻璃用于生产半成品形式的管状玻璃的用途。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中,所述硼硅酸盐玻璃用于进一步处理成主要药物包装物品。

31. 一种主要药物包装物品,其由根据权利要求1-18中任一项所述的无铝硼硅酸盐玻璃组成。

32. 根据权利要求31所述的主要药物包装物品,其特征在于,其选自瓶子、安瓿、卡普耳或注射器。

33. 根据权利要求32所述的主要药物包装物品,其特征在于,所述瓶子是大或小瓶子。

34. 根据权利要求33所述的主要药物包装物品,其特征在于,所述瓶子是小瓶。

35. 根据权利要求33所述的主要药物包装物品,其特征在于,所述瓶子注射小瓶。

36. 一种药物组合体,其包含根据权利要求30-34中任一项所述的主要药物包装物品,该药物包装物品容纳pH值在1-11的范围内的液体内容物。

37. 根据权利要求36所述的药物组合体,其中,该药物包装物品容纳pH值在4-9的范围内的液体内容物。

38. 根据权利要求36所述的药物组合体,其中,该药物包装物品容纳pH值在5-7的范围内的液体内容物。

39. 根据权利要求36所述的药物组合体,其中,该液体内容物选自活性物质溶液、缓冲溶液或用于注射目的的水。

40. 一种半成品形式的管状玻璃,其由根据权利要求1-18中任一项所述的无铝硼硅酸盐玻璃组成。

## 无铝硼硅酸盐玻璃

### 技术领域

[0001] 本发明涉及无铝硼硅酸盐玻璃及其用途。

### 背景技术

[0002] 由于玻璃的特殊性质,特别是由于其优异的机械强度、光学性质和耐化学性,因此玻璃是世界上最广泛使用的材料之一,并且还可以相对成本有效地生产。现今,玻璃广泛应用于各个领域,例如建筑业、电子领域、交通运输、日用消费品、医疗领域、实验室用途、科学设备等。

[0003] 玻璃发挥相对重要作用的一个领域例如是制药行业,其中药品被包装于诸如小瓶(vial)、安瓿、卡普耳或注射器的玻璃容器中。玻璃的特殊材料性质、特别是高透明性、良好的可消毒性、机械抗性、低穿透性和渗透性连同高耐化学性一起,保证了其在该领域中优异的适用性。

[0004] 由于玻璃通常与其中包含的药物产品直接接触,所以可用于药学目的的玻璃组合物必须满足高要求。因此,内容物的质量绝对不能通过与玻璃直接接触而被其改变而超出所规定的阈值。换句话说,玻璃材料所释放的物质的量绝不能达到损害或甚至有毒性地改变包含于其中的药物产品的有效性和稳定性。

[0005] 在医药行业中常用的玻璃是主要成分为硅和硼氧化物的硼硅酸盐玻璃(所谓的中性玻璃)和回火或非回火的钠钙硅酸盐玻璃,所述硼硅酸盐玻璃通常还含有铝、碱金属和碱土金属的氧化物,所述钠钙硅酸盐玻璃含有碱金属氧化物和碱土金属氧化物,主要是钠和钙的氧化物。

[0006] 特别地,由于在玻璃基质中 $B_2O_3$ 的相对较高的含量、例如10-20重量%,硼硅酸盐玻璃具有相对较差的对酸和碱溶液的耐化学性和低水解稳定性。因此,为了达到良好的耐水解性并且也改善结晶性能,玻璃通常含有氧化铝。然而,这类玻璃可以释放对特定的应用可能不利的铝离子。例如,目前怀疑铝离子可能导致具有某些易染病体质的人类的健康问题。因此,含铝玻璃并不真正适合于用于储存液体药物物质的由玻璃组成的常规主要药物包装物品。

[0007] 为了改进并提高性能以及更好地适应期望的应用,本领域一般技术人员们一直关注着改变及改进玻璃组合物。然而,在这个方面的一个问题是,一种组分比例的减少或增加可能已经引起多种效应,以致不同程度地影响到其他组分,从而也影响玻璃的性能。因此,玻璃组合物中若干组分的交换或改变的过程和结果更为复杂,并且其可预测性仅达有限的程度或根本不可预测。所以,为特定的应用提供定制的玻璃组合物是相对困难的。因此,简单地将氧化铝更换为一种或若干种其他组分以实现被氧化铝影响的物理和玻璃工艺性能的目的是不可能的。事实上,玻璃组合物的全新研发或深度变化是必要的。

[0008] 此外,从硼硅酸盐玻璃的现有技术中可以得知多种建议方案。以下描述了几种玻璃组合物:

[0009] 例如,DE 44 30 710 C1描述了具有低硼酸含量、高耐化学性的硼硅酸盐玻璃及其

用途。所述具有高耐化学性的硼硅酸盐玻璃的特征在于基于氧化物按重量%计的以下组成：

	$\text{SiO}_2$	>75
	$\text{B}_2\text{O}_3$	1- <9
	$\text{Al}_2\text{O}_3$	3-6
	$\text{Li}_2\text{O}$	0-4
	$\text{Na}_2\text{O}$	0-8
	$\text{K}_2\text{O}$	0-6
	$\text{MgO}$	0-3
	$\text{CaO}$	0-3
[0010]	$\text{BaO}$	0-2
	$\text{SrO}$	0-2
	$\text{ZnO}$	0-3
	$\text{ZrO}_2$	0-3
	$\text{SnO}_2$	0-3
	$\text{SnO}$	0-3
	$\text{TiO}_2$	0-2
	$\text{CeO}_2$	0-2
	$\text{Fe}_2\text{O}_3$	0-1
[0011]	其中：	
	$\text{SiO}_2 + \text{B}_2\text{O}_3$	>83
	$\text{SiO}_2 : \text{B}_2\text{O}_3$	>8
[0012]	$\text{SiO}_2 + \text{Al}_2\text{O}_3 + \text{ZrO}_2$	>83
	$\text{Li}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$	5-10
	$\text{MgO} + \text{CaO} + \text{BaO} + \text{SrO} + \text{ZnO}$	$\leq 3$ 。

[0013] 所述具有低硼酸含量的硼硅酸盐玻璃的特征在于具有根据DIN 52322的1级耐碱性的高耐受性，热膨胀 $\alpha_{20/300}$ 为 $4.0-5.3 \times 10^{-6} \text{K}^{-1}$ ，高于 $T_g(\alpha')$ 与低于 $T_g(\alpha)$ 的热膨胀系数比 $\alpha'/\alpha$ 为4-8，玻璃转变温度为 $500^\circ\text{C}-600^\circ\text{C}$ ，高辐射透过率，且UV透射 $T_{250\text{nm}/1\text{mm}}$ 为0-70%或 $T_{300\text{nm}/1\text{mm}}$ 为0-91%。该玻璃具有>75重量%的高 $\text{SiO}_2$ 含量并且 $\text{SiO}_2 + \text{B}_2\text{O}_3 > 83$ 重量%，而且 $\text{SiO}_2 : \text{B}_2\text{O}_3$ 的重量比>8，这使得它们具有高度化学耐受性，但也导致高加工温度。

[0014] 此外，DE 103 37 362 A1和US 2004/0113237 A1描述了无铝硼硅酸盐玻璃，其中该玻璃具有以下组成（基于氧化物，按重量%计）：

	$\text{SiO}_2$	60-78
	$\text{B}_2\text{O}_3$	7-20
	$\text{Li}_2\text{O}$	0-2
	$\text{Na}_2\text{O}$	0-4
	$\text{K}_2\text{O}$	3-12
	$\text{MgO}$	0-2
[0015]	$\text{CaO}$	0-2
	其中 $\text{MgO} + \text{CaO}$	0-3
	$\text{BaO}$	0-3
	$\text{ZnO}$	0-2
	$\text{ZrO}_2$	0.8-12
	$\text{TiO}_2$	0-10
	$\text{CeO}_2$	0-1
	$\text{F}^-$	0-0.6
	[0016] 并且在适当时也含有常规量的常规澄清剂。	
	[0017] US 7 144 835 B2进一步描述了一种无铝硼硅酸盐玻璃,其具有耐化学性并且具有基于氧化物按重量%计的以下组成:	
	$\text{SiO}_2$	67-75
	$\text{B}_2\text{O}_3$	9-18
	$\text{Li}_2\text{O}$	0-1
	$\text{Na}_2\text{O}$	0-3
	$\text{K}_2\text{O}$	5-10
	其中 $\text{Li}_2\text{O} + \text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$	5.5-13.5
[0018]	$\text{CaO}$	0-1
	$\text{BaO}$	0-1
	$\text{ZnO}$	0-1
	$\text{TiO}_2$	0-1
	$\text{ZrO}_2$	0.8-10.5
	$\text{CeO}_2$	0-0.4
	$\text{F}^-$	0-0.6



[0019] 并且在适当时,也含有标准量的至少一种澄清剂。

[0020] 在DE 103 37 362 A1、US 2004/0113237 A1和US 7 144 835 B2中描述的示例性组合物A1至A11全部显示出相对温和的结晶性能。根据采用的拉伸方法和待生产的玻璃产品,可能会发生玻璃的不良结晶。

### 发明内容

[0021] 因此,本发明的目的是避免先前描述的现有技术的缺点并提供一种硼硅酸盐玻璃,该玻璃是无铝的,与现有技术中已知的玻璃相比具有改善的结晶性能,因此具有低结晶倾向。此外,该硼硅酸盐玻璃也适合于在制药行业中使用,并且满足针对药用玻璃的高要求。

[0022] 根据本发明,通过一种无铝硼硅酸盐玻璃而达到了本发明的目的,该玻璃包含以下玻璃组成(基于氧化物按重量%计)或由之组成:

	$\text{SiO}_2$	70-80
	$\text{B}_2\text{O}_3$	8-14
[0023]	$\text{Al}_2\text{O}_3$	0
	$\text{Na}_2\text{O}$	0-4
	$\text{K}_2\text{O}$	3-10
	$\text{Li}_2\text{O}$	0
	$\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$ 总计	3-14
	$\text{CaO}$	0-1
	$\text{MgO}$	0-1
	$\text{BaO}$	0-1
[0024]	$\text{SrO}$	0-1
	$\text{CaO} + \text{MgO} + \text{BaO} + \text{SrO}$ 总计	0-2
	$\text{ZnO}$	0-1
	$\text{ZrO}_2$	3.6-14
	$\text{TiO}_2$	0-10以及
	一种或几种澄清剂	0.01-2.0,

[0025] 其中 $\text{ZrO}_2:\text{K}_2\text{O}$ 的重量比在1.2:1-1.4:1的范围内。

[0026] 一个优选的实施方案是一种无铝硼硅酸盐玻璃,其包含以下玻璃组成(基于氧化物,按重量%计)或由之组成:

	SiO <sub>2</sub>	70-78
	B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	9-13
	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0
	Na <sub>2</sub> O	0.3-3
	K <sub>2</sub> O	4-8
	Li <sub>2</sub> O	0
	Na <sub>2</sub> O + K <sub>2</sub> O 总计	4.3-11
[0027]	CaO	0-0.5
	MgO	0-0.5
	BaO	0-0.5
	SrO	0-0.5
	CaO + MgO + BaO + SrO总计	0-1
	ZnO	0-0.75
	ZrO <sub>2</sub>	4.8-11.2
	TiO <sub>2</sub>	0-1 以及
	一种或几种澄清剂	0.01-2.0,

[0028] 其中ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O的重量比在1.2:1-1.4:1的范围内。

[0029] 因此,本发明的主题是具有以上玻璃组成的无铝且低结晶的硼硅酸盐玻璃。该玻璃是根据DE 103 37362 A1所述的玻璃的进一步发展。

[0030] 众所周知,玻璃包含氧化铝以获得良好的水解稳定性并改善结晶性能。根据本发明的硼硅酸盐玻璃无须采用氧化铝原料来生产,并且仍然具有出人意料的优良耐受性及优异的结晶性能。

[0031] 术语“结晶不佳的”硼硅酸盐玻璃是指提供了具有低结晶倾向的硼硅酸盐玻璃。例如,该结晶倾向可以由结晶速度的速率[以μm/min为单位]来确定。本发明的结晶不佳的硼硅酸盐玻璃优选具有≤0.05μm/min、更优选≤0.04μm/min的最大结晶速率(KG<sub>max</sub>) (在700-1115℃的结晶范围内和≤1000℃的温度T(KG<sub>max</sub>) 下测得)。这适用1小时的测量期间。

[0032] 根据本发明,结晶速率的测定根据梯度法来进行。根据ASTM C 829-81 (2010年重新批准),各种玻璃的颗粒样品(0.5-1.0mm)在梯度窑中回火。随后,对各自最长的晶体进行显微镜测量。于是,作为晶体大小与回火持续时间的商,得到以μm/min为单位的晶体生长速率。

[0033] 在本发明的上下文中,所述硼硅酸盐玻璃包含优选至少70重量%,优选至少70.5重量%,甚至更优选至少71重量%,特别优选至少71.5重量%的SiO<sub>2</sub>。SiO<sub>2</sub>的最大量为80重量%,更优选79.5重量%,甚至更优选79重量%,特别优选78重量%。SiO<sub>2</sub>含量的优选范围是70-78重量%。SiO<sub>2</sub>含量可以根据玻璃的预期用途而变化,并且可以对所期望的性能如高

耐化学性、尤其是高耐酸性具有有利影响。

[0034] 根据本发明,  $B_2O_3$  以 8-14 重量%、优选 8.5-13.5 重量%、更优选 8.75-13.25 重量%、甚至更优选 9-13 重量% 的量存在于玻璃中。 $B_2O_3$  实质上起到降低热膨胀、加工温度和熔化温度的作用, 并且同时提高耐化学性, 尤其是耐水解性。 $B_2O_3$  含量超过 14 重量% 具有以下缺点: 在玻璃熔化过程中, 更大部分的氧化硼蒸发并在排气区域中破坏性地凝结。 $B_2O_3$  含量降低到 8 重量% 具有以下缺点: 加工温度提高太多并且熔化行为劣化。

[0035] 除了不可避免的杂质外, 所述玻璃不含  $Al_2O_3$ 。这具有以下优点: 可以完全避免从玻璃中解离出铝离子, 因此消除了不良反应。

[0036] 对于根据本发明的玻璃, 各种碱金属氧化物的比例被限定在特定限度内, 因此, 例如, 耐水解性与现有技术中已知的玻璃相比得到改善。

[0037] 除了不可避免的杂质外, 所述玻璃不含  $Li_2O$ 。令人惊讶的是, 发现氧化锂提高结晶速度, 因此使玻璃的结晶性能明显地劣化。出于这个原因, 本发明的玻璃通常不含锂。

[0038] 关于碱金属氧化物, 根据本发明的  $Na_2O$  以 0-4 重量% 的量、优选以 0.3-3 重量% 的量存在。优选以 0.5-3.0 重量% 的量、特别是以 0.5-2.8 重量% 的量含有  $Na_2O$  的实施方案也可以是优选的。在特别优选的实施方案中, 所述玻璃含有至少 0.7 重量% 的  $Na_2O$ 。

[0039]  $K_2O$  含量为 3-10 重量%, 优选 3.5-9.5 重量%, 更优选 3.75-9 重量%, 甚至更优选 4-8.5 重量%, 特别是 4-8 重量%。在特别优选的实施方案中, 所述玻璃含有至少 4.5 重量% 的  $K_2O$ 。

[0040] 超过各自规定的碱金属氧化物含量具有以下缺点: 所述玻璃的耐水解性变差。降低到低于各自的碱金属氧化物含量具有以下缺点: 可熔性劣化。

[0041] 在本发明的玻璃中  $Na_2O+K_2O$  的总和为 3-14 重量%, 更优选 3.8-12.5 重量%, 甚至更优选 4.15-12 重量%, 尤其优选 4.3-11 重量%。

[0042] 为了获得良好的耐水解性和特别良好的结晶性能, 所述玻璃含有根据上述规定范围的钠和钾的碱金属氧化物。

[0043] 根据一个优选的实施方案,  $K_2O:Na_2O$  的重量比被另外设置为  $>1.0:1$ , 甚至更优选  $>2.0:1$ 。因此,  $K_2O:Na_2O$  的重量比为  $>1:1$ , 更优选  $>1.5:1$ , 特别优选  $>2:1$ 。术语“ $>1$ ”或“大于 1”是指例如 1.01 或更大; 术语“ $>2$ ”或“大于 2”是指例如 2.01 或更大。换句话说, 对于预定量的  $Na_2O$ , 优选选择  $K_2O$  的量 (重量%), 以使得后者达到大于  $Na_2O$  的量, 更优选大于  $Na_2O$  量 (重量%) 的两倍。

[0044] 根据本发明,  $ZrO_2$  以 3.6-14 重量%、优选 3.8-13.3 重量%、更优选 4.5-12.6 重量%、甚至更优选 4.8-11.9 重量%、特别优选 4.8-11.2 重量% 的量存在于玻璃中。在玻璃组合物中的  $ZrO_2$  提高了该玻璃的耐水解性和耐碱性。然而, 如果含量太高, 那么加工温度提高太多, 而耐化学性却不再有实质性改善。

[0045] 在本发明的玻璃中,  $ZrO_2:K_2O$  的重量比被设置在 1.2:1-1.4:1 的范围内。换句话说, 调整二氧化锆和氧化钾各自的量 (重量%/重量%), 以致重量比  $ZrO_2:K_2O=1.2-1.4:1$ 。对于预定量 (重量%) 的  $K_2O$ , 选择  $ZrO_2$  的量, 使得所述量达到  $K_2O$  量 (重量%) 的 1.2-1.4 倍。

[0046] 通过遵循该前提, 所述玻璃组合物令人惊讶地获得极其优良的结晶性能。根据一个优选的实施方案, 将  $ZrO_2:K_2O$  的比例 (重量%) 设定在 1.22:1-1.4:1 的范围内, 更优选在 1.23:1-1.39:1 的范围内, 甚至更优选在 1.24:1-1.38:1 的范围内, 特别优选在 1.25:1-1.37:1

的范围内,最优选在1.25:1-1.35:1的范围内。通过遵循所述指定的范围,可以保证本发明玻璃的极其优良的结晶性能。

[0047] 如上所述,两种元素的所定义的比例以意想不到的方式改善了结晶性能。 $ZrO_2$ 与 $K_2O$ 之间的该重量比导致获得特别低的结晶速率。此外,钾和锆的指定水平组合起来提供了所述玻璃的优良耐水解性。

[0048] 可以使用碱土金属氧化物:钙、钡、镁和锶的氧化物。它们分别在0-1.0重量%、优选0至0.5重量%的范围内使用;根据特别优选的实施方案,这些碱土金属氧化物并不存在。具体而言,在所述玻璃中根本不含碱土金属氧化物。

[0049] 因此,在本发明的玻璃中所有碱土金属氧化物的总和优选达到0-2重量%,更优选0-1重量%。根据特别优选的实施方案,该玻璃组合物中 $CaO+MgO+BaO$ 的总和=0(零)。除了不可避免的杂质以外,该玻璃组合物特别优选地完全不含碱土金属,即, $CaO+MgO+BaO+SrO=0$ (零)。特别优选地,该玻璃不含碱土金属,因为即使相对较低的碱土金属含量也可以导致耐水解性的下降和结晶性能的劣化。值得注意的是,碱土金属的使用未对玻璃组合物提供益处。相反,发现当使用碱土金属时,结晶速率提高。因此,根据本发明,当在玻璃组合物中根本不含碱土金属氧化物时是特别有利的。

[0050] 所述玻璃中 $ZnO$ 的含量为0-1重量%,优选0-0.75重量%,更优选0-0.5重量%。在更特别优选的实施方案中,除了不可避免的杂质外,所述玻璃不含 $ZnO$ 。这具有以下优点:不会发生 $Zn$ 向玻璃内的给定内容物中的不良释放。

[0051] 所述玻璃可以含有至多10重量%,优选至多6重量%,优选至多5重量%的 $TiO_2$ 。至多约1重量%的低水平 $TiO_2$ 防止了所述玻璃的过曝(solarization)。 $TiO_2$ 提高了耐化学性,特别是耐碱性。特别优选的是0和1重量%之间的 $TiO_2$ 含量。在特别优选的实施方案中,除了不可避免的杂质之外,所述玻璃也可以不含 $TiO_2$ 。

[0052] 因此,如果除了不可避免的杂质外不含氧化铝、不含碱土金属氧化物、不含氧化锂、不含氧化锌且不含氧化钛,则已经证明对根据本发明的硼硅酸盐玻璃组合物来说总体上是特别有利的。

[0053] 所述玻璃可以含有一种或多种澄清剂。例如,除了已经规定的 $CeO_2$ 外,这些还可以是氟化物、如 $Na_2SiF_6$ 、氯化物、如 $NaCl$ 、硫酸盐、如 $Na_2SO_4$ ,它们可以常规量存在。这意味着,根据所用澄清剂的量和类型,这些量可以例如在0.01-2重量%、更优选0.01-1重量%的范围内存在于成品玻璃中。在不含锑和砷的情况下进行澄清可是有利的,这在主要药物包装物品的用途中是特别有利的。

[0054] 除了所描述的玻璃组分之外,所述玻璃可以还含有其他组分,这些组分可以以常规量存在。然而,这不是优选的,因为玻璃组分的规定范围是关键的,并且当玻璃组成改变太大时,所获得的特殊特性可能会丧失。

[0055] 用于制造硼硅酸盐玻璃的方法是已知的。可以使用如在现有技术中描述的常规生产方法。由于除选定的玻璃组成和所含药物制剂的组成类型之外,用于玻璃包装的生产工艺也可以决定所述玻璃包装的质量,所以选择适宜的生产工艺是有利的。

[0056] 本发明的玻璃优选以管状形状来生产,以便其可以进一步处理成安瓿、卡普耳、注射器等。然而所述玻璃不限于此;也可以生产其他不同形状,例如平板玻璃、棒或玻璃块等。

[0057] 众所周知,具有结晶倾向的玻璃无法通过拉伸工艺生产,原因在于对于这类拉伸

工艺而言它们结晶太快。在受液相线温度限制的温度范围中,并且在玻璃粘度为 $10^{6.5-7.0}$  dPa.s时的这种温度下,结晶速率在此不应超过 $0.1\mu\text{m}/\text{min}$ 的限度。液相线温度是高于该温度则材料完全熔化的温度。在实践中,它为最高温度,在其之上不再观察到晶体。

[0058] 本发明的玻璃可以毫无问题地通过拉伸工艺、如Vello-拉伸工艺生产。根据经验,正如已经提到的,Vello工艺的失透(devitrification)限度在失透晶体的结晶速率最多 $\text{KG}_{\text{max}}=0.1\mu\text{m}/\text{min}$ 时达到。在更高的值时,利用Vello-拉伸工艺只能有限程度地制造所述玻璃。本发明的玻璃具有 $\leq 0.05\mu\text{m}/\text{min}$ 的结晶速率 $\text{KG}_{\text{max}}$ ,使得它们可以毫无问题地使用。结晶速率越低,玻璃管和棒的最大可生产壁厚会越大。这对于某些应用领域可能是有利的。

[0059] 所述玻璃也可以用Danner法来生产。在此适用这种推荐,其析晶速率不应大于约 $0.05\mu\text{m}/\text{min}$ 。

[0060] 在玻璃的生产中用于玻璃组合物的适宜原材料和工艺条件、例如在熔化炉中的气氛、熔化时间和熔化温度等是已知的,并且可以由本领域一般技术人员从现有技术中容易地选择及提供。

[0061] 根据本发明的硼硅酸盐玻璃完全属于1级耐水解性(根据ISO 720或USP)、S1级耐酸性(根据DIN 12 116)和A1级耐碱性(根据ISO 695)。

[0062] 根据ISO 720的HGA 1级耐水解性是指在 $121^{\circ}\text{C}$ 下、30分钟后用水从晶粒大小为 $300-425\mu\text{m}$ 的玻璃晶粒中提取的 $\text{Na}_2\text{O}$ 的量小于 $62\mu\text{g Na}_2\text{O}/\text{g}$ 玻璃颗粒。然而,为了确定耐水解等级,采用美国药典(USP)的玻璃晶粒试验。该方法几乎是相同的;只是结果用盐酸消耗来表示,并且没有像ISO 720中那样发生转化导致 $\text{Na}_2\text{O}$ 释放。

[0063] 根据DIN 12 116的S1级耐酸性是指,在6-当量的HCl中沸腾加热6小时后,表面损失小于 $0.7\text{mg}/100\text{cm}^2$ 。

[0064] 根据ISO 695的A1级耐碱性是指重量损失最高为 $75\text{mg}/\text{dm}^2$ ,即,该玻璃仅表现出轻微的腐蚀。

[0065] 因此,硼硅酸盐玻璃具有针对水解和碱腐蚀的总体上优异的耐受性。

[0066] 此外,业已表明,根据本发明的玻璃在与液体内容物接触时具有优异的耐化学性,并且因此特别适用于储存和保存这些内容物,例如活性物质溶液、溶剂、例如缓冲系统等,其在1-11的pH范围内、更优选在4-9的pH范围内、特别优选在5-7的pH范围内存在。

[0067] 在本发明的范围内,优异的耐化学性意味着所述玻璃满足制药领域所规定的较高程度地储存和保存液体内容物的要求;特别是因为所述玻璃具有根据ISO 720或USP的耐水解1级的耐水解性;根据DIN 12 116的耐酸S1级的耐酸性和根据ISO 695的耐碱A1级的耐碱性。

[0068] 因此,根据本发明的玻璃非常适合于生产与内容物接触并且因此可以提供该内容物的容纳和储存的药物容器。

[0069] 例如,可以使用的内容物是在制药领域中使用的所有固体和液体组合物。

[0070] 例如,内容物可以是,但不限于:液体药物产品,包含一种或多种活性物质和可选的添加剂的溶液,所有类型的缓冲系统,例如碳酸钠缓冲液,如pH值在7-8.5范围内的1摩尔碳酸钠溶液( $\text{NaHCO}_3$ ) 8.4%;柠檬酸盐缓冲液,如含有 $150\text{mmol NaCl}$ 和0.005%吐温-20(Tween-20)的 $10\text{mmol}$ 柠檬酸盐缓冲液 $\text{pH}=6$ ;磷酸盐缓冲液,如含有 $150\text{mmol NaCl}$ 和0.005%吐温-20的 $10\text{mmol}$ 磷酸盐缓冲液 $\text{pH}=7.0$ ,或用于注射目的的水,如Satorius纯净

水,其通过0.2 $\mu$ m过滤器来冲洗并具有18.2M $\Omega$  x cm的比电阻(与0.055 $\mu$ S/cm的电导率一致)。其他可能的内容物易于为本领域一般技术人员所知。

[0071] 硼硅酸盐玻璃的性质是其非常适合于大多数多样化的应用、例如用于主要药物包装物品、如安瓿或小瓶的原因,因为储存在容器中的物质—特别是水溶液—不会明显腐蚀玻璃;因此该玻璃不释放任何离子或仅释放极少的离子,特别是铝离子。

[0072] 因此,本发明硼硅酸盐玻璃作为主要药物包装物品,例如作为诸如大或小的瓶子的瓶子,特别是小瓶,例如注射小瓶、安瓿、卡普耳或注射器的用途也是本发明的目的。“主要药物包装物品”在本文中理解为与药物产品直接接触的由玻璃组成的包装材料。本文中所述的包装保护药物产品不受环境影响,并根据其规格确保药用物质的保质,直到患者使用。

[0073] 本发明还涉及硼硅酸盐玻璃用于生产半成品形式的管状玻璃的用途,特别是用于进一步转化为主要药物包装物品的用途。

[0074] 本发明的目的还有由本发明的硼硅酸盐玻璃组成的主要药物包装物品。该主要药物包装物品优选选自诸如大或小的瓶子的瓶子,特别是小瓶,例如注射小瓶、安瓿、卡普耳或注射器。

[0075] 本发明还涉及硼硅酸盐玻璃在主要药物包装物品中的用途,该主要药物包装物品用于容纳及储存pH值在1-11范围内、更优选在4-9范围内、特别优选在5-7的范围内的液体内容物,其中所述液体内容物优选选自活性物质溶液、缓冲溶液或用于注射目的的水。

[0076] 本发明还涉及包含主要药物包装物品的药物组合体,该主要药物包装物品容纳pH值在1-11范围内、更优选4-9范围内、特别优选在5-7范围内的液体内容物,其中所述液体内容物优选选自活性物质溶液、缓冲溶液或用于注射目的的水。

[0077] 本发明还涉及半成品形式的管状玻璃,其由根据本发明的硼硅酸盐玻璃组成。

## 具体实施方式

[0078] 下面,参照具体实施例更详细地描述本发明,该具体实施例阐明了本发明的教导但不限于此。

### [0079] 比较例1-11

[0080] 将来自根据DE 103 37 362 A1的现有技术的玻璃对于结晶性能针对其适用性进行测试。所描述的实施例A1-A11中的玻璃详细说明如下:

[0081] 表1

[0082]

玻璃组分	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11
SiO <sub>2</sub>	73.0	69.5	73.5	68.6	76.5	63.6	63.1	65.0	65.5	65.5	65.0
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10.8	9.5	17.0	17.5	13.7	17.5	17.5	16.5	16.5	16.5	16.5
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Li <sub>2</sub> O	0.3	0.4	0.15	0.7	0.2	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Na <sub>2</sub> O	1.7	2.0	0.1	0.9	0.3	0.9	0.9	1.6	1.0	1.6	1.0
K <sub>2</sub> O	8.8	9.5	6.2	8.7	4.8	8.7	8.7	7.7	7.7	7.6	7.7
MgO	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

CaO	-	-	0.9	-	-	-	-	-	-	-	-
BaO	-	-	0.65	-	-	-	-	-	-	-	-
ZnO	-	-	-	0.8	-	0.8	0.8	1.5	2.0	2.0	2.0
TiO <sub>2</sub>	-	-	0.5	-	-	4.9	5.4	4.9	4.9	5.0	6.5
ZrO <sub>2</sub>	5.4	9.0	1.0	2.8	4.5	2.8	2.8	2.0	1.5	1.0	1.5
ZrO <sub>2</sub> :K <sub>2</sub> O比	0.61	0.95	0.16	0.32	0.94	0.32	0.32	0.26	0.19	0.13	0.19

[0083] 玻璃A1-A11含有Li<sub>2</sub>O。此外,这些玻璃无一满足重量比ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O在1.2-1.4:1范围内的条件。事实上,与本发明的硼硅酸盐玻璃相比,这些玻璃表现出较差的结晶性能。

[0084] 示例A12-A14和比较例V1-V4

[0085] 对于本发明的玻璃生产另外的示例A12-A14以及生产对比玻璃V1-V4,并且检测它们的性能。其组成和性能在以下表2和表3中详细说明:

[0086] 表2

玻璃组分	实施例 A12 重量%	实施例 A13 重量%	实施例 A14 重量%
SiO <sub>2</sub>	76.4	73.5	72.4
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	12.3	10.2	10.2
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	-	-
Li <sub>2</sub> O	-	-	-
Na <sub>2</sub> O	0.7	2.8	2.8
K <sub>2</sub> O	4.7	6.0	6.3
MgO			
CaO			
BaO	-		
TiO <sub>2</sub>	-		
ZrO <sub>2</sub>	5.9	7.5	8.3
总计	100	100	100
ZrO <sub>2</sub> :K <sub>2</sub> O 比	1.26	1.25	1.32
K <sub>2</sub> O:Na <sub>2</sub> O 比	6.7	2.1	2.3
结晶速率 μm/min	< 0.04	< 0.05	< 0.05
USP 玻璃晶粒 用量 0.02 M HCl/g 玻 璃(mL)	0.037	0.036	0.035
耐水解等级	1	1	1

[0087]

[0088] 表3

玻璃组分	比较例 V1	比较例 V2	比较例 V3	比较例 V4
SiO <sub>2</sub>	73.7	76.4	73.7	72.7
B <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	10.2	12.3	8.2	10.1
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	-	-	-	-
Li <sub>2</sub> O	-	0.3	0.4	0.3
Na <sub>2</sub> O	2.8	0.7	2.9	2.8
K <sub>2</sub> O	6.3	4.6	6.2	6.2
MgO	-		0.3	
CaO	-		0.3	
BaO	-			
TiO <sub>2</sub>	-			
ZrO <sub>2</sub>	7.0	5.7	8.0	7.9
总计	100	100	100	100
ZrO <sub>2</sub> :K <sub>2</sub> O 比	1.11	1.24	1.29	1.27
K <sub>2</sub> O:Na <sub>2</sub> O 比	2.3	6.6	2.1	2.2
结 晶 速 率 μm/min	0.08	0.06	0.1	0.07
USP**玻璃晶粒 用量 0.02 M Cl/g 玻璃 (mL)	0.035	0.038	0.038	0.041
等级	1	1	1	1

[0090] \*\*USP…美国药典

[0091] 比较例V1:玻璃不符合本发明的ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O重量比=1.2-1.4:1。[0092] 比较例V2:玻璃含有Li<sub>2</sub>O。[0093] 比较例V3:玻璃含有Li<sub>2</sub>O碱土金属氧化物。[0094] 比较例V4:玻璃含有Li<sub>2</sub>O。

[0095] 以上的对比玻璃V1-V4显示,根据本发明的ZrO<sub>2</sub>:K<sub>2</sub>O比代表临界比。当不遵循本发明定义的范围时,所期望的良好结晶性能就无法达到。因为本发明关于玻璃组成的条件在比较例中没有得到满足—例如,背离本发明的教导,存在Li<sub>2</sub>O—在比较例中玻璃组合物的性能常常劣化,意味着耐水解性变差而结晶速率明显提高。此外,碱土金属氧化物—即使处于相对较低的水平—显示出玻璃性能的劣化。

[0096] 因此,根据本发明,提供了无铝硼硅酸盐玻璃,其具有特别良好的结晶性能,同时



具有高耐水解性。