

## Il nuovo Annex 1 dell'EU GMP e la ISO 14644-1/2 Come si controlla, forse, il particolato aeroportato in una cleanroom farmaceutica

*Con l'entrata in vigore del nuovo Annex 1 cambia il controllo della contaminazione particellare in un ambiente a contaminazione controllata. Presentiamo brevemente le principali modifiche introdotte con un occhio a quanto stabilito dalle ISO 14644-1/2*

**Parole chiave: Annex 1 • ISO 14644-1/2 • Concentrazione particellare • Classificazione aree • Monitoraggio ambientale • Apparecchiature di controllo**

L. Sabatini  
Lesatec Srl - Opera - MI

### L'Annex 1 versione 2003

Nella versione pubblicata nel 2003, le indicazioni sulla contaminazione da particelle non erano equivalenti alle classi di contaminazione previste nella norma ISO14644-1. Per evidenziare il problema è opportuno mettere a confronto alcune definizioni fondamentali riportate sulla norma ISO e le condizioni di contaminazione ammesse dal superato EU GMP.

Nella norma il particolato aeroportato veniva e viene suddiviso in particelle ultrafini, particelle e macro particelle, in funzione del diametro otticamente equivalente. In particolare si definiscono particelle quelle con diametro compreso tra 0,1 e 5 µm, estremi compresi. Quindi per diametri un "pochino" più piccoli di 0,1 µm siamo nel campo delle particelle ultrafini, mentre per diametri un "pochino" più grandi di 5 µm siamo nel campo delle macroparticelle. Quanto vale il "pochino" non è definito ma si intende che deve essere il più piccolo possibile.

La concentrazione di particelle in aria in funzione del loro diametro può essere espressa in termini di classe di contaminazione ISO "N". Essa rappresenta la massima concentrazione cumulativa ammissibile, per il dato diametro, espressa in particelle su metro cubo. Per concentrazione cumulativa si intende la concentrazione di tutte le particelle aventi diametro uguale o maggiore di quello di misura. Il valore di tale massimo è ricavabile con la nota formula riportata sulla norma:

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

Per i diametri usuali le concentrazioni corrispondenti ai vari valori di "N" sono riportate in Tabella 1, mentre una rappresentazione grafica è riportata in Figura 1.

Un altro punto da evidenziare è rappresentato dal volume minimo di campionamento. Tale volume, in litri, è calcolabile con la seguente formula:

$$V_m = \frac{20}{CI} \times 1000$$

L'ultima versione dell'Annex parte dalla revisione del 2005 ed, attraverso un lungo iter protrattosi fino al dicembre 2007, è giunta alla presentazione pubblica nel febbraio 2008 per entrare in vigore dal primo di marzo 2009. Questa versione si differenzia dalla precedente in quanto le classi di contaminazione prescritte e le modalità di campionamento sono più simili a quanto previsto dalle ISO 14644-1 e 2

Il contenuto di particelle ultrafini viene caratterizzato dal descrittore "U", mentre il numero di macroparticelle dal descrittore "M". Questi descrittori non rappresentano delle classi di contaminazione ma vanno intesi come limiti superiori di concentrazioni ammissibili senza distinzione di diametro. Quindi ogni campionamento deve essere minore o uguale ai descrittori. Si può subito far notare una piccola discrepanza tra quella che è la pratica usua-

le di misura ed il dettato della norma. Difatti i contatori di particelle normalmente utilizzati, per ovvi motivi di taratura, esprimono le concentrazioni in termini di particelle per unità di volume con diametro maggiore o uguale a quello del canale di misura. Nel canale tarato per 5 micron si leggerà la concentrazione delle particelle aventi diametro maggiore o uguale a 5 micron, quindi tutte le macroparticelle presenti più le particelle da 5 micron. Ovvero con gli attuali (e futuri) DPC è teoricamente impossibile valutare la concentrazione delle macroparticelle! Certamente l'errore è trascurabile, però la norma poteva evitare questa impre-

**Tab. 1** Classi di contaminazione ISO 14644/1

ISO Classification number (N)	Maximum concentration limits (particles/m <sup>3</sup> of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below (concentration limits are calculated in accordance with 3.2)					
	0,1 μm	0,2 μm	0,3 μm	0,5 μm	1 μm	5 μm
ISO Class 1	10	2				
ISO Class 2	100	24	10	4		
ISO Class 3	1 000	237	102	35	8	
ISO Class 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO Class 5	100 000	23 700	10 200	3 520	532	29
ISO Class 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO Class 7				352 000	83 200	2 930
ISO Class 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO Class 9				35 200 000	8 320 000	293 000

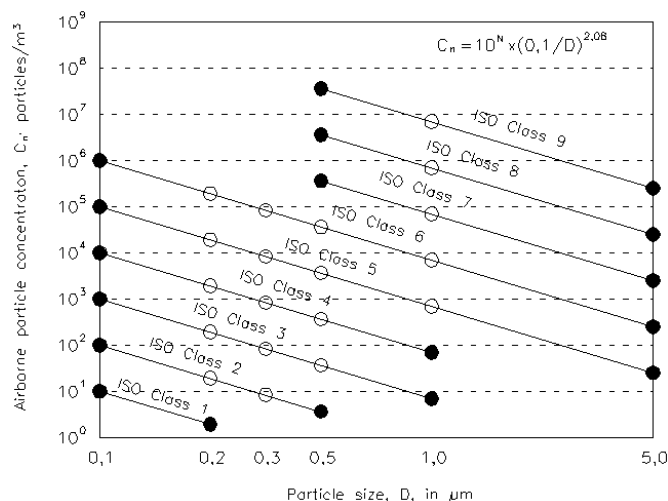
NOTE: Uncertainties related to the measurement process require that concentration data with no more than three significant figures be used in determining the classification level

cisione escludendo semplicemente il 5 micron dall'insieme di definizione delle particelle ed inserendolo nel dominio delle macroparticelle. Le norme ISO 14644/1 e 2 sono in questo momento in corso di revisione, ma questo aspetto non verrà modificato, mentre altri aspetti, tipo la valutazione statistica ed il numero di punti di misura, si. Veniamo adesso alle indicazioni riportate sul vecchio Annex1 del GMP, in vigore fino alla fine di febbraio 2009, facendo riferimento alla Tabella 2.

**Tabella 2** Concentrazioni massime di particolato aeroportato secondo Annex 1 - EU GMP 2003

Grade	At rest (b)		In operation (b)	
	Maximum permitted number of particles/m <sup>3</sup> equal to or above (a)			
	0,5 μm	5 μm	0,5 μm (d)	5 μm
A	3 500	1 (e)	3 500	1 (e)
B (c)	3 500	1 (e)	350 000	2 000
C (c)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D (c)	3 500 000	20 000	Not defined (f)	Not defined (f)

L'aria classificata di grado "A" sembrerebbe approssimativamente equivalente alla classe ISO 5. Nella realtà confrontando i valori della guida con i dati della norma si nota una notevole differenza per quanto concerne la concentrazione delle particelle maggiori od uguali a 5 micron, non solo perché la guida ne ammette una (leggi "0") e la norma ventinove, ma in quanto secondo la guida entrambi i limiti vanno rispettati mentre secondo la norma sarebbe possibile fare la verifica della classe con



**Fig. 1** Rappresentazione grafica classi di contaminazione ISO 14644-1

un solo diametro: lo 0,5 micron. La qual cosa è invece stata recepita oramai da molti anni dalle pratiche di buona fabbricazione dei farmaci edite dalla FDA Statunitense. Il valore di 1 particella da 5 micron, inoltre, non può essere considerato, secondo ISO, un valore misurabile per valutare una classe in quanto, applicando la formula dei volumi minimi di campionamento, sarebbe necessario un volume di 20000 litri per avere una misura statisticamente valida. Le indicazioni del vecchio Annex sono, invece e purtroppo, praticamente e concettualmente analoghe a quanto prescritto nel Federal Standard 209 versione B sia per quanto concerne i limiti di concentrazione che la verifica. Esiste anche un'altra sottile similitudine: nel 209B (edito alla fine degli anni '70 del secolo scorso) erano classificati gli ambienti o le zone, analoga-

mente nel GMP, mentre nelle versioni più recenti del F.S. 209 e nella stessa norma ISO la classificazione è riferita solo all'aria degli ambienti.

Se vogliamo correttamente esprimere, secondo la norma ISO, le concentrazioni di particolato in aria riportate sulla guida allora dobbiamo far ricorso al descrittore M, ovvero negli ambienti di grado "A" l'aria avrà un livello di contaminazione esprimibile nel seguente modo:

grado "A": aria in classe ISO 5, at rest/operational da 0,5 micron con descrittore M pari a 1 per particelle da 5 micron misurate con DPC.

Considerazioni analoghe valgono per i gradi "B", "C", "D". Per evitare qualsiasi ambiguità legata alla definizione di macroparticella, ed essere più sicuri di ottenere un risultato conforme alle prescrizioni della guida, sarebbe opportuno definire una classe che sicuramente ne incontra i requisiti. Purtroppo, per ISO, la più vicina potrebbe essere solo la classe ISO 4, caratterizzata da un contenuto di sole 352 pt/m<sup>3</sup> da 0,5 micron e 2,9 pt/m<sup>3</sup> da 5 micron (calcolate con la formula sopra riportata, che il GMP considera "0") che è, più o meno, "equivalente" alla vecchia classe 10 FS. 209 C/D/E!

Ciò comporterebbe l'utilizzo di filtri più efficienti di quelli attualmente usati, tipo gli U16 secondo EN1822.

Se passiamo dai problemi connessi alla verifica della classe a quelli connessi con il monitoraggio in condizioni operative, le cose si complicano.

Sulla ISO 14644-2 il monitoraggio viene così definito: "Il monitoraggio è l'insieme delle osservazioni fatte per mezzo di misure eseguite in accordo con un definito metodo e piano al fine di evidenziare le prestazioni di una installazione."

Lo scopo del monitoraggio è quello di fornire dati che indichino lo stato della installazione nei periodi compresi tra due contigui e programmati interventi di verifica delle prestazioni, interventi eseguiti per dimostrare la continua conformità delle medesime. Le prove che la norma indica per la dimostrazione della continua conformità sono essenzialmente la verifica della classe (almeno ogni 6 mesi per classe ISO 5) e la verifica, ogni 12 mesi se necessario, della pressione, della velocità e portata dell'aria. Questo per tutte le classi ed in condizioni operative, se non richiesto diversamente. Gli intervalli tra i test possono essere allungati od accorciati in funzione dei risultati. Nel caso che la installazione sia equipaggiata, per il monitoraggio, con dispositivi di misura in continuo (o frequente) del particolato aeroportato e della pressione differenziale, con risultati positivi si può arrivare a prolungare gli intervalli temporali fino al limite di 24 mesi. Ai test di verifica della conformità sopra ricordati se ne possono, facoltativamente in accordo tra utilizzatore e fornitore, aggiungersene altri quali il leak test sui filtri, la visualizzazione dei percorsi aerodinamici, la misura del recovery time, ecc. Per queste prove facoltative l'intervallo di ripetizione può arrivare

a 24 mesi senza la necessità del monitoraggio continuo (o frequente). Il monitoraggio particellare è normalmente eseguito secondo un piano predefinito basato sulla valutazione del rischio. Piano che comprende, come minimo, i punti di campionamento, il volume minimo di aria per campione, la durata delle misure, il diametro di misura, l'intervallo di tempo tra le misure, i limiti di accettazione, allerta ed azione. Gli stessi criteri vanno utilizzati anche per il monitoraggio di altri eventuali parametri quali, per esempio, la pressione differenziale. Un ruolo importante è riconosciuto all'analisi del rischio non solo nella definizione del piano di monitoraggio, ma anche nella interpretazione dei dati, nelle azioni da intraprendere in funzione dei risultati delle misure e nella selezione dei parametri da misurare. Secondo quindi la 14644/2 il monitoraggio è un importante strumento di gestione della installazione, come è logico che sia.

Dal punto di vista dell'Annex 1, versione 2003, il monitoraggio è cosa sostanzialmente diversa. Limitandoci al caso delle particelle, per le zone A esso deve, attraverso la misura in continuo, dimostrare che i limiti di contaminazione non vengono superati. I test di classificazione routinari devono, inoltre, interessare un volume totale di aria campionato di almeno 1 m<sup>3</sup>. Questo sia per le aree di grado A che B, preferibilmente anche per quelle in grado C.

La necessità di eseguire misure in continuo preclude l'utilizzo di alcuni sistemi di misura quali i dispositivi discontinui a scansione rendendo praticamente obbligatorio l'utilizzo di sistemi basati su più sensori posizionati nei punti di misura.

### Prescrizioni per la classificazione ed il controllo secondo la ultima versione dell'Annex 1

L'ultima versione di questo Annex parte dalla revisione del 2005 ed, attraverso un lungo iter protrattosi fino al dicembre 2007, è giunta alla presentazione pubblica nel febbraio 2008 per entrare in vigore dal primo di marzo 2009. Questa versione si differenzia dalla precedente in quanto le classi di contaminazione prescritte e le modalità di campionamento sono più simili a quanto previsto dalle ISO 14644-1 e 2. In Tabella 3 sono mostrate le concentrazioni massime prescritte in funzione della classificazione delle zone.

Tabella 3 Concentrazione particellare secondo EU cGMP

	Maximum permitted number of particles per m <sup>3</sup> equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
Grade	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	Not defined	Not defined

Come si può notare il contenuto delle particelle cumulative di diametro 5 micron è aumentato e questi aumenti fanno sì che adesso sussista una uguaglianza formale tra classi ISO e concentrazione di particelle per la classificazione GMP. In particolare si ha:

Grado A: equivalente all'ISO 4.8 sia in condizioni "at rest" che "operational"

Grado B: equivalente all'ISO 5 in condizioni "at rest" ed all'ISO 7 in condizioni "operational"

Grado C: equivalente all'ISO 7 in condizioni "at rest" ed all'ISO 8 in condizioni "operational"

Grado D: equivalente all'ISO 8 in condizioni "at rest" e non classificato in "operational".

Oltre a questa formale uguaglianza si è anche perso il "legame" filosofico che legava il GMP al Federal Standard 209 B. Ma andiamo per ordine.

### a) classificazione

Per eseguire la classificazione dal punto di vista particellare le metodologie da utilizzare sono quelle previste dalla ISO 14644-1 sia per quanto concerne i punti di misura che le dimensioni del volume di campionamento oltre che al trattamento dati. La classificazione va fatta sicuramente per i due diametri di riferimento.

Applicando questo concetto alla classe 4.8, Grado A, il diametro da considerare per calcolare il volume di campionamento è il 5 micron la cui concentrazione massima è di 20 pt/m<sup>3</sup>. Con questo dato il volume minimo di campionamento risulta di 1000 litri per campione (1 metro cubo).

Analogamente per il grado B in condizioni di riposo. In tutti gli altri casi il classico volume di 28,3 l è più che sufficiente. Molto importanti sono le considerazioni riportate in merito alla classificazione da eseguire in condizioni operational. Difatti tale conformità può essere dimostrata sia durante le normali operazioni o durante una simulazione o durante un media fill.

Per dimostrare la continua conformità degli ambienti alle classificazioni, i controlli possono essere definiti e programmati secondo quanto riportato nella ISO 14644-2.

### b) monitoraggio

Sia le cleanrooms che i dispositivi ad aria pulita devono essere controllati su base programmata in condizioni operative con le locazioni di controllo definite in funzione di un formale studio di analisi del rischio e dei risultati ottenuti durante la classificazione.

Per quanto riguarda la tipologia di controllo esso deve essere:

- per il grado A il controllo particellare occorre che sia protratto per l'intera durata delle operazioni critiche del processo, includendo anche l'assemblaggio delle apparecchiature. Questo se gli eventuali contaminanti legati al processo non arrechino danno o siano dei potenziali pericoli per il contatore stesso. Tale monitoraggio

dovrebbe essere eseguito anche durante le simulazioni di produzione e con frequenza e dimensione del volume di campionamento tale da segnalare ogni transitorio e deterioramento del sistema con livelli di allarme preimpostati. Si accetta, durante la fase di riempimento, che non può essere sempre possibile dimostrare di stare sotto il livello minimo di particelle da 5 micron nel punto di riempimento per via della generazione di aerosol di prodotto.

- un sistema analogo è raccomandato per il Grado B anche se la frequenza può essere diminuita. Anche in questo caso la frequenza e dimensione del volume di campionamento devono essere tali da segnalare ogni transitorio e deterioramento di sistema con livelli di allarme preimpostati. Cosa importante è che i sistemi di monitoraggio delle aree B devono tener conto dei sistemi di separazione tra aree A e B.
- il monitoraggio delle aree in Grado C e D in condizioni operative deve essere definito in accordo con i principi di gestione del rischio per la qualità, gestione dipendente dalla natura delle operazioni eseguite.

### c) apparecchiature di controllo

Il sistema di monitoraggio della concentrazione delle particelle in aria può essere costituito da singoli sensori o contatori di particelle, oppure da sistemi dotati di più sonde ambientali connesse ad un singolo contatore per mezzo di un dispositivo sequenziale o combinazione di questi.

La cosa importante, con i sistemi remoti di misura, è di valutare attentamente l'impatto sulla misura, in funzione del diametro delle particelle, dell'effetto di sedimentazione e di memoria dei tubi di campionamento. Altro punto da considerare è la compatibilità, dei materiali con cui i sistemi sono realizzati con il processo in corso. Cosa importante da ricordare è che il volume di campionamento, ai fini del monitoraggio, può essere più piccolo di quello utilizzato per la classificazione.

Quanto sopra riportato evidenzia notevoli differenze, specie teoriche, tra le due ultime revisioni della linea guida. Difatti l'introduzione della classe ISO 4.8 ha eliminato le ambiguità di classificazione evidenziate nel paragrafo 1. L'eliminazione del concetto di controllo "continuo" permette l'utilizzo di sistemi sequenziali anche nelle classi "A", sistemi che altrimenti dovevano essere relegati ai Gradi "B" o "C".

Se necessario, qualora si usino volumi di misura assai grandi quali il m<sup>3</sup>, può essere utilizzata la tecnica sequenziale in ogni punto per predire il valore di contaminazione finale. Viene inoltre ribadito il concetto dell'utilizzo dell'analisi del rischio quale strumento principe per la definizione sia dei punti che le frequenze di monitoraggio, nonché del piano di verifiche per dimostrare la continua conformità con specifico riferimento alla norma ISO 14644-2.

## Monitoraggio e Annex 1: la tecnica e la scelta dei punti

Al punto precedente abbiamo affermato che è possibile utilizzare il campionamento sequenziale, così come descritta in ISO 14644-2, per eseguire il monitoraggio secondo GMP.

Nel merito la tecnica sequenziale è utilizzabile quale metodica di previsione del conteggio finale attraverso l'analisi di campioni ristretti. Considerando che, con volumi totali da campionare di almeno un m<sup>3</sup>, gli usuali contatori, con portata di 28,3 l/minuto, necessitano di almeno 36 minuti di campionamento continuo o 36 campionamenti in sequenza da un minuto, sapere nei primi minuti di campionamento se i requisiti di contaminazione vengono sicuramente o probabilmente soddisfatti oppure no potrebbe permettere di interrompere, a ragion veduta, la lavorazione e intraprendere le azioni necessarie con minime perdite di prodotto. Nelle classi "A", realizzate con filtri HEPA H14, è assai probabile avere aria primaria in classe ISO 4.8 con "zero" particelle da 5 micron, pertanto tale tecnica, pur essendo comunque basso il limite di accettazione (20), potrebbe dare validi risultati. Si potrebbero utilizzare, ai fini del campionamento sequenziale, i limiti della classe ISO 4 per il diametro di 0,3 micron. In questo caso, però, sarebbe consigliabile utilizzare filtri terminali idonei a questa classe, ovvero installare filtri U15 o, meglio, U16. Ciò non comporta variazioni impiantistiche ed il maggior costo è contenuto.

Attenzione particolare va poi posta alla metodologia di misura che deve essere rapportata alla aerodinamica delle zone "A" in quanto occorre limitare il più possibile la formazione di vortici, di punti di ristagno, di perturbazioni in genere, anche quelle causate dalla presenza della sonda di campionamento.

Tenendo in conto che:

- gli usuali flussi unidirezionali sono direttamente generati da filtri HEPA terminali
- che il campo di moto è caratterizzato dai vortici di scia originati dalle pieghe della carta filtrante
- che a distanza di un metro dalla superficie emittente detti vortici possono essersi accresciuti fino ad avere diametri dell'ordine di un paio di centimetri

sarebbe opportuno utilizzare nella aree "A" filtri dotati di omogeneizzatori integrati di flusso in modo da diminuire la componente rotazionale del campo di moto. Il mercato è in grado di fornirne di ottimi anche se ciò potrebbe generare problemi in caso di necessità di soddisfacimento del GMP della FDA statunitense.

L'analisi dei percorsi aerodinamici ricopriva e ricopre molta importanza nella definizione dei punti di campionamento e di necessità rientra in una corretta valutazione del rischio. Tale analisi deve essere effettuata in condizioni sia statiche che simulanti quelle operative per evitare che i vortici generati durante le lavorazioni siano aspirati dalle

sonde di campionamento compromettendo il conteggio da 5 micron. Nella linea guida non si dice espressamente il punto esatto dove l'aria deve essere campionata anche se si accenna che tale punto deve essere particolarmente vicino ai punti identificati come "critici" tanto che il contenuto delle particelle da 5 micron in aria può essere influenzato dalla presenza di aerosol di prodotto. Chiaramente la presenza della sonda di campionamento "nel" punto critico è impossibile. In linea di principio, per la zona "A" è necessario eseguire i campionamenti nei punti che l'analisi del rischio ha indicato come significativi per la contaminazione del prodotto finale. Intuitivamente possono essere i punti rappresentativi delle condizioni ambientali in cui si trovavano i componenti, contenitori e tappi che vengono a contatto con il prodotto ed il prodotto stesso. Una volta definiti i punti critici bisogna posizionare le sonde per il prelievo. Nel far questo occorre tenere in conto quanto detto sopra in merito alle considerazioni aerodinamiche. In linea di principio tali sonde andranno posizionate al di sopra dei punti critici ed orientate in modo tale da non interferire con le linee di corrente che lambiscono il punto critico stesso (vedi Figura 2).

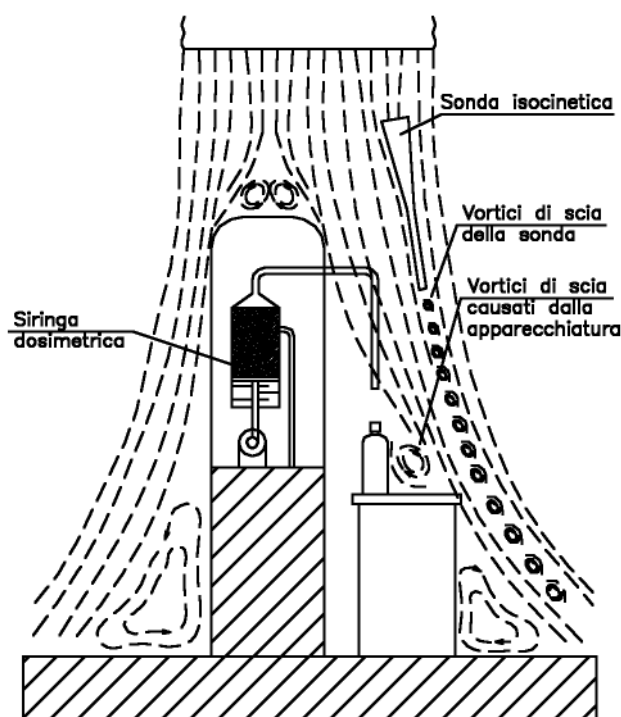


Fig. 2 Schema di campionamento di una zona critica

Il campionamento dovrà essere isocinetico per non interferire sulla concentrazione delle particelle da 5 micron. Essendo il numero dei punti variabile in funzione della conformazione della linea, dell'impatto dell'operatore nonché della sensibilità al problema degli ispettori di controllo, occorre svolgere in modo accurato la verifica del rischio supportandola adeguatamente con l'analisi delle deviazioni riscontrate.



Per la scelta dei punti di monitoraggio nelle zone "B" circostanti alle aree "A" si possono ipotizzare due diversi criteri, uno legato alla scelta del punto più contaminato della zona, considerato come il più rappresentativo, l'altro legato alla scelta del o dei punti che possono avere più impatto sulla contaminazione del prodotto. Talvolta questi punti possono coincidere. È certo che la loro posizione nella cleanroom dipende da svariati fattori fra i quali:

- conformazione aerodinamica
- percorsi degli operatori e dei materiali accessori
- distribuzione delle temperature
- posizione dei filtri terminali.

In linea di principio essi non dovranno essere posti sotto le immissioni dirette di aria filtrata ma bensì nelle zone non direttamente investite dal flusso primario. Se così non fosse, l'aria campionata potrebbe sempre rimanere nelle condizioni "at rest" e si perderebbe lo scopo del monitoraggio. Come dicevamo esistono due criteri per la scelta della posizione. Se vogliamo utilizzare il punto più contaminato come rappresentativo, per individuarlo occorrerà eseguire una indagine nelle condizioni "at rest". La ricerca può essere agevolata dalla visualizzazione dei percorsi aerodinamici per mezzo di traccianti fumogeni: nelle zone dove il fumo tende ad accumularsi saranno sicuramente posizionati i punti più sporchi.

Se vogliamo, invece, monitorare i punti a maggior impatto dobbiamo prendere in considerazione le aree, al di fuori dei percorsi in flusso unidirezionale, nelle quali o in vicinanza delle quali transitano gli operatori o gli eventuali materiali accessori. Difatti transitando in queste aree gli operatori possono contaminare i loro indumenti protettivi e trasportare in questo modo la contaminazione all'interno delle zone "A". Sarebbe opportuno valutare questo problema in fase di progetto o di stesura delle procedure di lavoro, in quanto esso dipende sia dalla concentrazione in aria che dal tempo di esposizione. Occorrerà quindi adottare delle architetture, o delle procedure di lavoro, tali che rendano il prodotto:

$$\frac{(\text{tempo di esposizione}) \times (\text{concentrazione})}{\text{Fattore di contaminazione}} =$$

conforme alla valutazione di progetto del rischio. Nel caso di impianti esistenti l'ottimizzazione delle procedure potrà

essere svolta alla luce dell'analisi delle deviazioni riscontrate. Queste ultime considerazioni ci forniscono, però, anche il criterio di selezione della o delle zone a maggior impatto per il monitoraggio: saranno quelle nelle quali il fattore di contaminazione è massimo. Considerazioni analoghe valgono per i materiali.

Una volta individuate le zone da controllare occorre selezionare i punti dove installare le sonde. Essi dovranno essere scelti in modo tale che le sonde non ostacolino le operazioni previste nella zona e che siano al di fuori del raggio di azione degli operatori o dei mezzi di movimentazione. È da tenere presente che esse non devono misurare la contaminazione prodotta in proprio dall'operatore o dalla operazione, ma bensì indicare la contaminazione dell'ambiente in cui l'operatore si muove. In linea di principio dovranno essere poste ad una altezza da terra pari o maggiore a quella del piano di lavoro, a seconda che transiti materiale o personale, con la sonda di campionamento rivolta verso l'alto.

## Bibliografia essenziale

L. Sabatini - Recovery Time e suo utilizzo nella progettazione e nella gestione delle cleanroom" Clean Tech 99

L. Sabatini - Ec Guide GMP, ISO 14644-1/2 ed il monitoraggio particellare di una cleanroom farmaceutica - Ascca News - 1/2005

F.S. 209E/B

UNI EN 1822

EU GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE - REVISION TO ANNEX 1

### Summary

*With the introduction of new Annex 1 the airborne contamination control on clean rooms will change. In this article we present the key changes with regard to ISO 14644-1/2*

*Per ulteriori informazioni segnare sull'apposito tagliando il n. 1*