

Auteurs

Ir. T.B.J. Ludlage^{a,b}, dr. ir. M.G.L.C. (Marcel) Loomans^a, ing. H. (Harm) van den Oever^b, ir. P.C.A. (Paul) Molenaar^b, prof. dr. H.S.M. (Helianthe) Kort^a, ing. P.H.J. (Paul) Joosten MBA^b

a. Eindhoven University of Technology, Department of the Built Environment, Building Performance, Focus area IEQ-Health, Eindhoven
b. Kuijpers PHF Services, 's-Hertogenbosch

Demand controlled filtration, een betrouwbare energiebesparende maatregel voor cleanrooms?

Onderzoek naar het gedrag van aerosolen in ruimtes is sinds de uitbraak van het corona-virus SARS-CoV-2 veelvuldig in het nieuws. Voor de cleanroom-industrie ligt de focus sinds jaar en dag op het beschermen van het product tegen rondzwevende deeltjes. Grote hoeveelheden gefilterde lucht en drukhiërarchie zorgen er voor dat de deeltjesconcentratie wordt gecontroleerd, meestal geminimaliseerd. Het conditioneren van deze lucht kost echter veel energie. Het gebruik van Demand Controlled Filtration (DCF; vraaggestuurde filtratie), in combinatie met een gereduceerde drukhiërarchie, gedurende de niet-operationele uren is een manier om dit energieverbruik te reduceren. De vraag of dit kan zonder dat dit de luchtreinheidsklasse, de luchttechnische prestatie, van een cleanroom negatief beïnvloedt is in dit onderzoek beantwoord. Het onderzoek is uitgevoerd in een farmaceutische cleanroom mock-up.

Cleanrooms zijn ruimtes waar hoge eisen worden gesteld aan de luchtkwaliteit. Met name het minimaliseren van de concentratie van zeer kleine stofdeeltjes (diameter in de orde van micrometers) is een belangrijke prestatie-eis voor een cleanroom. Dit ter bescherming van de producten die daar worden geproduceerd of ontwikkeld. Cleanrooms worden veelvuldig toegepast binnen diverse industrieën. Het conditioneren van dit type ruimtes kost veel energie. De voornaamste reden hiervan is het hoge ventilatievoud (ACR). Deze zorgt er voor dat de binnenluchtkwaliteit gewaarborgd blijft, maar het zorgt er ook voor dat (farmaceutische) cleanrooms tot wel 25 keer meer energie gebruiken dan een typisch commercieel gebouw [1].

Hoewel veel aandacht wordt besteed aan het minimaliseren van de productie van deeltjes door de mens, via bijvoorbeeld speciale pakken, sluisen en plakmatten, blijft zij toch veelal de grootste bron van deeltjes in dit soort ruimtes. Door gebruik te maken van het verdunningsprincipe, door middel van turbulente (HEPA-) gefilterde luchttoevoer, wordt er voor gezorgd dat de concentratie aan stofdeeltjes in de lucht beperkt blijft. Daarnaast vormt het drukverschil tussen de cleanroom en de aangrenzende ruimten een onzichtbare barrière voor zwevende deeltjes die vanuit de omliggende ruimten eventueel zouden kunnen binnendringen.

Veelal is de ventilatie en luchtbehandeling in cleanrooms het hele jaar door continu actief. Het is echter niet ongebruikelijk dat de cleanroom slechts een beperkt deel van de tijd in gebruik is [2]. ISO 14644-16 reikt een aantal handvatten aan om het energieverbruik terug te dringen. Eén van deze aanbevelingen is DCF [3]. Het toepassen van DCF kan resulteren in een significante energiereductie op de ventilatorenergie en daarmee ook op de gehele HVAC-installatie.

De te beantwoorden onderzoeksvraag van het onderzoek, zoals samengevat in dit artikel, is of DCF in combinatie met een gereduceerde drukhiërarchie, zelfs tot 0 Pa, toepasbaar is in de praktijk zonder dat dit nadelige effecten heeft op de luchtkwaliteit, en daarmee de kwaliteitsklasse van de cleanroom, gedurende de niet-operationele uren in een cleanroom en bij de opstart. Dit onderzoek is een onderdeel uit het afstudeerwerk van de eerste auteur aan de Technische Universiteit Eindhoven [4]



Figuur 1: Cleanroom mock-up (3,0 m x 2,4 m x 3,0 m [LxBxH]) zoals gebruikt tijdens het experiment, inclusief de bijbehorende installaties. De pijlen geven de stromingsrichting aan. Het tentzeil voor de cleanroom is niet zichtbaar op de foto.

Methode

Om antwoord te geven op de onderzoeksvraag is gebruik gemaakt van een cleanroom mock-up. Hierbij is het effect op de deeltjesconcentratie in de cleanroom van het reduceren van het ventilatievoud, in combinatie met de drukhiërarchie, tijdens de niet-operationele uren onderzocht. De mock-up (3,0 m x 2,4 m x 3,0 m [LxBxH]) stond in een werkplaats waarin cleanroom wanden op maat worden gezaagd (Figuur 1). Dit is dus een omgeving met een hogere concentratie aan deeltjes in vergelijking tot de normale situatie waarin een cleanroom zal worden opgesteld. Voor de cleanroom ingang is gedurende de metingen een tentzeil geplaatst om de ruimte te beschermen tegen activiteiten in de werkplaats die door de dag heen plaatsvonden (zeil niet zichtbaar op de foto). Een regelbare ventilator is geplaatst tussen het toevoer- en retourkanaal. Door middel van CAV-kleppen en een handklep stroomt er een continue hoeveelheid lucht via het HEPA (H14) filter door een wervelrooster de cleanroom in met een maximum ACR van 20 h⁻¹. Door middel van een drukverschilmeter en een flowmeter kon gemonitord worden of de gewenste volumestroom de ruimte in- en uitstroomt.

Tijdens de metingen is continue de temperatuur, het drukverschil, het ventilatorvermogen en de deeltjesconcentratie ($\geq 0,3 \mu\text{m}$, $\geq 0,5 \mu\text{m}$, $\geq 1,0 \mu\text{m}$, $\geq 3,0 \mu\text{m}$ en $\geq 5,0 \mu\text{m}$) in en rondom de cleanroom gemeten, zie Figuur 2 (boven). Voorafgaand aan ieder experiment vormde een persoon de contaminatiebron in de cleanroom. Dit om de situatie tijdens gebruik na te bootsen.

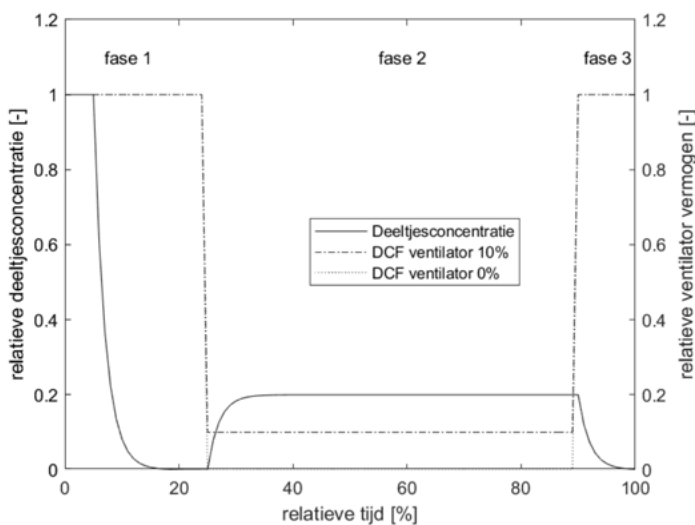
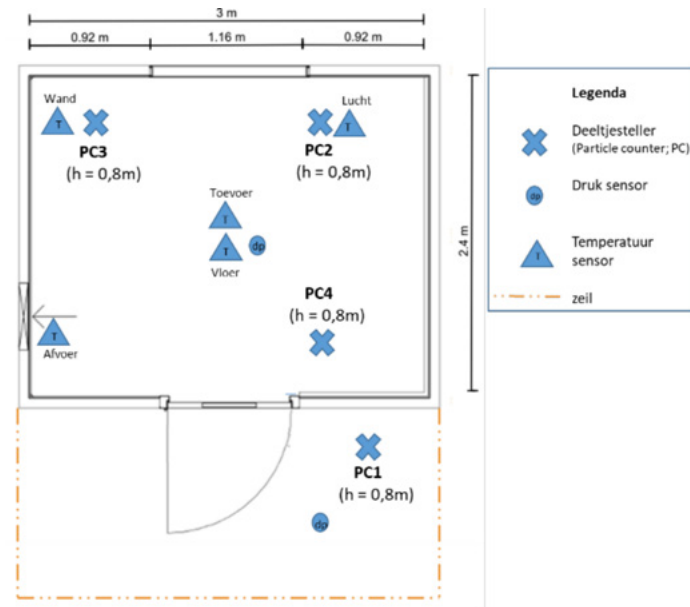
Uitgangspunt voor de metingen was een situatie met een ACR van 20 h⁻¹ en een overdruk van 12,5 Pa (fase 1). Op tijdstip 0 verlaat de persoon de ruimte en spoelt de cleanroom zich binnen 30 minuten geheel schoon [2]. Vanaf dit moment is de ruimte niet in gebruik en wordt de luchttoevoer en het drukverschil gereduceerd (fase 2). Voor deze fase zijn drie casussen onderzocht waarbij DCF met gereduceerde drukhiërarchie is toegepast (zie Tabel 1).

Op het moment dat de condities voor de niet-operationele situatie actief zijn zal zich een nieuwe balans instellen voor wat betreft de deeltjesconcentratie. De bron van deeltjes ligt buiten de cleanroom. Deze deeltjes kunnen, door het reduceren van de drukhiërarchie, en daarmee de onzichtbare beschermende barrière, makkelijker de cleanroom binnendringen. Tot slot (fase 3), wordt de opstart van de cleanroom gesimuleerd. In alle drie de casussen worden dan weer de operationele specificaties ingesteld (ACR = 20 h⁻¹; $\Delta P = 12,5 \text{ Pa}$). Dit verloop van de metingen is schematisch gevisualiseerd in Figuur 2 (onder). Iedere case is minstens één maal herhaald om de reproduceerbaarheid van de metingen te beoordelen.

Tabel 1: Overzicht onderzochte casussen.

	ACR [h ⁻¹]	ΔP [Pa]	Omschrijving case
Case 1	0	0	ventilator geheel uit
Case 2	4	0	gereduceerde luchttoevoer zonder drukhiërarchie
Case 3	4	7,5	gereduceerde luchttoevoer met een verlaagde drukhiërarchie

Figuur 2: Samenvatting van het meetplan; (boven) Plattegrond van de cleanroom inclusief toegepaste meetapparatuur en posities; (onder) Schematisch verloop van de deeltjesconcentratie in de cleanroom als gevolg van DCF (verschillende fases; twee voorbeelden van relatieve ventilatorvermogen).



In totaal zijn vier gekalibreerde deeltjestellers (PCs) toegepast op werkbankhoogte (zie Figuur 2 boven), waarbij PC1 altijd buiten de mock-up de deeltjesconcentratie heeft gemeten. De overige drie (PC2-4) stonden in de mock-up. De deeltjestellers hebben een capaciteit van 100 samples. Echter, enkel die samples zijn gebruikt waarvoor een (nagenoeg) steady-state situatie in fase 2 was bereikt. Hierbij is ook nog eens per 5 samples gemiddeld om kortdurende fluctuaties uit te middelen. De gemeten waarden zijn relatief gemaakt, per deeltjesgrootte, ten opzichte van de gemeten concentratie bij PC1, omdat de concentratie buiten de cleanroom bij de verschillende casussen niet gecontroleerd kon worden en varieerde per case. Dit is gedaan volgens vergelijking 1:

$$PCx_{\# \mu m_datapunt\#_rel} = \frac{PCx_{\# \mu m_datapunt\#}}{PC1_{\# \mu m_datapunt\#}}$$

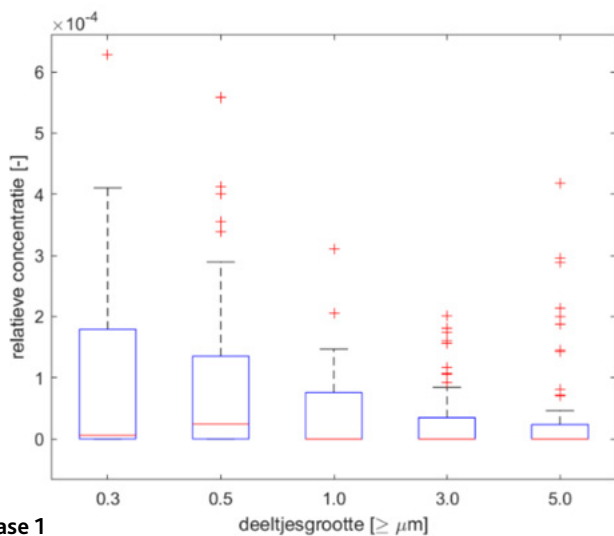
Hierbij refereert PCx naar deeltjesteller PC2-4 in de cleanroom, #μm verwijst naar de individuele deeltjesgrootte en datapunt# refereert naar het individuele datapunt. Meer details over de methode zijn terug te vinden in [5].

Resultaten

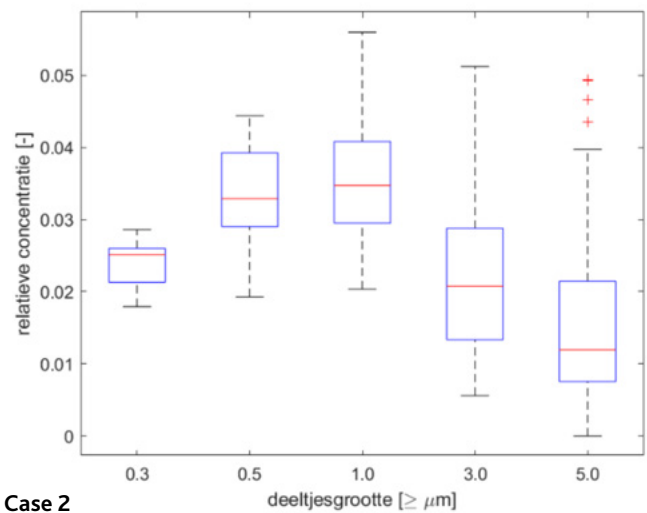
Tabel 2 geeft inzicht in de gemeten absolute deeltjesconcentratie voor de verschillende cases. Figuur 3 toont de relatieve concentratie als een functie van de deeltjesgrootte voor de drie onderzochte casussen.

Tabel 2: Absolute deeltjesconcentratie gemeten in de cleanroom (PC2-4) en in de omgeving (PC1), gemeten voor de drie verschillende casussen.

			≥0,3 μm	≥0,5 μm	≥1,0 μm	≥3,0 μm	≥5,0 μm
Case 1	Deeltjes/m ³	Cleanroom	1,95E+06	1,45E+05	3,38E+04	2,44E+03	8,47E+02
		Omgeving	6,07E+07	3,89E+06	2,92E+06	3,39E+05	1,14E+05
Case 2	Deeltjes/m ³	Cleanroom	8,23E+04	7,70E+03	2,50E+03	5,65E+02	2,10E+02
		Omgeving	3,64E+07	4,88E+06	2,26E+06	4,51E+05	2,14E+05
Case 3	Deeltjes/m ³	Cleanroom	2,45E+02	2,61E+02	4,80E+01	4,80E+01	3,53E+01
		Omgeving	7,81E+07	3,75E+07	2,14E+07	4,52E+06	2,12E+06



Case 1

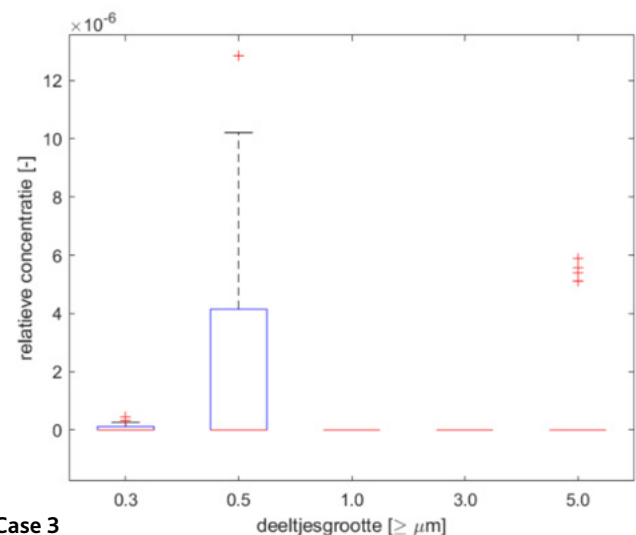


Case 2

Tot slot is gekeken naar het energiebesparingspotentieel, Tabel 3. Het ventilatorvermogen op vol vermogen is 413 W. Voor het bepalen van de energievraag gedurende de operationele uren is uitgegaan van een werkdag van 08:00-17:30 h, dit is inclusief 30 minuten vertraging in de ventilatorreductie nadat de laatste persoon de cleanroom heeft verlaten. Voor de analyse over een jaar is uitgegaan van een vijfdaagse werkweek. Dit besparingspotentieel staat los van de mogelijke aanvullende besparingen voor verwarming, koeling en bevochtiging. Dit is met behulp van simulaties onderzocht en hierover zal later worden gerapporteerd.

Discussie

De resultaten in Figuur 3 tonen dat de deeltjesconcentratie in de cleanroom wordt beïnvloed door de condities in de aangrenzende werkplaats op het moment dat de ACR en drukhiërarchie



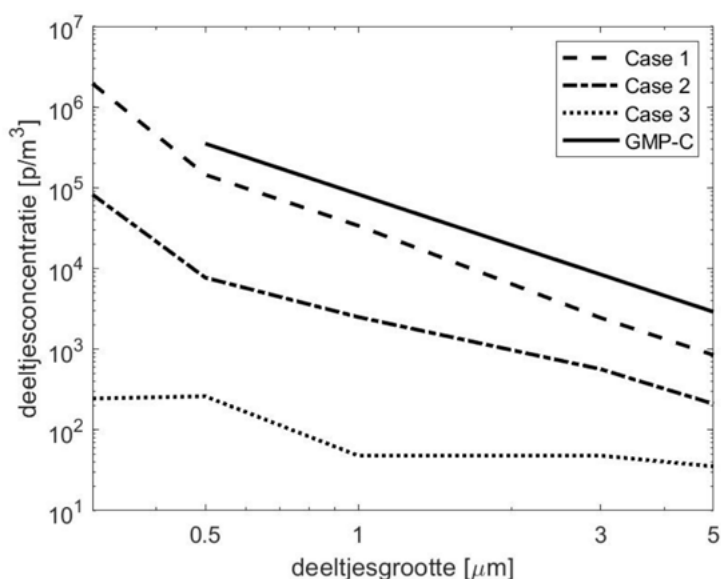
Case 3

Figuur 3: Relatieve concentratie als een functie van de deeltjesgrootte voor de drie onderzochten casussen. Let op, de Y-as range is afwijkend per case.

	Vermogen ventilator	Vermogen ventilator	Energievraag (Productie dag)	Energievraag (Jaar)	Energiebesparing (Jaar)
	(Productie)	(Niet-productie)	08:00-17:00 (+30 min)	5-daagse werkweek (52 weken)	
	[W]	[W]	[kWh]	[kWh]	[%]
Case 1	413	0	4	1020	73%
Case 2	413	101	5	1655	56%
Case 3	413	231	7	2473	34%
24/7 Vol vermogen	413	413	10	3731	0%

Tabel 3: Samenvatting van de energievraag [kWh] en het besparingspotentieel [%] voor de verschillende casussen, vergeleken met een 24 uur per dag, 7 dagen per week, jaarlijks continue opererende situatie. Hierbij zijn de productie uren tussen 08:00-17:00 +30 minuten.

Figuur 4: Gemeten absolute deeltjesconcentratie voor de drie casussen in vergelijking met de maximaal toelaatbare deeltjesconcentratie voor een GMP C "at rest" ruimte.



worden gereduceerd. Effecten zijn het meest zichtbaar indien beide op nul worden gezet (Case 1). Maar zelfs dan blijft de deeltjesconcentratie in de cleanroom beperkt en minstens 20 keer lager dan het gemeten niveau in de aangrenzende werkplaats. Bij een gereduceerde ACR (4 h⁻¹; Case 2) en in combinatie met een gereduceerde drukhiërarchie (4 h⁻¹, 7,5 Pa overdruk; Case 3) benadert de relatieve deeltjesconcentratie in de cleanroom de nul. Dit betekent dat er nagenoeg geen deeltjes in de cleanroom aanwezig zijn.

Als de gemeten absolute deeltjesconcentraties in de cleanroom voor de drie casussen uit Tabel 2 worden vergeleken met de maximaal toegestane deeltjesconcentratie voor een GMP C "in rust" ruimte, dan is zichtbaar dat alle drie de casussen waardes tonen onder de maximum toelaatbare condities, zie Figuur 4. Dit betekent dat de ruimte bij het gebruik van DCF met gereduceerde drukhiërarchie nog steeds op cleanroom specificaties blijft voor rondzwevende deeltjes. Dit zelfs ondanks de veronderstelde hogere blootstelling aan deeltjes in de werkplaats rondom de cleanroom dan bij een meer gangbare cleanroomfaciliteit.

Deze resultaten kunnen tevens worden vertaald naar minimum vereisten voor de deeltjesconcentratie buiten de cleanroom, zie Tabel 4. Deze tabel presenteert de maximaal toelaatbare deeltjesconcentratie voor de onderzochte DCF condities. Hierbij is voor iedere individuele casus gebruik gemaakt van de 97,5% kwantiel van de gemeten relatieve concentratie en verwerkt met de EU-GMP/ISO deeltjesconcentratie eisen. Hiermee kan worden beoordeeld, bij een bepaalde deeltjesconcentratie rondom de cleanroom en gegeven de luchtleckklasse L1 van de mock-up van de cleanroom, welke EU-GMP/ISO gehaald kan worden bij de toepassing van DCF en een bepaalde drukhiërarchie.

Als de waardes van Tabel 4 worden vergeleken met de gemeten absolute deeltjesconcentratie in de omliggende ruimte van de cleanroom in Tabel 2 dan valt op dat bij Case 3 een GMP class A conditie bereikt kan worden in de cleanroom. Voor Case 2 kan voor deeltjesgrootte $\geq 5,0 \mu\text{m}$ een Klasse C worden behaald terwijl voor de deeltjesgrootte $\geq 0,5 \mu\text{m}$ Klasse A kan worden bereikt. Voor Case 1 kan alleen Klasse C en D worden bereikt voor zowel deeltjesgrootte $\geq 0,5 \mu\text{m}$ als $\geq 5,0 \mu\text{m}$. Hierbij moet opnieuw worden opgemerkt dat de deeltjesconcentratie buiten de cleanroom hoger ligt dan typisch voor zo een faciliteit verwacht mag worden. Hierdoor kan worden aangenomen dat een

EU GMP Klasse	ISO EN 14644-1	Case 1 [Deeltjes/m³]		Case 2 [Deeltjes/m³]		Case 3 [Deeltjes/m³]	
		In rust $\geq 0,5 \mu\text{m}$	In rust $\geq 5,0 \mu\text{m}$	In rust $\geq 0,5 \mu\text{m}$	In rust $\geq 5,0 \mu\text{m}$	In rust $\geq 0,5 \mu\text{m}$	In rust $\geq 5,0 \mu\text{m}$
A	5	8,1E+04	4,2E+02	8,6E+06	6,8E+04	3,0E+08	3,5E+06
B	5	8,1E+04	6,2E+02	8,6E+06	9,9E+04	3,0E+08	5,0E+06
C	7	8,1E+06	6,2E+04	8,6E+08	9,9E+06	3,0E+10	5,0E+08
D	8	8,1E+07	6,2E+05	8,6E+09	9,9E+07	3,0E+11	5,0E+09

Tabel 4: Maximaal toelaatbare deeltjesconcentratie buiten cleanroom [p/m^3] om te voldoen aan GMP/ISO deeltjes classificatie bij het toepassen van DCF voor de onderzochte casussen. Voor de berekening is de 97,5% kwantiel van de relatieve concentratie, zoals bepaald voor de verschillende casussen, toegepast.

hogere klasse (at rest) normaal gesproken ook bereikt kan worden voor Case 1 en Case 2.

Tabel 3 maakt duidelijk dat voor alle drie de cases significante energiebesparingen te realiseren zijn, tot 70%, ten opzichte van de 24/7 situatie. De gemeten deeltjesconcentraties laten zien dat dit niet ten koste hoeft te gaan van de kwaliteit (specificaties) van de cleanroom.

Bij het onderzoek en de toepassing van DCF in de praktijk moeten echter nog wel enkele opmerkingen gemaakt worden. De resultaten van deze specifieke case study zijn gemeten in een cleanroom met een luchtteklasse L1. Daarom dient aanvullend gekeken te worden naar cleanrooms met een andere luchtteklasse. Naar verwachting zullen de resultaten bij een betere luchtteklasse in dat geval beter zijn. Voor een minder goede luchtteklasse dient nader onderzocht te worden wat de mogelijkheid is van het binnendringen van deeltjes bij een gereduceerde drukhiërarchie.

De drie casussen hebben een hersteltijd (100:1) binnen de 15-20 minuten nadat het systeem terug is gezet naar de operationele specificaties voor de ACR en drukhiërarchie (fase 3). Dit komt overeen met de GMP Annex 1 [6]. Tegenstrijdig met de Annex 1 is de urgente aanbeveling om overdruk te behouden in zowel de operationele als niet-operationele periodes in een cleanroom. De reden dat dit toch onderzocht is komt doordat de ISO 14644-16 norm dit in zijn advies meeneemt bij het gebruik van DCF [3].

De studie heeft niet gekeken naar de depositie en resuspensie van deeltjes in de cleanroom. De cleanroom is gedurende de start van ieder experiment schoongemaakt. De resultaten tonen geen resuspensie na het herstarten van de cleanroom (fase 3). Aangenomen wordt dat de ventilatie een groot deel van de mogelijke resuspensie opneemt, de fractie hiervan blijft echter onbekend.

Een reductie van de luchttoevoer in de niet-operationele periode vergt een langer commissioning en kwalificatie proces. Zowel in de operationele als niet-operationele periodes dient gekeken te worden of een ruimte voldoet aan de deeltjesconcentratie. Hierbij dient de cleanroom alleen toegankelijk te zijn voor personeel en productie als de luchtbehandelingsinstallatie op vol vermogen draait. Een aanwezigheidssensor is een simpele en robuuste oplossing om DCF toe te passen. Een regeling gebaseerd op de deeltjesconcentratie is minder voor de hand liggend omdat het gebruik van een cleanroom onvoorspelbaar is en de deeltjesconcentratie abrupt kan stijgen [2].

Conclusie

Deze studie laat zien dat bij alle drie de casussen het toepassen van DCF met gereduceerde drukhiërarchie leidt tot een aanzienlijke (ventilator) energiebesparing én binnen de toleranties kan blijven van de GMP/ISO deeltjesclassificatie klasse. Het uitschakelen van de ventilator in de niet-operationele uren van een cleanroom ($ACR = 0 \text{ h}^{-1}$; drukverschil = 0 Pa) brengt de luchtkwaliteit in de cleanroom niet in gevaar bij gangbare omstandigheden van de deeltjesconcentratie. Een gereduceerd ventilatievoud (4 h^{-1}) met overdruk (7,5 Pa) is voldoende om de kwaliteit verder te waarborgen en resulteert in robuuste luchtkwaliteitscondities van de hoogste GMP/ISO klasse voor de onderzochte cases.

De verkregen resultaten zijn in een mock-up opstelling verkregen. De volgende stap is om de resultaten verder te toetsen in een operationele cleanroom. De auteurs zouden deze toets graag willen uitvoeren, maar het ontbreekt momenteel aan een cleanroom waar dit mogelijk is. Met de ervaring in een operationele cleanroom, en uitgaande van een bevestiging van de hier beschreven resultaten, zal het mogelijk moeten zijn om aanzienlijke besparingen te realiseren in het energiegebruik voor cleanrooms.

Referenties

1. A. Fedotov, Saving energy in cleanrooms, Cleanroom Technol. 22 (2014) 14–18. https://www.cleanroomtechnology.com/technical/article_page/Saving_energy_in_cleanrooms/100623.
2. M.G.L.C. Loomans, P.C.A. Molenaar, H.S.M. Kort, P.H.J. Joosten, Energy demand reduction in pharmaceutical cleanrooms through optimization of ventilation, Energy Build. 202 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2019.109346>.
3. ISO, ISO 14644-16 Cleanrooms and associated controlled environments, Geneva: International Organization for Standardization, 2019.
4. B. Ludlage, Optimizing energy demand during the non-operational hours in a cleanroom, Master thesis, Eindhoven University of Technology, Eindhoven, 2019.
5. M.G.L.C. Loomans, T.B.J. Ludlage, H. van den Oever, P.C.A. Molenaar, H.S.M. Kort, P.H.J. Joosten, Experimental investigation into cleanroom contamination build-up when applying reduced ventilation and pressure hierarchy conditions as part of demand controlled filtration, Build. Environ. 176 (2020) 106861. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2020.106861>.
6. European Commission, 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), Brussel, Belgium, 2008.