



Comprender ISO 14644-1/2:2015 y cumplir con los requisitos

Cobeal, S.A. de C.V.



- ¿Que es ISO 14644?
- ISO 14644-1:2015 Cuarto Limpio (Cleanroom) resumen de revisión de certificación
 - Areas notables de cambios
 - ISO 21501-4 Implicaciones del instrumento
- ISO 14644-2:2015 Monitoreo de la revisión del cuarto limpio
 - Alternativas del plan de monitoreo
 - Evaluación de riesgos
 - Límites de alerta y acción
 - Cómo elegir la estrategia correcta
 - Aprenda de las cartas de advertencia de la FDA 483



- La revisión reciente de ISO 14644-1 y-2 ha introducido varios cambios para la clasificación de salas blancas y las pautas de monitoreo.
- La comunidad ISO votó a favor de esta revisión el 29 de octubre de 2015.
- Esta presentación discute esos cambios y cómo te afectan.
- Las preguntas se abordarán al final, pero siéntete libre de expresarlas cuando se me ocurra.

ISO 14644 consta de las siguientes partes:

- **Parte 1:** Clasificación de la limpieza del aire por concentración de partículas
- **Parte 2:** Monitoreo para proporcionar evidencia del rendimiento de la sala limpia relacionada con la limpieza del aire por concentración de partículas
- **Parte 3:** métodos de prueba
- **Parte 4:** Diseño, construcción y puesta en marcha
- **Parte 5:** Operaciones
 - **Parte 6:** *Vocabulario (retirado) Ø ISO 14644-6:2007*
- **Parte 7:** Dispositivos de separación (campanas de aire limpio, guanteras, aisladores y mini ambientes)
- **Parte 8:** Clasificación de la limpieza del aire por concentración química (ACC)
- **Parte 9:** Clasificación de la limpieza de la superficie por concentración de partículas
- **Parte 10:** Clasificación de la limpieza de la superficie por concentración química

ISO 14644-1 es uno de los estándares más utilizados en entornos controlados de Farma y electrónica

- ISO 14644-1 especifica las clases de limpieza del aire en términos del número de partículas expresadas como concentración en el volumen de aire.
- También especifica el método estándar de prueba para determinar la clase de limpieza, incluida la selección de lugares de muestreo.

ISO 14644-1:2015 Revisión y Propósito



Nueva 14644-1:2015 Resumen de revisión y propósito



Areas notables de cambio:

- Cantidad de lugares de muestra
- Límite de concentración de partículas
- Calibración del contador de partículas

Cómo determinar el número de ubicaciones de muestra:

Se ha desarrollado una nueva tabla para la determinación del número de ubicaciones de muestra, reemplazando

“Location Number = $\sqrt{m^2 \text{ room area}}$ ”

de la norma ISO 14644-1: 1999 versión de la norma

Para todos los tamaños de habitación superiores a 6 m², la nueva tabla da como resultado un aumento de las ubicaciones de muestra requeridas.

El estándar ISO14644-1: 1999 requirió el cálculo del 95% de UCL (Límite superior de confianza) para ubicaciones de muestra entre 2 y 9.

Ya no es necesario para la revisión de 2015.

Nueva 14644-1: 2015 - Cálculo de ubicación de muestra

Lo que esto significa para ti:

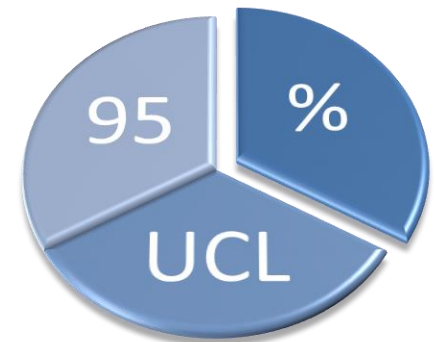
- Los cálculos del número de ubicación de muestra ahora son innecesarios.
- Para todas las habitaciones de menos de 1000m² use la tabla.
- Para todas las habitaciones de más de 1000m² utilice la Fórmula A.1.

$$N_L = 27 \times \left(\frac{A \text{ m}^2}{1000} \right)$$

Área de la zona [m2]	ISO 14644-1:1999	ISO 14644-1:2015
2	2	1
4	2	2
6	3	3
8	3	4
10	4	5
24	5	6
28	6	7
32	6	8
36	6	9
52	8	10
56	8	11
64	8	12
68	9	13
72	9	14
76	9	15
104	11	16
108	11	17
116	11	18
148	13	19
156	13	20
192	14	21
232	16	22
276	17	23
352	19	24
436	21	25
636	24	26
1000	32	27
>1000	n/a	Ver fórmula A. 1

La nueva tabla ha sido precalculada para eliminar la necesidad de este cálculo.

El nuevo método, cuando se aplica con éxito, garantiza que al menos el 90% de la habitación cumpla con un límite de confianza del 95%.



La selección de cada ubicación de muestreo dentro de cada sección se basará en una ubicación que sea "representativa de las características" de cada sección.


ISO 14644-1: 1999 Límites máximos de concentración

Tabla 1 Clases de limpieza de partículas en el aire seleccionadas

ISO 14644-1:1999 Número de clasificación (N)	Límites máximos de concentración (partículas/m ³)					
	0.1 µm	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1.0 µm	5.0 µm
ISO Clase 1	10					
ISO Clase 2	100	24	10			
ISO Clase 3	1 000	237	102	35		
ISO Clase 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Clase 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO Clase 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	298
ISO Clase 7				352 000	83 200	2 930
ISO Clase 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Clase 9				35 200 000	8 320 000	293 000

ISO 14644-1: 2015 Nuevos límites máximos de concentración

Tabla 1 Clases de limpieza de partículas en el aire seleccionadas

ISO 14644-1:2015 Número de clasificación (N)	Límites máximos de concentración (partículas/m ³)					
	0.1 µm	0.2 µm	0.3 µm	0.5 µm	1.0 µm	5.0 µm
ISO Clase 1	10					
ISO Clase 2	100	24	10			
ISO Clase 3	1 000	237	102	35		
ISO Clase 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	
ISO Clase 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	298
ISO Clase 7				352 000	83 200	2 930
ISO Clase 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Clase 9				35 200 000	8 320 000	293 000

El razonamiento principal para la reducción de énfasis del límite de la Clase 5 ISO $\geq 5\mu\text{m}$ incluye:

- El muestreo y las limitaciones estadísticas para partículas en bajas concentraciones hacen que la clasificación sea inapropiada.
- Con el fin de especificar este tamaño de partícula en asociación con ISO Clase 5, el descriptor de macropartículas: 'M' puede adaptarse y usarse junto con al menos otro tamaño de partícula.
- Las limitaciones de la recolección de muestras para ambas partículas en bajas concentraciones y tamaños superiores a $1\mu\text{m}$ hacen que la clasificación en este tamaño de partícula sea inapropiada, debido a las posibles pérdidas de partículas en el sistema de muestreo.

B.2.2 Instrument calibration

The instrument shall have a valid calibration certificate; the frequency and method of calibration should be based on current accepted practice.

14644-1:1999

***Calibración del instrumento:** El instrumento debe tener un certificado de calibración válido; la frecuencia y el método de calibración deben basarse en la práctica actual aceptada.*

A.2.2 Instrument calibration

The particle counter shall have a valid calibration certificate: the frequency and method of calibration should be based upon current accepted practice as specified in ISO 21501-4.^[2]

14644-1:2015

NOTE Some particle counters cannot be calibrated to all of the required tests in ISO 21501-4. If this is the case, record the decision to use the counter in the test report.

***Calibración del instrumento:** el contador de partículas debe tener un certificado de calibración válido: la frecuencia y el método de calibración se deben basar en la práctica actual aceptada como se especifica en ISO 21501-4.*

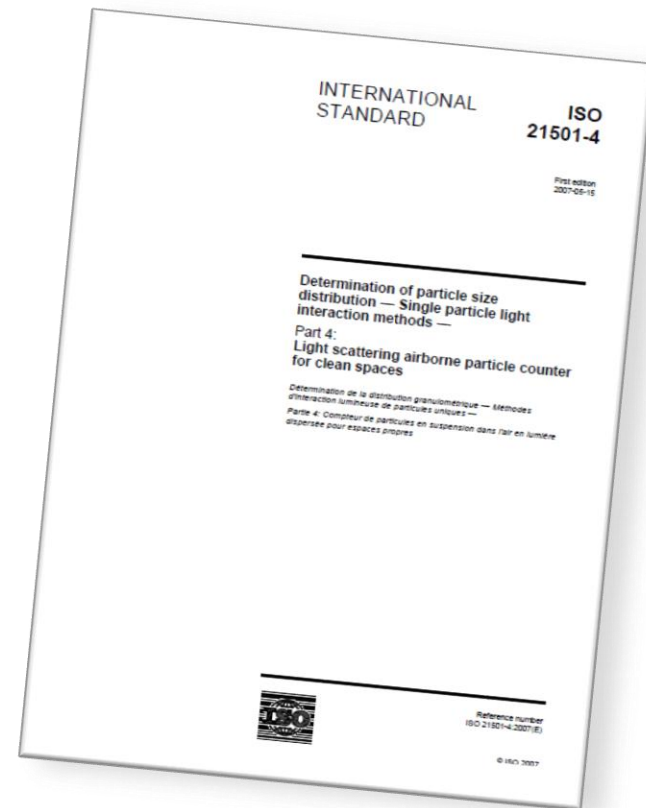
***Nota:** Algunos contadores de partículas no se pueden calibrar para todas las pruebas requeridas en ISO 21501-4. Si este es el caso, registre la decisión de usar el contador en el informe de prueba.*

Lo que esto significa para ti:

Se espera que tenga instrumentos calibrados de acuerdo con los requisitos ISO. El uso de instrumentos no compatibles con ISO21501-4 requerirá explicaciones adicionales e indeseables para las autoridades.

¿Qué es ISO 21501-4?

- El ISO 21501-4 es el estándar mundialmente reconocido para la calibración de contadores de partículas ópticas.
- Este estándar fue introducido por la organización ISO en 2007, y se basa en el siguiente propósito:



ISO 21501 Propósito:

- "... para proporcionar un procedimiento de calibración y un método de verificación para los contadores de partículas, a fin de minimizar la imprecisión en el resultado de la medición por un contador, así como la diferencia en los resultados medidos por diferentes instrumentos".
- Cuatro partes: ...-2 (LSLPC), -3 (LELPC), -4 (LSAPC) (LSAPC: Contador de Partículas Aerotransportado con Dispersión de Luz)



¿Por qué es importante ISO 21501?

- La norma ISO 14644-1: 2015 introduce la necesidad de contar con contadores de partículas ISO 21501-4, que aseguran que toda la certificación de salas limpias se base en la precisión y confiabilidad de los datos verificados.
- Los usuarios de la sala limpia deben considerar ISO 21501 como un método para cumplir con cGMP, EU GMP, ISO 14644-1 y otros requisitos.
- Este cambio en ISO 14644-1 representa un paso importante en la mejora de la precisión de la evaluación de la contaminación en salas blancas y el control aséptico del proceso.



ISO14644-1: 2015 Implementación / Migración

- La guía GMP se refiere a las normas ISO, haciendo que los estándares sean parte de la guía GMP.
- El Anexo 1 de 2008 de la EU GMP y la Guía de procesamiento aséptico 2004 de la FDA de los EE. UU. Se refieren a ISO 14644-1 e ISO 14644-2 sin ninguna fecha o revisión específica. **Esto significa que la última versión siempre se aplica.**
- Corresponde a las autoridades de BPM informar a las partes interesadas sobre el período de gracia y la fecha de implementación de las normas revisadas.
- Los usuarios de salas blancas deben tener una política clara de migración a los nuevos estándares.



Donde -1 describe cómo certificar, -2 describe cómo monitorear:

- ISO 14644-2 especifica los requisitos de un plan de monitoreo basado en la evaluación de riesgos del uso previsto. Los datos obtenidos proporcionan evidencia del rendimiento de la sala blanca o zona limpia relacionada con la limpieza del aire por concentración de partículas.
- Esta revisión de ISO 14644-2 enfatiza la necesidad de considerar una estrategia de monitoreo además de la ejecución inicial o periódica de la clasificación de una sala limpia o zona limpia de acuerdo con ISO 14644-1: 2015.

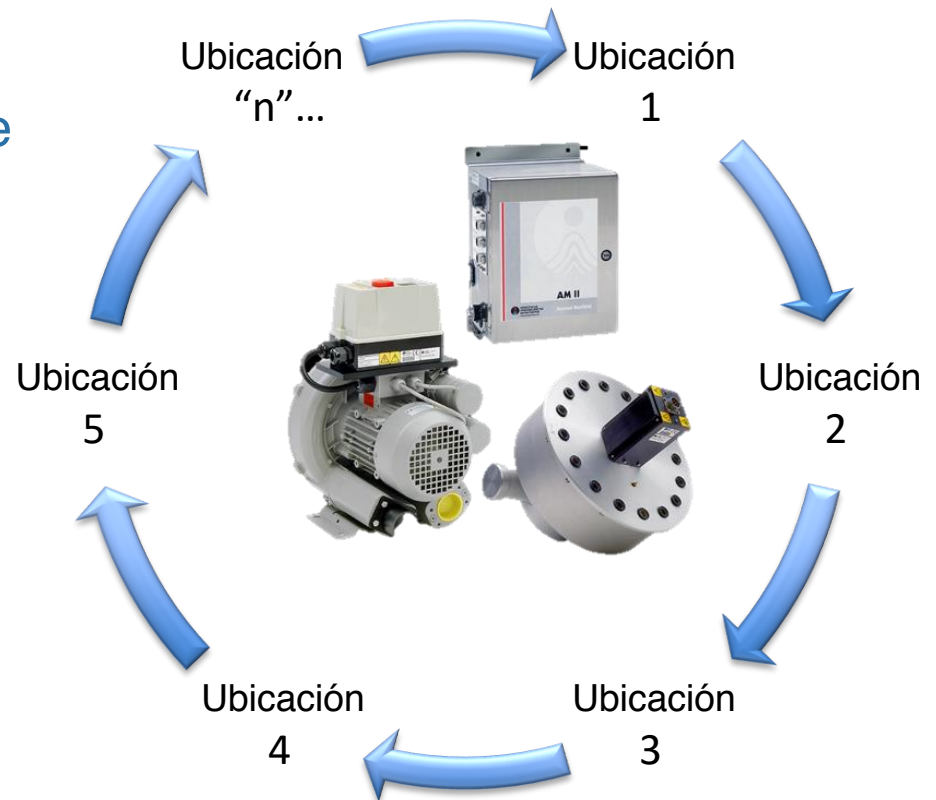
Monitoreo

- El monitoreo es una observación del proceso realizado de acuerdo con un método específico, capaz de proporcionar una clara evidencia del desempeño de la sala limpia.
- El monitoreo puede ser "continuo", "secuencial" o "periódico".



Secuencial

- Realizado usando sistemas de multiplexación secuencial.
- Generalmente inaceptable para la industria farmacéutica.
- Alto riesgo de pérdida de partículas en tubos largos al medir partículas mayores a $1\mu\text{m}$.



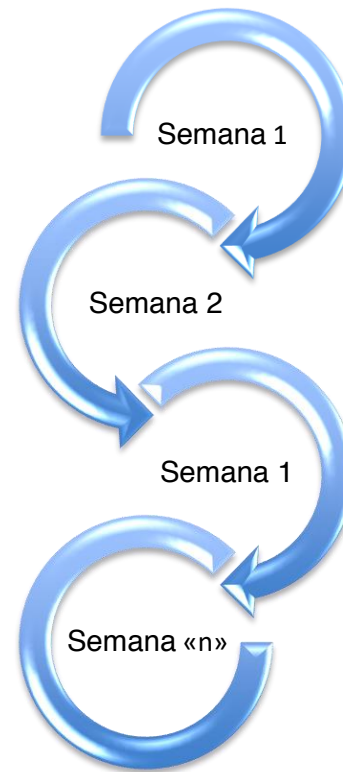
Continuo

- Utiliza contadores de partículas múltiples, uno para cada ubicación individual.
- Flujo continuo de datos.
- Evaluación inmediata de eventos inesperados de contaminación.



Periódico

- Frecuencia de monitoreo programado de partículas (es decir, una vez por semana).
- ISO 14644-2: 2015 requiere que la frecuencia de prueba se defina y se especifique claramente.



Ubicación del punto de muestra

- Comprender las fuentes de contaminación y su impacto en la actividad en la sala limpia
 - Basado en una evaluación formal de riesgos
 - Ubique las sondas de contador de partículas lo más cerca posible de las zonas críticas
- Diferencia máxima permitida
 - 1 pie = 30cm



Selección de instrumento

- Eficiencia en la recolección de partículas en el aire, idoneidad para monitorear el tamaño de las partículas seleccionadas y accesibilidad para mantenimiento, calibración y reparación.
- Posible impacto adverso del sistema de muestreo en el proceso.
- Caudal y volumen de muestra de aire
 - 1 cfm / 28.3 l/pm comúnmente utilizado



Evaluación de riesgos

- Una evaluación formal de riesgos es un requisito esencial para implementar un plan de monitoreo compatible.

Metas

- Comprende correctamente:
 - el proceso
 - áreas / ubicaciones críticas
 - posibles fuentes de contaminación
 - elementos que pueden comprometer
 - rendimiento de sala limpia, o
 - calidad del producto

Una evaluación de riesgos típica considera:

- Movimiento del operador
- Certificaciones anteriores de salas blancas
- Áreas donde el producto está particularmente en riesgo



Nivel de acción

Nivel de alarma al cual, cuando se excede, requerirá intervención inmediata, investigación de causa raíz y acciones correctivas.



Nivel de alerta

Nivel de alarma definido para proporcionar una alerta temprana de una deriva de condiciones normales.

Este nivel debe usarse para evitar condiciones de nivel de acción.



Cómo elegir la estrategia correcta

- ISO 14644-2: 2015 establece la importancia de
 - evaluación a largo plazo,
 - evaluación anual de límites, método y frecuencia.
- ¡Una evaluación anual no siempre significa un cambio anual!
- Examine con frecuencia si el plan de monitoreo sigue siendo aplicable y coherente con el desempeño y las actividades reales de la sala limpia.

Cómo elegir la estrategia correcta

- El estándar proporciona algunas recomendaciones importantes, así como una estrategia aplicable a tener en cuenta al establecer límites de alerta y acción. Uno con gran significado se proporciona en el párrafo B.3.1.2, que se cita a continuación:
- ... es importante ser sensible a la alta variabilidad de las concentraciones de partículas en el aire con el tiempo y en diferentes lugares ... Deben evitarse las alarmas "molestas" frecuentes, ya que pueden provocar que las alarmas sean ignoradas por los usuarios.

Extracto de Carta 483

... En cuanto al aumento del monitoreo de vigilancia no rutinaria realizado para evaluar mejor la instalación de fabricación del edificio "123456", no existía un plan que especificara las ubicaciones que se probarían, el método de muestreo y las medidas que se tomarían cuando se observara contaminación microbiana ...

Comentarios

Los resultados del monitoreo se consideran insuficientes si no admiten y no se vinculan con un plan claro y aprobado.

Extracto de Carta 483

*... los límites de alerta y acción
establecidos para las áreas de
fabricación no se basan en
datos históricos tomados del
Programa EM ...*

Comentarios

Esta carta de advertencia, fechada en 2001, requiere que el usuario de la sala limpia revise los datos históricos de muestreo de forma proactiva y crítica, ya que debe estar referenciada para configurar correctamente los niveles de alerta y acción apropiados.

Conclusión

- Los nuevos cambios descritos aquí tendrán un impacto en las clasificaciones y el monitoreo de salas blancas. Cualquier empresa que necesite cumplir con este estándar debe actualizar su SOP interno para cumplir con los nuevos requisitos de ISO 14644.
- ISO 14644-1 / 2: 2015 no solo son nuevos estándares con los que cumplir, sino que también son herramientas beneficiosas para usar en el logro del control ambiental maduro en salas limpias.
- ISO 14644-1 / 2: 2015 se publicó el 15 de diciembre de 2015. Se requiere que todos los usuarios que quieran cumplir con esta norma tomen las medidas necesarias de inmediato.