



洁净室

**CleanRooms
CHINA**
污染控制的实施、工艺和技术

半导体、制药、医疗、食品等行业污染控制专业人士的刊物

季刊 | 2013年第1期
Quarterly | Issue 1, 2013

显微镜的等离子清洗

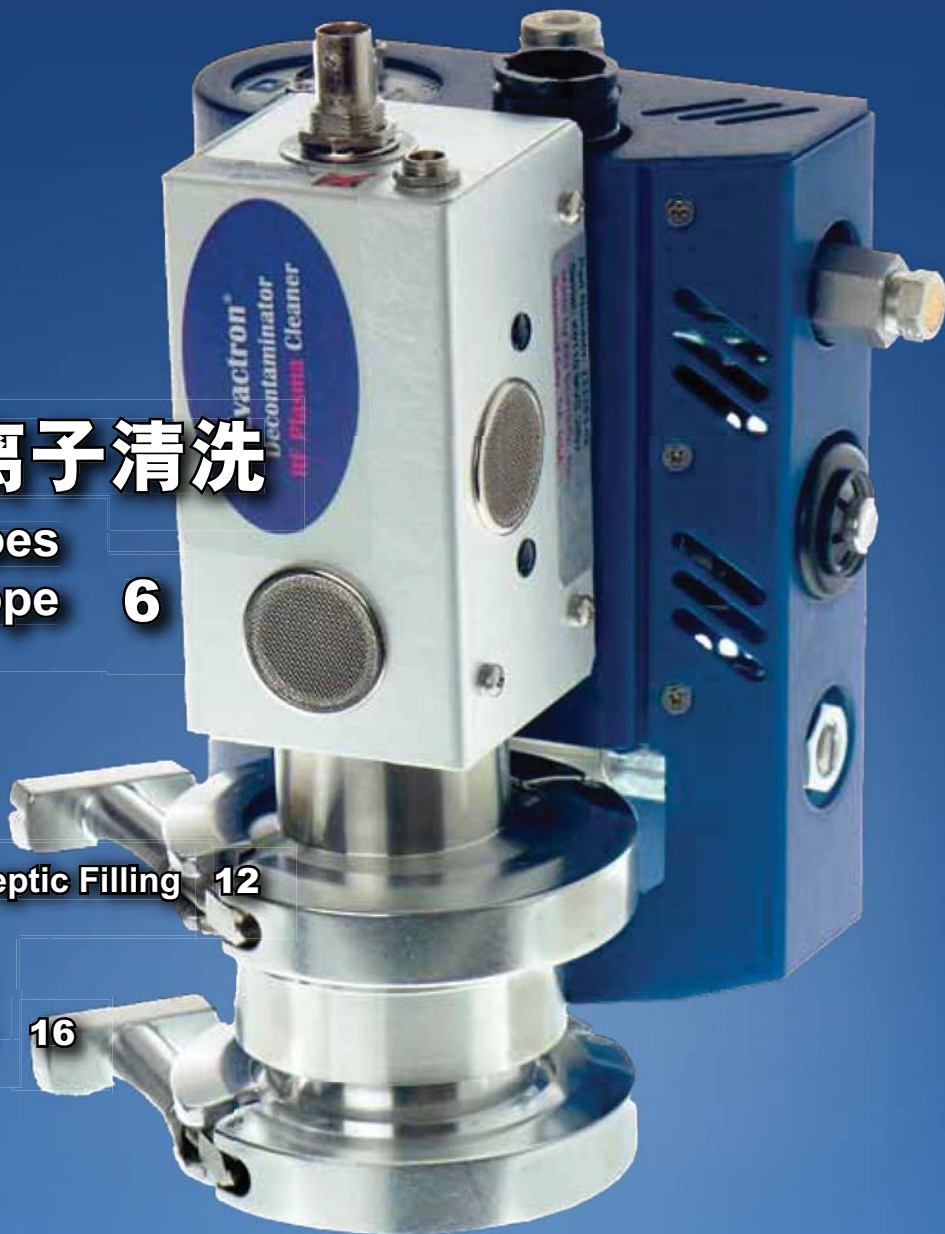
Plasma cleaning goes
under the microscope 6

无菌灌装设施设计

Designing Facilities for Aseptic Filling 12

注射用药物中的微粒

Particulates in Parenterals 16



ACT

www.cleanrooms-china.com





提供与医药包装、制药设备采购及质量管理人员面对面交流的专业平台



医药包装材料 & 制药设备

Pharmaceutical Packaging Material

Pharmaceutical Machinery

2013.4.25-27

武汉国际博览中心

Wuhan International Expo Center



国药励展
Reed Sinopharm
Exhibitions



通过ISO9001质量体系认证

支持单位

中国化学制药工业协会
中国医药包装协会
中国医药设备工程协会
中国出入境检验检疫协会
中国印刷及设备器材工业协会标签印刷分会

www.apichina.com.cn





洁净室 CleanRooms CHINA

污染控制的实施、工艺和技术

半导体、制药、医疗设备、食品等行业污染控制专业人士的刊物

最新推出电子书(eMagazine) cleanrooms-china.com



直接连结
广告商网站

一点即开
想看的文章

推荐朋友下载
免费的电子书

申请成为免费印刷
版或电子书的读者

上页、下页，
放大/缩小文章





洁净室 CleanRooms CHINA

半导体、制药、医疗、食品等行业污染控制专业人士的刊物

目录 1

Table of Contents

季刊 - 2013 年第 1 期
Quarterly - Issue 1, 2013

封面专题 Cover Story

- 6** 显微镜的等离子清洗
Plasma Cleaning Goes under the Microscope

特写 Special Report

- 10** 革命性的发现
A Revolutionary Invention
- 12** 无菌灌装设施设计
Designing Facilities for Aseptic Filling

技术报告 Tech Features

- 16** 注射用药物中的微粒
Particulates in Parenterals
- 19** 丁腈手套评估的六项基本原则
Six Basic Principles of Estimates for Nitrile Gloves

产业动态 Market Watch

- 21** 德国莱茵 TÜV 上海生物分解检测实验室正式启用
TÜV Rheinland Builds Biodegradability Lab in Shanghai

关于雅时国际资讯

ACT 国际成立于 1998 年，为高速增长的中国市场中广大高技术行业服务。ACT 国际通过它的一系列产品—包括杂志和网上出版物、会议和活动—为跨国公司与中国企业架设了拓展中国市场的桥梁。ACT 国际的产品包括十种技术杂志和相关的网站，以及各种会议，服务于半导体制造、化合物半导体、光伏/太阳能、电子设计、电子制造、污染控制、激光/光电子、光通信、LED 技术、射频/微波等领域的十多万专业读者。ACT 国际亦是若干世界领先技术出版社及展会的销售代表。ACT 国际总部在香港，在北京、上海和深圳设有联络处。

www.actintl.com.hk

About ACT International Media Group

ACT International, established 1998, serves a wide range of high technology sectors in the high-growth China market. Through its range of products – including magazines and online publishing, conferences and events – ACT delivers proven access to the China market for international marketing companies and local enterprises. ACT's portfolio includes ten technical magazine titles and related websites plus a range of conferences serving more than 100,000 professional readers in fields of semiconductor manufacturing, compound semiconductor, PV/solar energy, electronic design, electronic manufacturing, contamination control, laser/photronics, optical communications, LED technology and RF/microwave. ACT International is also the sales representative for a number of world leading technical publishers and event organizers. ACT is headquartered in Hong Kong and operates liaison offices in Beijing, Shanghai and Shenzhen.

www.actintl.com.hk

关于《洁净室》

《洁净室》是为中国使用污染控制技术的工程师和高级管理人员，包括运行工程师、采购主管、设计院、工程公司及承包商的专业工程师、科研院所及大专院校，与洁净技术相关的产品制造商，提供有关先进的污染控制技术及应用、设备、材料、技术标准及其发展趋势及全球市场的最新信息。本刊的内容是针对中国读者的需要编辑写的，同时将继续发扬 CleanRooms 品牌的编辑风格。

About CleanRooms China

The mission of CleanRooms China is to provide engineers and senior executives in China with in-depth Chinese-language information about leading edge contamination control technologies, as well as up-to-date news about the world market for the cleanrooms industry. Our editorial approach and format will represent an extension of the CleanRooms brand, but will be tailored editorially to meet the needs of our audiences in China.





AClean 洁净丁腈手套
高品质创造新净界 Cleanroom Nitrile Gloves

高品质

超洁净

新选择



AClean
高品质创造新净界



AClean 洁净丁腈手套

高品质 超洁净 新选择

严谨生产流程

精准品质控制

极佳舒适性

超高性价比

稳定产品优率

LCD、LED、PCB、触摸屏行业

适用行业：晶圆制造、光学、半导体行业

精密机加、精密陶瓷行业



了解更多产品与服务信息，欢迎您登陆AClean网站

www.acleanglove.com

24小时
订购热线

400-015-8163



东莞市和生工业服装有限公司

地址：广东省东莞市万江区胜利工业区

Tel: (86) 769-22175790 Fax: (86) 769-22708065





洁净室 CleanRooms CHINA

半导体、制药、医疗、食品等行业污染控制专业人士的刊物

社长 Publisher
麦协林 Adonis Mak
adonism@actintl.com.hk

副总裁及销售总监 VP-Sales Director
麦协和 Mark Mak
markm@actintl.com.hk

总编辑 Editor-in-Chief
连绥仁 Simon Lian
simonl@actintl.com.hk

编辑 - 华南 Editor-Southern China
朱杰 Jerry Zhu
jerryz@actintl.com.hk
crc-editorial@actintl.com.hk

编辑 - 华北 Editor-Northern China
蒋小旌 Lance Jiang
lancej@actintl.com.hk

发行 Circulation
邓丹 Yoyo Deng
yoyod@actintl.com.hk

广告服务经理 AD Service Manager
蔡万芳 Mandy Choy
mandyc@actintl.com.hk

财务总监 Financial Director
郑凤玉 Jade Cheng
jadec@actintl.com.hk

行政办公室 Administration Offices

中国 / 香港特别行政区 China/Hong Kong SAR
出版社 Publisher
雅时国际商业 ACT International
香港九龙 Unit B, 13/F, Por Yen Building,
长沙湾青山道 478 号 No.478 Castle Peak Road,
百欣大厦 Cheung Sha Wan,
13 楼 B 室 Kowloon, Hong Kong
电话 (852) 2838 6298
传真 (852) 2838 2766

深圳 Shenzhen
电话 86 755 25988571
传真 86 755 25988567

上海 Shanghai
电话 86 21 62511200
传真 86 21 52410030

北京 Beijing
电话 / 传真 86 10 64187252



ISSN 1817-6925
© 2013 版权所有 翻印必究
www.cleanrooms-china.com

目录 2

Table of Contents

季刊 - 2013 年第 1 期
Quarterly - Issue 1, 2013
www.cleanrooms-china.com

康斐尔携最新过滤系统盛大亮相中国制冷展
Camfield's the Latest Filtration System Shows in the China Refrigeration Expo 2013

细菌耐药性将导致灾难性的威胁
Antimicrobial Resistance Poses Catastrophic Threat

研究发现：天然抗菌药物能有效应对感染
Natural Antimicrobial Agents could help to Reduce Infections, Studies Find

22 SAFC 扩建苏格兰厂
SAFC to Expand Irvine Facility

DuroAir 宣布其空气回收技术实现突破
DuroAir Claims Breakthrough Air Recycling Technology

23 AAF 赢得 CLEAN 2013 大奖
AAF Wins CLEAN! 2013 Award

赛默飞发布新一代奥立龙 AquaMate 系列水质分析仪
Thermo Scientific Released Orion AquaMate Spectrophotometers for Water and Wastewater Analysis

易于整合的分析仪：新开发将 Malvern Link II 系统的优势扩展
Simplifies the Integration of Analytical Devices: New Developments Expand Dominance of Malvern Link II Systems

产品 Products

24 新品橱窗
Showcase

24 广告索引 AD Index

封面专题以及技术前沿栏目文章均由 Cleanroom Technology 杂志提供和授权翻译及刊登。
Cover Story and Technology Frontier articles are provided by Cleanroom Technology magazine and are authorized for translation and publication.

CLEANROOM
TECHNOLOGY





EP & Clean Tech

Pharma Environmental Protec & Clean Tech Area

2013.6.25-27

上海新国际博览中心

即刻登陆 www.p-mec.cn 进行参观登记，
与**2,200+**企业，**40,000+**专业观众
共同参与亚洲制药工业盛宴！

制药环保与 洁净技术展

展品范围：

废气处理；废水处理；废渣处理；洁净室构架；
净化设备；洁净用品；清洁机械；净化配套。

同期举办：



第十三届世界制药原料中国展 CPhI China 2013

2013世界制药机械、包装设备与材料中国展 P-MEC China 2013



010-58036298 / 021-64371178

www.cphi-china.cn/EP_Clean

www.p-mec.cn/EP_Clean



CPhI官方微信

扫描二维码或搜索微信号CPhI-China





封面专题

Cover Story

显微镜的等离子清洗

摘要

显微领域的生产要求采用纳米技术，要具有纯净且受控的表面，以创建所需的结构，但长时间保持这种水平的清洁度可能存在困难。等离子技术，可以用来清洁样品和显微镜，特别是电子显微镜下的碳氢化合物分子。

现代纳米技术水平的显微镜，要求具有纯净的表面。Technology Business Consulting 公司的 Tom Levesque 和 Talking Science 的 Jez Leckenby，就针对这类仪器使用等离子清洗展开讨论。



图 1. 等离子清洗机。
图片由 SPI 提供

在接近原子水平的检验和制造中，试样表面洁净度以及电子显微镜的高真空环境，从来没有像今天这样重要过。待处理表面都是在真空环境下进行研究或处理的。放大领域的日常化生产需要采用纳米技术，要求表面纯净且受控，以创建所需的结构。现代电子和离子显微镜配备了先进的真空系统均能提供这种环境，但要长时间保持这种洁净条件会比较困难。目前，科学家们已找到途径能够实现这种非常纯粹的表面，即采用各种等离子技术净化他们的样品和显微镜。

通常污染物都源于碳氢化合物分子，即使只有极少量，也可以与电子或离子束发生相互作用，产生干扰图像

或数据。

电子显微镜内的碳氢化合物污染问题，是有据可查的，从最早电子显微镜开始，就一直存在这个问题。这种假象通常是电子（或离子）束轰击在有害污染物分子上，促使样本表面的碳质材料生长导致的。通常情况下，在一个电子束扫描仪中，这种污染层在样品的光栅图中表现为矩形形状。此外，如果受污染的区域是在原子力显微镜（AFM）下测量，这种物质的累积已被证明是相当明显的。

在放置入电子扫描显微镜（SEM）之前，对试样进行清洗会有所帮助，但总是还会有少量的碳氢化合物残留在系统中。此外，这些碳氢化合物残留物的来源是多方面的，它们可以源于制造工具，真空或润滑系统的一部分，或源于样品以及样品的处理过程，因此需定期清洗。

在历史上，等离子清洗机是从等离子灰化机中演变而来。其最初的目标是去除所有的有机物质。这些大型系统通常用于半导体工业中，去除由高分子碳氢化合物组成的电阻材料。设备小型化成试验装置后，被用于清洁在真空中检查的样品和零件。

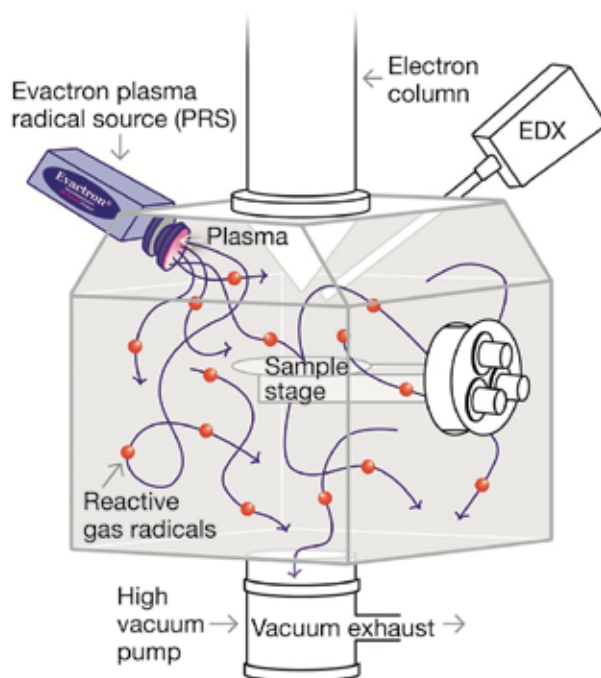


图 2. 等离子自由基源（Plasma Radical Source, PRS）示意图。
图片由 XEI Scientific 提供。





Cover Story

封面专题

早期等离子清洗系统

传统的等离子清洗系统可以被归类为早期等离子系统。这些系统通过施加能量，使源气体电离化，形成物理上和化学上的活性成分，从而产生气体等离子体。有待清洁的样品，直接放入气体等离子体中，放在系统的电极板上或附近，呈全面曝光状态，面向所有等离子体成分（即离子、自由基以及副产物）。

Zaluzec² 的早期工作形成专利，并生产出商业产品，并首次直接使用等离子体清洁在电子显微镜中使用的样品和零件。这使科学家能够从他们的影像数据中，直接消除大量的污染物。

随后的工作，比如 Isabel 和 Fischione³ 则持续证明等离子清洗的价值。可以去除有问题的碳氢化合物，甚至对表面受到炭聚合物污染的样品进行清洁。这些直接的清洗机，大多采用氩气或氩气/氧气的混合物。在这些系统中，样品直接暴露于高能离子，即使是在低功率（10~20W）状态下，敏感样品（如花边碳膜）也会存在表面烧蚀和损坏的可能性。

现在电子显微镜（EM）套件中常配备等离子清洗机，各学科的用户在使用显微镜之前，都可以对样品和样品架进行清洗。有几家厂商都可提供直接等离子清洗机，设备的精密程度和价格各有不同。然而，这些工具不解决显微镜内表面的污染问题。尽管那些内部表面，所包含的移动碳氢化合物污染物可能微乎其微，但在追求观测数据的放大领域，如何在处理过程中保持清洁，仍然需要有一个有效的解决方案。

任何已提出的解决方案都基于一个必要条件，那就是部件的拆卸

和手工清洗不太可能实现——即使强求——也将带来一定程度的人工干预，导致在评估研究成本和收益比时，可能出现不相称的经济负担。

下游系统

1999 年，XEI Scientific 提出专利并开发出射频（radio frequency, RF）等离子产品。采用二次或下游等离子体清洗技术，来解决电子显微镜真空室的内部表面清洁问题。下游等离子体处理的示意图如图 2

We measure it. **testo**

一手掌控的便携式测量系统

testo 480 多功能测量仪，全面满足医药洁净室的测量需求

- 一款测量多种参数：温湿度、风速、气流速度、CO₂浓度等，全面满足医药洁净室检测标准
- 内置国际检测法（格栅风口管道测量、紊流速度测量），确保测量的专业性
- 专利数字式探头，实现“零误差”测量，确保高精度测量
- Easy-Climate 专业软件数据管理及密码保护等功能，确保数据的安全性

热线：400-882-7833
www.testo.com.cn





封面专题

Cover Story

所示。这种类型的系统,在远程腔室产生活性等离子体(称为等离子体自由基源或 PRS),将这些活性物质通过气流传送到清洁室,主要依赖等离子体的活性自由基的化学活性来清洁。

不同气体产生等离子体的实验表明,室内空气是一个非常好的氧气来源。它能有效地产生活性自由基,并破坏碳氢化合物分子。它具有易用、免费且安全的好处。NIST 参考样品的等离子体清洗效果例证,如图 3 所示,(a)

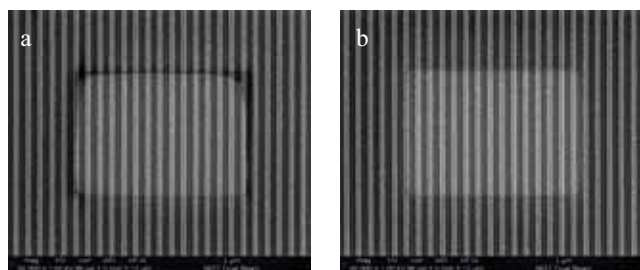


图 3. NIST 参考样品的等离子体清洗效果例证,如图 3 所示,(a) 为处理前,(b) 为处理后。
图片由 NIST 提供。

为处理前,(b) 为处理后。

该下游等离子体清洗技术被证明是非常有用的,电子和离子柱设备作为一种技术,可以无需拆卸就清除掉复杂仪器内部的碳氢化合物污染物。一个例子就是 Evactron PRSv 配备一个 KF40 法兰,并为电子扫描显微镜 (SEM) 或双束聚焦扫描电子显微镜 (FIB) 配置阻抗匹配器件 (图 4)。

这项技术的另一个好处是,它的良性性质已经得到证明。对于电子显微镜内的常规敏感材料(如 X 射线检测器窗口)是安全的,并且在大量研究人员的多年使用中,没有观察到的不良影响。

现已对于大多数品牌型号的电子和离子显微镜,都配置有多种等离子体自由基源。标准 PRS 装置,通常允许采用空气、氧气、或氧气/氩气的混合物。大多数的 SEM 和双束 FIB/SEM 电子扫描显微镜都采用 KF40 法兰。另外,由于它们的便携性,这些系统可以用来清洁实验室中多种不同的电子显微镜。

表面分析工具或其他高真空室还可采用 Conflat 真空法兰,用于提供氢气使用。大多数主要的 TEM (透射电子显微镜) 供货商,都对 TEM 特定的 PRS 进行了最终的设计和测试。TEM 通过样品插入口,插入专利空心阴极。这种独特的设计,有利于清洁难以到达的区域,使射束和样品产生相互作用 (图 5)。



图 4. 下游等离子体清洗系统。
图片由 XEI Scientific 提供。



图 5. TEM 棒。
图片由 XEI Scientific 提供。

计量领域的下游等离子体清洗

位于华盛顿特区的美国国家标准与技术研究所 (NIST) 的工作人员,坚信能去除样品和腔室的所有污染。NIST 纳米级计量小组的工作,需要采用高度精确的电子扫描显微镜和氦离子显微镜,达到亚 1nm 的分辨率,这就要求无污染操作。

可重复的结果,需要很高的洁净度,因此,在几分钟的测量中,样品不能有明显改变。这还包括必要的连续次级电子发射。

NIST 部署采用了各种清洁方法(利用液氮冷阱,释放出清洁的氮气、冷冻、特种泵油、无油等等),却无法达到研究所规定的标准。

然而,NIST 最终采用了下游等离子体清洗方法,因为





Cover Story

封面专题

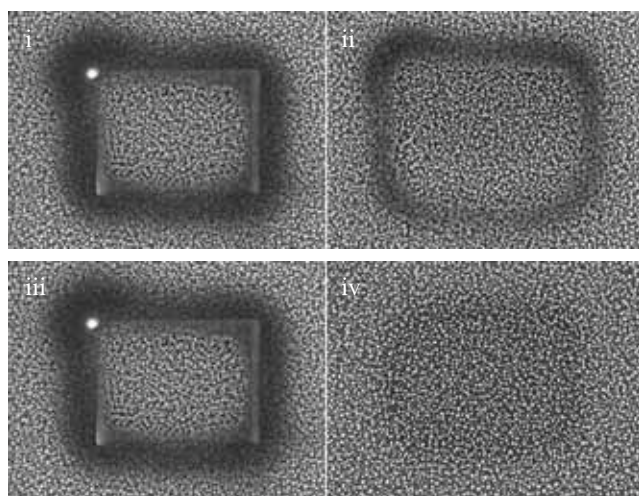


图 6. 碳污染的清洗例子。(i) 显示的是污染积聚；(ii) 使用冷阱减少污染；(iii) 污染积聚；(iv) 几乎完全预防污染。图片由 NIST 提供。

它是目前唯一经过评定能满足 NIST 污染规格的机制。该方法采用的技术就是下游等离子清洗技术。NIST 不指定特定的产品或品牌，但倡导使用基于等离子的 SEM 清洗。

实施并经常使用这些方法，使消除电子束引入污染的影响成为可能。

图 6 为 Andras Vladar 在 NIST 中生产的图像 4。它们所示的是在电子扫描显微镜中，样品遭受碳污染的图例。图片 I 和 III 显示，在 5kV 和 10pA，10 分钟扫描后的积累图像。图 II 显示的是使用低温环境的效果。污染有所减少，但仍明显存在。与下方的图像形成明显对比。最后一个图像 (IV) 显示的是，使用下游等离子体清洗后的结果，几乎没有观察到污染。

其他应用

关键尺寸测量

对比影像可以看出污染的影响，关键尺寸 (CD) 的测量表明，这些伪像，会影响到尺寸测量⁴。

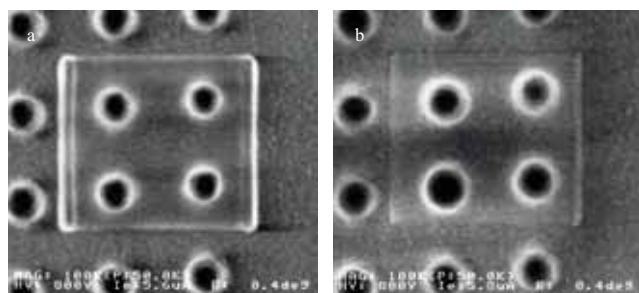


图 7. 孔 (a) 为清洗前，(b) 为清洗后。图片由 NIST 提供。

在对关键尺寸的测量工作中，修改电子扫描显微镜图像的尺寸会造成测量精度损失。使用一个非常干净的 Hitachi 6280，测试模式 (图 7a) 开始显示的是扫描 20 分钟后，孔内填满污染物。在对后腔室和试样原位清洗后，重复测量表明，孔内无填充物，且扫描痕迹大幅减小 (图 7b)。

分析显微镜和光谱测定法

Horiuchi et al⁵ 还表明，采用下游等离子体系统清洗，还可以实现对分析透射电子显微镜 (TEM) 聚合物刷的清洁。在成像模式下的电子能量损失光谱法 (EELS)，可用于高分辨率碳成像。

纳米级应用

具有纯净表面，对纳米操作和纳米加工是绝对必要的。Mancevski⁶ 的工作表明，如果要想在气相状态下使用纳米操控系统顺利切割碳纳米管，对下游等离子的清洗是必不可少的。此外，采用微小定位探针在电路上做电气测量，利用纳米定位系统在 SEM 和 FIB 中定位，则要求探头无污染且接触良好。精确测量要求这些设备原位清洗，几乎所有的这些新工具，都将等离子清洗机作为必不可少的配件。

总之，下游等离子清洗已经发展成为一个非常有效的方法，有助于从精密电子和离子柱工具获得最佳的图像和分析数据。这些系统已被证明是一种可靠的技术，可以为样品、托架以及显微镜本身去除有问题的碳氢化合物污染物。

下游等离子清洗技术有助于各个领域的研究人员，优化他们的显微镜、研究、图像、分析和处理材料。XEI 已经将它的工具安装在超过 1300 台设备上，几乎涵盖所有品牌和型号的电子扫描显微镜 (SEM) 和双束 FIB /SEM。今天，大多数新的高分辨率工具，在交货时，都配备了某种形式的下游等离子清洗。此外，服务人员在提供服务或进行预防性维护访问时，还经常携带一个便携版的清洗系统，最大限度地提高 SEM 的性能。[CRC]

参考文献

1. M Amman et al, J Vac Sci Technol B 14(1) (1996) 54-62
2. Simultaneous Specimen and Stage Cleaning Device for Analytical Electron Microscopy, US Patent # 5,510,624, Argonne National Laboratory and the University of Chicago, 1996
3. T C Isabell et al, Micros Microanal 5 (1999) 126-35
4. A Vladar, NIST, personal communication
5. S Horiuchi et al, ACS Nano 3(5) (2009) 1297-1304
6. V Mancevski and P D Rack, Vapor Phase Cutting of Carbon Nanotubes Using a Nanomanipulator Platform, MS&T 2010 Conference & Exhibition, Houston, TX





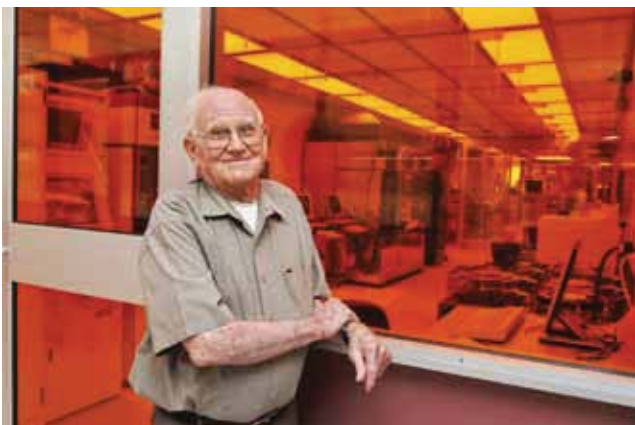
特写

Special Report

革命性的发明

摘要

Willis Whitfield 发明了现代的洁净室，彻底改变了电子产品和药品的生产，使得医院手术室更安全，并帮助空间探索进一步发展。



Whitfield 足够长寿，得以看到他的发明的 50 周年庆。图为他参观在 Sandia 的 MESA 复杂洁净室。（照片由 Randy Montoya 提供）

Willis Whitfield，现代洁净室之父享年 92 岁。在 50 年前，他的发明彻底改变了电子产品和药品的生产，提高了安全性，并帮助空间探索进一步发展。

50 年前，Willis Whitfield 发明了现代洁净室的雏形，但当时的研究人员和企业家没有一个人相信他的发明。然而在短短的几年内，价值 500 亿美元的层流洁净室就开始在全球范围内陆续建造。现如今，该发明被用于医院、实验室和制造工厂。

刚刚离世的 Willis Whitfield，作为 Sandia 国家实验室的物理学家，本月去世，被《时代》周刊戏称为“Mr Clean”。但环球旅行、科学演讲以及人们给予他的荣誉称号，并没有改变他谦逊的本质，他还是一贯保持着谦虚而谨慎的态度，他的发明彻底改变了电子产品和药品的生产，使得医院手术室更安全，并帮助空间探索进一步发展。

Sandia 国家实验室的院长和实验室主任 Paul Hommert 一直是把 Whitfield 作为一位 Sandia 的先驱来纪念的。

“Willis Whitfield 代表了 Sandia 国家实验室最好的一面。他是研究人员的榜样，是一个物理学家，工程师中的工程师。Willis 一直生活在一种最佳状态，一直在做着最好的技术工作，处在技能、经验、培训和直觉的

交叉点上”，他说。“他突破了传统概念，发明了一种新的洁净室，比 20 世纪 60 年代初任何其它事物都高效一个数量级，在适当的时间迎来电子、医疗、科研和空间探索的一个新纪元。他的影响是巨大的，甚至是无法估量的。”

Sandia 国家实验室的微系统科学，技术和部件主任 Gil Herrera，还记得 Whitfield 对他今天所负责的工作的贡献。

“Willis 发明洁净室的最初目的是为了提高 Sandia 系统微型机械部件的可靠性。可谁也不曾料到，他的发明立即激活了半导体产业，从而激活了所有的现代电子、计算机和信息技术，”他说。“同时还促使生物技术、纳米技术、健康科学和医疗保健形成突破。”

Whitfield 是得克萨斯州一位棉花农民的儿子。他父亲就会维修自己的设备。Whitfield 受邀参与解决 Sandia 国家实验室的制造问题，并因此发明了层流洁净室。只要做轻微的修改，它仍然是标准。

“他建造了它，发现之前没有人这么做过，他说，‘我不明白为什么 [没有人发明它]。它是如此简单，’”他儿子 Jim Whitfield 回忆说。“我听到有人问他，花了多久他才想出这个主意，他说，‘五分钟，我只是做了件显而易见的事情。’”

解决问题

1959 年，作为核武器部件之一的机械开关部件变得更加微小，为了达到实验室严格的质量要求，必须对微小尘埃颗粒进行防治，因此，Whitfield 的上司要求他的团队，必须拿出一个解决方案。

“While Whitfield 可能迅速就拿出了想法，这是数月的研究才有了发现的那一刻，”她说。Whitfield 发现在当时的密封洁净室，虽然经常穿戴防护服，并制造真空，但气流湍流在洁净室中依然存在，引入的粒子也没有被清除。这些措施无法为生产精密零部件创造必要的条件，Ullrich 说。

在建立自己发明的时候，Whitfield 评判鼓风机、通风孔、分级和每平方米成本，从而使它成为人们用得起来的东西。





Special Report

特写

到 1960 年底，Whitfield 有了一个洁净室方案的最初图纸。他的解决办法是利用高度过滤的空气，不断刷新房间的空气。在这种模式中，Whitfield 沿一面墙设计了一个工作台。洁净的空气通过一堆过滤器进入房间，对大于 0.3 微米的颗粒，清除效率高达 99.97%。举个例子，根据 1962 年 Sandia 国家实验室的新闻文章，在一边的香烟烟雾从另一边吹出来，就已经是洁净的空气了。

在房间内的空气循环速度为 4000 立方英尺，或每分钟换 10 次的空气，内部的工人几乎难以察觉到空气的流动。空气的线速度略高于 1 米每小时，这种感觉和穿行在静止房间差不多。

在后来的修改中，空气向下穿过工作区，而不再是横穿，在重力的协助下，能将棘手的粒子带到地板上，地板上则覆盖了格栅。下方的过滤器会清洁空气，然后

再重新循环进入房间。洁净空气的不断流动起到了彻底清洁的功能。

当第一次洁净室测试“尘埃计数几乎为零。我们认为困难已被突破”Whitfield 说，在 1993 年 Sandia 国家实验室的录像访谈中。

层流洁净室创建的工作环境，比当时使用的洁净室清洁 1000 倍以上。

根据测试，层流洁净室的工作区空气中所包含的三分之一微米或更大尺寸的灰尘颗粒的平均值为每立方英尺 750。与当时在用最好的传统洁净室（平均每立方英尺空气的粉尘计数为 100 万）形成鲜明对比。

将洁净室带向世界

1962 年，在 Chicago 的 Institute of Environmental Sciences 会议上，Whitfield 发布了 he 最初的文章，当时还被称为“超净室”。

会议结束后，Whitfield 的电话不断，Ullrich 说。但是大约一年后，在 Boston 举行的 American Society for Contamination Control 谈话中，制造商们对这一发明提出质疑，指责 Whitfield 持续编造一个骗局。

Jim Whitfield 还记得他父亲在该次会议上的故事：“他所展示的数字令人难以置信。在这次会议上，人们告诉他，这不可能是正确的。然后，来自贝尔实验室的一个人就站了起来，说认为 Whitfield 是错误的。他的数字过于保守，至少保守了 10 倍。所以，他那时就明白，这在技术上是一个巨大的转变。”

其他人也开始认识到这一点，于是在几年之内，价值 500 亿美元的洁净室，就开始在全球范围内建立起来。

“当你有每个人都想要的东西，他们就会到你这里来，”Whitfield 在 1993 年的一次采访中。说。“对此的迫切需求，显著加大了开发和生产之间的差距。”

RCA 和通用汽车 (General Motors) 是洁净室的早期采用者，这一发明彻底改变了制药和微电子产业，Ullrich 说。

Albuquerque 的 Bataan Memorial Methodist Hospital 医院，后来成为 Lovelace Medical Center 医疗中心，是第一个为了防止感染，在手术室采用层流洁净室的医院。Houston hospital 医院，现在被称为 University of Texas MD Anderson Cancer Center 癌症中心，建成了 22 个洁净室，以防止白血病患者接受化疗时的感染，Whitfield

下转第 15 页



洁净室发明者 Willis Whitfield，本月去世，享年 92 岁。这是他步出 Sandia 国家实验室移动洁净室的照片。该洁净室可以运送到远程站点使用。（照片由 Sandia 国家实验室提供）





特写

Special Report

无菌灌装设施设计

摘要

中国已经实施了新版 GMP 标准，完全采用欧盟 GMP 洁净度标准，并引进了“动态”级别。附件 1，无菌医药产品的生产，迎来了新的挑战。一个项目的学生对此进行了阐述。该项目是为抗生素无菌产品设计一个假想的设施。

中国最近从美国 GMP 标准切换到了欧盟 GMP 标准。在一个学生的学术训练中，设计了一个假想的设施，为如何在中国寻求实施指导方针提供了一个例子。

中国国家食品药品监督管理局 (SFDA) 于 2011 年 3 月更新了 GMP 实施指导。中国也已实施了这一新版药品生产质量管理规范 (GMP) 标准，现在被称为中国 GMP 2010 版。前一版本是中国 GMP 1998 版，适用于美国 FDA 制定的洁净度等级。然而，2010 版中国 GMP 完全采用欧盟 GMP 洁净度标准，并引进了“动态”级别¹。因此，附件 1，无菌医药产品的生产，迎来了新的挑战。

这个项目的目的，是设计一个无菌生产设施，来生产粉末状的 β -内酰胺类广谱抗生素头孢呋辛钠：

- 缓解任何的污染风险
- 为人员和物料提供最简单、有效的工作流程
- 满足特定的洁净室级别标准

项目概要

每小瓶含有 0.75 克头孢呋辛钠注射用无菌粉末 (不包括辅料 / 添加剂)，并采用如下打包方式：每小瓶 7 毫升，每小盒含 10 瓶，每大盒含 10 小盒，每箱含 10 大盒。

该设施作为一个“新建筑”设计，目标每年生产 5000 万瓶头孢呋辛钠注射用无菌粉末。

工艺流程设计

物料的流转要求设计得尽可能的高效和符合逻辑。头孢呋辛钠的活性成分首先通过一个房间拆除外包装，一个房间净化，再经一个气闸室后，送到一个 API 临时储藏室。在消毒之后，进行称重，并送到灌装室。橡胶

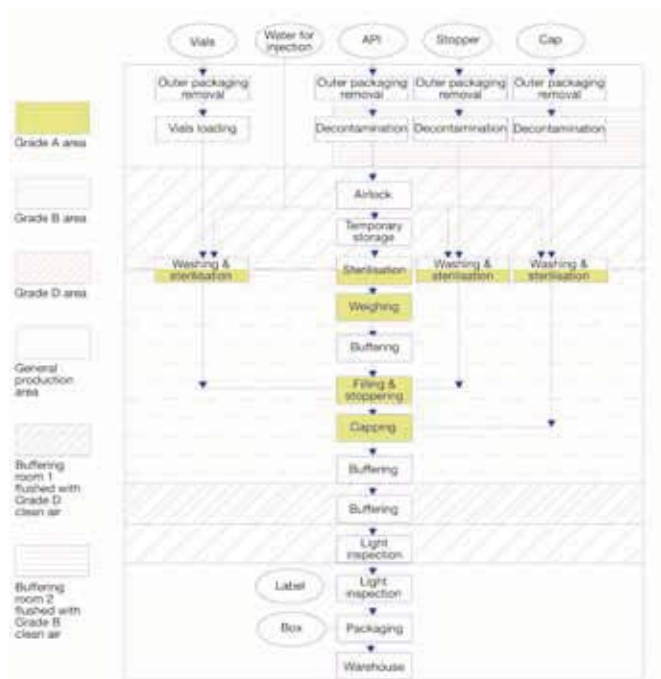


图 1. 设备处理流程图。

塞子和铝盖则通过外包装去除室、净化室、气闸室后，转移到相应的临时储藏室。然后，他们将在清洗和消毒之后，分别送到灌装和封盖室。

同时，小瓶会通过洗涤机，消毒通道和灌装线，无菌的 API 将被填充到小瓶中，然后小瓶将被加盖密封。最后，需要对无菌粉末注射剂进行检查 (使用光)，标记和包装。这整个处理流程如图 1 所示。

头号污染风险是灌装站，因此，需要关注管道和仪器的设计，需要符合下列设计考虑点²。

1、设备的自动化和集成化水平，对确保无菌的环境是非常重要的。该项目使用了灌装生产线，覆盖无菌的核心业务，包括灭菌、灌装、加塞、旋盖，这完全符合中国 GMP 2010 版“动态”洁净等级。

2、螺杆灌装机的灌装部分用注射用水洗涤后，消毒，干燥，在 A 级环境中重新组装。在重组完成后，需要进行消毒和干燥的认证。

3、高纯度氮气保护技术，氮气可以使用一个微生物过滤器消毒，通过不锈钢管进入灌装室，保护灌装产品。

4、灭菌后，橡胶瓶塞就可以转移到螺杆灌装机的



直击目标!
中国电子制造
自动化行业规模
最大的贸易和
采购平台

NEPCON China 2013

中国电子制造自动化行业最有效的贸易和采购平台之一

2013年4月23~25日 上海世博展览馆

THE 23RD PRESENTATION
NEPCON
MICROELECTRONICS CHINA 2013
第二十三届中国国际电子生产设备暨微电子工业展

精彩呈现

FMA Electronics
Manufacturing
Automation
电子制造自动化

主办单位

Reed Exhibitions
励展博览集团

**CCPIT Electronics & Information Industry
Sub-council**
中国国际贸易促进委员会电子信息行业分会

www.nepconchina.com

参展事宜, 请联络 王永婷 86 21 2231 7016 tim.wang@reedexpo.com.cn 邓萌 86 21 2231 7018 mike.deng@reedexpo.com.cn
参观事宜, 请联络 高玥 86 10 5763 1818 linda.gao@reedexpo.com.cn



特写

Special Report

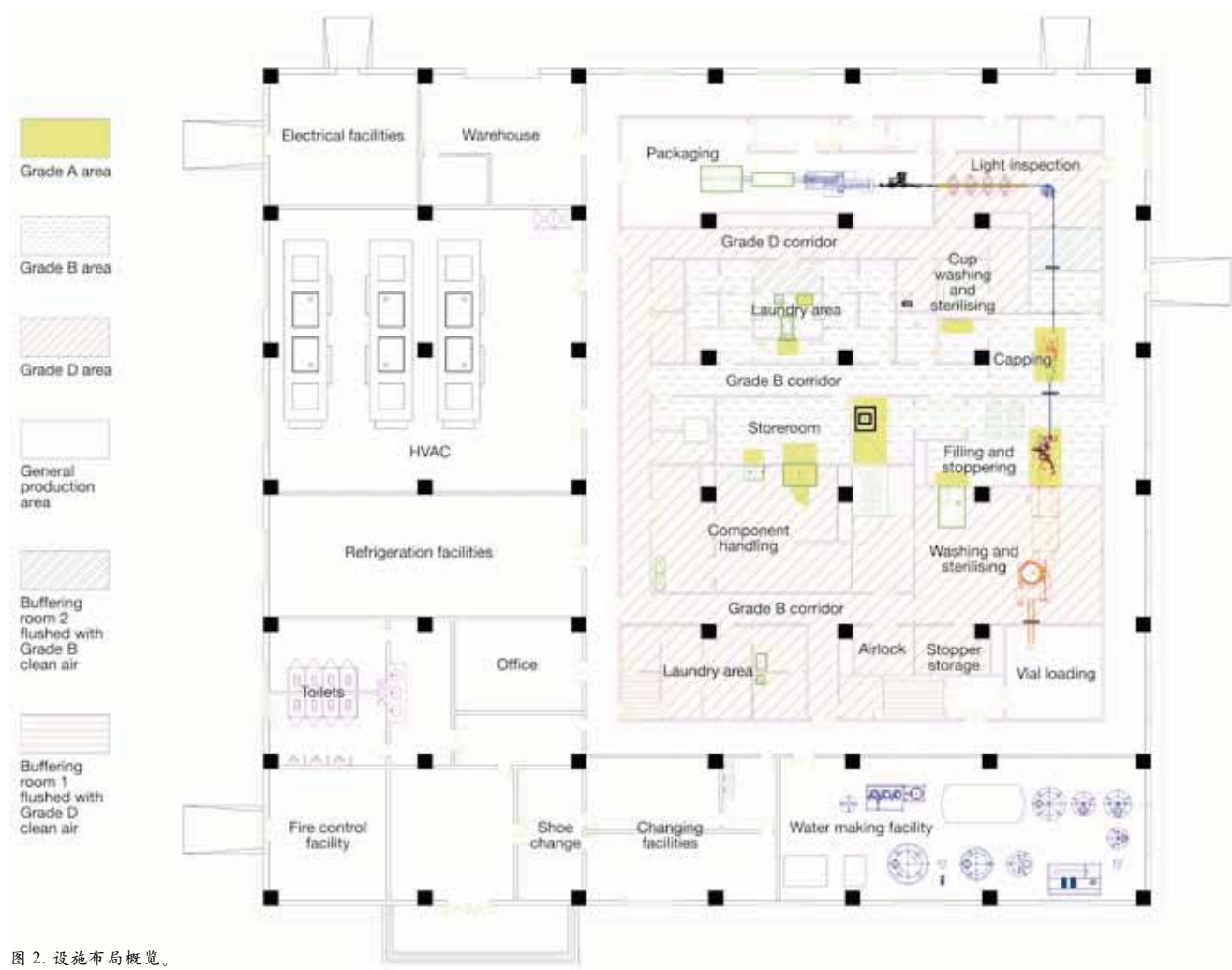


图 2. 设施布局概览。

瓶塞振荡器上。

5、使用具有无菌连接阀的特殊储罐，将无菌 API 倒入螺杆灌装机的粉末料斗中，从而无菌操作的风险以及频率都将减少。消毒设备需要连接到 A / B 级区域。

6、在可能会产生头孢呋辛钠致敏尘的情况下，需要采取具体的预防措施，防止交叉污染，防止粉尘产生及散播，以便清洁。

设施布局

如图 2 所示，该设施的覆盖总面积为 2248 平方米，建筑物尺寸为：51 米（长度），48 米（宽度）和 6m（高度）。

设计并选择下面的功能，以满足洁净室环境要求，并保证最低建筑成本：

B 级区域和 A / B 级区域位于圆核心区域，D 级区域坐落在圆中间区域。同时，一般生产区放置在圆外部

区域。整个布局符合“同心圈”的设计要求，便于更快捷的监测和检查，同时还降低了 HVAC 的负荷，因为同等级的房间集中布局。

清洗机、灭菌通道、灌装线、压盖机被安装在一条线上，从南到北，这有利于设备的维护和核心区域的环境控制。灯光目视检查、二次包装也在一条线上，从东到西。包装区域正对着仓库的接收和派送区。

核心区应保持小而紧凑，B 级区域只包括灌装、加塞、旋盖及其附属房间。在 D 级和 B 级区域之间的墙上安装有密封双向消毒设备。这样来自 B 级区域的组件（橡胶瓶塞和铝盖）就可以在 D 级区域清洗，然后在灭菌之后，再放入 B 级库房，以满足中国 GMP 2010 版的要求。要求规定，灭菌后需要采用密封容器运输和存储，如果那些用于包装的材料和组件，会与在无菌条件下制备的药物直接接触，需要在 B 级环境中操作，并在





Special Report

特写

D 级环境中清洗，重新组装，包装和消毒。

A 级垂直层流罩，包含变速风机过滤模块，该模块嵌在网格天花系统内。此外，灌装和加塞是在氮气层流下进行的。

一共有 4 个传送窗口。应丢弃的废物需要通过传送窗 1，转移到独立的废弃物储藏室。B 级区域中需要清洗的组件，将通过传送窗 2，送往 D 级区域。B 级区域的衣物，可以通过传送窗 3 和 4 很容易地送往 B 级区域的服装清洗处。

通过洁净区域中的气闸室，人员、设备和材料进入生产的洁净区域。

为了避免洁净区域的服装污染，或随身携带的污染物进入核心区，设有三个更衣室。洁净区域的服装拥有独立的清洗设施。

足够的工作和半成品存储空间，让设备和材料可以有序合理地安放，避免交叉污染，并将任何制造过程或控制步骤被遗漏或错误应用的风险降到最低。

在 B 级走廊、D 级走廊、灌装和加塞室、加盖室、光检查室等处提供紧急出口，确保在突发情况下人员的快速疏散。

总之，中国 GMP 2010 版和之前的 GMP 1998 版最大的区别是，以前的版本只强调“静态”等级，同时，中国 GMP 2010 版还加强了质量管理。

一位经验丰富的洁净室设计师，应该审视每一个阶段，以确保成功建造一个用户满意的洁净室³。它应该是一个结实耐用，符合人体工程学的设计，同时还考虑到清洁管理、URS、生产技术、设备的修改需求、API

特性以及暴露风险⁴。只有这样，才能真正实现中国 GMP 2010 版的核心理念。

不能把信任放在任何一个终端工艺或成品的无菌测试，或其它质量方面上，而应该放在对整个生产过程和质量管理的精确控制上⁵。[CRC]

参考文献

1. Yu Y., Lu C.Y. A Discussion on China GMP 2010 and Equipments of Injectable Aseptic Powder. Mechanical and Electrical Information of China. 2011, 29(5):20-24.
2. An B.Z., Ming Y.J., Liu Y.B., et al. The Requirement of Facility Design and Equipment for Injectable Aseptic Powder. Qilu Pharmaceutical Affairs of China. 2009, 28(6):375-377.
3. Liu M., Liu Z.C. Understanding of GMP Used in Process Design of Sterile Separation Packed Powder Injection Workshop. Pharmaceutical & Engineering Design of China. 2006, 27(3):33-36.
4. Pitcher M. Designing Isolators with Reliability. Cleanroom Technol. 2012, 20(3):19-22.
5. Zheng J.W. Automatic Infeed/Outfeed System Used in the Production of Freeze-dried Powder for Injection. Mechanical and Electrical Information of China. 2011, 29(35):30-34.

作者简介

Zhang Xiulan, Zhang Heng, Yang Yihong and Wang Kai, Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, Wuhan Institute of Technology, Wuhan P.R. China, 430073

Wang Jia, Wuhan Pharmaceutical Industry Design Institute, SINOPHARM, Wuhan P. R. China, 430077

上接第 11 页

在 1993 年说。

不为名声所扰

Whitfield 最终与美国航空航天局 (NASA) 合作，为到月球和火星执行任务的航天器提供杀菌隔离技术，确保卫星在太空空间运行时的绝对安全，但是成名并没有改变他。

“他是个好人，非常真诚、坦荡，” Ullrich 说。“他非常谦虚。他的价值观使他会做正确的事。他愿意与人分享。”

1963 年，洁净室的设计也使得 Sandia 国家实验室，

首次为联邦政府标准化洁净室成为可能。

今年，Whitfield 活着看他的发明已有 50 个年头，但他无法接受记者采访，因此，他的儿子替他发言，他说：“我敢肯定，在他的心里，他感到非常满意，他对社会带来了这么巨大的和积极的影响。”

Sandia 国家实验室是 Sandia Corporation 经营的一个多元化实验室，是 Lockheed Martin 公司的全资附属子公司，为美国能源部 (US Department of Energy) 的国家核安全管理局 (National Nuclear Security Administration) 工作。[CRC]





技术报告

Tech Features

注射用药物中的微粒

摘要

微粒是注射药物产品质量的一个关键指标。试验方法正在改进，旨在找到能为微粒负责的材料。因为当前的包装部件以及处理能力的原因，对于可见微粒，零缺陷目标不是一个可行的验收标准。对于主要的合成橡胶部件，可视检测系统的价值体现在降低成品注射药物的微粒污染风险上。

现如今越来越多的药物因为污染而被召回。来自 West Pharmaceutical Services 公司的 Mike Schaefer 在本文就集中探讨了如何通过减少和控制主要包装成分的颗粒物来源，提高注射剂产品的质量。

微粒是注射药物产品质量的一个关键指标。不溶解微粒，不同于气泡，在美国药典（USP）里定义为异物¹，是无意出现在药品中的。微粒的材料类别广泛，可以是药物产品本身的，也可以源于外部（可能来自生产过程）。

早在 1940 年，人们就意识到注射药物中的微粒关系到病人的安全^{2,3}。目前 USP 对注射药品的微粒限制发布于 1995 年，是基于 70 年代的

处理能力和使用方法形成的，这无法反映如今对药物产品质量的关注。

USP 方法最初是为可见颗粒物开发的，主要用于小分子药物产品。FDA 非专利药办公室（Office of Generic Drugs）在经过五年多时间的数据分析表明，可以降低验收限制标准，在不给产业带来过度负担的同时，还能提高药物的安全性⁴。

在生物制药行业中，了解小于 10μm 的微粒的生成很

重要，因为数据似乎支持更小的颗粒对免疫原有影响，这一点在 USP 标准里没有涉及⁵。注射微粒的临床后果不断地被发现，试验方法也在改进，旨在找到能为微粒负责的材料，了解它们，并做出改善，从而减轻药物产品的污染。

零缺陷的预期目标驱动工艺不断改进，但它对于可见微粒不是一个可执行的验收标准，因为目前的包装部件和处理能力还十分有限⁶。对异物限度的预期在不断调节，对于主要的合成橡胶部件，可视检测系统的价值体现在降低成品注射药物的微粒污染风险上。

历史背景

早在 1936 年，USP 就意识到注射药物不应该被微粒污染，并随后要求进行测试，明确表明产品“基本无”微粒。



Envision 可视检测工艺可以自动检测合成橡胶部件，识别质量不合格的产品。

在接下来的几十年里，USP 经过多次修订，并最终提供了一份指导，明确要求目视检查注射药品异物“质量零缺陷”。USP 在 1995 年的修订版，将“基本无”修改为“完全无”，并包括了一套分级制度。通过联合检查并修订方法，计算颗粒的试验方法

在不断改进。通过药典讨论组（Pharmacopeial Discussion Group），美国、欧洲和日本形成了协调一致的方法、定义和限制⁷。

在现行 USP 的专著中，<788> 注射液中微粒，规定了两个测试程序：1 光阻法粒子计数测试和原理，2 显微镜法粒子计数测试。微粒的限度如表 1 所列。

现行 USP 并不是对任何特定的配方或剂型都是最佳的；对于不同的尺寸范围和灵敏度，需要不同的技术。图





Tech Features

技术报告

表 1 : Limits for particles

	Method 1 Light Obscuration	Method 2 Membrane Microscopy
Volume $\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$
$<100\text{mL}$ 6000 per container	600 per container	3000 per container
$>100\text{mL}$ 25 per mL	3 per mL	12 per mL

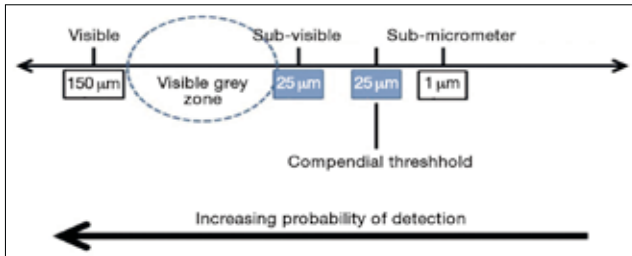


图 1. 检测概率随着粒子大小而变化。

1 所示的是随着微粒尺寸的增加,粒子被检出的概率变化⁸。USP<788> 提出一个标准化的方法,可以对最终产品形式中的粒子负载提供合理的监测。但是当存在外来微粒,即使是在规定的限度范围内,获取其性质及可能来源的附加信息,都需要有一个完整的程序,以便对其颗粒物进行控制和监测。

调整成品药产品中的微粒预期:药品制造商都面临着不断提高的质量标准,以生产无缺陷的产品,还需要减少工艺/产品的变化,最大限度地减少产品报废。用于注射的注射药品必须符合 USP 规定,但仍需关注给患者安全带来的风险(例如,静脉炎、闭塞、血栓、免疫原性/抗原反应等),以及对方法论的挑战。

基于最终产品测试的过程控制方法并不符合现代 GMP 期望。最基础和重要的考虑因素是与产品相结合的质量等级。最好的目测检测策略也会存在遗漏缺陷的概率;唯一真正有保证的是通过一套工艺流程来保障低缺陷率。通过控制上游,持续改进这一策略可有效降低成品药产品的污染风险。

成品药中的微粒有多个源头,如药物产品的组成成

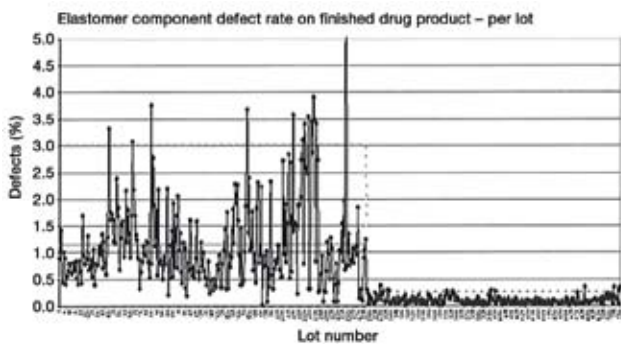


图 2. 在 Envision 处理前后,药品成品的表现结果。

分、加工设备、环境或密封容器系统。无菌药品的生产商应该考虑通过某些手段来减少或排除颗粒物,及产品的包装缺陷⁹。

检查合成橡胶密封盖,可以减少成品药物中所包含的颗粒:由于密封环境、制造工艺及操作,包装好的药物可能含有源自合成橡胶密封盖的微粒。减少合成橡胶密封盖的颗粒数量,可将未被发现的粒子进入药品成品以及导致药品报废的风险降到最低。高品质部件的附加价值有两个方面:更好地保证病人的安全,减少报废以节约费用。

如果上游的密封盖厂商对用于药物产品的合成橡胶盖进行预处理和检测,可以减轻对来自这些部件的颗粒的担忧。最近,对经过自动化可视检测的高品质部件与标准部件的比较研究已经给出这方面的证据。结果表明,对合成橡胶部件总体质量的改进,能减少最终药物产品的报废(图 2)。

提高部件制造质量的策略:合成橡胶部件的制造和预处理涉及多个步骤,其中包括成型、切边、消毒、检验、包装和运输,所有这些都可以影响粒子数量。检查程序对于减少微粒而言很重要,因为它验证了规定的质量,拒绝不符合标准的部件。此外,不合格部件会被检查,并反馈到密封盖制造过程做区域改进。合格的检测系统还可以检测出有缺陷的密封盖。问题盖子可能会影响到灌装能力,或容器密封系统的密封性,并损害无菌药品的完整性。一个橡胶塞成型及修剪缺陷的例子,如图 3 所示。



图 3. 橡胶塞成型及修剪缺陷。

随着检查程序不断增加,这样的数据会逐步累积成有效的数据库。对每种类型的缺陷进行统计分析和表述,有助于部件制造商对所发生的缺陷获得强化认知。具有大量缺陷数据库的检查设备很有优势,可以将假象和缺陷区分开来并提供信息储备,在制造周期的开始阶段就改进流程,防止缺陷的复发。要达到制造高品质部件的目标,不只是要监控缺陷,还要了解微粒产生的潜在可能性。生产环境和流程的设计,应尽量减少暴露在颗粒中可能性,确保成品药与预期相一致。与室内空气相比,在 ISO 5 洁净



技术报告

Tech Features

表 2 : ISO specification for cleanroom standards							
Class	Cleanroom Standards - maximum particles μm^3						Epuivalent
ISO	$\geq 0.1\mu\text{m}$	$\geq 0.2\mu\text{m}$	$\geq 0.3\mu\text{m}$	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 1\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	Class
5	100,000	23,700	10,200	3,520	832	29	Class
100							
6	1,000,000	237,000	102,000	35,200	8,320	293	Class 1000
7				352,000	83,200	2,930	Class 10,000
8				3,520,000	832,000	29,300	Class 100,000
9				35,200,000	8,320,000	293,000	Room Air

室中，暴露的颗粒呈指数下降（表2）。在适当的时候减少接触颗粒，是一种制造高品质部件的主动方式。

部件的自动可视检测流程：对可视检测机进行编程，以区分高品质的部件和有缺陷的部件。通常情况下，用多个摄像头和明亮的漫射照明来检测缺陷。这些缺陷包括污渍、工具磨痕、异物和橡胶杂质（嵌入或从橡胶表面突出）。自动化可视检测系统的处理能力，依赖于（相对于预期结果的）密封盖的预处理和设备的技术指标。

在药物的洗涤步骤完成之后，在准备灭菌的工艺中完成自动化的检查过程（图4）。最终出来的是经过洗涤的产品，细菌内毒素、颗粒物和生物负载，都能满足指定的限制。在准备灭菌过程之后，在ISO 5（100级）的洁净室中，将瓶塞从洗涤器上卸载下来。然后，合成橡胶部件会被放入可视检测设备进行检查，并用消毒袋或快速传输袋包装。产品包从可视检测机中出来，在ISO 5洁净室中密封和打标签。根据规定，密封袋装产品被放置在盒子中，运到ISO 5环境之外进行消毒。ISO 5环境控制和监测颗粒，保持在 $0.1\sim 5\mu\text{m}/\text{m}^3$ 的范围内，以减少潜在的微粒污染。

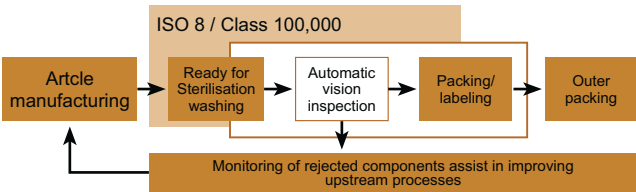


图 4. Envision 检查过程流。

为了测试检查过程的可靠性，有人开展了一项能力研究。该研究的目的是创建一个缺陷库，帮助机器的编程和测试。该数据库可以基于外部和内在的粒子源应用，也可以为特定目的定制。

一致的结果

可视检测机可检测的缺陷可能包括头发、纤维、松散的颗粒污染物、嵌入或黏附的异物、成型缺陷或表面缺陷。目标是获得每个部件足够的缺陷，建立一个有代表性的缺

陷参考库。这保证了可视检测机在检测特定缺陷时与所建立的参考保持一致。知识库越庞大，缺陷的可检测性越好。

为了进行性能测试，由已知合格产品 and 不合格产品组成的，在可视检测机上运行部件样本集的缺陷库。缺陷用来优化可视软件，并质疑可视系统。最后，每种部件以及缺陷类型的通过率和拒绝率都将被确定出来。在执行性能测试之后，缺陷库可以用来验证可视检测机是否能恰当地检测出标准缺陷。

总之，生产效率的提升有益于供应商和制造商，并最终有助于确保所需的药品市场供应充足。高品质的合成橡胶部件，启动上游的控制，可以减少微粒，并降低成品药的报废率。合成橡胶密封注射产品，包括血清瓶塞、冻干瓶塞和注射器的活塞，可以使用自动可视机器验证质量，以满足严格的标准。自动可视机旨在检查合成橡胶部件的外部质量属性。

合格的检查过程是关键，可以确保可靠的检测，以及缺陷认知。而知识又将创造多个预防性措施和持续改进的机会。一个部件制造商的最终目标是与制药商建立关系，提供成品药，有效地满足患者的需求。[\[CRC\]](#)

参考文献：

1. USP 34 General Chapter <788> Particulate Matter in Injections, United States Pharmacopeia, Rockville, MD, 2011.
2. W.C. von Glahn, J.W. Hall. Am J Pathol 1949; 25:575–84.
3. E.J. Bruening. Virchow Arch 1955;327:460–79.
4. B. Pillari, Microbiology Team Leader OGD, FDA, Review of PF 30.6 Particulate Contaminants of Sterile Injectable Drugs and Limits Set by USP General Chapter <788>, USP Workshop on Particle Size: Particle Detection and Measurement, Rockville, MD, December 8, 2010.
5. TheStandard, Vol. 8, Issue 3, Spring 2011, <http://www.usp.org/pdf/EN/aboutUSP/theStandard2011Spring.pdf>.
6. R.E. Madsen, et al. Visible Particulates in Injections – A History and a Proposal to Revise USP General Chapter Injections <1> Pharmacopeial Forum, Vol. 35(5) [Sep.– Oct. 2009].
7. IBID, R.E. Madsen, et al.
8. S. Aldrich, Historical Perspective and Current Chapters Review, USP Workshop on Particle Size: Particle Detection and Measurement, Rockville, MD, December 8, 2010.
9. S. Langille, Senior Microbiology Reviewer, OPS, FDA, Particulate Matter in Parenteral Drug Products: A Regulatory Perspective, PDA Visual Inspection Forum, Rockville, MD, October 3, 2011.



丁腈手套评估的六项基本原则

东莞市和生工业服装有限公司 www.dgws.com

在无尘室耗材应用领域，市场上出现了不少于十个品牌的无尘室专用洁净丁腈手套，它们在产地、质量、价格、颜色、尺寸、级别等方面上均有不同，那么如何选择一款既能提升产品优率又能达到成本控制目的的丁腈手套，就非常重要。

通过近十三年的丁腈手套销售、清洗、测试经历，我们总结出了丁腈手套评估的六项基本原则，以供各位使用者参考与借鉴：

一、从物理性方面评估：

厚度评估：目前市面上的丁腈手套厚度大多在 0.08~0.09mm，早期的丁腈手套甚至可以达到 0.1mm 以上。

厚度越厚，成本就越高，因此从节约能源及成本考虑，在保证使用安全及寿命的前提下，目前市面上已近开始出现小于 0.05mm 厚度的丁腈手套，通过验证其使用效果完全可以达到要求。

强度评估：主要测试项目为拉伸测试、耐摩擦测试、穿刺测试等。做这些测试的主要目的是保证手套在被正常使用时，在穿戴、操作产品、长时间处于紧绷的状态、重复穿戴或清洗等条件下是否依然保持表面的完好无损。至于强度的测试标准和流程，各个企业有不同的界定，其中某行业的参考标准如下：参考 ASTM D6319/D412，高品质的丁腈手套的拉力可以达到 >12.5Mpa，其拉伸强度可以到自身的 500%。

颜色评估：除丁腈本身的颜色外（淡乳白色），是否还可以提供特别要求的颜色，如蓝色、黄色、黑色。

尺码评估：是否可以提供不同长度尺寸以供选择，如目前市面上大多使用的是 9"、12"、14"，每个尺码有分不同的码数，如 XS、S、M、L、XL 等。

二、从化学性质方面评估：

此项评估主要针对耐腐蚀能力，一般丁腈手套为了更好的抗腐蚀，都会在原材料中增加了一些辅助剂来保证；而最简单又直接的验证方法，就是将手套使用于各种溶剂

环境和工序中，然后检查其是否失效；当然对于一些具有强烈腐蚀性的溶剂，不在该实验验证范围，如丙酮。

三、从洁净度方面评估：

LPC 评估（液体粒子测试）：该测试是验证手套无尘清洗工序是否合格的关键指标。行业中目前 LPC 控制最好的能做到 @0.5μm<600counts/cm²，正常的 LPC 水平大多控制在 1000-3000counts/cm² (@0.5μm)。使用企业需要根据自己的产品要求来制定 LPC 标准。

FTIR 评估（傅立叶光谱分析测试）：该测试主要是对手套表面的污染物成分进行定性分析，如有机类或无机类物质，比较常见的物质分析为是否含有硅油、氨基化合物、增塑剂等。

NVR 评估（非挥发性残留物测试）：该测试是对手套表面污染物的一个定量测试，该测试常和 FTIR 测试同步进行，目前 NVR 测试水平可以到达 <1.0μg/cm²。

其它还有诸如 IC（阴阳离子测试）、GC 测试（释气测试）等。

四、生产工艺的评估：

材料的配比：丁腈是一种合成橡胶，主要成分为丁二烯与丙烯腈。丁腈橡胶中丙烯腈含量(%)有 42 ~ 46、





技术报告

Tech Features



36 ~ 41、31 ~ 35、25 ~ 30、18 ~ 24 等五种。丙烯腈含量越多，耐油性越好，但耐寒性就越差。

辅助添加剂的评估：在手套的生产过程中，由于需要达到一些特殊的要求，（如防静电，需加入一些辅助的抗静电剂）因此我们在评估这些手套时，除了要对其防静电性能进行测试，同时还需要对添加辅助剂后的负面影响进行评估。（如静电达标了，离子含量水平却不达标）

氯化水平的评估：氯化处理，就是增加表面的光滑度，便于穿戴。但是氯化过度，会造成表面颗粒容易脱落，及 LPC 测试会偏高。因此选择符合使用要求的丁腈手套，则需要在舒适度及洁净度之间选取平衡点。

硫化水平评估：该处理主要是使分子之间产生交联，形成立体网状结构，改变其物理、机械综合性能。从而更好地评估手套的拉伸、强度、柔软舒适度。

五、无尘清洗的评估：

清洗环境的评估：虽然丁腈手套会使用在不同级别的环境中，但是一个最少达到 ISO5 级的无尘室系统是必不可少的配置。

清洗用 DI 水评估：DI 水的电阻率需要达到 15-18 兆欧 / 厘米，DI 的 LPC 控制标准需要在 @0.5 μ m<100 个 /

ml，其它指标如 IC（离子测试）等也需要进行控制。

清洗溶剂的评估：从污染控制的角度和手套本身材质的特性考虑（不耐酸碱溶剂），需要使用中性的、对手套表面没有损坏的溶剂，同时需要考虑溶剂本身的洁净度不会对环境、产品造成影响。对溶剂的评估，主要包括 PH 值、RoHs 测试、LPC 测试、IC 测试等。

清洗设备的评估：需要评估是否为无尘室专用的设备，评估项目包括装载量大小、是否双开门结构、是否不锈钢或无尘室专用材料制作、清洗后产生的破损率等。

烘干设备的评估：根据实验的数据，从清洗设备取出的手套，直接测试 LPC，以 0.5 μ m 的粒径为例，其测试的数量级在 10000 以上，但是经过无尘室专用的烘干机烘干后，其测试结果可以直接降到 1000 以内。

六、品牌及成本的评估：

一个不可否认的事实是，国外行业知名品牌的质量高，但是价格比较贵。如果使用方的无尘室级别高，如 ISO5 级或以上，而且产品的要求精度高，我们建议选择国外的品牌，这样可以减少后续终端客户的各种测试和审核带来的成本上升；如果无尘室级别一般，且产品要求不严，不经常应对客户链的测试和审核，可以选择比较便宜的国内品牌。

总之，丁腈手套的选择，需要综合成本、质量、工艺水平、品牌等方面考虑，不能一味的选择便宜的，如果品质不达标，后续因为产品的返工、投诉造成的成本远远大于购买手套节省的成本，就叫得不偿失；如果一味选择质量好的丁腈手套，当然价格也是高的，质量是没有问题，但是并没有根据使用方产品的要求来制定采购成本，产生浪费，增加了产品的成本，不利于产品的销售和后续的发展。**[CRC]**





德国莱茵 TÜV 上海生物分解检测实验室正式启用

全球领先的技术服务供应商德国莱茵 TÜV 于近期宣布,公司在上海建立的生物分解检测实验室正式投入使用,实验室还将携手德国莱茵 TÜV 集团与德国标准化协会的联营认证机构 DIN CERTCO,就可降解产品认证展开深度合作,向本地制造商和出口商提供全面的检测认证方案,以协助其加速进军国际市场。

在全球资源 and 环境压力日益突显的今天,节能环保已成为当今世界经济发展的主题。无论是产品包装、购物袋或者垃圾袋,使用符合生态要求的可生物降解塑料制作已是大势所趋。可降解产品测试通常根据产品的材料、介质、可降解的添加剂或者最终产品的特性和成分,需进行化学测试、生物降解能力测试、分解和生态无毒等测试。[CRC]

康斐尔携最新过滤系统盛大亮相中国制冷展

一年一度的行业盛会中国制冷展即将召开,全球洁净空气解决方案和空气过滤设备领导者康斐尔将携最新投资的 Mobile Camfield Lab 多通道空气过滤系统盛大亮相。这是这台业内独有的移动测试车从集团引进后首次公开展示使用。

该过滤系统能够通过直观的现场运行和数据分析,向

客户展示不同方案的过滤效果、预期的空气品质,及要付出的成本。过滤系统外型为集装箱,内部由四根平行的管道组成,可配置预过滤器和终过滤器,在客户现场对四种不同的过滤器组合方案同时进行过滤效率和能耗的长期测试对比,并可监测室外空气品质 (PM2.5)。[CRC]

细菌耐药性将导致灾难性的威胁

近期,英格兰首席医疗官教授 Dame Sally Davies 发出警告称,全世界应从当下开始投入到对细菌耐药性的斗争中,与此同时,Dame Sally 本人撰写的报告第二卷内容也随之出版。报告内容就提及了细菌耐药性的危害以及传染性疾病的潜在蔓延,并呼吁政府部门提升重视程度,称其潜在威胁不亚于 MRSA 疾病的爆发。

该份报告还强调道在经过近二十年的抗生素发展过程之后,有相当一部分的抗生素已被证明是趋于无效的,纵然一种新的传染性疾病每三十年就出现一次。除了鼓励加速对新药物的研发进程之外,严格看管当前抗生素的制造也同样重要,这意味着杜绝抗生素的滥用以及确保只在必须的情况下,使用适量的抗生素来应对疾病。

Davies 还提出对未来有关卫生健康疾病防护应加大

投入力度,包括对由克雷白氏杆菌属 (klebsiella) 引起的肺炎感染。对此,Davies 也在报告中提出了相关的十七条建议,其中主要包括有:对细菌耐药性的报告应当被国家风险系数备忘录注册,各国政府应严肃对待并积极配合国际健康安全机构如 G8 和世界卫生组织的相关工作;通过英国国民健康保险制度 (NHS) 对英国国民的健康数据做到实时监控;在卫生医疗领域和制药行业之间做更多的工作,即保留现有的药物并鼓励研发更高效的抗生素。

Dame Sally 对此表示,抗生素的滥用已经威胁到人们的实际生活,如果我们现在还不采取有效的措施,那么病人在手术中的受感染几率将大大增加,她本人也希望政府能加大对这方面的重视程度,也希望在将来有更有效的抗生素问世。[CRC]

研究发现:天然抗菌药物能有效应对感染

据国外媒体近日报道,美国两家研究机构的研究人员通过研究发现,动物体内的天然抗菌药物对降低感染起着有效的作用。

来自波士顿大学的第一个研究小组通过采用人类唾

液中组氨酸 3 蛋白转基因变体,成功实现了降低念珠菌感染率;而另一支来自马萨诸塞州伍斯特理工学院的研究小组,从鱼鳃肉中提炼出的抗菌肽,也起到了对大肠杆菌的抑制作用。[CRC]





产业动态

Market Watch

SAFC 扩建苏格兰厂

近期据报道，SAFC 公司正式宣布将扩建位于苏格兰 Irvine 地区的厂房面积，扩建的内容包括对散装干燥粉机 (bulk dry powder media) 和生化试剂生产设备的增添，据悉此举是基于 SAFC 对不断扩大化的欧洲及亚太地区市场的考虑。此次的扩建也是为配合 SAFC 公司位于美国堪萨斯州 Lenexa 厂的实际生产。

据该公司人员透露，Irvine 厂的设备扩建工程

是公司所设立的 5 年资本扩建计划中的其中一部分，而整个计划也是 SAFC 公司长期战略规划的重要组成部分，以满足日益增长的生物制药行业的旺盛需求。届时，在扩建工程中，SAFC 公司将构建一个专用动物组件自由 (Animal Component Free) 干燥粉机，以补充现有的液体细胞培养皿、以及其他的试剂。 **CRC**

DuroAir 宣布其空气回收技术实现突破

坐落于加拿大多伦多市的 DuroAir Technologies 公司于近期宣布其研制的便携式空气密封与过滤技术已经取得成果，实现对工业污染室内气体的过滤与回收，并将其过滤后的气体重返室内。

据悉，该项技术也通过相关的独立测试通过认可，因此该项技术对一些工业环境尤其是洁净室而言，将意味着室内空气的整体清洁和成本控制。DuroAir 公司通过结合之前就曾取得专利资格的锥形空气气流技术，DuroPure

室内空气回收技术的推出对用户而言，将同时保证员工安全、经济效益以及环境保护上的三重保障。

DuroAir 公司 CEO Robert Leadley 则表示，DuroAir 公司从最基础的航天工业领域起步，我们一直在不断完善和发展这一技术。在新产品中我们引入了之前研发的气流庇护系统 (airflow shelter systems)，通过该技术，我们能解决任何室内空气质量问题 (IAQ)，而且我们的方案即快速又经济。 **CRC**

INTERPHEX China 聚合全产业，论道大武汉

INTERPHEX China 2013 春季会将携 200 余家制药设备企业，300 余家医药包材企业，为您提供综合解决方案，涵盖制药研发，生产，包装的所有工艺。

同期举办的“API China”和“Pharm China”将吸引来 1000 余家的原料药生产企业，2000 余家制剂生产企业的企业高管、质量管理者、设备采购人员将汇聚一堂。同时，展会期间举行的专业会议也将吸引众多业内人士，为您解读政策法规，答疑解惑。

新版药品 GMP 中提高了无菌生产环境的级别，增加了动态监控指标，对制药机械自动化灭菌、动态监测等提出了更高的要求。而针对血液制品、疫苗、注射剂等无菌药品生产执行新版 GMP 升级改造的最后一年，INTERPHEX China 的“洁净设备专区”将适时为您提供积极应对的措施。

“药品电子监管专区”“包装设备专区”均是展会精心为企业针对性采购所搭建的桥梁。赛德力、华大、巨能机械、宜兴华鼎、新力干燥、恒标斯瑞、南京久鼎、天加重工、德拉根、镭德杰、山东豪迈等多家企业竞相亮相，电子监管系统软硬件巨头德拉根将继续在本届展会上推行高速电子监管码喷墨解决方案，为制药行业的规范有序发展增添动力。

作为亚洲规模最大的、种类最全的医药专业包装展区，在本届展会上将全新亮相，以“PHARMPACK”为标志，为您搭建中国 4000 家制药企业采购药品包装的专业平台。七大专区——塑料、胶囊、铝箔铝塑、玻璃、包装印刷、瓶盖瓶塞、国际精品区总有一款是你需要的。三十年的品牌保障，千余款的优质产品；第一流的协会支持，面对面的行业会议。都将让您不虚此行。 **CRC**





AAF 赢得 CLEAN 2013 大奖

在 AAF 公司所生产的 NELIOR 过滤技术问世 5 个月之后 (2012 年 9 月), AAF 公司就凭借该过滤技术一举赢得 CLEAN! 2013 大奖。年度的 CLEAN! 大奖是由德国弗劳恩霍夫 IPA 研究所颁布, 每年会由一个专家团队小组评选出当年在洁净行业领域内技术最突出的产品或技术。今年的颁奖仪式在德国卡尔斯鲁厄市的 Reinraum Lounge 公

司洁净室展台举行。

在 13 个竞争公司中有三家企业获得了最后的提名, 并将这三家公司代表的不同洁净技术向公众展示, 由 Udo Gommel 博士所领衔的专家评委小组将 CLEAN 2013 大奖首次颁给 AAF 公司以鼓励其过滤技术对洁净行业所作出的贡献。[CRC]

赛默飞发布新一代奥立龙 AquaMate 系列水质分析仪

近日, 科学服务领域的世界领导者赛默飞世尔科技在全球范围内发布了新一代奥立龙 AquaMate 系列水质分析仪——AquaMate 8000 以及 AquaMate 7000。得益于简洁紧凑的设计和直观便捷的操作, 新款系列仪器将满足实验室客户日趋增长的水质分析需求, 不仅提供多样、灵活的实验选择, 更为其创造精确、可靠、高效的测试体验。

AquaMate 8000 波长范围为 190~1100nm, 预置 260 多条测量程序, 尤其适用于实验室中水和废水样品的检测。搭配奥立龙 AQUAfast、Merck、CHEMetrics 或 Hach 试剂可测量包括氯、氨、二氧化氮等在内的近百种参数。同时, AquaMate 8000 拥有高强度氙灯和双光束光学系统, 在全紫外至近红外光谱区域内都能得到优越的测量数据, 最大限度上保证每次实验结果的精确性。与传统光源相比, 氙

灯光源无需预热, 即开即测, 因此, AquaMate 8000 既能有效保证样品的稳定性和真实性, 又经久耐用、便于维护。

在现有分析仪的基础上, AquaMate 8000 还提高了灵敏度, 以 1.8nm 的卓越带宽最大程度上优化分辨率, 让更多的光能量到达样品, 使得检测限更低, 信噪比更好。此外, 它还配备了波长扫描技术, 4200nm/min 的扫描速度可以快速得到高质量的光谱数据, 即使是微小吸光度的改变都可以精确测量。

作为 AquaMate 8000 的“兄弟”产品, AquaMate 7000 虽然波长范围小于 AquaMate 8000, 为 325-1100nm, 却依然拥有优质的分析水准。凭借精密的电子技术和简洁的单光束结构, 配合 5.0nm 光谱带, AquaMate 7000 可测量大部分水和废水参数, 完美胜任大多数常规水样品的测量和分析工作。[CRC]

易于整合的分析仪：新开发将 Malvern Link II 系统的优势扩展

马尔文仪器在其 Malvern Link II 产品中增加了新功能——强大的软件包可在自动化控制平台中整合多套分析仪。最新开发的技术将 Malvern Link II 软件系统的优势扩展到马尔文 Mastersizer 和 Zetasizer 系列分析仪中, 简化了它们在过程监测和过程控制中的应用。

Malvern Link II 的新驱动软件为 Mastersizer 2000、Mastersizer 3000 和 Zetasizer Nano 系统提供单一接口, 能够安全和有效连接各种类型的自动化控制系统, 包括 DCS、Scada 和 PLC。通过该单一接口, 用户能够实施自动化监测, 以最少的专业工程投入迅速有效地实施闭环控制, 从而减少自动化障碍, 帮助最大化投资经济收益。

能够充分挖掘任何分析仪测得的数据是优化分析仪

价值的关键, 随着应用的深入, 这意味着将其嵌入到自动化控制系统中, 并与其他仪器一同执行多元控制。在此之前此类整合是一项专业工程, 大量附随成本往往会导致工作难以实施。

Malvern Link II 软件系统早已被广泛应用于在制造行业的工厂整合 Insitex 实时在线粒度分析仪, 目前积极的反馈则使该系统的应用扩展至马尔文其它系列的仪器中。Zetasizer Nano 是世界上应用最广泛的纳米粒子、胶体和蛋白质粒度、zeta 电位和分子量测量系统, 而 Mastersizer 3000 则是最新一代马尔文激光衍射粒度测量仪。作为分析仪和控制系统之间的桥梁, 这些新的驱动已被用于解决水利监测和利用自动化实验室设备的水泥测量。[CRC]





新品橱窗

Showcase

WSI 重推 Aclean 洁净洁净丁腈手套 高品质、超洁净、新选择



A Clean 系列手套是马来西亚著名生产商 Riverstone 全新推出的一款丁腈手套，主要适用于 LCD、触摸屏等行业。该款手套拥有优异的洁净性能，完全符合相关行业对手套性能的特定要求，可以有效的实现污染控制和产品保护。

Casella 推出 CEL-712 数据采集记录器

CEL-712 监测仪的监测范围超出了目前市面上所有同类产品的功能，CEL-712 其自

身的作用就像是一台便携式过滤器，对使用环境做出实时标准的监测。CEL-712 实时便携式粉尘监测仪适用于任何专业健康监测和工业生产领域的环境监测，测试空气过滤效率、站点边界监测、环境监测以及其它活动。



SteriBeam 公司推出嵌入式同轴 UV 杀菌消毒系统

新品采用了强力的脉冲紫外线闪光灯，通过一个紫外线的传输机以调节实际的脉冲速度。一共可对待杀菌的表面采用六种不同的脉冲频率频道。SteriBeam 的基础杀菌频道包含了两盏 PUV 灯，其封装规格为 120×80cm，额定功率为 2kw。



麦克维尔全新 MAC-E 系列变频模块机组震撼上市

MAC-E 系列风冷模块机组采用极致的变频科技，突破节能新境界，经国家权威检测机构检测，获得节能产品认证，综合性能系数 IPLV 高达 4.36，较常规风冷模块机组节能 20% 以上。

Arco Comfort 手套提供功能性的个人防护和舒适

此次推出的手套有四种不同的使用范围，每种手套的使用都通过了严格的测试和认证，并通过了欧洲安全标准的最终检测。副手套均采用了轻薄、细纱材质，以此保障了使用者免受化学试剂、尖锐的器具以及烫伤的危害。



Please visit our website for more information 更多的内容, 请登入
www.cleanrooms-china.com

广告索引 Ad Index

Advertiser	广告商名称	网址	页码
China Chamber of Commerce for Import & Export of Medicines & Health Products	中国医药保健品进出口商会	www.cphi-china.cn/EP_Clean	5
Finetech Japan FPD Exhibition & Conference		www.ftj.jp/zh-cn/	IBC
INTERPHEX China	医药包装材料&制药设备	www.apichina.com.cn	IFC
Nepcon China	第二十三届中国国际电子生产设备暨微电子工业展	www.nepconchina.com	13
Testo Instruments International Trading (Shanghai) Co., Ltd.	德图仪器国际贸易(上海)有限公司	www.testo.com.cn	7
The 12th CleanRooms China	第十二届洁净室研讨会暨产品展示	www.crcevent.com.cn	BC
WSI Ltd.	广东省东莞市和生工业服装有限公司	www.acleanglove.com	3



业界最大规模FPD技术商贸展!

汇集 **500*** 家参展商及 **55,000*** 名专业来场观众!

请您一定莅临展会, 现场体验最新最先端技术

(* 预计并包含同期 Film 展)

23rd FINETECH JAPAN

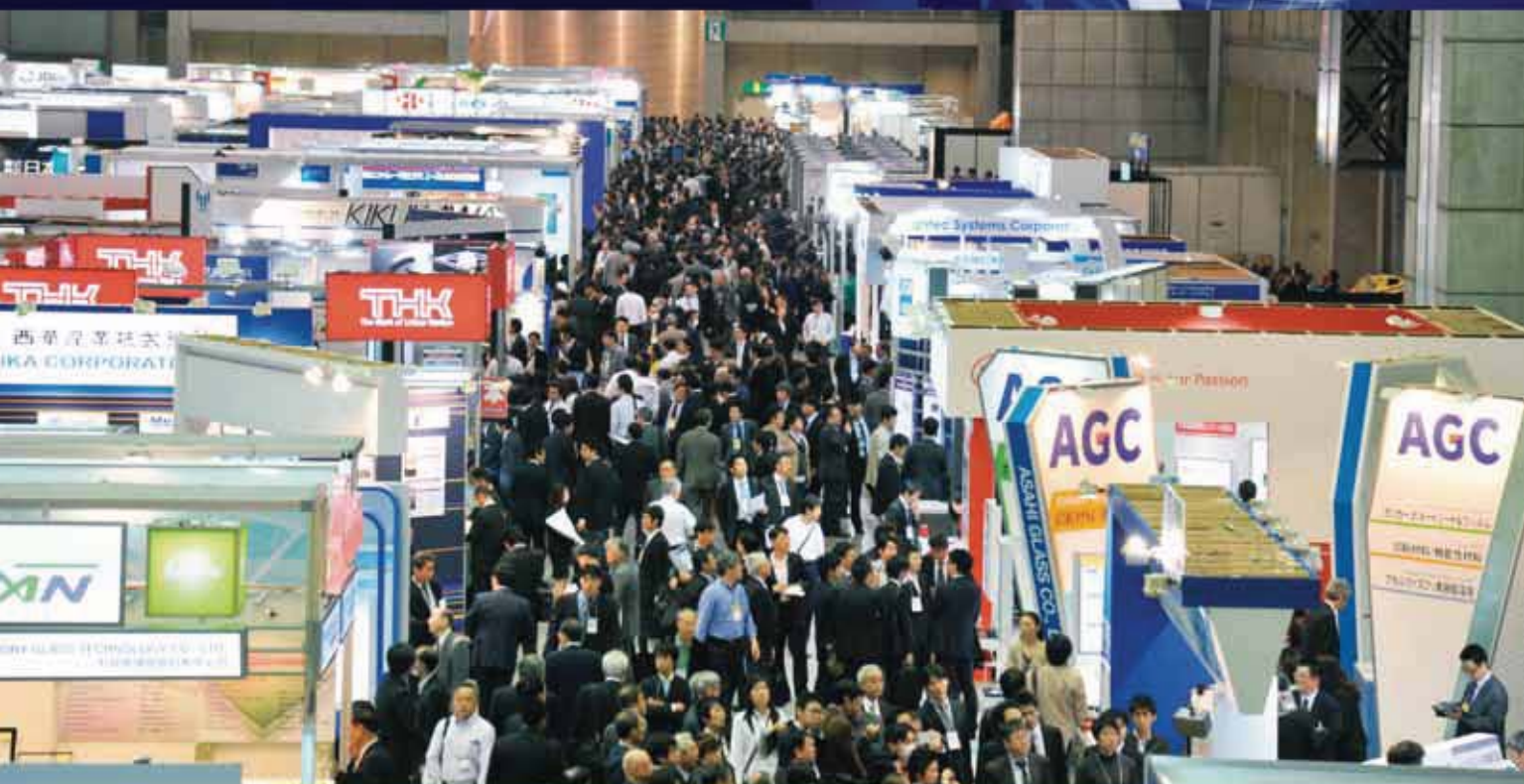
FPD Exhibition & Conference

日期: **2013 年 4 月 10 日** [星期三] — **12 日** [星期五]

会场: 日本东京有明国际展览中心 (Tokyo Big sight, Japan)

主办单位: Reed Exhibitions Japan Ltd.

同期展会: **4th FilmTech Japan** **Photonix 2013** **2nd PLASTIC Japan**
Highly-functional Film Technology Expo EXPO & CONFERENCE Highly-functional Plastic Expo



更多信息, 请参考 ▶▶▶ www.ftj.jp/zh-cn/

www.crcevent.com.cn

2013
CleanRooms China
Conference & Products Display
洁净室研讨会暨产品展示

第十二届 洁净室研讨会暨产品展示

The 12th Cleanrooms China Conference & Products Display

2013.9.11-12 上海龙东商务酒店

半导体、光电制造及 生物医药行业的洁净室技术

主办单位

ACT

大会媒体

洁净室 CHINA

协办单位



赞助(2012年)

E-E
ELEKTRONIK

VAISALA

setra

ASYS 苏州微群净化科技有限公司

KANOMAX

KLC

KIMO
INSTRUMENTS

康普科技
CAMPBELL

杜威仪器
Duwei

rotronic
MEASUREMENT SOLUTIONS

SORTHIS

KEYENCE 基恩士

支持(2012年)

LPA

M

朗脉

Genta

MEC

赞助咨询 上海 86-21-62511200 北京 86-10-64187252 香港及国际 852-28386298