

高硼硅/ 中硼硅/ 低硼硅玻璃

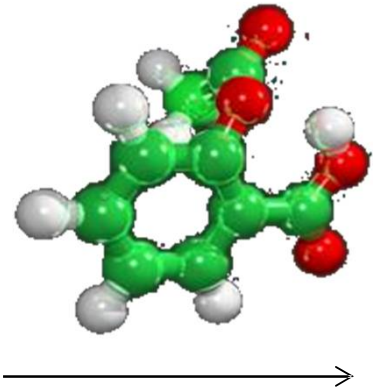
有什么区别以及它如何影响药物稳定性?

为什么我们需要特殊玻璃用于药用包装？

为什么我们不能采用其它的玻璃？

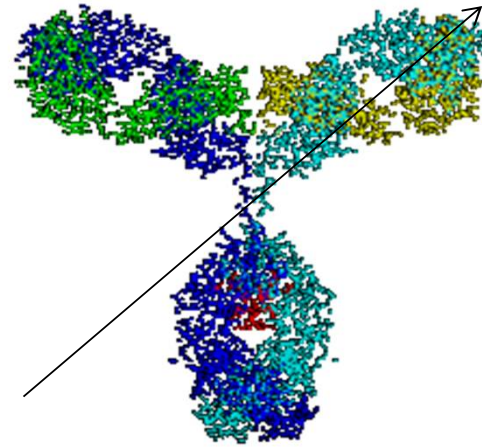
敏感药物需要稳定的环境

pH值, 可提取物和溶出物...



0.81 nm

e.g. Aspirin
 $C_9H_8O_4$



~ 20 nm

e.g. Herceptin(赫塞汀)
 $C_{6100}H_{11150}N_{1770}O_{8090}S_{60}$

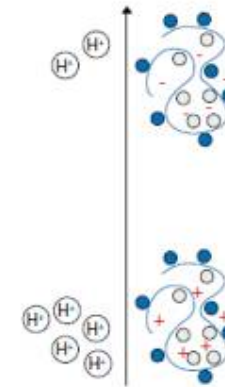
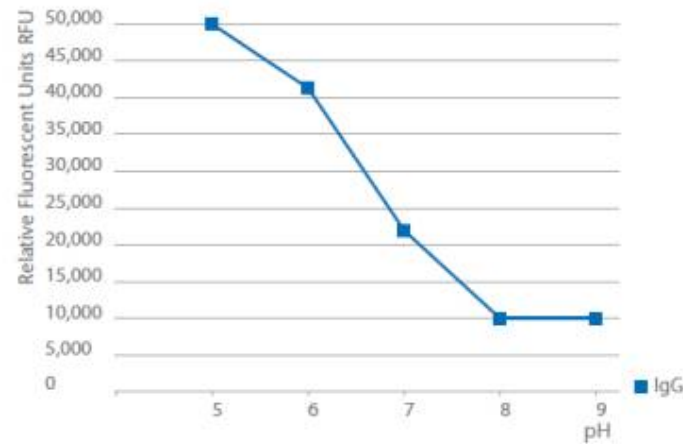
案例: pH变化

Protein Adsorption 蛋白质吸附 Different pH values 不同pH值

Proteins labeled with fluorescent dye
Incubation for 72 hours on borosilicate
glass

用荧光染料标记的蛋白质
在硼硅酸盐玻璃上培养72小时

IgG 10 µg/ml
50 mM Phosphate buffer at different pH values



Optimizing Protein Formulations to Reduce
Packaging Interactions
J.A. Stankowski, H. Jakes, R. O'Malley, L.A. Burzio,
S.D. Conzone; SCHOTT North America, Inc. 400
York Ave., Duryea, PA 18642

At lower pH values the protein has a net positive charge and will strongly interact with the negative glass surface.
As the pH increases the protein becomes less positive and will be repelled from the glass surface.

在pH值较低的情况下，蛋白质带有净正电荷，并与显负电荷的玻璃表面产生强烈相互反应。
随着pH值的升高，蛋白质变得不太活泼，并且会被玻璃表面排斥。

中性硼硅玻璃? I类玻璃? III类玻璃? 中硼硅或高硼硅玻璃?
5.0或7.0玻璃?...?

为什么硼含量看上去如此重要?

(...然而这并不是全部的真相?...)



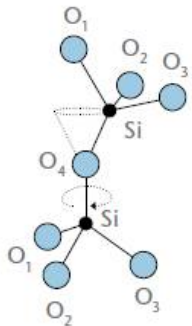
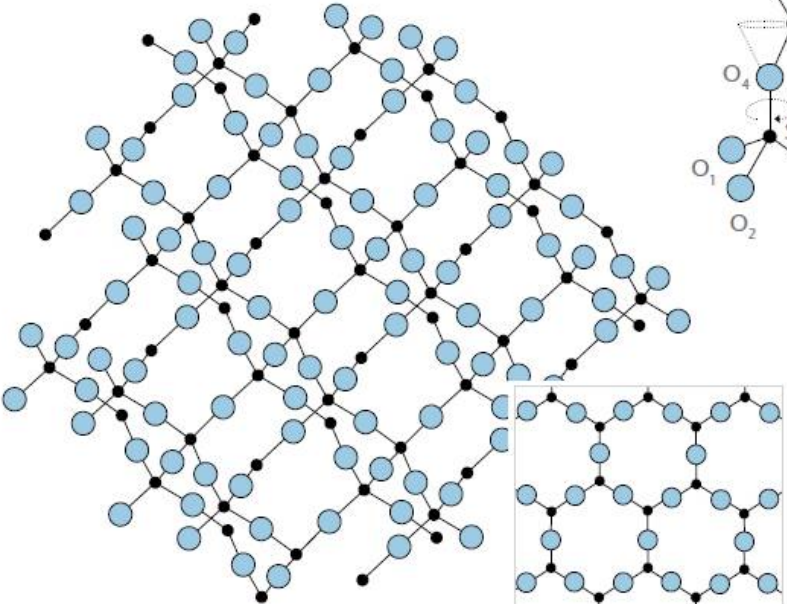
...?

玻璃的成分与结构



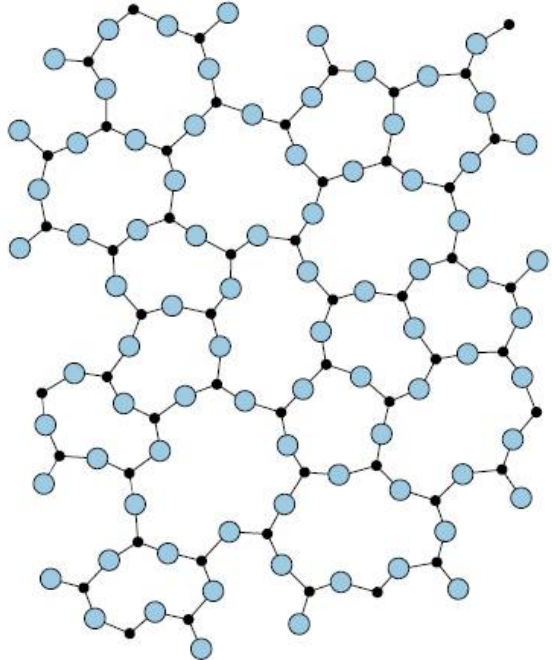
晶体石英
不透明晶体

crystalline quartz
opaque crystal



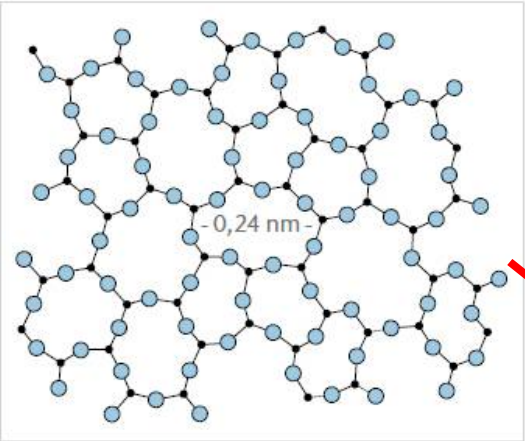
非晶石英
透明晶体

amorphous quartz
transparent glass

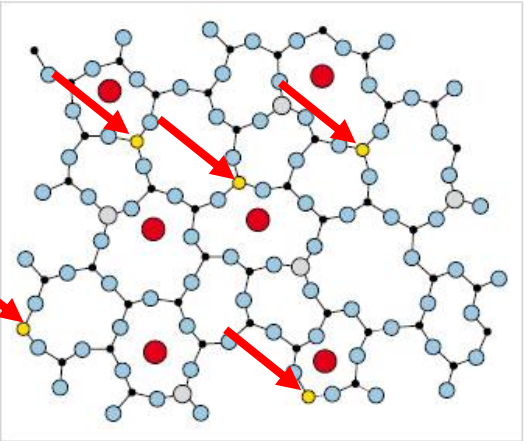


玻璃的成分与结构

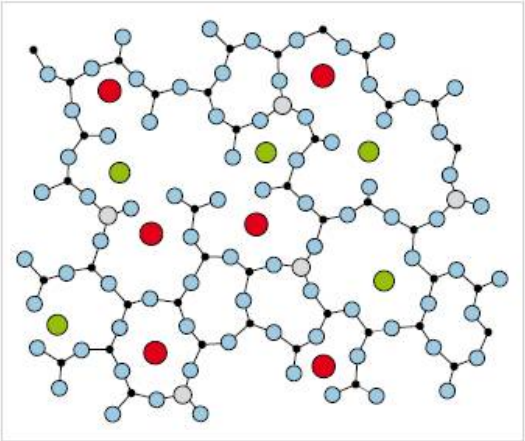
石英玻璃
Amorphous silica



硼硅玻璃
Borosilicate glass



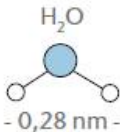
钠钙玻璃
Soda lime glass



化学稳定性
chemical resistance

- Oxygen
 - Silicon
 - Boron
- } Network formers

- Sodium
 - Calcium
- } Network modifiers



Alkali metals
e.g. Na, K

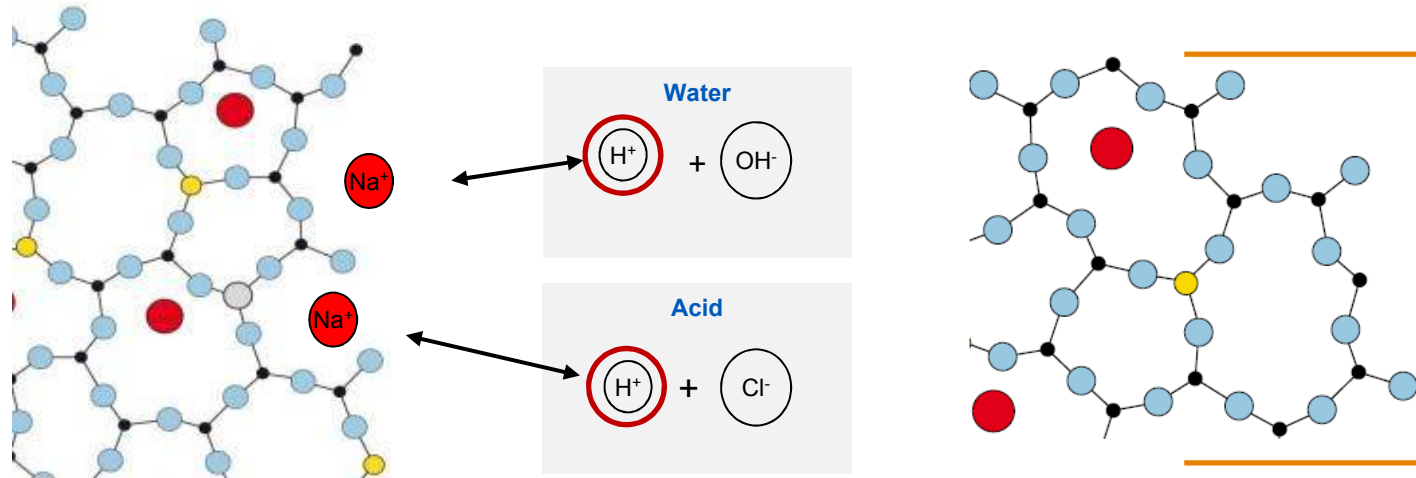
Alkaline earth metals:
e.g. Ca, Ba, Mg

- Oxygen
- Silicon
- Boron
- Sodium
- Calcium
- Aluminum
- Hydrogen



玻璃的类型可以通过简单的离子交换化学反应来定义 耐水性能

水和酸的攻击引起离子交换
网络改性剂越多,例子交换率越高,耐水性能越差



$$\text{pH} = -\log \bar{c}_{\text{H}^+}$$

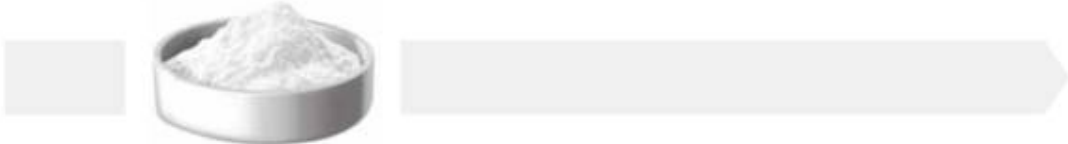
耐水性能 玻璃颗粒vs玻璃表面测试

Initial Material

Test

Measurement

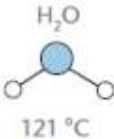
Result



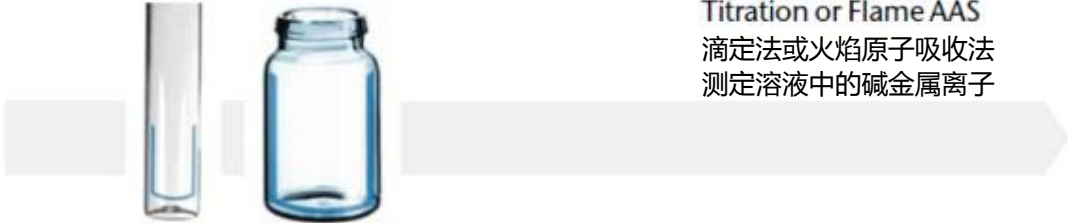
块状玻璃质量
Quality of the whole bulk glass



Glass Grain



Alkali ions in solution
measured by
Titration or Flame AAS
滴定法或火焰原子吸收法
测定溶液中的碱金属离子



玻璃内表面质量
Quality of the inner surface of the glass

Tubing / Container surface

部分定义 Part 1:

中性玻璃: 一种旧的玻璃类型定义，它与液体药物制剂接触时保持“中性”。可以是5.0玻璃、某些7.0玻璃、中硼硅或高硼硅酸盐玻璃或I类玻璃

I类玻璃: USP <660>... 硼硅酸盐玻璃在玻璃网络中含有大量的氧化硼、氧化铝和碱和/或碱土氧化物。**硼硅酸盐玻璃**由于玻璃本身的化学组成而**具有高耐水解性能和高抗热冲击性能**；它被归为**I类玻璃**。

III类玻璃, II类玻璃: 钠钙玻璃是一种在石英玻璃网络中含有碱性金属氧化物的玻璃，主要是氧化钠和碱土金属氧化物，或是氧化钙。**钠钙玻璃**由于玻璃本身的化学组成具有适度的耐水性能，它被归类为**III类玻璃**。适当**处理III型钠钙玻璃容器的内表面**将提高耐水性能到一定水平，该类玻璃被分为**II类**。

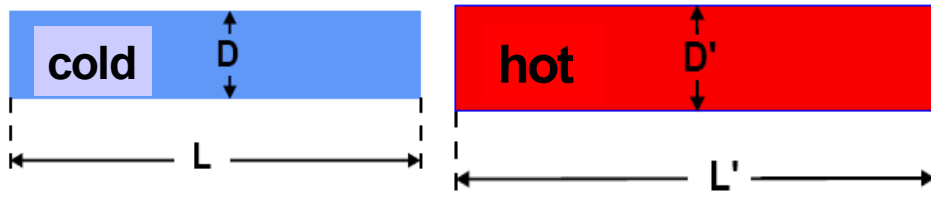
部分定义 Part 2:

高硼硅和中硼硅玻璃

化学组成及性能 Chemical composition & properties	玻璃种类 Glass Type			
	高硼硅玻璃 High-boro glass	中硼硅玻璃 Middle-boro glass	低硼硅玻璃 Low-boro glass	钠钙玻璃 Sodalime glass
B ₂ O ₃ (%)	≥12	≥8	≥5	<5
SiO ₂ (%)	Ca. 81	Ca.75	Ca.71	Ca. 70
Na ₂ O+K ₂ O (%)	Ca. 4	Ca.4-8	Ca.11.5	Ca.12-16
MgO+CaO+BaO+ (SrO) (%)	————	Ca.5	Ca.5.5	Ca.12
Al ₂ O ₃ (%)	2~3	2~7	3~6	0~3.5
平均线热膨胀系数 10 ⁻⁶ K ⁻¹ (20~300℃) Coefficient of mean linear thermal expansion (20-300℃) 10 ⁻⁶ K ⁻¹	3.2~3.4	3.5~6.1	6.2~7.5	7.6~9.0
121℃颗粒耐水性 121□glass grain hydrolytic resistance	Level 1	Level 1	Level 1	Level 2
98℃颗粒耐水性 98□glass grain hydrolytic resistance	Level HGB1	Level HGB1	Level HGB 1 or HGB 2	Level HGB 2 or HGB 3

部分定义 Part 3:...

3.3 5.0 7.0 9.0 玻璃: 按照玻璃的CTE(热膨胀系数)对玻璃进行分类命名是过时的方法,不应该再使用。**CTE由玻璃的化学组成定义**。所以CTE与耐水性能之间有一定联系,但没有绝对性!



线性热膨胀系数:

$$\alpha = \frac{\Delta L}{L} \cdot \frac{1}{\Delta T} = \frac{1}{L} \cdot \frac{L' - L}{T' - T}$$

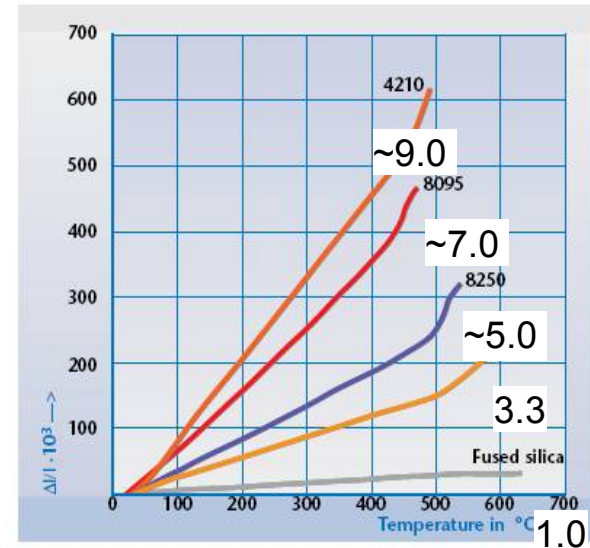
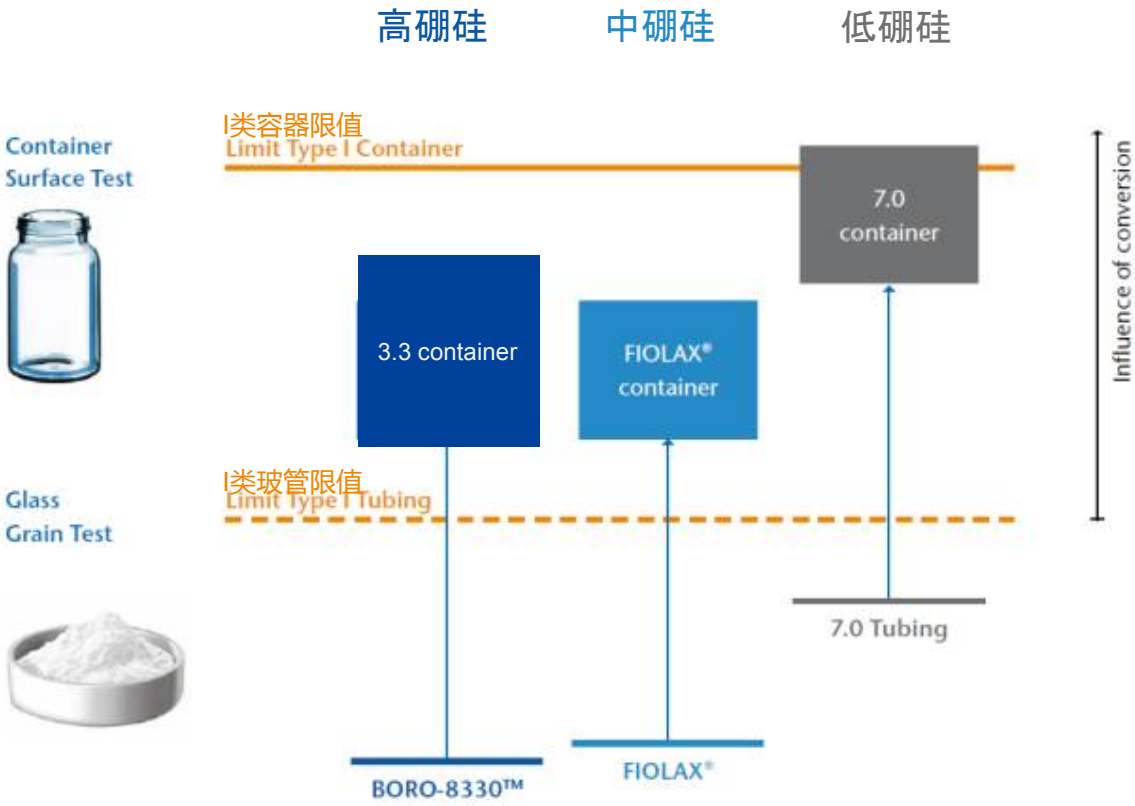


Fig. 13. Linear thermal expansion of various technical glasses and of fused silica

耐水性能

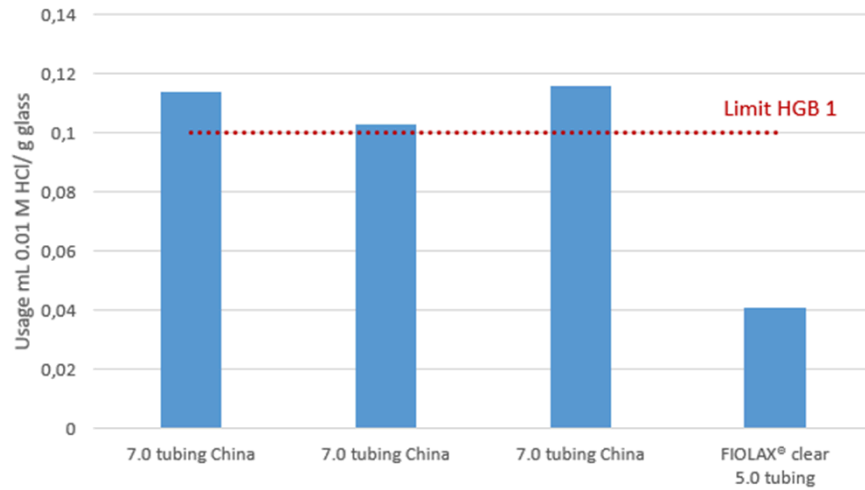


耐水性能

玻璃颗粒法测试结果

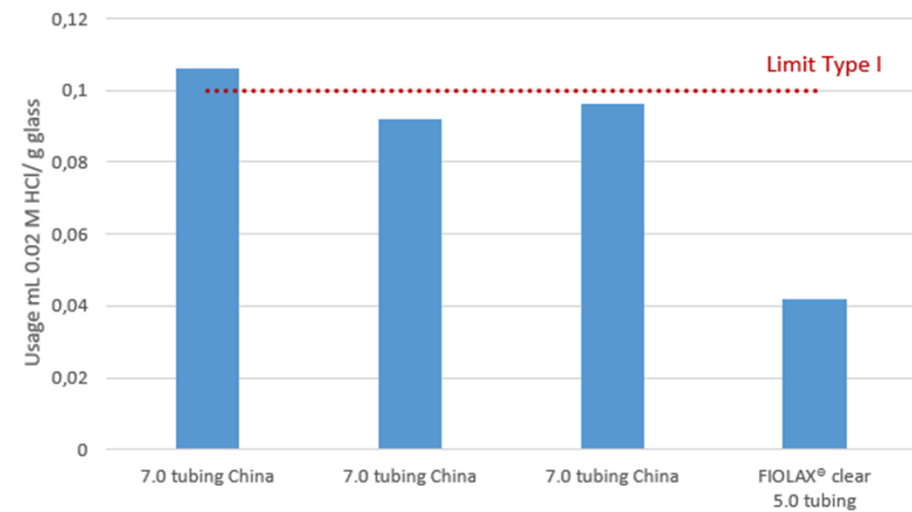
按照ISO719进行耐水性测试

Hydrolytic Resistance acc. to ISO 719



按照欧洲药典/美国药典规定进行耐水性测试

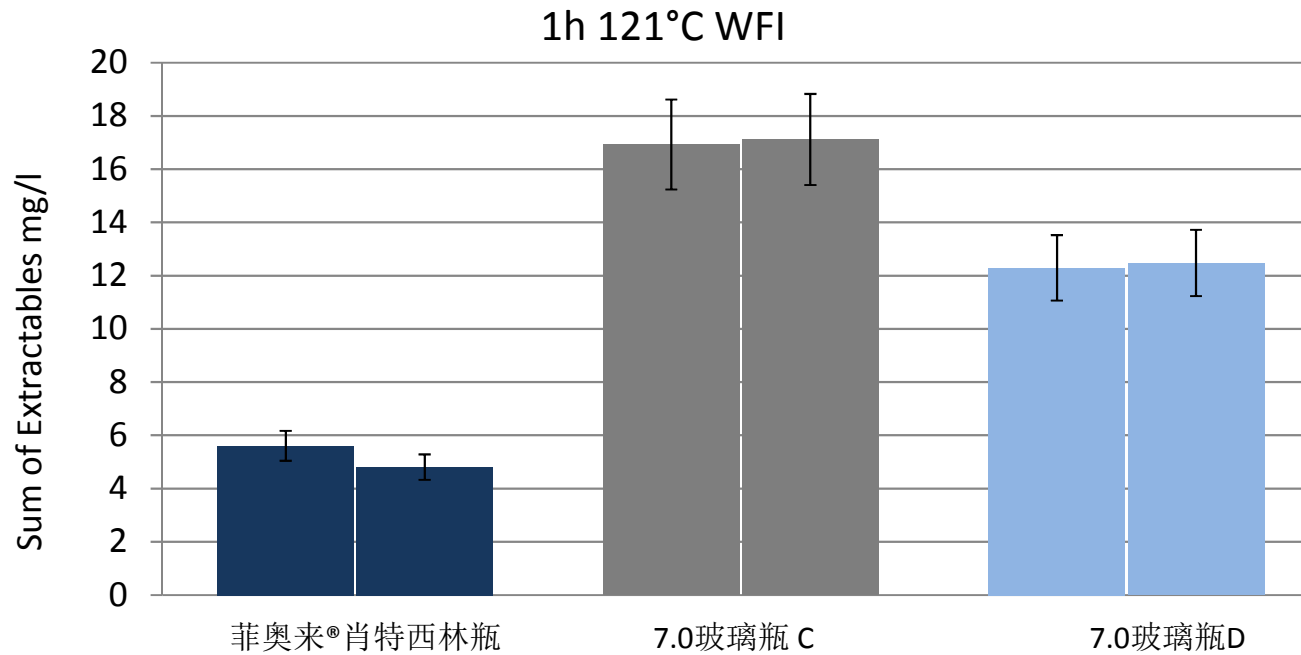
Hydrolytic Resistance acc. to Ph. Eur. / USP



可提取物和浸出物

中硼硅（5.0膨胀系数）和低硼硅（7.0膨胀系数）玻璃比较

可提取物研究对比：2ml肖特西林瓶与两种不同7.0玻璃瓶

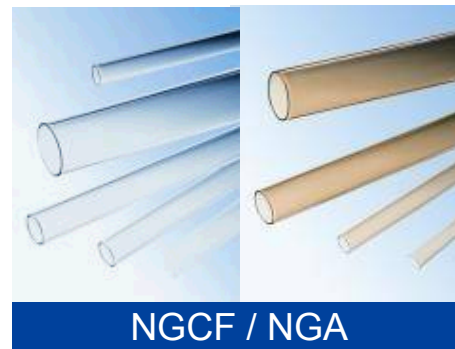
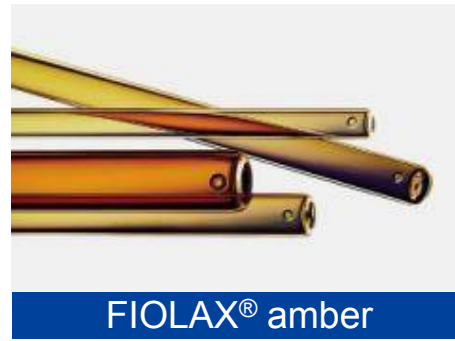


全球药用玻璃规定分类

	I类玻璃			Borosilicate	III类玻璃
	3.3高硼硅 管制	5.0中硼硅 管制	7.0低硼硅 管制	模制	钠钙玻璃管
化学成分					
SiO ₂	80 - 82	72 - 75	70 - 74	65 - 70	70 - 75
B ₂ O ₃	12 - 13	9 - 11	5 - 8	9 - 11	0 - 1
Al ₂ O ₃	2	5 - 7	4 - 6,5	3 - 7	2 - 4
Na ₂ O/K ₂ O	4	6 - 9	9 - 12	9 - 10	12 - 16
MgO/CaO/BaO	0	1 - 3	5 - 7	4 - 5	10 - 15
物理性能					
工作点	1260°C	1145 - 1170°C	1030 - 1100°C	1050 - 1080°C	1015 - 1045
转化温度	525°C	560 - 575°C	550 - 580°C	550 - 570°C	525 - 540°C
CTE [10 ⁻⁶ K ⁻¹]	3.3	4.9 - 5.5	6.3 - 7.5	5.8 - 6.5	9 - 9.5
	高硼硅	中硼硅	低硼硅		

肖特产品

I 类玻璃



III 类玻璃

