



**CORPORACIÓN
CIENTÍFICA
VENEZOLANA, C.A.**

Av. Libertador con Calle Negrín, Centro. Comercial. Av. Libertador, Mezz., Ofic. 2, Caracas 1050.
Teléfonos: (0212) 761.4757 - 761.52.21 - 761.62.39 - 761.77.49 - 761.83.02 - 762.44.58 - 762.36.29
Fax (0212) 762.30.50. Pagina web: www.ccv.com.ve
E-mail: info@ccv.com.ve - ventas@ccv.com.ve - serviciotecnico@ccv.com.ve.
NIT: 0048019110 / RIF: J-00162138-5.

Lider en suministro de equipos, servicio y proyectos para su laboratorio



International
Organization for
Standardization

NUEVA VERSIÓN DE LA NORMA

ISO 14644

J. E. Sun Han

Responsable Comercial / Industria Farmacéutica

enriquesunhan@ccv.com.ve

Junio, 24 de 2016

Norma ISO 14644 partes 1 y 2 revisadas para mejorar la clasificación de limpieza de aire

Las versiones revisadas introducen cambios en los procedimientos de muestreo y los planes de vigilancia para salas blancas y zonas limpias

La ISO 14644 es una de las normas más importantes en el entorno farmacéutico, y es la única norma técnica a la que se hace una referencia directa en la reglamentación oficial. En la versión actual del Anexo 1 de las cGMP EU, cuando se habla de clasificación de salas limpias y dispositivos de aire limpio, se la cita explícitamente como norma de referencia.

La largamente esperada versión final de la norma ISO 14644, sobre clasificación de limpieza de aire por concentración de partículas para salas limpias, finalmente se ha editado.

Esta norma es decisiva y debe utilizarse para clasificar las salas limpias que se utilizan en la fabricación de productos farmacéuticos. Contiene las tablas de clasificación de limpieza de las salas y los límites máximos de partículas permitidos, además de instrucciones claras sobre cómo realizar las mediciones de cantidad de partículas en el aire.

La revisión de esta norma se inició en 2007 y se han ido publicando diferentes borradores en 2011, 2012 y 2014, pero ninguno de ellos pudo alcanzar el estatus de versión final, por lo que durante todo este tiempo, la versión aplicable era la de 1999.

La Organización Internacional de Normalización (ISO) el 15 de diciembre de 2015 publicó la nueva edición de ISO 14644.

- ISO 14644-1:2015 *"Cleanrooms and associated controlled environments Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration"*. Replaces ISO 14644-1:1999; e
- ISO 14644-2:2015 *"Cleanrooms and associated controlled environments Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration"*. Replaces ISO 14644-2:2000.

Estos son los principales cambios que incluye:

1. El número de puntos de medición ya no se calcula más por pulgadas cuadradas de superficie.
2. Las partículas de 5 μm de ISO 5 ya no están en la tabla de valores límites.
3. No se realizan más cálculos estadísticos de UCL. Ya no es necesario realizar una observación en todos los puntos de medición de la sala limpia. Cada punto se considera de forma individual y debe cumplir con el valor límite.
4. La longitud del tubo del contador de partículas debe ser menor a 1 metro.
5. La clasificación numérica, los volúmenes de muestras, los períodos de medición y los criterios de cancelación se mantienen sin cambios frente a la versión anterior.

Esto provocará en un futuro inmediato una adaptación de las cGMP a la nueva norma y con ello su obligado cumplimiento por parte de la industria.



Los cambios en ISO 14644-1

Tres grandes cambios respecto a la edición de 1999.

- i. Límites de concentración de partículas en función de la clase y el tamaño de partícula.
- ii. El sistema para determinar el número mínimo de localizaciones a muestrear.
- iii. El criterio de aceptación para la determinación final de la clase.

Límites

Esta norma parte de la premisa de no considerar en las clasificaciones los tamaños que daban números muy pequeño de partículas. Lo marcado en rojo en la tabla.

ISO (DIS) 14644-1.2 2010						
	0,1 μ	0,2 μ	0,3 μ	0,5 μ	1 μ	5 μ
ISO 1	10	(2)				
ISO 2	100	24	10	(4)		
ISO 3	1.000	237	102	35	(8)	
ISO 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	(29)
ISO 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	298
ISO 7				352.000	83.200	2.980
ISO 8				3.520.000	832.000	29.800
ISO 9				35.200.000	8.320.000	298.000

Se elimina el tamaño 0,2 μ m de clase ISO 1, el tamaño 0,5 μ m para ISO 2, el tamaño 1 μ m en ISO 3 y en la ISO 5 se elimina el tamaño 5 μ m.

En este punto surge el primer conflicto con las normativas farmacéuticas que consideran el tamaño 5 μ m como un elemento fundamental en la clasificación de zonas y procesos estériles.

El Anexo 1 de Estériles de la EU cGMP recoge claramente este aspecto para los Grados A y B, tanto en reposo como en operación. Por otra parte, este mismo

criterio del Anexo 1 ya ha sido adoptado por otras normativas internacionales como PIC/S, OMS (Anexo 6 Productos Estériles) y recientemente la cGMP China.

Las características de esterilidad utilizadas en la industria farmacéutica y biotecnológica son muy sensibles al tamaño de partícula mayor o igual a 5 μm por dos motivos:

- Representa una alarma temprana sobre la posibilidad de un problema de contaminación.
- Los microorganismos en general tienen tamaños menores a 1 μm pero tienden a agruparse en parejas, cadenas o clusters, formando unidades con tamaños mayores a 5 μm .

Sin embargo en el otro lado de la mesa la presión para la supresión de estos tamaños de partículas con bajos límites de contaje también ha sido fuerte. Es bien conocido que los contadores de partículas pueden dar un pequeño número de contajes falsos debidos a ruido electrónico, luz desviada, coincidencia, etc. (este aspecto está incluso reconocido en el Anexo 1 Estériles EU cGMP punto 13). También se sabe que algunas partículas de tamaños mayores a 1 μm pueden ser interceptadas o detenidas en el interior de los tubos de captación si estos son demasiado largos (punto 6 del Anexo 1 Estériles EU cGMP) con lo cual no llegarían a la óptica del contador o llegarían en momentos que no corresponden al muestreo del volumen de aire en el que estaban incluidas. La propuesta de eliminar los tamaños con bajo número de contaje se basa en la necesidad de reducir la influencia de los falsos contajes en el resultado final de la clasificación.

De hecho, ya la antigua FED STD 209 no consideraba los tamaños con bajos números de contaje, así la famosa Clase 100 se quedaba en el tamaño 0,5 μm y consideraba el tamaño 5 μm como no aplicable. En principio la antigua ISO 14644-1 debería haber heredado también ese criterio de la FED STD 209, pero finalmente el tamaño 5 μm fue añadido a la clasificación ISO 5 por la presión de la gran mayoría de ponentes europeos, muy influidos por la categorización del Anexo 1 de las EU cGMP y muy sensibles al tamaño 5 μm en una clasificación ISO 5 tan crítica para la producción de estériles.

La solución de compromiso ha sido suprimir los tamaños con bajos números de contaje de la tabla, por lo que ISO 5 solo llegará al tamaño 1 μm con el límite de 832 partículas; pero introduciendo una nota para el sector farmacéutico y afines en la que se incorporaría al nuevo anexo C (informativo, no normativo) dedicado

a macropartículas, en el que se especifica que si los riesgos de contaminación causados por partículas de tamaño igual o superior a 5 µm han de ser evaluados se emplearán instrumentos y procedimientos de medición adecuados para las características específicas de esas partículas.

Table 1 — ISO Classes of air cleanliness by particle concentration

ISO Class number (N)	Maximum allowable concentrations (particles/m ³) for particles equal to and greater than the considered sizes, shown below ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

^a All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5, the 10 200 particles shown at 0,3 µm include all particles equal to and greater than this size.

^b These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. Sequential sampling procedure may be applied; see [Annex D](#).

^c Concentration limits are not applicable in this region of the table due to very high particle concentration.

^d Sampling and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate.

^e Sample collection limitations for both particles in low concentrations and sizes greater than 1 µm make classification at this particle size inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.

^f In order to specify this particle size in association with ISO Class 5, the macroparticle descriptor M may be adapted and used in conjunction with at least one other particle size. (See [C.7](#).)

^g This class is only applicable for the in-operation state.

Clasificación ISO 14644-1:2015 por concentración de partículas en el aire

Así mismo, en la tabla de clasificación ISO por concentración de partículas se ha añadido una nota (f) en el espacio dedicado al tamaño 5 µm en la línea de ISO 5, en la que se indica que para referirse a este tamaño de partículas en clasificación ISO 5 se debe utilizar el descriptor M del anexo C en conjunción con al menos otro tamaño de partícula.

Este nuevo anexo C es una evolución y ampliación del anexo E de la antigua edición en lo referente al descriptor M (macropartículas). El texto ha sido ampliado y completado con los tipos de equipos de medición posibles. De hecho la caracterización de la clase con el descriptor M requiere identificar no

solamente el número límite de partículas y su tamaño, sino también identificar el tipo de equipo de medición utilizado.

Un detalle importante es que en este nuevo anexo C se especifica que debe tenerse especial precaución con la longitud de los tubos que conducen la muestra desde la sonda isocinética hasta el contador para evitar la interceptación de partículas superiores a 1 µm. Aunque la norma se remite a las recomendaciones de los fabricantes de contadores, se recomienda distancias no superiores a 1 m.

EU cGMP en su Anexo 1 también está en proceso de revisión y previsiblemente aclarará la aplicación del tamaño 5 µm a los Grados A y B. De hecho ya el Anexo 1 EU cGMP particulariza su situación cuando define Grado A como ISO 4.8 con límite de 20 partículas en el tamaño 5 µm. Aplicando la fórmula definida en ISO 14644-1: 1999 a una ISO 4.8 le corresponderían 18 partículas de 5 µm (no las 20 del Anexo 1) y 2.220 de 0,5 µm, sin embargo la tabla dada por el Anexo 1 especifica 3.520 partículas de 0,5 µm y 20 partículas de 5 µm.

Grado	Número máximo de partículas de tamaño igual o superior al indicado en la tabla permitido/m ³			
	En reposo		En funcionamiento	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Sin definir	Sin definir

EU GMP Anexo 1 2009

Por tanto se espera del nuevo Anexo 1 de EU GMP conserve una tabla específica de clasificación para los Grados A y B manteniendo la nueva ISO 14644-1 como norma de referencia para el resto de grados así como para la metodología y referencias.

Puntos de muestreo

El sistema para la clasificación de las zonas ha sido fuente de continuas y largas discusiones. Había un acuerdo generalizado en el que la nueva norma debería simplificar el sistema de puntos de muestreo y el tratamiento estadístico de los contajes.

Por un lado eliminar la necesidad de utilizar el límite de confianza del 95% para los muestreos de entre 2 y 9 localizaciones (el famoso UCL). Y por otro lado definir un sistema más sencillo basado en una tabla en la que a cada superficie le corresponda un número mínimo de puntos de muestreo.

ISO (DIS) 14644-1.2 2010			
AREA m2	Area de la Unidad Fundamental m2	Nº Unidades Fundamentales	Nº Unidades Fundamentales a muestrear
6	2	3	3
36	4	9	9
52	4	13	10
104	4	26	16
116	4	29	18
900	4	225	29

El nuevo enfoque se basa en la división de la zona limpia en unidades fundamentales tales que la clasificación esperable en cualquier punto de la unidad fundamental sea similar. Estas unidades fundamentales se han definido como de 2 m para salas hasta 8 m y de 4 m para el resto. Sobre estas unidades fundamentales se aplicaría un sistema de muestreo que permita un nivel de confianza del 95% para que al menos el 90% de las posibles localizaciones esté por debajo del nivel de partículas admitido en la clasificación. Para la determinación del número de "unidades fundamentales" que deben ser muestreadas sobre el total se propone el uso de la distribución hipergeométrica, basada en una selección aleatoria de las unidades fundamentales a muestrear. La distribución hipergeométrica genera una tabla de puntos de muestreo ligeramente superior a la generada con el antiguo método de $N=\sqrt{A}$. Se plantearon dos grandes objeciones al nuevo método:

- La determinación aleatoria de los puntos de muestreo.
- El incremento de puntos de muestreo para salas limpias de extremadamente gran superficie.

La aplicación de la distribución hipergeométrica permite la consecución de los niveles de confianza sin un incremento excesivo del número de muestreos, pero a

cambio requiere que los puntos a muestrear sean elegidos de forma aleatoria y que todas las muestras cumplan con los límites (en ISO 14644-1: 1999 solo era necesario que la media de los muestreos cumpliera con los límites).

Para la selección del número de los puntos a muestrear, la norma da una tabla de superficies hasta los 1.000 m² y se ha generado una nueva fórmula para superficies mayores. Esta nueva fórmula no es más que proceder a dividir la superficie total en bloques de 1.000 m² y a cada bloque se le aplica el número de localizaciones correspondiente a 1.000 m² (27 localizaciones).

NUMERO DE LOCALIZACIONES EN FUNCIÓN DE LA SUPERFICIE	
Área m ²	Número mínimo de localizaciones NL
2	1
5	2
6	3
8	4
10	5
24	6
28	7
32	8
36	9
52	10
56	11
64	12
68	13
72	14
76	15
104	16
108	17
116	18
148	19
156	20
192	21
232	22
276	23
352	24
436	25
636	26
1.000	27
> 1.000	NL = 27*(A/1.000)

Una vez determinado el número de localizaciones se divide la superficie total de la sala en ese mismo número de sub-zonas de igual área. En cada una de esas sub-zonas se situará una localización de contaje. Para la elección de la posición de esta localización de contaje no se hace referencia a ningún sistema aleatorio sino que se elegirá la posición que se considere que es representativa de las características de la sub-zona.

Criterio de aceptación

El criterio de aceptación para que una zona sea considerada dentro de una clase ISO también cambia. Por un lado se elimina el sistema de confianza UCL para clasificaciones de 2 a 9 localizaciones y por otro lado se requiere que todas las localizaciones muestreadas estén dentro de los límites.

La supresión del criterio UCL ha sido bien recibida en general ya que requería de un tratamiento estadístico de los datos y se podía dar la paradoja de que la sala no pudiera clasificarse incluso aunque todos los contajes estuviesen por debajo del límite, esto obligaba paradójicamente a suprimir los contajes extremadamente bajos para que no influyeran negativamente en la fórmula estadística.

Por otro lado, el criterio de distribución hipergeométrica obliga a que todas las muestras estén dentro de la clase y no solo la media de las muestras. Esto representa un cambio sustancial con la antigua norma en la que la media de las muestras es la que se utilizaba en la clasificación de la sala. Pero, por otro lado cumple el objetivo principal de la nueva norma de que el resultado de la clasificación sea inmediato, sin esperar a la realización de operaciones matemáticas, formulas UCL, interpretación de resultados, etc.

Con el nuevo sistema en el momento en que una localización se sale de clasificación la zona queda desclasificada, y, en ese mismo momento, puede iniciarse el proceso de investigación y análisis de las causas y la toma de medidas correctoras.

Con el fin de dejar meridianamente claro este aspecto se ha desarrollado el anexo B dedicado a ejemplos de clasificación. En estos ejemplos hay un tratamiento claro de la diferencia entre la media de medidas en una misma localización y la obligatoriedad de que todas las localizaciones estén dentro de la clasificación. En una misma localización, si se toman más de dos medidas se considera como resultado la media de los contajes, y la localización estará

dentro de clasificación si la media es inferior al límite de la clase aunque uno o más de los contajes individuales hayan superado el límite de la clase.

Sin embargo, la nueva norma es taxativa en que, incluso una sola localización fuera de clase, deja fuera de clasificación toda la zona considerada. Este nuevo criterio obliga a modificar los modelos de informe de clasificación; en el antiguo sistema solo era necesario reflejar en una casilla el valor medio del contaje por cada tamaño de partícula. Ahora será necesario bien reflejar todos los contajes indicando si cada uno de ellos cumple o no cumple, o utilizar una sola casilla para reflejar el valor del contaje más desfavorable.

Otros cambios

Hubo otros cambios que han levantado menos polémica o que han sido de menor entidad.

Título

Hay un ligero cambio en el título de la norma que pasa a ser "*Clasificación de la limpieza de aire por concentración de partículas*", la antigua edición solo indicaba "*Clasificación de la limpieza del aire*". Esta puntualización se debe a la necesidad de diferenciarse de otras partes de la norma como la parte 8 "*Clasificación por concentración química*".

Clasificaciones intermedias

La nueva edición incluye una tabla completa de límites de concentración de partículas para "clasificaciones intermedias" (Anexo E). Estas clasificaciones intermedias van de ISO 1.5 a ISO 8.5. La tabla está calculada a partir de la fórmula matriz que ya se indicaba en la antigua edición, así como el sistema para definir clases intermedias con un decimal (ISO 14644-1: 1999).

$$C_n = 10^N \times (0,1/D)^{2,08}$$

C_n = Valor máximo de la concentración de partículas

N = Numero de clasificación ISO (admite un decimal, p. ej. 4.8, 5.5...)

D = Tamaño de partícula considerado en micrómetros.

El anexo 1 de las cGMP europea ya hace uso de la posibilidad de utilizar clasificaciones ISO decimales cuando define que el grado A es ISO 4.8 y no ISO 5 (otra cuestión es que para el Anexo 1 ISO 4.8 serian 20 partículas de 5 µm cuando en realidad si se aplica la formula ISO las partículas que corresponderían a ISO 4.8 son 18).

Descriptores U y M

En la nueva edición desaparece el descriptor U que se utilizaba para complementar la clasificación por partículas ultra finas. Según indica la propia norma revisada el motivo es que las partículas ultra-finas serán motivo de redacción de una norma separada.

Sin embargo, el descriptor M para macropartículas se mantiene en el anexo C, se amplía su sistema de nomenclatura (es necesario indicar el tipo de aparato de medida al categorizar la clase) y se hace referencia expresa a su uso para la clasificación de zonas estériles.

Situación de puntos de medida

En el apartado 4.2 del anexo A se indica expresamente que en flujo no unidireccional no es representativo elegir puntos de muestreo justo debajo de las impulsiones de aire si estas impulsiones no tienen un sistema de difusión (es decir si la entrada de aire es a través de la típica rejilla perforada de caja de filtración HEPA).

Esto es algo que sorprendentemente no figuraba en la antigua norma, que únicamente fijaba que *"...las tomas de muestras se encuentran distribuidas de forma simétrica en toda la superficie de la sala..."* por lo que un punto de muestreo podía caer debajo de un filtro con la ventaja que esto supone, como además en la antigua norma la clasificación se obtenía por la media de los puntos de muestreo, es fácil entender que una selección interesada de los puntos de muestreo podía llegar a cambiar la clasificación.

Consecuencias

Este cambio en la normativa va a tener las siguientes consecuencias:

- La necesidad de actualización del Anexo 1 de la EU cGMP.
- Cambios en la metodología de muestreo.
- Cambios de los criterios de aceptación.
- Cambios en los informes.

Los cambios en ISO 14644-2

En ISO 14644-2 los cambios van más encaminados a diferenciar la metodología empleada en las calificaciones periódicas de las metodologías utilizadas en las operaciones de monitorización de partículas en tiempo real. Se incluyen nuevos anexos enfocados a las operaciones de monitorización en tiempo real mediante sistemas fijos o portátiles, con indicaciones sobre la metodología a emplear, identificación de localizaciones críticas, criterios de adquisición e interpretación de datos y criterios de aceptación o rechazo.

En el mismo sentido, anexos similares para la monitorización de las presiones diferenciales entre salas y los caudales o velocidades de aire de los sistemas de climatización.

ISO 14644-2: 2015 ahora requiere de vigilancia que presente pruebas de rendimiento para salas limpias. La norma aborda la concentración de partículas en el aire, el flujo de aire y dispositivo de diferencial de presión. Los nuevos temas incluyen el monitoreo de los parámetros críticos y acciones de configuración y alarmas de alerta.





Standards About us Standards Development News Store

Français | Русский | Members area



Standards catalogue Handbooks and packages Checklists Graphical Symbols

[ISO Store](#) > [Store](#) > [Standards catalogue](#) > [By TC](#) > [ISO/TC 209 Cleanrooms and associated controlled environments](#)

ISO 14644-1:2015

Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration

Abstract

[Preview ISO 14644-1:2015](#)

ISO 14644-1:2015 specifies the classification of air cleanliness in terms of concentration of airborne particles in cleanrooms and clean zones; and separative devices as defined in ISO 14644-7.

Only particle populations having cumulative distributions based on threshold (lower limit) particle sizes ranging from 0,1 μm to 5 μm are considered for classification purposes.

The use of light scattering (discrete) airborne particle counters (LSAPC) is the basis for determination of the concentration of airborne particles, equal to and greater than the specified sizes, at designated sampling locations.

ISO 14644-1:2015 does not provide for classification of particle populations that are outside the specified lower threshold particle-size range, 0,1 μm to 5 μm . Concentrations of ultrafine particles (particles smaller than 0,1 μm) will be addressed in a separate standard to specify air cleanliness by nano-scale particles. An M descriptor (see Annex C) may be used to quantify populations of macroparticles (particles larger than 5 μm).

ISO 14644-1:2015 cannot be used to characterize the physical, chemical, radiological, viable or other nature of airborne particles.



Français | Русский | Members area

[Standards](#) [About us](#) [Standards Development](#) [News](#) [Store](#)[Standards catalogue](#) [Handbooks and packages](#) [Checklists](#) [Graphical Symbols](#)[ISO Store](#) > [Store](#) > [Standards catalogue](#) > [By TC](#) > [ISO/TC 209 Cleanrooms and associated controlled environments](#)

ISO 14644-2:2015

Cleanrooms and associated controlled environments -- Part 2: Monitoring to provide evidence of cleanroom performance related to air cleanliness by particle concentration

Abstract

[Preview ISO 14644-2:2015](#)

ISO 14644-2:2015 specifies minimum requirements for a monitoring plan for cleanroom or clean zone performance related to air cleanliness by particle concentration, based upon parameters that measure or affect airborne particle concentration.

ISO 14644-2:2015 does not address condition monitoring of aspects such as vibration or general maintenance of the engineering systems. It does not provide for monitoring of particle populations that are outside the specified lower threshold particle-size range, 0,1 µm to 5 µm. Concentrations of ultrafine particles (particles smaller than 0,1µm) will be addressed in a separate standard.

[General information](#)[Revisions](#)[Corrigenda / Amendments](#)**Document published on:** 2015-12-15**Edition:** 2 (Monolingual)**ICS:** 13.040.35