



不溶性微粒 粒度评价专题

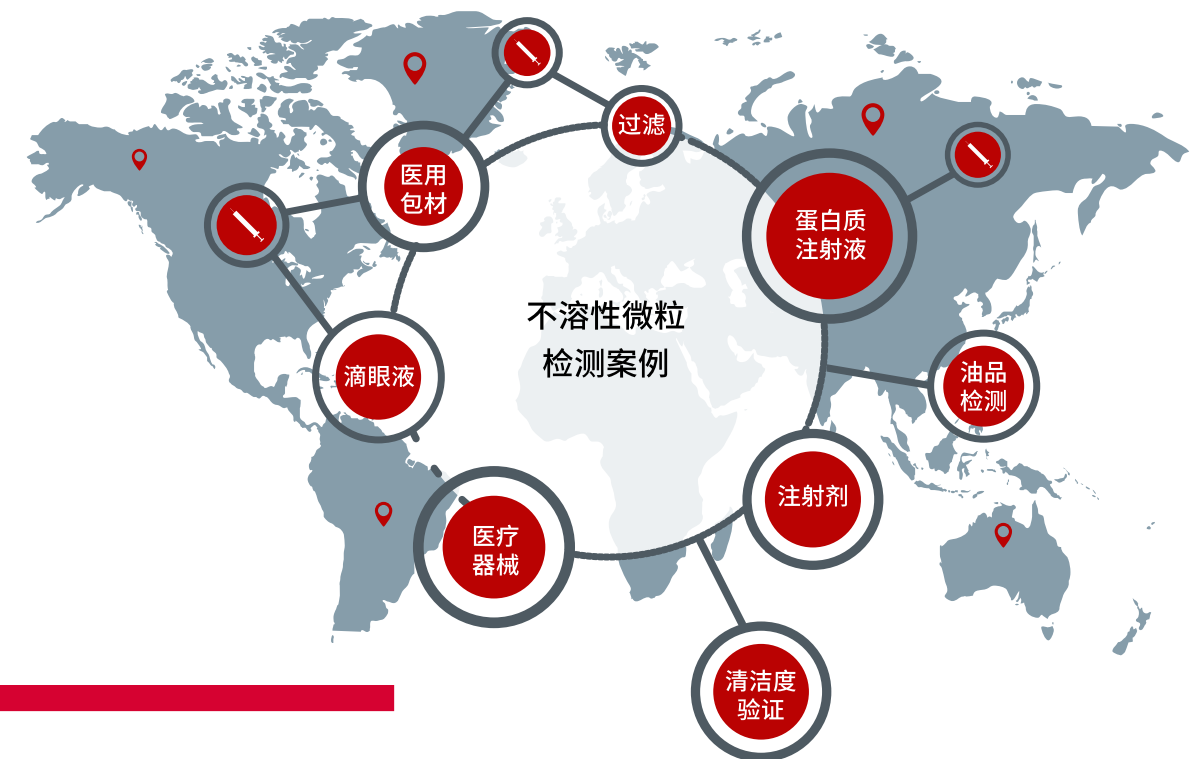
Solving problems one
particle at a time

美国PSS粒度仪
SINCE1977



华南技术服务中心
德瑞科仪(广州)科技有限公司
热线电话: 400-668-9828/020-36536919
网址: www.derekyq.com
地址: 广州市白云区永平街丛云路816号9楼B902室

专注客户体验, 致力粒度分析
Your life choice, your work choice
Your Particle Solution



Contents

目录

01	02	03	04	05
公司介绍	不溶性微粒	产品介绍	应用案例	合作伙伴
P03-04	P05-06	P07-08	P09-24	P25-26

公司介绍

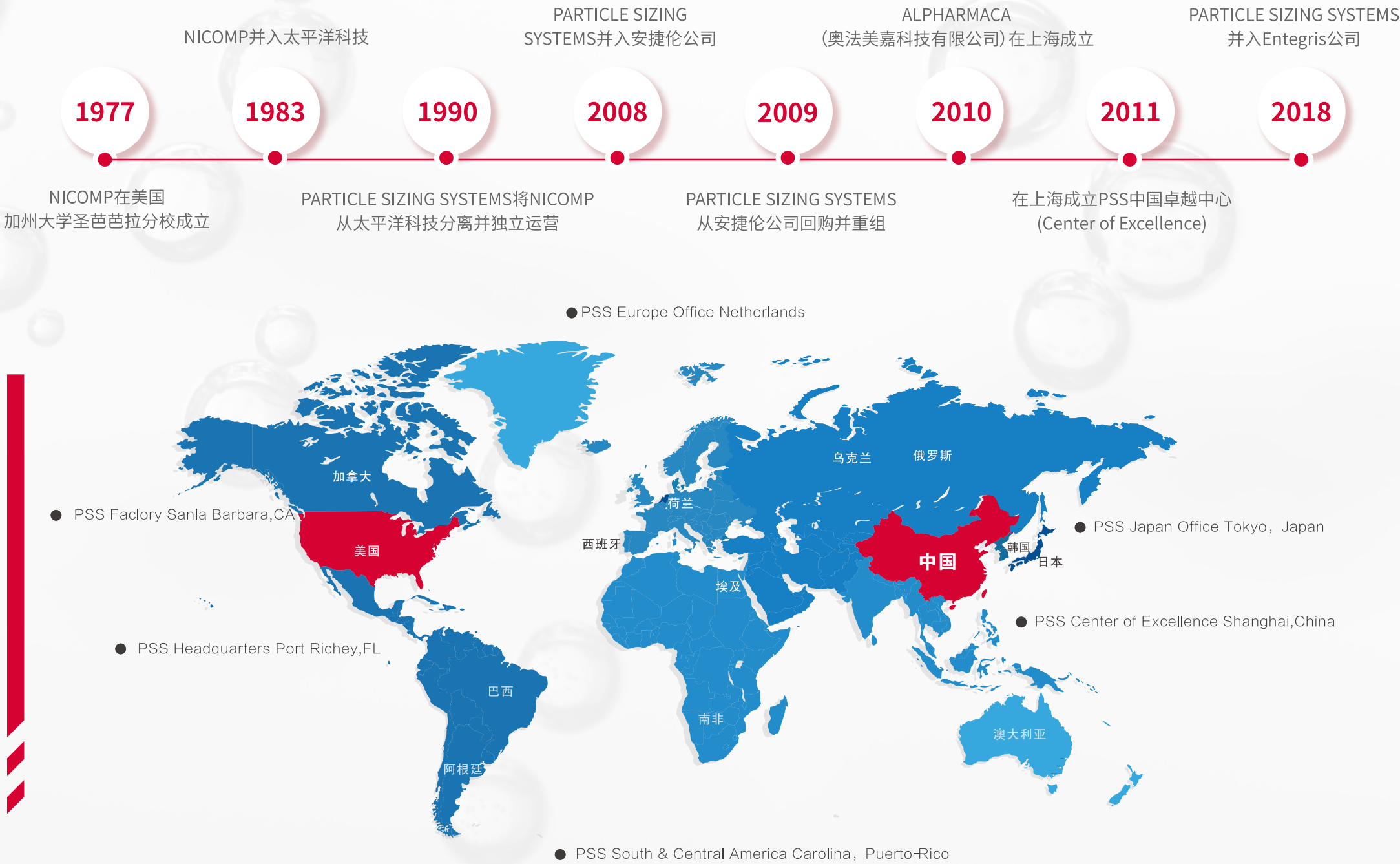
Particle Sizing Systems(美国PSS粒度仪公司)成立于1977年,于2018年并入Entegris,公司总部位于美国佛罗里达州,是一家专业的科学分析仪器设计制造商,成立近40年来其主流产品Nicomp380, AccuSizer 780, FX系列和online在线粒度检测系列为客户提供从研发、质控到生产的全套粒度分析解决方案!

Nicomp380纳米激光粒度仪的Nicomp多峰分布算法弥补了传统动态光散射(DLS)理论给出的高斯分布精确性不足的问题, AccuSizer780光阻法颗粒计数器解决了粒度检测领域的量化问题。其专利的自动稀释技术更是将高浓度样品的量化计数理念得以实现。

奥法美嘉(Alpharmaca)科技有限公司于2010年在上海成立,立足于医药行业,耕耘于纳米材料科学,化工,半导体,环境科学,汽车,过滤,涂料,墨水,油品等行业,以专业的纳米微米检测技术,“致力粒度分析,专注客户体验。”这已经成为奥法美嘉团队的信条。随着纳米知识的普及,伴随着中国经济向高端制造业的转型,经过短短几年,奥法美嘉科技有限公司作为美国PSS粒度仪公司在中国的代表,从卓越中心的建立运营,到如今覆盖全中国销售网络和售后服务网络,不仅用真诚的态度,而且用务实的专业知识,获得了广大客户的一致好评。

继往开来,奥法美嘉科技有限公司的同仁们将继续“普及纳米知识,传授粒度真知”,为中国的经济转型做好服务,为中国的高端制造业添砖加瓦。

公司介绍



不溶性微粒

什么是不可溶性微粒？

不溶性微粒 (英文名: Sub-visible Particle/Particulate matter) 与可见异物 (Visible Particle) 相对应,意指不溶于水或有机溶剂,非代谢性的,肉眼所看不见的颗粒物。一般指的是粒径<50μm 的微粒。

我们平时生活中最常见的概念就是PM2.5 PM10,“意指小于等于2.5μm和10μm”的悬浮于空气中的污染物。图一是摘自美国药典<US1788>章节,其指明了可见异物,不可见异物和重叠“灰色”区的粒径范围。

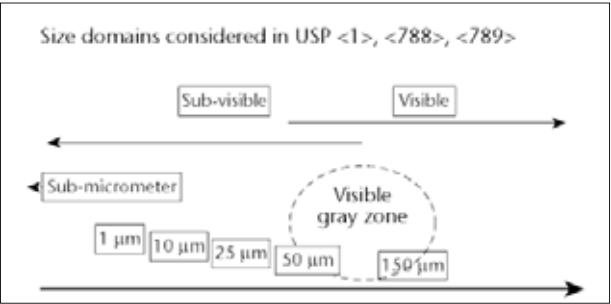
在一些应用中,如注射剂、医疗器械、洁净室等,要尽可能避免不溶微粒。但是在某些应用中,比如研磨液、墨水、使用的其实就是微粒。

对微粒的微观大小的测量和分析,一直是应用中的难题。这不仅因为微粒的检测需要高精度的仪器和传感器,还由于在生产生活中环境、人为因素的影响大大影响了检测的准确性。另外,对于微米纳米级微粒的检测也有别于传统的检测检验技术,对于检测条件和方法的科学性也提出了挑战。

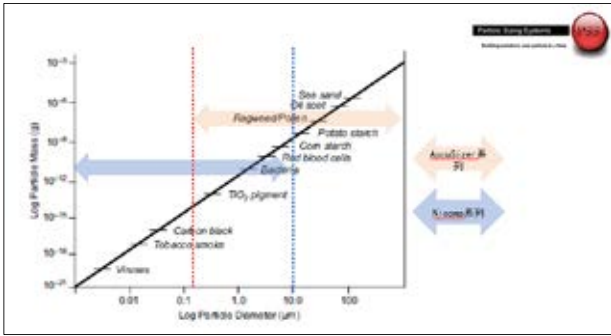
不溶性微粒的来源

外源性:主要包括生产过程中各类包装容器粘附的各种微粒,如尘埃,玻璃屑,有机物,无机盐等;还包括生产设备长期磨损,相互摩擦撞击造成的脱落微粒等。

内源性:主要包括生产原料以及生产工艺的操作中所产生的不溶性微粒,如在使用注射剂等治疗疾病的过程中,治疗药物间以及治疗药物与输入药液间的理化变化所产生的不溶性微粒。



图一：“可见异物和不可见异物范围”

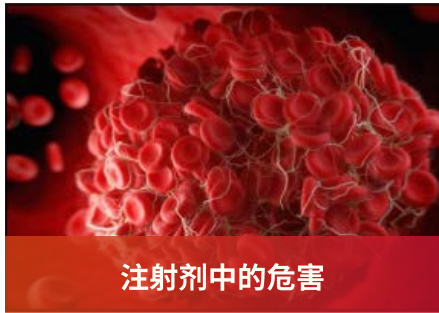


图二:PSS仪器的检测范围和不同颗粒的粒径大小。



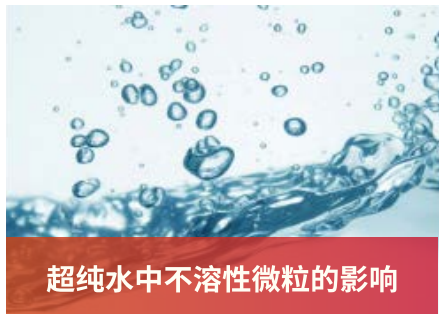
不溶性微粒

不溶性微粒的危害



注射剂中的危害

含有大量不溶性微粒的输液进入人体可直接造成体温升高,心跳加快,更甚可导致休克。这是由于不溶性微粒在身体某部位叠加堆积造成。主要症状有:血管阻塞,刺激发炎,肉芽肿,血液凝结等。现今各国药典均把注射剂中的不溶性微粒检查作为必检项目之一,随着检查要求越发严格,FDA最近期望企业能检测的下限下探至2μm。



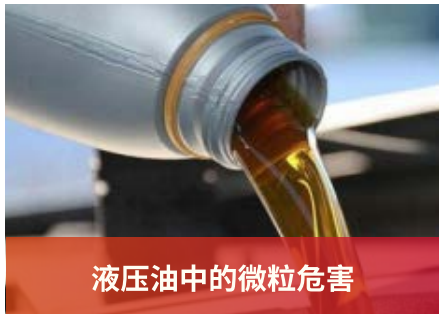
超纯水中不溶性微粒的影响

超纯水广泛应用于工业制造业,食品医疗行业,以及实验室用水中。根据行业的不同需求,具体的水质指标要求也不相同,但对于超纯水水质监测项中的微粒的控制都十分严格。如在大规模清洗集成电路所使用的超纯水,其水质越好则纯极性越强,清洗器件表面沾污的能力也就越强,这就直接影响了产品的质量和成品率。在微粒的监控上如有略微差异,就有可能导致元器件生产过程的产品质量和合格率的下降,增加不必要的成本。



汽车零配件和发动机中的危害

零部件非修理表面或修理表面未清洗干净的污垢,如型砂、氧化皮、油漆、微粒、积炭和切屑、磨料等杂质在发动机装配和运转过程中,散落在各运动摩擦表面或经振动抖落到曲轴箱,油底壳中,再经润滑油带到各运动摩擦表面形成磨料,加速了零件的磨损,降低发动机的使用寿命和可靠性。



液压油中的微粒危害

汽车工业、航空工业等工程机械领域的不断发展对于液压油的使用越来越广泛,从而对液压油的纯度要求也在不断提高。液压系统故障的一个非常重要的原因是液压油受到污染,致使固体颗粒物堵塞阀体,管路,引起液压元件动作失灵,振动和噪声,导致液压系统不能正常工作。

产品介绍

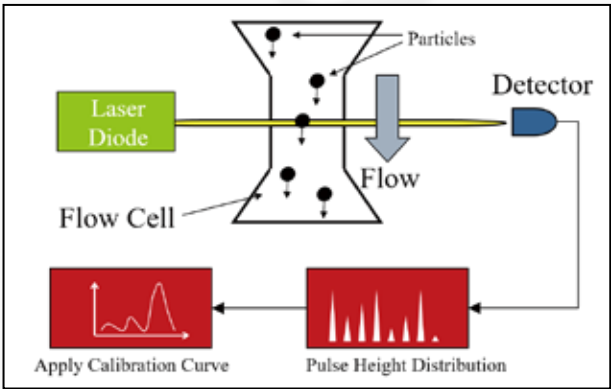
不溶性微粒检测仪

型号:Accusizer 780 A2000 SIS

不溶性微粒检测仪采用单颗粒光学传感技术 (Single Particle Optical Sizing) 实现了对分散体系中的不溶性微粒量化计数。其对于微米级大小的颗粒的粒度表征在精确度以及准确性上有划时代的意义。美国PSS粒度仪公司的SPOS技术更是结合了光阻效应和光散理论,将颗粒计数的下限下探到0.15μm (150nm)。这不仅迎合了更严苛的质量要求,也助力于精密制造对环境杂质的高标要求。



传统的光散射法如激光衍射法,动态光散射法在粒度表征中仅能统计出粒径累积分布,也即D10, D50, D90等数值。其优点在于无需校准,易于检测。但对少数粒子的灵敏性不足,具体表现为检测不出少数粒子的存在,且其数据来源于数学算法,往往会成为假性数据峰。



图三 光阻法原理图和SPOS原理图

● 原理介绍

粒子通过光感区域的时阻碍了一部分入射光,引起到达检测器的光强降低,此信号的衰减幅度理论上与粒子的横截面成比例关系。在仪器中,将光强信号转换成电信号,具体表现为电压值,不同粒径大小的粒子产生的电压值不同,根据对应关系,就可以建立标准粒子和粒径大小的校准曲线。这就是传统的光阻法(也称为光消减,Light Extinction or Light obscuration)检测粒径的原理。传统光阻法的范围下限一般到1.8μm。PSS开创性的将光阻信号和光散信号有机地结合起来,通过光阻效应获得较大的粒径检测范围,通过光散射增加对小粒子的灵敏度,大大拓展了单颗粒计数的下限到0.5μm。

产品介绍

技术参数

外形尺寸(长*宽*高) mm:	主机 (365*480*195) 进样器 (365*370*405)
检测范围:	0.15μm-5000μm(标准配置 0.5μm - 400μm)
分析原理:	光阻法(基于单粒子光学传感技术SPOS)
流速:	5-120ml / min
进样量:	50μl - 1000ml
最大浓度:	10000个/ ml
样品类型:	水相 / 有机相
进样方式	自动进样
自定义通道:	32个
通道数量:	512个
符合的标准:	USP787; USP788; USP789; USP1788; CP; CE;NAS1638; ISO4406; SAEAS4059; GJB420; ISO11171; NSF34; ISO16232 等国际标准
流速准确性:	±1.0%
粒径准确性:	±0.5%
计数准确性:	±2.5%
体积准确性:	±1.0%
自动进样性:	可选配
机械搅拌模块:	可选配
21 CFR Part11 软件:	可选配
磁力搅拌模块:	标准配置
匹配 Windows 系统普通标准软件:	标准配置

技术优势

- 1.检测范围广, 0.15-5000μm;
2.512数据通道;
3.32自定义通道;
4.超高分辨率;
5.微量进样(选配);
- 6.自动进样(选配);
7.兼容水相和有机相;
8.模块化设计, 便于产品升级;
9.传感器现场校准, 不需要返;
10.内置ISO,USP, CP等系统标准, 且可自定义标准。



应用案例

案例一：注射剂中不溶性微粒检测

中国药典0903溯源：

1977年 《中国药典》首次规定使用目视灯检法对注射液的澄明度检查,此法无法检测小粒子。
1985年 《中国药典》首次规定注射液微粒限度,方法使用的是显微计数法检测不可见微粒
1995年-2000年 《中国药典》在检查方法上增加了光阻法为第二法
2005年 将原《澄明度检查细则和判断标准》修订为“可见异物检查法”并将光阻法变成了第一法
2015年 《中国药典》2015年版为现行版本,基本与《美国药典》中注射剂不溶性微粒检测要求基本一致。

CP vs USP:

虽然中国药典和USP及其他药典的检测标准基本一致,但是也有一些细微差别。

表一：CP和USP在颗粒浓度规定一览

国家	类别	第一法:光阻法		第二法:显微镜法		分辨率标准
		≥10µm	≥25µm	≥10µm	≥25µm	
中国药典	大容量注射剂(≥100mL)	≤ 25 粒/mL	≤ 3 粒/mL	≤ 12 粒/mL	≤ 2 粒/mL	分辨率采用 中国标准
	小容量注射剂(<100mL)	≤ 6000 粒/每容器	≤ 600 粒/每容器	≤ 3000 粒/每容器	≤ 300 粒/每容器	
USP41- NF36	大容量注射剂(>100mL)	≤ 25 粒/mL	≤ 3 粒/mL	≤ 12 粒/mL	≤ 2 粒/mL	分辨率与ISO 标准一致
	小容量注射剂(≤100mL)	≤ 6000 粒/每容器	≤ 600 粒/每容器	≤ 3000 粒/每容器	≤ 300 粒/每容器	

USP1788介绍：

<USP1788>作为USP788的补充章节,对于检测方法和仪器作了具体要求。具体项目为：

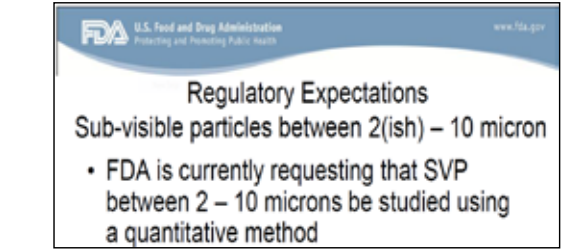
- 1) 体积确认 (SAMPLE VOLUME ACCURACY)
- 2) 流速校准(SAMPLE FOLOW RATE)
- 3) 校准确认(CALIBRATION)
- 4) 分辨率确认(SENSOR RESOLUTION)
- 5) 计数确认 (COUNTING ACCURACY)

应用案例

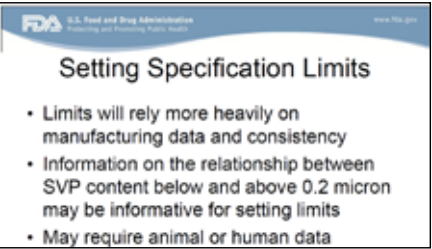
小知识：

成人的毛细血管内径仅 4 ~ 7µm,婴幼儿的毛细血管则更细。只有粒径小于2µm的微粒才可能通过肾交换被排出体外,直径超过毛细血管内径的微粒则无法排出。较大的微粒可造成局部循环障碍,粒径为2~10 µm 的微粒则可能造成潜伏性的危害。

FDA最新EXPECTATION如下图：



图四：FDA期望检测2-10µm间的粒子



图五：FDA期望0.2µm上下的粒度信息

解决方案：

AccuSizer 780 A2000 SIS 作为美国 PSS 粒度仪 AccuSizer 系列的明星产品,其专利的 512 个数据通道和 32 个自定义通道,不仅满足了 CP2015, USP787,USP788,USP789 等现有各国药典,其多通道的优势更符合未来发展的趋势。其 21CFR Part11 法规软件符合 cGMP 要求,含审计追踪及电子签名等功能,不仅可以直接给出各国药典标准报告并且判断是否符合标准,也可自定义报告模板,适应不同的检测需求。

小容量Small Volume检测报告：

Sample	Run Date/Time	Sample Volume (mL)	≥ 10 um (#)	≥ 10 um (#/Container)	≥ 25 um (#)	≥ 25 um (#/Container)
test Rep. 2	10/09/2018 14:48	0.2	3	22	0	0
test Rep. 3	10/09/2018 14:49	0.2	3	22	0	0
test Rep. 4	10/09/2018 14:49	0.2	1	7	0	0

≥ 10 um Mean (#)	≥ 10 um Mean (#/Container)	≥ 25 um Mean (#)	≥ 25 um Mean (#/Container)
2	17	0	0

TEST Criteria	RESULT
(Mean #/Container ≥ 10 um) ≤ 6000 /Container AND (Mean #/Container ≥ 25 um) ≤ 600 /Container (PASS)	PASS

大容量Large Volume 检测报告

Sample	Run Date/Time	Pre DF	Sample Volume (mL)	≥ 10 um (#/mL)	≥ 25 um (#/mL)
CP-Water Rep. 1	11/15/2018 09:32	1.00	5.0	0	0
CP-Water Rep. 2	11/15/2018 09:33	1.00	5.0	0	0
CP-Water Rep. 3	11/15/2018 09:34	1.00	5.0	2	0

≥ 10 um Mean (#/mL)	≥ 25 um Mean (#/mL)
1	0

TEST Criteria	RESULT
(Mean #/mL ≥ 10 um) ≤ 25 /mL AND (Mean #/mL ≥ 25 um) ≤ 3 /mL (PASS)	PASS

图六：PSS软件出具的不溶性微粒检测报告

案例二:蛋白质注射液中的不溶性微粒<USP787>介绍

介绍：

蛋白质注射液作为注射液的一种,现在已经成为了新的研究热点。与小分子化学品不同,其分子量较大且结构复杂,产品质量尤其是生物学活性易受各种因素影响且不太稳定,故 <USP787> 中将治疗用蛋白质注射液单独进行收录以对不溶性微粒进行控制。

<USP787> 与 <USP788> 要求内容基本一致,但是基于蛋白质产品的特殊性,在实际操作中会遇到如下风险。第一、样品规格小需要合并操作时易引入颗粒。第二、特殊成分如稳定剂,渗透压,PH 调节剂等可能使样品在转移过程中产生蛋白质聚集。第三、温度的影响。大多数的样品均需冷藏贮存,直接与检测管路接触会发生热传递。第四、微粒的控制阈值。虽然 <USP787> 中的微粒控制仍然设置在 10μm 和 25μm,但对于分子量较大的蛋白质类药物,分子之间聚集产生的颗粒,在免疫学方面存在严重隐患。故 FDA 建议关于蛋白质注射液检测应该检测到 10μm 以下的更小的粒子。

蛋白质注射液极易发生聚集且价值昂贵,一次测试所需要的容量仅 0.2-5.0ml 且往往测试样品众多,这使小容量的样品测试和自动化的手段测试变成了需求。

小容量的样品测试解决方案：

针对检测规格小的样品的需要,AccuSizer 780 A2000SIS 的微量进样系统能够检测50μL的样品并且也能够给出准确数据。请参照下表：

表二

Volume(μL)	Counts	Counts/mL	St.dev	St.dev/mL	%RSD
650	1923	2959	44	68	2.30%
550	1601	2910	40	72	2.50%
450	1383	3073	39	87	2.80%
350	1029	2940	17	50	1.70%
250	759	3035	26	104	3.40%
150	464	3093	18	120	3.90%
50	160	3193	10	194	6.10%

如表二可以发现,从650μL至50μL所检测的不同体积中,所得到的每毫升的颗粒数基本相同,其RSD值在50μL处依旧维持在6.1%,可见AccuSizer 780系列仪器在微量进样的技术层面,依然可以提供精确的数据。

自动进样和测试的解决方案：



AccuSizer搭载自动进样模块

针对测试样品众多的需求,AccuSizer可以搭载自动进样器,自动进样量为60个样品/托盘,最多可以搭载两个托盘。

小粒子的检测解决方案：

针对检测更小粒子的需要, AccuSizer 780 A2000SIS 在原有经典的 LE 传感器基础上增加一个 FX-Nano 的传感器,升级到了 A9000, 将不溶性微粒检测的下限从 0.5μm 下探至 0.15μm, 专利的技术可以保证设备将来符合蛋白质注射液的发展需求。也在生产和研发的过程中可以更好的监测蛋白质的聚集情况。



图七

图七为下限为0.15μm的数据呈现,蓝色数据和红色数据分别为过滤前后的数据,可以清楚地看到此蛋白质在200nm左右的聚集有明显减少。

应用案例

案例三：滴眼液中不溶性微粒检测 <USP789>介绍

● 介绍：

<USP789>被用来定量眼用产品中的不溶性微粒的数量和大小，其主要内容是先确保溶液中没有任何可见微粒，另外需测试其中的不可见不溶性微粒。其对不溶性微粒的检测首选光阻法，其详细要求如下图：

表三：用光阻检测法的不溶性微粒上限

	粒径		
	≥10µm	≥25µm	≥50µm
粒子数量	50/mL	5/mL	2/mL

如果光阻法不适用于样品则可以通过显微镜法检测。对于系统的要求，和<USP788>一致，需达到<USP1788>对测试系统的要求。

■ 解决方案：

AccuSizer 780SIS的高分辨率微粒测试仪区别于传统的污染源监控系统，拥有512个数据通道。分辨率可以达到5%，远优于药典所规定的10%。PSS制造的微粒测试仪是特别为<USP788> & <USP789>设计的，对于150µL以下小容量样品能够进行精确检测。如下为在美国佛罗里达克伦港采购的滴眼液样品的测试结果。分别取名为“Brand”和“Generic”。AccuSizer系列仪器的软件拥有测试协议，可以出具相关报告。

表四：分别用Brand 和 Generic 的测样报告（系统出具为英文版本）

样品	运行时间	样品容量 (mL)	≥10µm (/mL)	≥25µm (/mL)	≥50µm (/mL)
Brand 第二遍	02/23/2017 10:37	5.0	11	0	0
Brand 第三遍	02/23/2017 10:38	5.0	10	0	0
Generic 第二遍	02/23/2017 11:02	5.0	5	0	0
Generic 第三遍	02/23/2017 11:03	5.0	8	0	0

应用案例

然后，我们再将“Brand”样品中注射入20µL的标粒，此标粒是被用来测试校准的包含10µm，25µm和50µm的粒子的。则如下图，测试结果显示没有通过USP789的检测标准。

表五：Brand样品中被加入PSL标粒后的数据呈现

样品	运行时间	样品容量 (mL)	≥10µm (/mL)	≥25µm (/mL)	≥50µm (/mL)
Brand被加入标粒后	02/23/2017 11:43	5.0	175	57	23

仅20µL的标粒加入到5ml的样本中 (0.04%)，AccuSizer 780 A2000SIS可以轻松检测出样品在10µm，25µm,50µm处的粒子的细微变化，呈现精确结果。

综上所述，AccuSizer系列产品能够满足USP789中要求的所有条件，其软件也表现出了良好的操作性和数据呈线性，技术包能满足今后的需求，仪器设计也极具人性化。并且，在检测样品很多的时候，可以搭载自动进样器，自动进样量为60个样品/托盘，最多可以搭载两个托盘。

案例四：不溶性微粒在医用药包材中的检测

● 介绍：

在工艺生产，给药等过程中，因医药包材中的不溶性微粒未能有效控制，从而导致对患者安全用药产生威胁的情况普遍存在。如输液器具，因其在材料质量上存在巨大差异，生产过程中容易引进微粒，当注射器针栓与针背摩擦产生玻璃微粒，并脱落至输液瓶内，便会导致输液液体的微粒污染；再如安瓿瓶切割时具有较强脆性，也可产生大量玻璃微球，被负压吸入玻璃瓶内，造成药液污染。

另一方面，部分注射类药物是通过预充式注射器进行包装。这些注射器里会运用硅油降低注射药物时注射时的阻力。另输液的胶塞也在注射用器具中大量使用，在生产过程中，为了方便装配，企业会在胶塞表面涂抹硅油。硅油在检验过程中会脱落并进入检验溶液中，是检验不溶性微粒的数据偏大，从而影响检验的最终判断。

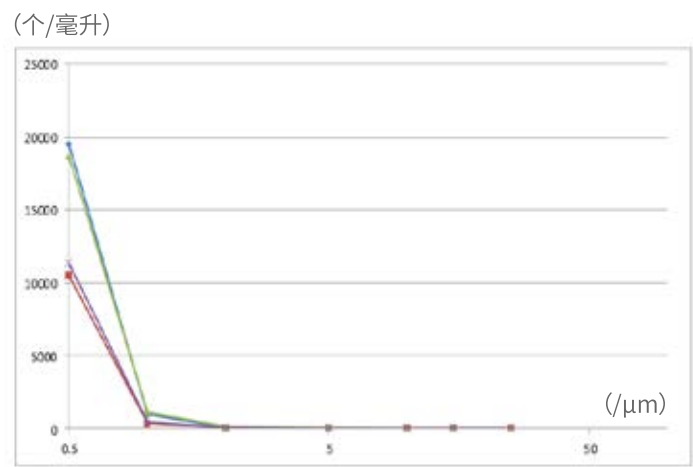
■ 国标介绍：

2015年国家药包材标准：YBB00272004-2015包装材料不溶性微粒测定法出台。其中包含了对于要用胶塞，输液瓶，输液袋和塑料输液容器用内盖的不溶性微粒大小以及数量的检测，其具体内容都对详细的检测方法有所介绍。第一法为光阻法，对仪器装置要求有取样器，传感器和数据处理器三部分。粒度测量范围要求优于2-100µm，检测微粒浓度为0-10000个/mL。检测环境以及仪器的校准及检定均参照《中国药典》2015版0903章节。

应用案例

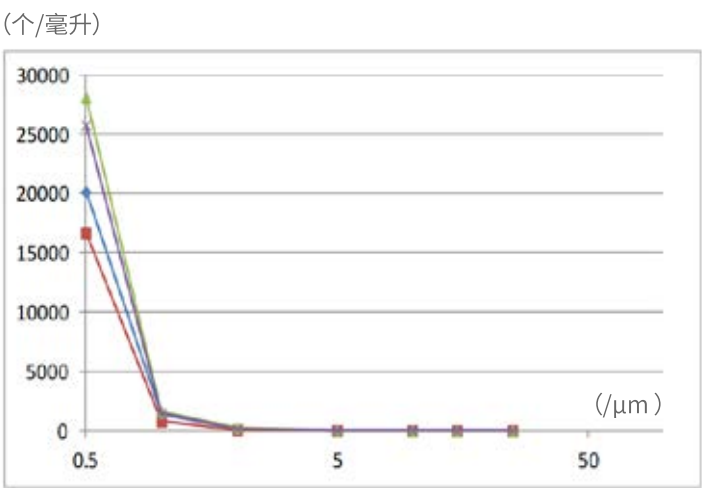
● 实验介绍：

此实验设计旨在呈现在不溶性微粒检测中，预充式注射器中在激活后，其中的硅油滴对于最后数据的影响的具体程度乃至具体数量。



图八：注射器激活前粒子数

如图所示：在没有激活预充式注射器的时候，其中的两个样品大于0.5μm的粒子浓度约为10,000个/ml,而另外两个样品大于0.5μm的粒子浓度约为20,000个/ml



图九：注射器激活后粒子数

如图所示：在激活预充式注射器之后，四个样品大于0.5μm的粒子浓度则分别处于16,000个/ml和28,000个/ml之间。充分说明了注射器中的硅油会导致样品中颗粒浓度的增加，从而对于药液中不溶微粒的检测结果有着巨大影响。
此实验设计证明了在激活预充式注射剂之后，在药液颗粒浓度上会有巨大增加，并且其增加的原因是由于注射器中作减少阻力作用的硅油滴所造成。

应用案例

案例五：医疗器械中不溶微粒检测

● 介绍：

在本手册危害介绍的章节中已经提到，微粒进入血液系统中，可能会导致肉芽肿，血管栓塞，热原反应等现象，给患者带来严重，长期的危害。医疗器械，如冠脉支架产品在植入过程中，微粒大部分会直接脱落入冠状动脉的分支血管，严重的会导致心肌梗死。故国家和行业标准对相关医疗器械产品微粒的评估和控制标准如下图。

表六：国家和行业标准对相关医疗器械产品微粒的评估和控制标准

标准名称	适用范围	微粒要求
中国药典 2015 版	静脉用注射液	见注射剂中不溶性微粒检测案例
GB 8368-2005 一次性使用输液器重力输液式	一次性使用重力输液式输液器	输液器（试件）中的微粒数： $N_a = n_{a1} \cdot 0.1 + n_{a2} \cdot 0.2 + n_{a3} \cdot 5$ 空白样品中的微粒数： $N_b = n_{b1} \cdot 0.1 + n_{b2} \cdot 0.2 + n_{b3} \cdot 5$ 污染指数： $N = N_a - N_b \leq 90$ n1表示 25~50 的微粒数、 n2表示51~100的微粒数 n3表示>100的微粒数
GB 8368-2005 一次性使用输血器	一次性使用医用输血器	
YY 0451-2010 一次性使用便携式输注泵 非电驱动	非电驱动一次性使用便携式输注泵	
GB 19335-2-16 一次性使用血路产品	以聚氯乙烯为主要材质制成的血路以及与其连为一体的附属管路，包括液路和压力监测管路等组成的产品。	体外循环血路应洁净，其每平方米米内表面积上的(15~25) μm的微粒数不得超过1个，大于25μm的微粒数不得超过0.5个
YY 0267-2016 血液透析及相关治疗血液净化装置的体外循环血路	与血液透析器、血液透析滤过器和血液滤过器配合使用的一次性使用的体外循环血路及传感器保护器。	
YY 0286. 1-2017 专用输液器第 1 部分：一次性使用精密过滤输液器	一次性使用精密过滤输液器	测定过滤器微粒污染时，60mL洗脱液中，5.0μm 以上的微粒不得超过 100U/mL

■ 解决方案：

医疗器械因大部分需要直接与人体的血管，血液接触，所以其表面的不溶性微粒需要被严格监控。如根据GB 19335和YY 0267的要求规定，体外循环血路应洁净，其每平方米厘米内表面积上的15~25μm的微粒数不得超过1个，大于25μm的微粒数不得超过0.5个。则利用AccuSizer 780 A2000SIS的高分辨率颗粒计数技术和尾端粒子的灵敏度，能更有效地对医疗器械的粒度把控。

应用案例

案例六:清洁度验证

介绍:

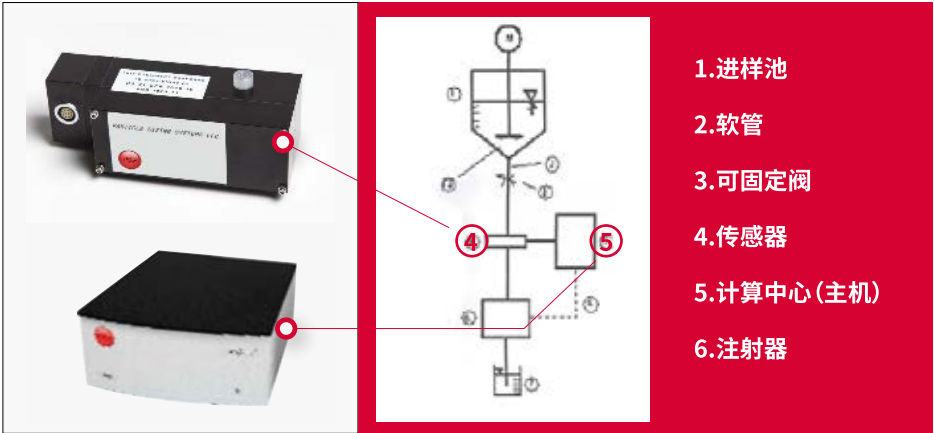
1960年以前 清洁度验证应用于航天工业
1961年-1970年 美国汽车工程师协会 (SAE) 和美国航空航天工业协会 (AIA) 开始 使用统一的清洁度标准
如今 ISO16232:2007《公路车辆 液体回路零件清洁度测试方法》和德国汽车工业协会于2015年3月发布了关于颗粒物清洁度测试的最新版标准VDA19-2015《汽车零部件清洁度测试方法》被广泛应用。旨在通过清洁度验证来建立产品清洁度指标, 保证产品达到规定的寿命, 避免产品在制造、使用、维修等过程中因污染而导致其使用寿命缩短。

清洁度的概念:

根据ISO16232,清洁度验证被定义为一个零部件或零部件表面,或某装置通过污染物颗粒数量表达出来的一种特性。
对于清洁度的评价,一般采用零部件的污染物重量,零部件的污染颗粒的最大颗粒尺寸及零部件的污染物颗粒尺寸分布进行评价。对污染物的严格监测十分必要,其会影响轴承平稳运转,导致轴承早期失效,对液压变速箱造成致命影响。

解决方案:

如液压模块零部件的配合间隙在十几微米左右,对污染物极其敏感,极易导致阀芯卡滞,孔堵塞等等。因此,通过AccuSizer 780 A2000SIS能够对每毫升的颗粒数量计数,监测少量的大颗粒,避免少量的大粒子对变速箱带来致命危害。通过512个数据通道能够给用户带来极高分辨率的数据呈现。不仅如此,软件还可根据ISO16232的标准出具相应的报告。



图十:取自ISO16232,为仪器配置样本

应用案例

案例七:过滤效率检测

介绍:

表七“摘自NSF 42”

Particulate class	Test dust	Size range(μm)	Specification	Challenge concentration ¹
I,II	ISO fine test dust	0 - 80	ISO 12103-1,A2	10,000/mL
III,IV	ISO coarse test dust	1 - 120	ISO 12103-1,A4	10,000/mL
V,VI	Intermediate fraction	30 - 80	90% of particles within specified size range	1000/mL

通过颗粒计数对过滤效率进行判定一直是过滤行业(如净水行业的)的一个难题,过滤前后的粒子大小和数量对比对仪器的计数精确度要求十分高。如NSF /ANSI 42 和 NSF /ANSI 53是对水过滤器的各项试验进行了要求。在颗粒过滤要求中,在NSF42标准中规定了固体颗粒过滤要求,过滤效率大于85%,如上图所示

表八:固体颗粒过滤性能测试

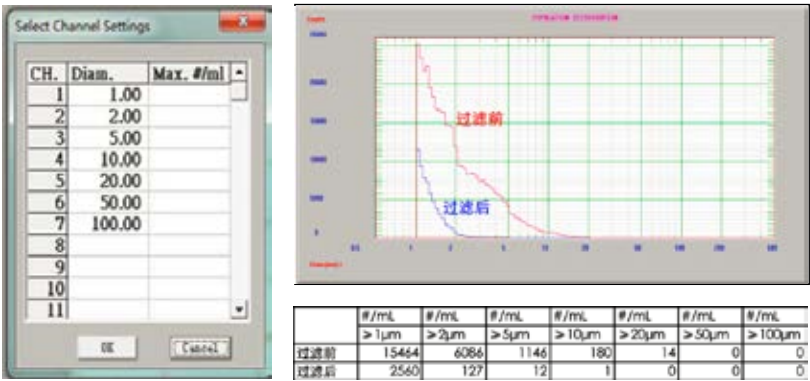
测试项目	固体颗粒过滤性能测试
试验粉尘	ISO12103-A2 粒径分为0-80μm
上游污染物要求	0.5-1μm的颗粒数大于10000个/mL个数
下游污染物要求	过滤效率85%

解决方案:

通过Accusizer 780 A2000SIS可以看出过滤后样品的颗粒数目减少。通过自定义通道设置,可得到每个通道下的颗粒浓度,并通过过滤前后的每个通道下的颗粒浓度对比计算得到其过滤效率。

数据解析:

如图所示,我们通过自定义通道可以得到每个通道下的不同浓度,如在1μm处过滤前是15464个粒子,过滤后则是2560个粒子,再使用其比值可以得到过滤效率。



图十一:用PSS仪器过滤前后数据呈现

应用案例

案例八：油品等级检测

表九

Number of particles per millilitre		Scale number
More than	Up to and including	
2 500 000		> 28
1 300 000	2 500 000	28
640 000	1 300 000	27
320 000	640 000	26
160 000	320 000	25
80 000	160 000	24
40 000	80 000	23

介绍：

油液中的固体污染物是引起液压设备故障的主要原因之一。因此，油液污染监测技术被越来越多地应用于液压设备的维护与管理。如在机械设备的使用过程中,环境的清洁程度和内部产生的各种磨粒都会导致润滑油污染变质,从而加速机械零件摩擦副表面的磨损,使机械设备性能下降、寿命缩短。

解决方案：

随着颗粒计数技术的发展,世界上已广泛采用此技术作为油液清洁度的等级标准以及测定和表示方法。近年来,各国都采用国际标准ISO4406和美国航天学会标准NAS1638。我国的GB/T14039则是参照的ISO4406进行的修订,我国军方则是参照了NAS1638以及AS4509修订了GJB420。以上法规均为以油液中的颗粒的分布,浓度,大小作为依据,对油品清洁度等级进行了划分。利用AccuSizer 780 A2000SIS的多数据通道,以及灵敏性可以精确检测出不同粒径相对应的颗粒含量。并且我司软件可根据NAS1638,ISO4406等标准出具对应的报告并在结果中直接给出油品等级。

数据分析：

如图所示,AccuSizer系列能根据NAS1638模板出具相应油品等级报告。公布的油品等级单个数字是根据NAS1638对照表中选取检测范围内不同尺寸中等级最大的一个数字。

表十：PSS仪器的NAS1638数据报告

Concentration (#/100mL)	40	0	0	0	0
Contamination Code	00	00	00	00	00

Classification	TEST Criteria	RESULT
00	< 4 (PASS)	PASS

应用案例

案例九：正确运用粒度仪寻找工艺症结

9.1快消品案例-通过粒度分析锁定污染根源

某快消品其产品为水溶液,澄清产品中 有可见异物或浑浊,无法出厂,造成很大的损失。在完成了常规检测项之后,客户依旧找不到原因。



图十二

分析：

客户怀疑是产品内污染的问题,但问题在于无法确定污染源,后经与PSS Particle Genius沟通,之后确定了以下几个可能的外源污染:包装,水源,配方和环境。最后对其分别进行了检测,一一逐个进行排查。

解决方案：

Particle Genius经过现场勘查,确定了可能的污染源为：

1) 原材料中引入;2) 生产过程中引入;3) 包装环节引入;4) 生产储存过程中产生。

用Accusizer 780 A2000SIS作为一种检测手段,对上述几个外源污染进行排查,最终通过数据解读确定其包装瓶为外源污染物。如右图：

图十三：不同批次包装瓶颗粒度数据

批号	>2µm	>5µm	>10µm	>20µm	>50µm	>100µm
161-1	130	10	2	0	0	0
161-2	137	16	4	1	0	0
161-3	125	10	2	0	0	0
170-1	178	24	5	1	0	0
170-2	263	19	3	0	0	0
170-3	183	21	5	1	0	0
171-1	499	63	14	5	1	1
171-2	475	120	47	33	21	6
171-3	1028	203	31	1	0	0
172-1	67	16	3	0	0	0
172-2	59	16	3	0	0	0
172-3	132	31	14	8	4	0
173-1	234	26	5	0	0	0
173-2	367	32	5	1	0	0
173-3	461	45	7	1	0	0
174-1	356	41	5	1	0	0
174-2	269	26	3	0	0	0
174-3	220	27	3	0	0	0

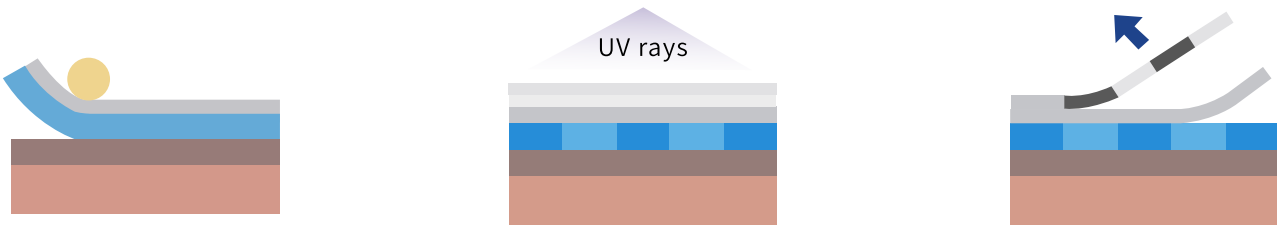
数据分析：

上图数据为测试包装瓶颗粒度数据,由图可知,批号171-2的2µm、5µm和172-3的20µm以上的颗粒度比同批号的有明显的提升。故得出,包装瓶为外源污染物。我们可以从这个事例中学习到的:表面上干净的外包装,如此例中的瓶子,还有试管,烧杯等都可能存在大量大颗粒物,从而影响测试结果。通过此事例我们可以看到,如果在检测时遇到这样的情况,请考虑周全,因为影响到最终数据的原因往往隐藏在想象不到的细微处。

应用案例

➤ 9.2染料案例-通过粒度分析确定企业内控标准

染料厂家生产的产品被客户退货,客户反馈有的批次的产品在正常涂布中,染料呈片状喷射出,致使整个涂布板子损失,同时过滤速度突然大大降低。这对染料厂家造成了极大的困扰,PSS的Particle Genius们应声出现。



■ 分析:

所用染料是一种高分子材料,涂布前会经过一道过滤,猜测溶液中大颗粒过多,造成过滤膜堵塞,时间过长会导致滤膜两端压力差过大致使滤膜破裂。

■ 解决方案:

运用Accusizer 780 A2000SIS作为一种检测手段,对溶液中的大颗粒进行定样分析。运用自定义通道,分析不同批次的产品差异,寻找优等质量产品和劣等质量产品在微观上的数据差异,基于数据建立内控指标。厂家据此制定了内控标准,避免了此类问题重复出现。

表十一:不同批次的染料检测数据

序号	样品	是否产生问题	是否产生问题						
			0.5	0.8	1	5	10	20	50
1	A	否	658	221	124	19	7	1	
2	B	是	3542	1252	740	66	19	2	
3	C	是	6216	2079	1123	87	27	2	
4	D	否	1336	502	331	56	20	2	
5	E	是	3916	1300	741	46	12	1	
6	F	否	1689	560	328	22	6	0	
7	G	否	1569	559	385	81	30	0	
8	H	否	873	329	165	47	14	2	
9	I	否	987	360	85	26	4	0	
10	J	否	929	313	178	20	10	2	
11	K	否	731	289	177	31	19	0	
12	L	是	3006	666	372	56	35	15	

■ 数据分析:

如图所示,利用PSS软件中自定义通道的功能,我们分别选取了0.5; 0.8; 1; 5; 10; 20; 50μm作为自定义的数据通道分析不同批次之间的产品的差异性。通过数据可以统计样品2, 3, 5和12数据和其他批次明显有差距。后经确认,这几批确实是问题批次。通过此事例可以看到, PSS的高分辨率粒度仪可以明显区分样本间的细微差异,企业可以据此来设定内控指标。

应用案例

墨水中大粒子造成的危害:造成墨水胶体颗粒沉淀,使得胶体变得不稳定;堵塞喷头,长时间宕机,不容易清洗,增加生产成本。
墨水中大粒子形成的原因:研磨时间,研磨机转速工艺未得到及时的优化;没有完全过滤,过滤效率下降或者过滤器没有及时更换等。

➤ 9.3墨水案例-通过粒度分析制定关键控制参数

● 介绍:

表十二 :不同样品0.62μm处颗粒数

File	DP2	0.62um定数计数	事实情况
sample 13 001	126	1,249,877,000.00	最差的墨水样品
sample 13 002	99	1,240,842,500.00	
sample 14 001	136	172,616,800.00	第三好的墨水样品
sample 14 002	136	148,404,000.00	
sample 15 001	91	109,088,490.00	最好的墨水样品
sample 15 002	109	182,321,940.00	
sample 16 001	181	151,444,020.00	第二好的墨水样品
sample 16 002	181	190,374,340.00	
sample 17 001	272	246,742,270.00	第四好的墨水样品
sample 17 002	272	267,268,800.00	

通常,墨水企业会监控1μm的粒子以保证墨水胶体的稳定体系。某客户发现虽然所有批次产品均通过了1μm的质量标准,但是不同批次间的质量依然有优劣之分,频频出现稳定性不佳,堵塞喷头的情况。客户将此信息反馈给了PSS的Particle Genius们,寻求解决之道。

■ 解决方案:

Particle Genius采用AccuSizer780系列仪器分析样本中大于0.5μm的色素粒子粒径和数量分布情况。发现其在1μm处无明显差异,但是在0.62μm处优劣产品的粒子数量分布有明显差异。据此,我们建议该客户提高其内控指标,将原先监控1μm处粒子的规定更改为了监控0.62μm处的粒子分布。
根据此事例可看出,适合于公司产品的规定是需要经过验证后得出的,而不是盲目地跟从通常的情况。PSS仪器的高分辨率可以帮助客户寻找合适的关健控制点。

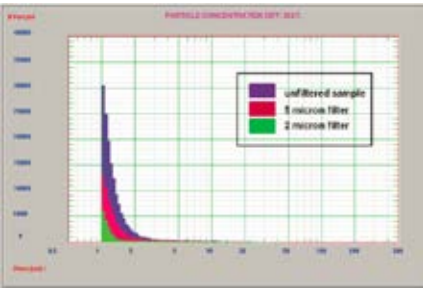
➤ 9.4过滤器案例-通过粒度分析确定过滤器规格

● 介绍:

通常在墨水的生产工艺中,会通过采用过滤器来监测和去除墨水中的大粒子。但是如何选择合适的过滤器,保证良好的过滤效果,是墨水生产工艺所面临的重要问题。

■ 解决方案:

如图所示为采用AccuSizer780系列仪器分析通过不同大小的过滤器,墨水中大于1μm的粒子浓度的分布。可以得出,没有经过过滤的样品大于1μm的粒子浓度为150,000个/mL,而通过5μm和2μm的过滤器之后,大于1μm的粒子浓度分别降到了70,000个/mL和20,000个/mL。因此采用AccuSizer780系列仪器可以帮助用户选择合适优质的过滤器。



图十四:过滤效率对粒子数影响的数据

应用案例

案例十:原料药粒度分布评价-数量分布

背景知识-粒径大小和溶出度的关系

一般情况下,随着粒径的减小和粒度分布均匀,能使颗粒的比表面积增大,孔隙率增加,吸附性增强,溶解性增强,亲和力变大,化学反应速率增加,大大改善药物的溶出度。

技术难点

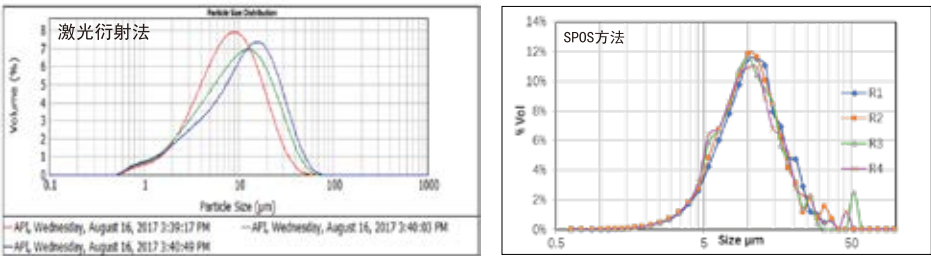
如图十六所示,一粒药片中的个别大颗粒是害群之马。传统的激光衍射仪器不能有效地将极少数的一颗或几颗大颗粒(尾端大颗粒, Tail)和绝大部分的小粒子区分开。在检测结果中,此极少数大颗粒往往会将平均粒径拉大。进一步的后果是,在实际的研发过程中,研究者很难将溶出度和粒径的关系一一对应。

解决方案:

AccuSizer系列仪器使用单颗粒光学传感技术 (Single Particle Optical Sizing, SPOS), 不仅可以得到高分辨率传统的体积分布结果,也可以得到量化的数量分布结果。其前所未有的将原料药中颗粒的数量和大小进行了量化,可以很轻松地将样品中的个别大颗粒检测出来。AccuSizer780系列仪器对尾端粒子的高分辨率和灵敏性为药物的均一稳定性研究提供了强有力的武器。图十六为使用AccuSizer780检测样品四次的数据结果。

实验一:重复性研究

样品:API Aripiprazole阿立哌唑
方法:同一样品分别使用激光衍射法和SPOS方法进行检测,对比其结果。



图十六:LD结果 VS.SPOS结果

	API R1	API R2	API R3	API R4	Mean	St Dev	COV(%)
D10	5.067	4.922	4.800	4.784	4.893	0.131	2.681
D50	10.401	9.991	9.796	9.798	9.997	0.285	2.849
D90	19.124	18.383	18.507	18.992	18.752	0.362	1.928

表十三

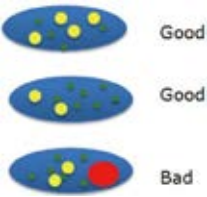
Size (μm)	Cum particles/gram
≥0.63	5,460,000,000.00
≥1.915	2,850,000,000.00
≥5.366	877,000,000.00
≥10.005	166,000,000.00

表十四

溶出度和粒径的关系通常用Noyes-Whitney (1897年)公式进行表示:

$$\frac{dm}{dt} = A \frac{D}{d} (C_s - C_b)$$

m:材料的质量 t:时间 D:扩散系数 A:比表面积
d:溶质表面溶剂的边界层厚度 C_s:在表面溶质的质量浓度
C_b:在溶剂中溶质的质量浓度



图十五

表十二和十三可以看出, SPOS技术得到的数据具有的良好重复性,其不仅能够给出传统的粒径分布,也能很清楚地显示出每克样本中粒子的数量和对应大小。

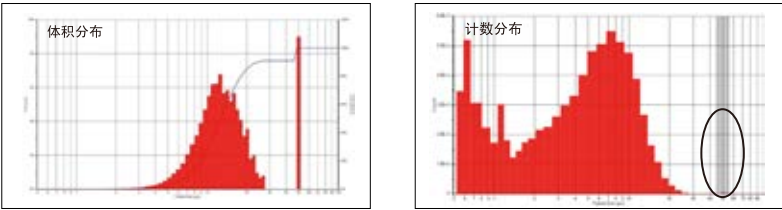
应用案例

实验二:对离群少数大粒子的灵敏性测试

样品:100ul API Aripiprazole 阿立哌唑+ 10ul 50μm PSL标准粒子
方法:上述API的粒径大小集中分布在 10μm左右,现主动加入1/10的50μm的标准粒子。测试仪器是否能够检测出此离群的少数大粒子。

结论

如图所示,从体积分布的角度评价,50μm的标准粒子在整体的粒度分布中占有很大比重。而从数量分布的角度,可以看出其占比极少。

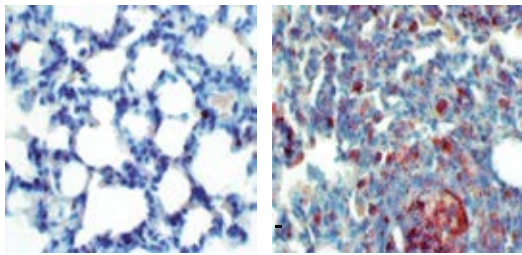


图十七

案例十一:复杂注射剂中不溶性微粒的检测

背景知识

我们所理解的注射给药的非均相体系,如纳米制剂,蛋白微球,乳剂,脂质体等均均为复杂注射剂。其目的通常为提高生物利用度或者缓释,而非快速起效。有效准确地检测其粒度分布是控制其产品质量,稳定性的重中之重。现文将以乳剂作为案例,解析780系列仪器在复杂注射剂粒度检测中的优势地位。



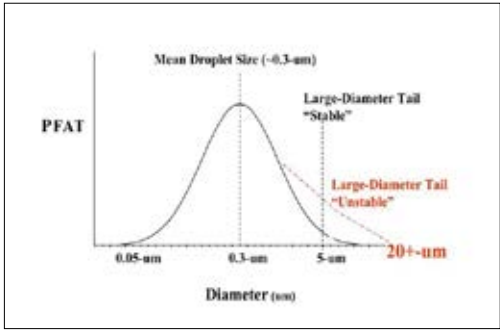
“Safe”: PFAT-5 << 0.05% “Unsafe”: PFAT-5 > 0.05%

图十八

- 安全性**
- 1) 注射脂肪乳中的大颗粒会伴随着注射过程进入人体肺部,造成肺部形成肉芽肿
 - 2) 大颗粒进入血管可以引起血管肉芽肿、静脉炎及血栓等
 - 3) 大颗粒伴随血液循环可进入到身体的其他器官,如肝、肾等都有损害
- 稳定性**
- 1) 大颗粒的存在会影响注射液本身的稳定性进而影响产品的生命周期。

药典中对大乳粒检测简介

- 项目一:平均粒径
检测方法:动态光散射法
标准:平均粒径<500nm
- 项目二:大乳粒检测
检测方法:光阻法(基于单粒子光学传感技术SPOS)
标准:大于5μm的乳粒总体积占油相总体积不得超过0.05%



图十九

合作伙伴

医药领域 乳剂，注射剂，脂质体，胶体，混悬剂，滴眼液，病毒，疫苗等



半导体 芯片，CMP Slurry，晶圆加工，液晶面板等



合作伙伴

过滤产品



特殊化工品 墨水&喷墨，高分子材料，纳米材料，化工燃料，润滑剂，清洗剂



其他

