

ISO14644-1:2015的主要变化和应对措施

2017.03

目录

- ▶ 什么是ISO14644-1
- ▶ 新版ISO14644-1:2015的主要变化
- ▶ 要采取的应对措施

什么是ISO14644-1

ISO14644中文全称是“洁净室和相关受控环境”

ISO14644-1是ISO14644的第一部分，全称是“根据粒子浓度划分洁净度等级”

ISO14644-1与GMP

为确认A级洁净区的级别，每个采样点的采样量不得少于1立方米。A级洁净区空气悬浮粒子的级别为ISO4.8，以 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 的悬浮粒子为限度标准。B级洁净区（静态）的空气悬浮粒子的级别为ISO5，同时包括表中两种粒径的悬浮粒子。对于C级洁净区（静态和动态）而言，空气悬浮粒子的级别分别为ISO7和ISO8。对于D级洁净区（静态）空气悬浮粒子的为ISO8。测试方法可参照ISO14644-1。

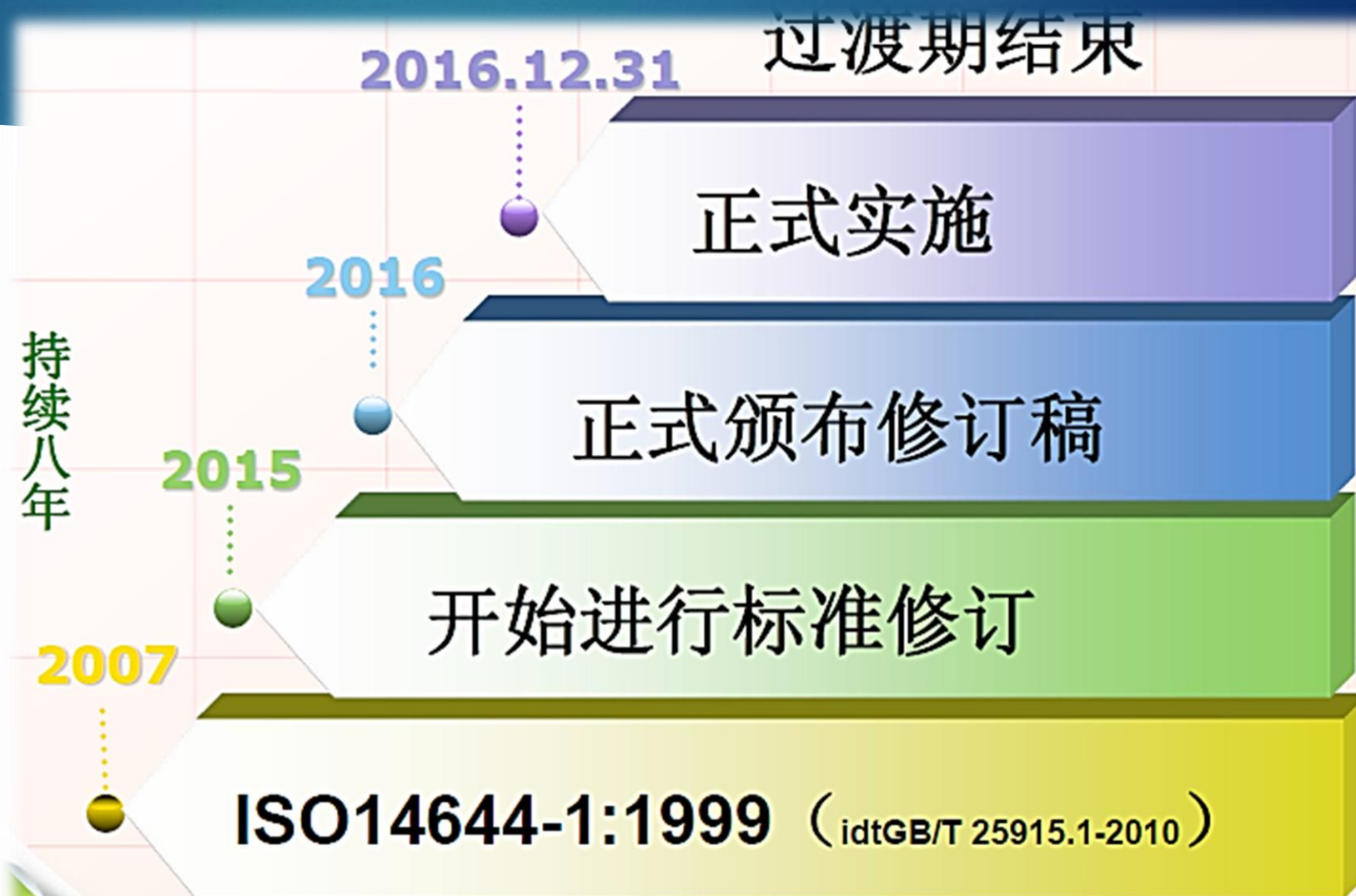
——摘自GMP附录1第九条 注1

ISO14644-1与GBT16292-2010

本标准参考了ISO14644-1《空间以及相关环境控制 第一部分：空气洁净度级别》……

——摘自GBT16292-2010前言

修订过程



新版ISO14644-1:2015的主要变化

主要变化

- 1 从ISO5级中去除 ≥ 5 微米 限度标准。
- 2 最少测点数量原则改变。
- 3 取消了95%UCL计算。
- 4 采样管的长度做了明确规定。
- 5 明确测试使用的仪器符合ISO21501-4。

用于定义空气洁净度的ISO等级表的改变

ISO 等级 (N)	大于或等于该粒径的最大粒子浓度限值 (粒子/m ³)					
	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	1000	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

表1：基于粒子浓度进行空气洁净度分级的ISO等级

用于定义空气洁净度的ISO等级表的改变

与上一版本相比，在ISO等级中的第5级，对于粒径等于和大于 $5\text{ }\mu\text{m}$ 的粒子，最大容许浓度(粒子/ m^3)已不再是29。

表格中d, e, f的解释分别如下：

d：低浓度粒子在取样与统计方面的局限性导致分级不当。

e：由于取样系统的潜在粒子损失，低浓度粒子和粒径大于 $1\text{ }\mu\text{m}$ 粒子的样本收集的局限性导致在该粒径大小的分级不当。

f：为了确定这个粒径的粒子属于ISO中的第5级，大粒子（M描述符）可与至少一个其他粒径的粒子配合使用。

为了符合GMP要求(见表2)，粒径大于等于 $5\text{ }\mu\text{m}$ ($\geq 5\text{ }\mu\text{m}$) 的粒子也需要检测，但应参照ISO 14644 - 1:2015附录C的要求，采取防止大粒子损失的措施。

用于定义空气洁净度的ISO等级表的改变

GMP 洁净等级	大于或等于该粒径的粒子的每立方米最大粒子限值			
	静态		动态	
	0.5 μm	5.0 μm	0.5 μm	5.0 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	无	无

表2: EU GMP 附录1中的洁净室分级

用于定义空气洁净度的ISO等级表的改变

为什么我们需要更加关注粒径大于等于 $5\mu\text{m}$ 的粒子呢？

当采集一个样品时，样品从取样头通过取样管才能到达粒子计数器，从取样点到达测量点时，在传输管内会产生粒子损失的现象。损失量取决于该管的类型、管内空气流速、管径和管长。大粒子损失有两个因素导致：在管道底部的重力沉降以及拐弯时在管壁上的惯性沉积。

从图1我们可以看到在很短的距离内粒径大于等于 $5\mu\text{m}$ 的粒子有明显的损失。

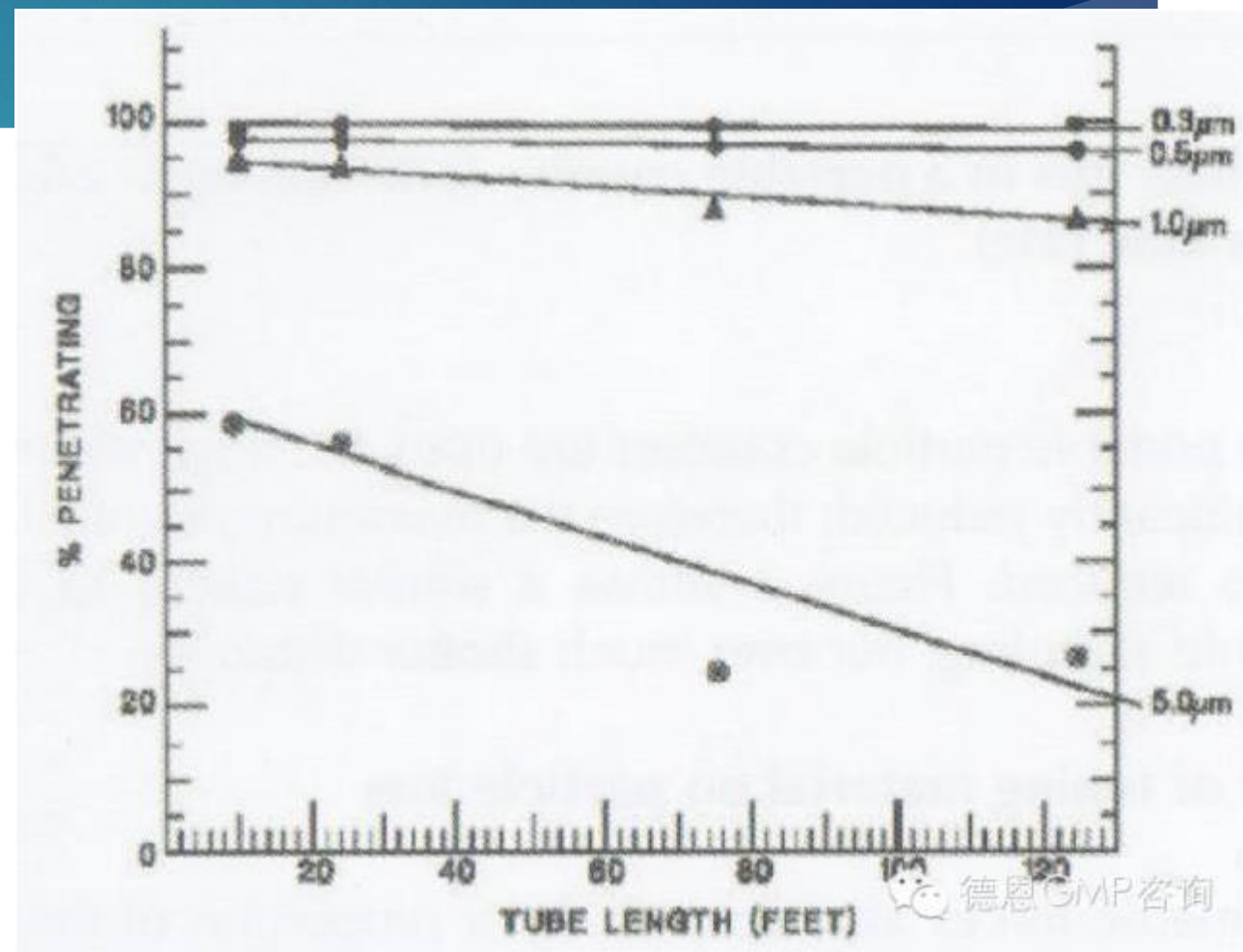


图1:取样管中的粒子损失

选用了更为一致的统计方法来选择取样点位置和定义取样点数量（NL）

GB/T16292-2010方法一：面积开根号

$$N_L = \sqrt{A}$$

GMP办公室

Area of zone [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

选用了更为一致的统计方法来选择取样点位置和定义取样点数量（NL）

GB/T16292-2010方法二：查表法

表 1 最少采样点数目

面积 m ²	洁净度级别			
	100	10 000	100 000	300 000
<10	2~3	2	2	2
≥10~<20	4	2	2	2
≥20~<40	8	2	2	2
≥40~<100	16	4	2	2
≥100~<200	40	10	3	3
≥200~<400	80	20	6	6
≥400~<1 000	160	40	13	13
≥1 000~<2 000	400	100	32	32
≥2 000	800	200	63	63
注：对于 100 级的单向流洁净室(区)，包括 100 级洁净工作台(bench)，面积指的是送风口表面积；对于 10 000 级以上的非单向流洁净室(区)，面积指的是房间面积。				

选用了更为一致的统计方法来选择取样点位置和定义取样点数量（NL）

开发了一个新的表格来确定采样位置的数量，替代原有ISO14644-1:1999版本中的方法。对于房间尺寸大于6 m²，新表格表格 3中增加了要求采样位置的数量。

ISO14644-1:1999标准（GB/T16292-2010 方法一）要求采样位置在2个到9个之间，需要计算UCL 95%（置信上限）。新的表格已经提前计算，并应用后，预计至少90%洁净室符合95%可信限度。消除了计算的需要。新的方法，当成功应用后，预计至少90%洁净室符合95%可信限度。

每个采样位置的确定将是基于一个半随机采样技术，基于一个“超几何”分布，用于不重复抽样的统计模型。

这是一个在现有方法上的显著的变化，意味着每次一个区域分类，采样的位置可能不同。假如一个公司已经通过风险评估确定某个位置需要特别的检查，那么这些位置应当多于任意选择的位置。

认识到对于ISO5的 ≥ 5.0 微米等级限度已经在修订后的标准中去除，希望能用于分类EU GMP的A级，以及B级静态环境的颗粒，将采用标准中保留的宏观颗粒限度表格。

选用了更为一致的统计方法来选择取样点位置和定义取样点数量（NL）

日后将不再需要计算所有取样点粒子浓度的95%置信上限（UCL），然而ISO 14644 - 1:2015要求在每个取样点的每次取样，其粒子浓度（每立方米的粒子数）都需要进行评价。如果在同一取样点进行多次重复取样，应计算粒子浓度的平均值，并评价每个取样点的平均粒子浓度。

取样点	样品1 $x_i \geq 0.5\mu\text{m}$ (每28.3L总数)	取样点样品平均值 (每28.3L总数)	取样点平均浓度(每 立方米总数=取样点 平均值 $\times 35.3$)	ISO等级5的 限值(针对 $0.5\mu\text{m}$ 粒径)	合格/不合格
1	21	21	741	3,520	合格
2	24	24	847	3,520	合格
3	0	0	0	3,520	合格
4	7	7	247	3,520	合格
5	22	22	777	3,520	合格
6	25	25	883	3,520	合格

选用了更为一致的统计方法来选择取样点位置和定义取样点数量 (NL)

5.4.1.2 采样点的位置

采样点的位置应满足以下要求：

- a) 采样点一般在离地面 0.8 m 高度的水平面上均匀布置。
- b) 采样点多于 5 点时,也可以在离地面 0.8 m~1.5 m 高度的区域内分层布置,但每层不少于 5 点。

5.4.2 采样次数的限定

对任何小洁净室(区)或局部空气净化区域,采样点的数目不得少于 2 个,总采样次数不得少于 5 次。每个采样点的采样次数可以多于 1 次,且不同采样点的采样次数可以不同。

虽然采样点数量的确定方法有变化,但是关于采样点位置和采样次数的规定仍然需要遵守原有法规要求

采样管长度做了明确的规定

ISO14644

管道长度
应短于1米

(测量 ≥ 1 微米的粒子)

GB/T16292

管道长度
 ≤ 1.5 米

明确使用的仪器校准符合ISO21501-4

ISO 14644-1:1999的B. 2. 2段落要求采用“已校准的”仪器来进行粒子计数，未提到任何特定校准技术的要求。
(包括GBT16292: 2010)

新发布版本的ISO14644-1:2015 在A. 2. 2章节中明确要求使用符合ISO 21501-4的粒子计数器

明确使用的仪器校准符合ISO21501-4

ISO 21501-4 中文全称为

粒径分布测定—单粒子光相互作用法—第4部分：洁净空间用光散射式尘埃粒子计数器

ISO21501-4对计数器校准的主要标准

校准项目	标 准
计数效率	检测最小粒径时 $50 \pm 20\%$; 1.5-2倍最小粒径时 $100 \pm 10\%$
最大粒子浓度损失	$\leq 10\%$
采样流量	设定值 $\pm 5\%$
采样时间	设定值 $\pm 1\%$
响应速度	$\leq 0.5\%$
其他	

在上述的注解中提到的,并非所有设备都能够符合那些要求,使用不符合的仪器将会被要求对主管机构进行额外的解释。

要采取的应对措施

标题：

悬浮粒子检测ISO14644-1:2015和国标及法规的咨询2016-09-24

咨询内容：

老师，您好！ GMP无菌附录中悬浮粒子的测试是根据ISO14644-1（2010）执行的，但是现在2015版的ISO14644-1已经出台了，并且检测标准与2010版有很大的差别，目前企业应该按照哪个来执行呢？企业现在要是按照2015版执行，国内检查是否会认可？（注：2015版的有3年的过渡期）

要采取的应对措施

回复：

你好，关于空气悬浮粒子测定方法GMP无菌附录中描述为“测试方法可参照ISO14644-1”。企业在进行测试时应使用现行的ISO标准进行测试，基于现行ISO标准进行变更控制，评估变更影响，制定并落实变更计划。

CFDA审核查验中心要求企业应按ISO14644-1标准进行测试，基于现行ISO标准进行变更控制，评估变更影响，制定并落实变更计划。因此，大家可以不用那么纠结了，就按ISO14644-1:2015执行即可，其实ISO14644-1:2015较之国标也确实更加科学，其采样点数量的确定方法也更加具有统计学意义。

要采取的措施

为了实施ISO 14644 - 1:2015更新的要求以满足GMP规范，可能需要更新以下GMP文件：

- ▶ 洁净室用户需求规范(更新验收测试的要求)
- ▶ 用于在A级环境下测量粒径大于 $5\text{ }\mu\text{m}$ 粒子的粒子计数器用户需求规范（如：取样流量 $\geq 28.3\text{ L / min}$, 等速取样探头（见右图），采用最短的取样管长度(长度不超过1米，详见ISO 14644 - 1:2015章节C. 4. 1. 2和章节F. 2中的详细要求)
- ▶ 洁净室分级测试规程(取样点的数量，测量数据的评估以及大粒子的测试程序)

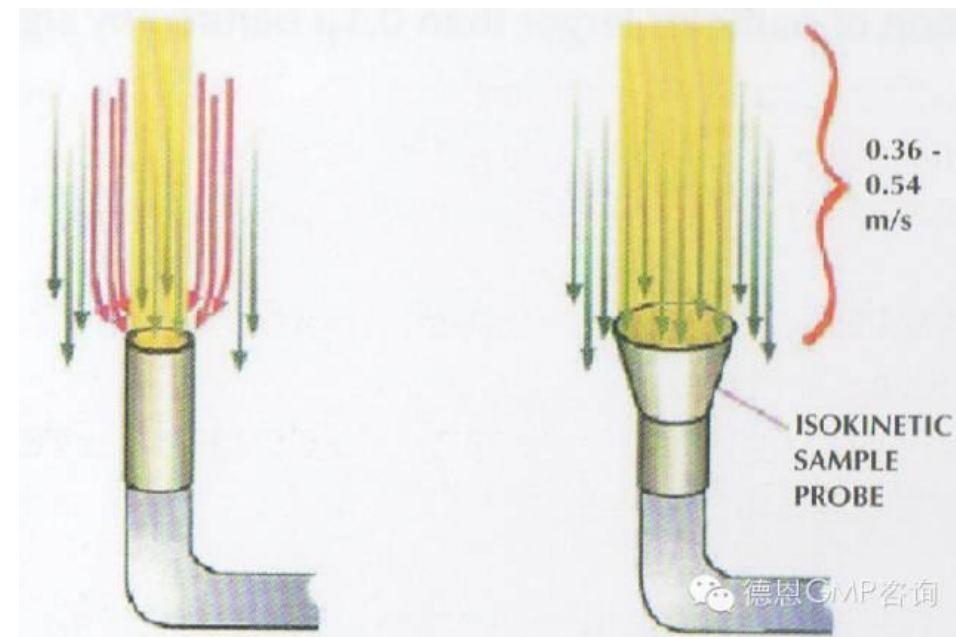


图2:非等速取样（左）和等速取样（右）

要采取的措施

为了实施ISO 14644 - 1:2015中洁净室分级测试的新要求并符合GMP规范，这里就测试过程进行讨论。以下测试程序可以作为洁净室的验收测试、初始确认及持续的确认。

执行一次符合GMP和ISO 14644 - 1:2015要求的洁净室分级测试，可以遵循以下步骤：

- ▶ 准备测试
- ▶ 确定取样点的数量
- ▶ 进行取样点定位
- ▶ 确定单次取样量和在每个取样点的取样时间
- ▶ 记录和解释结果
- ▶ 准备测试报告

要采取的措施

为测试做好充分的准备，应考虑以下几个方面：

► 正确选择粒子计数器的类型（光散射悬浮粒子计数器通常用于空气洁净度分级测试）。

粒子计数器应满足下列条件：

- 能够显示、记录和打印测试数据
- 能够检测对应粒径的粒子总浓度（如：粒子粒径 $\geq 0.5\ \mu\text{m}$ 和 $5\ \mu\text{m}$ ）
- 有足够的准确度（准确的粒子计数和取样量控制）

► 确保洁净室在适当的状态下运行，并且已成功完成以下测试：

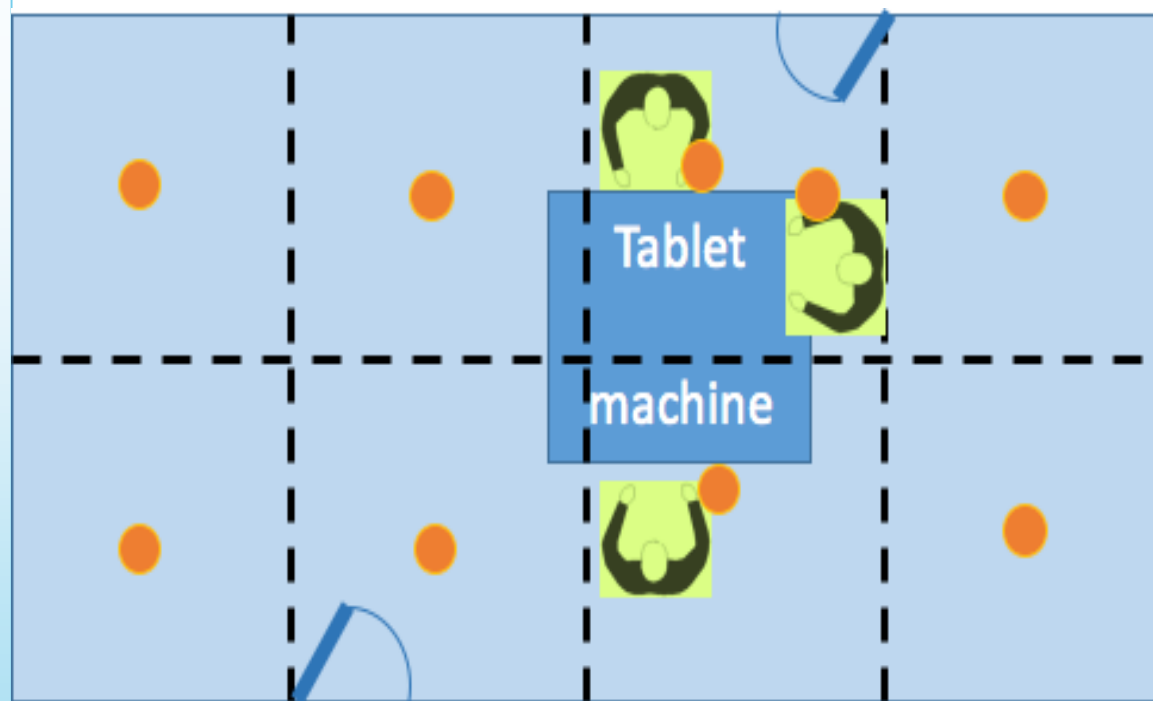
- 已安装过滤器的完整性测试
- 风量或风速测试
- 压差测试
- 温度和湿度测试
- 洁净室内设备的运行确认（将空气吸入洁净室或将洁净室空气排出室外的设备应在正常状态下运行）

要采取的措施

在开始测试前，需在确认方案中确认前提条件是否满足，并将测试仪器的校准证书作为附件附在方案后。

应使用表3来确定取样点数量，同时要注意该表中取样点的数量只是最小值。进行洁净室确认测试（静态和动态）时，取样点的总数应基于污染的风险。对认为是关键的区域，可增加额外的取样点。例如，对于一个30平方米的B级洁净室，根据表3至少需要8个取样点。从理论上讲，这整个区域可以分为8个相同大小的部分（分区），并将取样头布置在每个分区中央的工作面高度。如果这时一个分区内有2个工位（在进行人员干预）可能会造成产品污染（关键位置），那么在这个分区内应考虑增加1个取样点，靠近关键位置取样。洁净室确认方案中应阐述并澄清增加取样点的原因以及合理性。

确认方案中须定义所选择的关键取样位置和取样点数。可使用带有取样点布置的洁净室布局图来帮助测试的执行。



要采取的措施

每个取样点的取样体积 (VS) 仍然和ISO 14644 - 1:1999中要求的一样，取样体积计算的公式也适用于大粒子 (如：粒度 $\geq 5 \mu\text{m}$)。下表列出了每一级的取样量以满足GMP要求：

等级	每个取样点的最小取样量 (L)	
	静态	动态
A	1000	1000
B	689.7	6.9
C	6.9	0.7
D	0.7	无

要采取的措施

假设粒子计数器的正常流速是28.3升/分钟，则取样时间分别为：

等级	取样时间(分钟) ， 基于 28.3 升/分钟的样本流速	
	静态	动态
A	35.4	35.4
B	24.4	1
C	1	1
D	1	无

要采取的措施

可自行决定每个取样点需进行重复取样的次数。当在同一取样点进行两次或两次以上的重复取样，需计算和记录每个取样点处每个粒径粒子的平均粒子浓度。

如果每个取样点的粒子平均浓度(每立方米的粒子数)不超过限制，则一般认为洁净室或洁净区符合指定的空气洁净度分级要求。若出现超出限制的情况，应进行调查，并将调查结果和纠正措施记录在测试报告中。取样数据可用下表方式记录：

粒子大小: _____ (例如 $\geq 0.5\mu\text{m}$)

取样点	第 1 次取样 (每 28.3L)	第 2 次取样 (每 28.3L)	第...次取样 (每 28.3L)	该取样点粒子 平均值 (每 28.3L)	该取样点粒子 平均值 (m^3)	ISO 限度	通 过 / 未通过

包含取样位置、取样量和粒子数信息的原始数据打印记录都需要收集起来附到确认方案里，同时应确保取样数量、取样位置到测试数据的可追溯性。实际取样点应在取样图纸上（例如：洁净室布局图）标记出来，如果实际取样位置有别于原计划，还应在方案中写明原因。

要采取的措施

当完成了所有数据的收集，则需编写包含以下信息的测试报告：

- ▶ 已测试的洁净室或洁净区的具体地址
- ▶ 所有取样点的描述（可借助图示表达）
- ▶ 取样条件（静态或动态）
- ▶ 针对取样每个粒径的粒子，每次及每个取样点的测试结果
- ▶ 由测试结果得出的结论



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE