

Salas ou Zonas Limpas: um entendimento das Normas ISO 14644-1:2015 e ISO 21501-4

¹ Deve entender-se como SZL um espaço cuja concentração de partículas no ar é controlada e classificada, e que é projetada, contruída e operada de modo a haver controlo da introdução, geração e retenção de partículas no seu interior.

² DPC – Light Scattering (discrete) Airbourne Particle Counter (ou LSAPC): instrumento capaz de fazer a contagem discreta de partículas em suspensão no ar, em função do seu tamanho. Muito resumidamente, o equipamento determina a quantidade de partículas e o seu tamanho, quando numa câmara interna, um sensor de luz gera impulsos eléctricos, em função do “tamanho” da sombra provocada pela passagem da partícula entre o sensor e um feixe de luz.

³ International Standard Organization

⁴ Upper Confidence Limit

⁵ Para consultar significado de Reprodutibilidade de Medição, consultar por exemplo: VIM – Vocabulário Internacional de Metrologia, IPQ, 1ª Edição Luso-Brasileira, 2012, 2.25

⁶ MPPS – Most Penetrating Particle Size. Partículas com menor eficiência de retenção nos filtros HEPA e ULPA.

⁷ PAO – Poly Alpha Olefin. Reagente aprovado pela agência americana FDA – Food & Drug Administration, e U.S. Army Surgeon General, como alternativa ao DOP - Di-Octyl Phthalate, considerado cancerígeno, para uso em Leak Tests aos filtros e sistemas de filtragem.

por *João Vilela*

A importância da Norma ISO 14644-1:2015

Os membros dos países participantes no comité técnico TC209-WG1 da ISO aprovaram, em outubro de 2015, a revisão da norma 14644-1: *Classification of air cleanliness by particle concentration*, que foi publicada em dezembro de 2015. A revisão da norma de 1999, iniciou-se em 2007 mas, apesar de publicados vários rascunhos em 2011, 2012 e 2014, estes nunca atingiram o estatuto de versão final aprovada, pelo que se manteve oficial e em vigor o documento inicial. As alterações introduzidas por esta nova versão da Norma procuraram a simplificação do processo de classificação.

Highlights desta nova versão da norma:

- A quantidade de locais de amostragem em função das áreas das SZL está tabelada;
- Cada local de amostragem deve cumprir o limite de concentração de partículas no ar da ISO Classe;
- As partículas de dimensão $\geq 5 \mu\text{m}$ saíram da tabela de valores limites para ISO Classe 5;
- Foi removida a avaliação estatística do limite superior de confiança (ULC);
- O comprimento da tubagem do DPC para colheita da amostra de ar deve ser inferior a 1 m;
- O DPC deve ser calibrado segundo a Norma ISO 21501-4.

Um detalhe importante a assinalar foi a supressão da contagem de partículas de dimensão $\geq 5 \mu\text{m}$ para a Classe 5, cujo limite de 29 partículas/ m^3 constava na versão anterior.

Conhecem-se fatores que podem colocar em dúvida a fiabilidade das contagens de baixíssimas concentrações de partículas destas dimensões: ruído eletrónico, luz desviada, coincidências, condições de manutenção, etc. Por outro lado, partículas com dimensões maiores ($1 \mu\text{m}$ e superiores) podem ficar retidas nos tubos de captação de ar dos DPC se estes foram muito compridos. No entanto, também é conhecida a importância que a indústria farmacêutica dá à contagem das partículas com tamanho $\geq 5 \mu\text{m}$ para as classificações EU GMP Grau A e B das (ver figura 2). Muitos micro-organismos, individualmente ou agrupados, têm dimensões entre 1 e $5 \mu\text{m}$, e a sua deteção

nos ensaios representa um alarme preventivo importante sobre a possibilidade de uma contaminação.

Uma forma de compromisso adotada, exclusivamente para ISO Classe 5, foi deixar a possibilidade de ser efetuada a contagem de partículas desta dimensão nas condições da nota (f) inserida na Tabela 1 (Figura 1). A

contribuem para a limpeza do ar interior das SZL:

- O Projeto da SZL, os seus equipamentos acoplados e os de controlo;
 - O controlo das atividades humanas e equipamentos no interior;
 - Os processos no interior.
- Os fatores que mais contribuem para o de-

Tabela 1 Tabela 1 da ISO 14644-1:2015, 4.3 – tabela de concentração de partículas por dimensão e ISO Classe

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
9S	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 6.7)

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

Norma passa a exigir que terá de haver, pelo menos, uma contagem de partículas com dimensão $< 5 \mu\text{m}$, podendo, se for do interesse do cliente, acrescentar a contagem de partículas com dimensão $\geq 5 \mu\text{m}$. Neste caso, a contagem de partículas com dimensões $\geq 5 \mu\text{m}$ deve ser identificada com o descritor M. Resumindo: as contagens de partículas com descritor M, só por si, individualmente não podem ser usadas para definir ISO Classe 5. A Norma inclui também um Anexo C, informativo, não normativo, dedicado à contagem das Macropartículas com dimensões superiores a $5 \mu\text{m}$, e sobre os instrumentos de medição.

Em resposta, uma revisão da EU GMP em curso aclarará a aplicação da contagem das partículas com dimensão $5 \mu\text{m}$ na classificação dos Graus A e B.

A importância da Norma ISO 21501-4

Há uma quantidade elevada de variáveis que

sempenho das SZL devem ser qualificados e, essencialmente, quantificados.

É um facto que o uso de instrumentos de medição diferentes, com métodos de calibração diferentes, pode ter efeitos consideráveis nos resultados das medições efetuadas por cada instrumento, e torna impossível a reprodutibilidade de medições. Isto traz confusão aos clientes, principalmente quando a ocorrem discrepâncias nos resultados dos ensaios de classificação para a mesma SZL, quando pedidos a mais que um fornecedor de serviços.

A inconsistência nas medições realizadas com instrumentos diferentes pode ter várias fontes, embora nem todas relacionadas diretamente com os instrumentos:

- Variação constante dos níveis de desempenho da SZL;
- Diferente localização e técnicas de amostragem com cada instrumento;
- Diferente calibração e manutenção de cada instrumento.

Tabela 2 EU GMP ANNEX 1, § 4, 2008 – tabela de concentração de partículas por dimensão e Grau

Grade	Maximum permitted number of particles per m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5 µm	5.0µm	0.5 µm	5.0µm
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	Not defined	Not defined

A ISO criou a Norma 21501-4 com o propósito de fornecer um procedimento de calibração dos DPC. A nova versão da norma da ISO 14644-1:2015, requer explicitamente, diferentemente da versão anterior, que a calibração dos DPC para Classificação de SZL deve ser baseada na Norma ISO 21501-4. E que na eventualidade do DPC não poder ser calibrado pela norma ISO 21501-4, o seu uso requer notificação (no relatório). As Normas ISO 21501-4 e ISO 14644 representam, juntas, um passo crucial para melhorar o controlo do desempenho das SZL, e a obtenção de avaliações mais precisas e confiáveis.

Aplicação das normas ISO 14644-1:2015 e ISO 21501-4

Uma avaliação técnica das dimensões críticas das partículas para os quais são projetados os equipamentos das SZL e os instrumentos de medição do fornecedor de serviços deve permitir a definição dum critério tecnicamente justificado para a escolha de pelo menos uma determinada dimensão de partículas:

- Por exemplo, os filtros das SZL usuais no setor hospitalar são da classe mínima HEPA (EN 1822), com eficiências aproximadas de 99,97% para partículas de cerca de 0,3 µm (desprezando efeitos da velocidade de ar), muito próximas das dimensões das MPPS dos filtros HEPA, estas geralmente entre 0,12 e 0,25 µm;

- Por exemplo, o ensaio Leak Test à qualidade do sistema de filtragem das SZL, usual no setor hospitalar, é realizado com fotómetro de aerossol e Hot-PAO, para partículas com dimensões aproximadas a 0,3 µm;

Então, por coerência entre a tecnologia de filtragem e a de ensaio, pelo menos as partículas com dimensões $\geq 0,3 \mu\text{m}$ deverão ser consideradas no ensaio de classificação ISO destas SZL. Embora não sendo obrigatório para atribuição de Classificação ISO, deverá ser considerada pelo menos mais uma dimensão de partículas, tendo em conta as exigências dos clientes, os requisitos das normas ou regulamentos aplicáveis aos processos que devem decorrer no interior das SZL e, também, a experiência do prestador do serviço.

A monitorização e a realização de ensaios conforme ISO 14644-3 permitem uma avaliação técnica detalhada da infraestrutura das SZL e do seu desempenho nos parâmetros físicos mais críticos, para confirmar a sua adequação ao projeto e aos processos internos.

Durante os ensaios, os prestadores de serviços devem procurar reunir a maior informação técnica possível para melhor interpretação dos resultados finais. Informação técnica da situação é muito útil, quando os resultados não estão de acordo com o projeto ou o interesse do cliente. Podem ajudar a encontrar as melhores soluções para as anomalias encontradas ou para implementar melhorias de eficiência de desempenho sempre que necessário.

Recomenda-se especial atenção aos parâmetros de desempenho definidos na Norma ISO 14644, e à recolha de informação técnica, nomeadamente quanto aos equipamentos da SZL e ao seu desempenho: materiais de construção, qualidade dos filtros HEPA/ULPA instalados, data do último Leak Test realizado, quedas de pressão nos filtros, estanquidade atual do sistema de filtragem, caudais, renovações/hora, “varrimento” da SZL, fluxo unidirecional se aplicável, velocidades na face dos filtros, diferenças de pressão relativamente aos ambientes adjacentes, nível de contaminação das áreas adjacentes, a estanquidade da SZL, o índice de recuperação, a limpeza da sala e dos equipamentos, a temperatura, a humidade relativa, etc.

Recomenda-se monitorização constante ou muito regular das SZL e calibração dos DPC para

realização dos ensaios de classificação segundo a Norma ISO 21501-4. 

Fontes

- [1] Beckman Coulter, Inc. - Particle Characterization. (<https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=11527>) em 2017-10-11
- [2] J.E.Sun Han, Jun 2016, Nueva Versión de la Norma ISO 14644.
- [3] Oil Aerosol Reagents / Air Techniques International (<http://www.atitest.com/products/oil-aerosol-reagents/>)
- [4] Technical Bulletin, FAQ: HEPA & ULPA Air Filters, Camfil (www.camfilfarr.com)
- [5] ISO 14644-1:2015 – Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration
- [6] ISO 21501-4:2007 - Determination of particle size distribution – Single particle light interaction methods – Part 4: Light scattering airborne particle counter for clean spaces
- [7] ISO 14644-3:2005 - Cleanrooms and associated controlled environments – Part 3: Test methods
- [8] EudraLex – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Volume 4 – EU Guidelines to Good Manufacturing Practice – Medicinal Products for Human and Veterinary Use – Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products (corrected version), 2008 (rev.)

O autor é o único responsável pelo conteúdo deste documento.



João Vilela

Engeheiro Mecânico

joao.vilela@atmtotal.com

Laboratório de Ensaios da ATM, Assistência Total em Manutenção, SA