

EN ISO 14644-1: 2015

Was hat sich geändert?

Christine Arbesser-Rastburg
Shire
8. Juni 2016



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

➤ **Titel** der Vorversion von 1999:

„Cleanrooms and associated controlled environments

Part 1: Classification of air cleanliness“

Änderung:

Titel: „Cleanrooms and associated controlled environments

Part 1: Classification of air cleanliness *by particle concentration*“

Was ist das Ziel der EN ISO 14644-1?

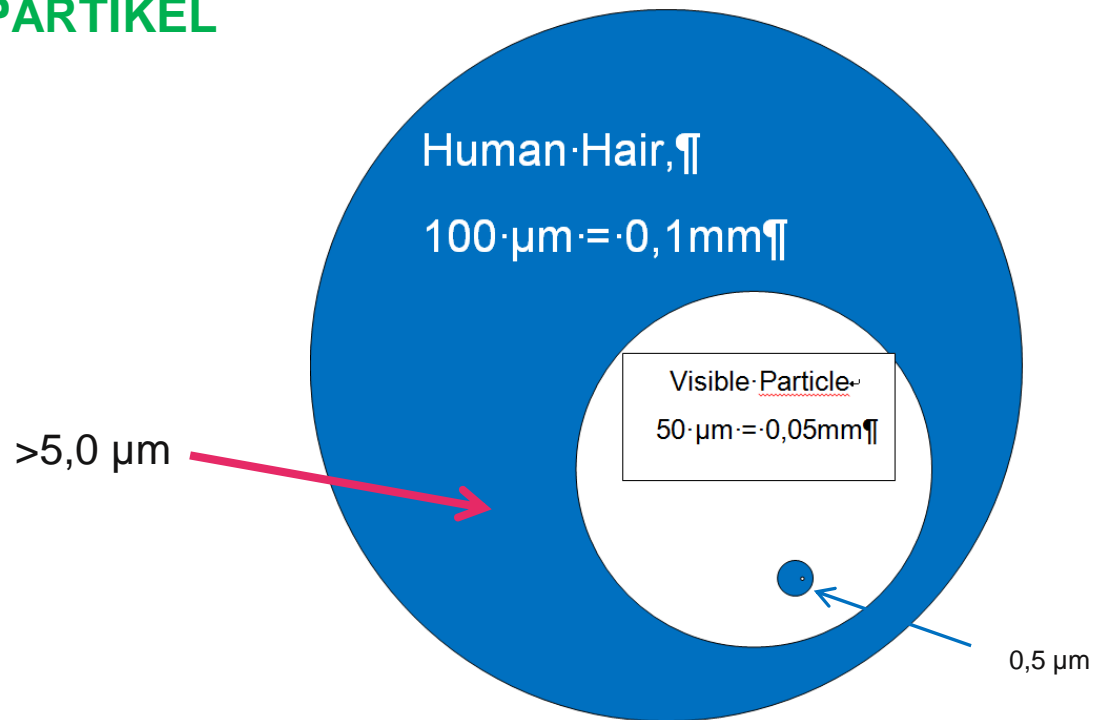
Teil 1 dieser Norm dient der Reinraumklassifizierung. Er spezifiziert die Lufreinheitsklassen hinsichtlich der Anzahl von Partikeln als Konzentration *in einem Luftvolumen (2015 hinzugefügt)*. Zusätzlich werden u.a. die Standard Messmethoden und die *genaue Festlegung der Messpunkte* und *Auswertung der Ergebnisse* dargelegt.

Diese Norm dient jedoch nicht der Charakterisierung der physikalischen, chemischen, radiologischen, lebenden, oder anderen Natur der Partikel.



ISO 14644 – 1; 2015

➤ PARTIKEL



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

➤ Aufbau dieser Norm:

- besteht aus einem **normativen Teil** und einem **normativen Annex** (Annex A) sowie einem
- **Informativen Teil** – Annex B bis Annex F

➤ Geltungsbereich:

- Anwendung für Partikelgrößen von 0,1µm (ultrafeine Partikel) bis 5,0µm und Makropartikel > 5,0 µm
 - < 0,1µm -> eigene Norm
 - > 5,0 µm -> M-Descriptor Methode (**Annex C – informativ**)

EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

- EN ISO 14644 (Teil 1 und Teil 2) ist die einzige technische Norm, die im EU GMP Leitfaden, Annex 1 (2008) referenziert wird.
- FDA Guide for Industry („Aseptic Guide“), 2004 bezieht sich ebenfalls auf ISO 14644-1.
- Im FDA „Aseptic Guide“ werden allerdings, anders als im EU GMP Leitfaden Annex 1, **nur Grenzwerte für Partikel der Größe 0,5 µm** (und nicht für 5,0 µm Partikel) vorgegeben.

Clean Area Classification (0.5 µm particles/ft ³)	ISO Designation ^b	≥ 0.5 µm particles/m ³
100	5	3,520
1000	6	35,200
10,000	7	352,000
100,000	8	3,520,000

EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

Keine Änderungen – u.a.:

- ❖ **ISO Klassen**, bzw. die **Berechnung** der **Klassifizierungszahlen** bleibt gleich (auch für neu hinzugekommene Zwischenklassen):
Für die Klassifizierung bedarf es immer 3 Angaben: **Klassifizierungszahl N** (= ISO Klasse), **Betriebs-/Raumzustand**, **eine oder mehrere Partikelgrößen**
- ❖ Festlegung von **zusätzlichen Probenahmestellen** bei kritischen Punkten
- ❖ Berechnung des **Probenahmevolumens pro Messpunkt**
- ❖ Vorgabe bezüglich des zu messenden **Mindstprobenahmevolumens**:
(„*The volume sampled at each location shall be at least 2 l, with a minimum sampling time of 1 min for each sample at each location.*“)
- ❖ Vorgabe, dass in einer oder mehrerer der **drei Raum-/Betriebszustände** gemessen werden kann – „bereitgestellt/as built“, „unbelastet/at rest“, „belastet (in Betrieb)/operational“.
- ❖ **Abbruchkriterium** bei einer Messung



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

Kleine Änderungen – u.a.:

- **Titel**
- Mehr **Definitionen** und manche Definitionen wurden leicht abgeändert (Achtung: diese Definitionen werden häufig in SOPs übernommen)
- **Nanopartikel**, $< 0,1 \mu\text{m}$ (frühere Bezeichnung „*ultrafine particles*“) werden künftig in einem eigenen Standard behandelt werden

Signifikante Änderungen:

- Tabelle (1) bezüglich **maximal erlaubter Partikelkonzentration** und der **Klassifizierungszahl** wurde geändert.
- a) Bei ISO Klassen 1 – (inklusive) 5 wurden je ISO Klasse die jeweils größte Partikelgröße entfernt. Das bedeutet für **ISO Klasse 5**, dass es **KEINE Vorgaben mehr für $5,0 \mu\text{m}$ Partikeln** gibt.
Begründung: „*Sample and statistical limitations for particles in low concentrations make classification inappropriate.*“



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

- Fortsetzung der Änderungen in Tabelle (1) – a) :
 - ABER:** EU GMP Leitfaden Annex 1, Chinesische GMP, etc. verlangen auch für ISO 5 Bereiche das Messen von 5,0 µm Partikeln.
 - Vorschlag:** Dies sollte weiterhin routinemäßig im belasteten Zustand durchgeführt werden und muss jedoch nicht für die Klassifizierungsmessungen herangezogen werden.
- b) **Bemerkenswert – Fußnote „g“**, gilt für ISO 9: „*This class is only applicable for the in-operations state*“.
Hier kommt nun erstmals ein Wert vor, der einem Raumzustand zugeordnet ist. Dies sollte für validierte Reinräume der Klasse 9 jedoch keine Problem darstellen, da der EU GMP Guide Annex 1 einen Partikelwert für ISO 9 „at rest“ vorgibt (0,5 µm: 3 520 000; 5,0 µm: 29 000).

Anmerkung: Diese Tabelle dient der Klassifizierung und gibt die Konzentrationen unterschiedlicher Partikelgrößen an. Diese Werte stellen jedoch keine typische Partikelverteilung in Reinräumen dar.



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

Partikelgrenzwerte

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



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

- **Neu:** Falls erforderlich sollen (dezimale) Zwischenklassen verwendet werden.

Table E.1 — Intermediate decimal air cleanliness classes by particle concentration

ISO Class number (N)	Concentration of particles (particles/m ³) ^a					
	0,1	0,2	0,3	0,5	1,0	5,0
ISO Class 1,5	[32] ^b	d	d	d	d	e
ISO Class 2,5	316	[75] ^b	[32] ^b	d	d	e
ISO Class 3,5	3 160	748	322	111	d	e
ISO Class 4,5	31 600	7 480	3 220	1 110	263	e
ISO Class 5,5	316 000	74 800	32 200	11 100	2 630	e
ISO Class 6,5	3 160 000	748 000	322 000	111 000	26 300	925
ISO Class 7,5	c	c	c	1 110 000	263 000	9 250
ISO Class 8,5 ^f	c	c	c	11 100 000	2 630 000	92 500

^a All concentrations in the table are cumulative, e.g. for ISO Class 5,5, the 11 100 particles shown at 0,5 µm include all particles equal to and greater than this size.

^b These concentrations will lead to large air sample volumes for classification. See Annex D, Sequential sampling procedure.

^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 inappropriate, due to potential particle losses in the sampling system.

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



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

➤ **Festlegung der Anzahl der Messpunkte pro Raum (signifikanteste Änderung):**

Bisher: $N_L = \sqrt{A}$ (N_L = Anzahl der Probenahmestellen (PN); A = m²-Raumfläche)

Neu: Tabelle A.1 mit **vorgegebener Mindestanzahl an Probenahmestellen** in Abhängigkeit von der Raumfläche (in m²) - siehe Tabelle/Folie 11.

Ist nur eine Probenahmestellen erforderlich, sind an dieser drei Messungen durchzuführen.

Große Räume: 1000 m² : 27 Proben; > 1000 m²:

Ziel dieser Änderung: Die Anzahl der Probenahmestellen (PN) wurde erhöht um mit 95% -iger Sicherheit sagen zu können, dass mindestens 90% des Reinraumes innerhalb des maximalen Partikelkonzentrationslimits der jeweiligen ISO Klasse liegen.



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

➤ Anzahl der Messpunkte

Table A.1 — Sampling locations related to cleanroom area

Area of cleanroom (m ²) less than or equal to	Minimum number of sampling locations to be tested (N_t)
2	1
4	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	See Formula (A.1)



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

Fußnoten zu **Tabelle A.1**:

NOTE 1 If the considered area falls between two values in the table, the greater of the two should be selected.

NOTE 2 In the case of unidirectional airflow, the area may be considered as the cross section of the moving air perpendicular to the direction of the airflow. In all other cases the area may be considered as the horizontal plan area of the cleanroom or clean zone.

Dies bedeutet:

- **kleinere Flächen** haben **mehr** Messpunkte (MP)
350m² von 19 MP auf 24 MP
- Flächen zwischen **640-1300m²** **weniger** MP
800m² von 29 MP auf 27 MP
- Flächen **ab 1400m²** **mehr** MP
1 500m² von 39 MP auf 41 MP



EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

➤ Wahl der Probenahmestellen:

Bisher:

- Aufteilung der Messpunkte gleichmäßig im Raum, in Arbeitshöhe
- Zusätzliche Messpunkte nach Risikobeurteilung

NEU:

- Anzahl der Probenahmestellen aus Tabelle ermitteln
- Raum dementsprechend in gleich große Bereiche (Rasterung) „teilen“
- In jedem Bereich eine möglichst repräsentative (für den jeweiligen Bereich charakteristische) Stelle festlegen.
- Bei Bedarf /kritischen Punkten, können zusätzliche Messpunkte festgelegt werden
- Die Messungen sind auf Arbeitshöhe oder anderen spezifizierten Messpunkten durchzuführen.

EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

➤ Interpretation der Ergebnisse:

Bisher: Statistische Auswertung der einzelnen Messpunkte bei Messpunktanzahl 2 – 9, Der Mittelwert dieser Ergebnisse muss innerhalb der kalkulierten 95% Vertrauensgrenze (Upper Control Limit) liegen.

Neu: Wegfall der 95% Vertrauensgrenze

Wenn 2 oder mehr Messungen an einer PN bemessen durchgeführt wurden, ist der Mittelwert zu berechnen, welcher innerhalb der für die jeweilige ISO Klasse bzw. Partikelgröße vorgegebenen Grenzwerte liegt.

EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

- **Nachweis der Konformität bezüglich Reinheitsanforderungen**
Bisher u.a.: Messungen in Abstimmung zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer

Neu:

„At rest or operational **classification** may be performed **periodically** based upon **risk assessment** of the application, **typically** on an **annual** basis.“

EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

➤ **Annex F** (informativ) – **Mess-Instrumente** (Partikelzähler)

Bisher:

- Referenzmethode im Annex B – eine alternative Methode kann vereinbart werden
- Im normativen Teil: es sind kalibrierte Messgeräte zu verwenden
- **Messschlauchlänge entsprechend Herstellerangaben**

Neu:

- Hinweis: Annex F ist informativ – Messmethode kann zwischen Auftraggeber und Auftragnehmer vereinbart werden
- Verweis auf Spezifikationen für LSAPC in ISO 21501-4; 2007
(Light Scattering Airborne Particle Counter – auch als DPC Discrete Particle Counter bezeichnet)
- Messschlauchlänge für Makropartikel ($> 5,0\mu\text{m}$) soll so kurz als möglich sein
- **Für Messung $\geq 1,0\mu\text{m}$: maximale Länge des Messschlauches nach Herstellerempfehlung, typischerweise nicht länger als 1m**

EN ISO 14644-1: 2015 - Änderungen

**VIELEN DANK
FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT**

FRAGEN?