

Investeren in Controlled Environment

Samenvatting

Hoeveel moet ik betalen voor een huis? Een vraag die nauwelijks te beantwoorden is! Het is net zo moeilijk om te zeggen hoeveel u moet investeren in een cleanroom. In deze White Paper zult u een heleboel redenen zien waarom!

Inhoudsopgave

Inleiding	2
Waarom is het vooraf noemen van de investeringshoogte zo moeilijk?	2
Gebruik je een nieuw gebouw of een bestaand gebouw?	2
De grootte en de lay-out van de bouwkundige cleanroom	3
De cleanroom en de kwalificatie	3
De benodigde materialen, om aan bepaalde eisen te voldoen	5
De gevraagde HVAC-installatie om aan de kwalificatie te voldoen	6
De luchtbehandelingskast	7
De benodigde utilities en overige infrastructuur	7
Het is ook engineering, commissioning en kwalificatie wat vereist is!	8
Conclusie	8

Inleiding

In veel marktsegmenten zijn investeringen in "controlled environment" vereist!

Een gecontroleerde omgeving kan een cleanroom, een laboratorium in het algemeen, een medium- of high care ruimte in de voedingssector, maar ook een operatiekamer in de gezondheidszorg of een Bio Safety Lab (BSL) betekenen! In specifieke productietechnologie bent u verplicht om te investeren in een cleanroom, zoals b.v. farmacie, cosmetica of medische apparaten (medical devices).

In deze White Paper zullen we het hebben over een cleanroom in de farmaceutische industrie als voorbeeld. De context is echter vergelijkbaar voor alle andere gebieden met 'controlled environment' faciliteiten, zoals hierboven vermeld.

Waarom is het vooraf noemen van de investeringshoogte zo moeilijk?

Bij het ontwerpen van een cleanroom spelen verschillende factoren een rol en vele hebben grote invloed op de hoogte van de investering. De belangrijkste zijn:

- Is er een bestaand gebouw of moeten we er eerst een bouwen, en is de vorm en conditie van een bestaand gebouw geschikt?
- De grootte en indeling van de vereiste cleanroom
- Het kwalificatieniveau van de cleanroom
- De benodigde materialen om te gebruiken, om aan bepaalde eisen te voldoen
- De gevraagde HVAC-installatie om aan kwalificatie- en andere eisen te voldoen
- De benodigde hulpprogramma's en infrastructuur

Gebruik je een nieuw gebouw of een bestaand gebouw?

Deze kwestie is duidelijk zeer afhankelijk van de feitelijke situatie.

Als u een nieuwe faciliteit moet ontwerpen en bouwen, is het raadzaam een architect in te schakelen. Hij moet bij voorkeur ervaring hebben met het ontwerpen van industriële (farmaceutische) locaties. Dan zal hij bepaalde faciliteiten kunnen implementeren in de structuur van het constructieve gebouw, wat een flinke besparing oplevert in het verdere technische ontwerp en de bouw van de cleanroom.

Als er een bestaande faciliteit is moet je de mogelijkheden onderzoeken om een Box in Box-gebied in het gebouw in te voegen. Is het gebouw hoog genoeg en is het dak, evenals de vloerconstructie, sterk genoeg om het gewicht van de cleanroom aan /op te kunnen installeren? Indien nodig moet u overwegen om een mezzaninevloer of staalconstructie te bouwen voor het installeren van een plafondsysteem of plaatsen van leidingen en kanalen. Afhankelijk van de technische mogelijkheden kunt u de bovenste vloer op de tussenverdieping gebruiken om de LBK of andere technische installatiedelen te installeren.

De grootte en de lay-out van de bouwkundige cleanroom

Natuurlijk is de dimensie van de cleanroom belangrijk, meer ruimte inhoud resulteert in meer ventilatielucht. Heel vaak is het zo eenvoudig om bijvoorbeeld een hoger plafond voor te stellen, maar bedenk dat dit naar verhouding meer energie zal kosten tijdens de gehele levenscyclus van de cleanroom!

De lay-out heeft duidelijk een grote invloed op de investeringskosten. Denk aan het aantal PAL- en MAL-faciliteiten (personen en materiaal sluizen). Specifiek in een farmaceutische faciliteit zijn de kwalificaties van de verdeelde gebieden belangrijk. Tussen een B 'Cytostatica' en C-geclassificeerde 'packaging'-zone zijn extra PAL- en MAL-gebieden nodig. Deze situatie is heel vaak ook gebaseerd op het kledingregime in verschillende cleanroom-gebieden.

Afhankelijk van de grootte van de verpakking is het mogelijk een Pass Through Cabinet (PTC) te installeren in plaats van grote MAL-gebieden te installeren.

Het aantal ramen, schuif- rol- dubbele of enkele draaideuren, specifieke ingangstechnologie voor personeel registratie of het aantal interlock-gebaseerde ingangstechnologie, het zal allemaal de investering op een enorme manier beïnvloeden.

De cleanroom en de kwalificatie

De High Tech industrie is inmiddels zo bekend onder het grote publiek, dat men in het algemeen bekend is met dergelijke productiefaciliteiten en weet dat in deze faciliteiten geen stof veroorloofd is. Minder bekend is natuurlijk het niveau waarop de decontaminatie doorgevoerd wordt en dat ook chemische contaminatie (b.v. outgassing) vermeden moet worden. De complexiteit en de noodzakelijke betrouwbaarheid krijgt ook in de semi-conductor sector een steeds hoger niveau. Het bouwen van cleanroom technologie, bijvoorbeeld op de ASML Campus in Veldhoven, is een hele uitdaging en de complexiteit is erg hoog!

In de Farmaceutische- Cosmetische- Medical Care of Medical Devices en uiteraard de Foodindustrie moeten we GMP goedgekeurde design- en kwalificatie technologie engineeren en installeren.

Niet alleen het aantal stofdeeltjes in verschillende groottes is dan belangrijk, maar ook de microbiologische contaminatie dient onder controle te zijn. Het aantal toelaatbare kiemen zoals bacteriën, schimmels, gisten of algen zijn bepaald in de vorm van cfu's (kolonie vormende eenheden) bacterie- of schimmelcellen zijn geclassificeerd in 4 klasseringen en dient continue gemonitord te worden. Deze classificatie is niet alleen vereist in de lucht, maar ook op oppervlakken. Reiniging en bovenal desinfectie was en wordt derhalve een steeds belangrijker thema in deze segmenten.

Semi flush of volledig flush installeren van b.v. ramen, lichtelementen of deuren, zijn belangrijke disciplines binnen een GMP-omgeving. Holle ruimtes of open voegen zijn verboden, montage van elementen zonder harde randen op het oppervlak zijn vereist. Kitsoorten zijn veelal getest op specifieke eisen in de verschillende marktsectoren.

In een niet-GMP geclassificeerde cleanroom is het uw eigen keuze om een monitoringsysteem te installeren, vaak wordt deze keuze ook bepaald door eventuele opdrachtgevers die de kwaliteit continue bewaakt en gerapporteerd willen zien. Aan de andere kant is het in een GMP-geclassificeerde cleanroom verplicht om een monitoringsysteem te hebben, inclusief de registratie van een aantal parameters. Dan is het weer aan de gebruiker of hij dit volledig automatisch of handmatig wil doen! Afhankelijk van de gewenste paramaters die gemonitord moeten worden kan de prijs van een dergelijk systeem sterk variëren.

Onder vermeld de ISO 14644-1 classificatie, en de classificatie volgens de GMP-klassen A, B, C en D.

Classification numbers Numbers (N)	Maximum concentration limits (particles/m ³ of air) for particles equal to and larger than the considered sizes shown below					
	0.1µm	0.2µm	0.3µm	0.5µm	1µm	5.0µm
ISO 1	10	2				
ISO 2	100	24	10	4		
ISO 3	1 000	237	102	35	8	
ISO 4	10 000	2 370	1 020	352	83	
ISO 5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	29
ISO 6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
ISO 7				352 000	83 200	2 930
ISO 8				3 520 000	832 000	29 300
ISO 9				35 200 000	8 320 000	293 000

Grade	At Rest		In Operation	
	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or above			
	0.5µm	5µm	0.5µm	5µm
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

Grade	Recommended limits for microbial contamination (a)			
	air sample cfu/m ³	settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours(b)	contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	glove print 5 fingers, cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Als je kijkt naar de verschillende klassen in de ISO 14644- of GMP-richtlijnen, is het vrij duidelijk dat hoe hoger het niveau van reinheid, hoe meer luchtfiltratie nodig is. Het aantal ACH (luchtwisselingen per uur) kan variëren van 10 tot 500!! Kunt u zich voorstellen welk effect dit heeft op de CAPEX (kapitaaluitgaven of investeringen) maar ook later in de OPEX (operationele uitgaven)?

Hoe kleiner de toegestane tolerantie in temperatuur of vochtigheid, hoe complexer de installatie moet worden ontworpen en hoe hoger de investeringen.

De benodigde materialen om te gebruiken, om aan bepaalde eisen te voldoen.

Of het nu het specifieke werkproces, de toegepaste materialen in het proces, het schoonmaakbeleid of de desinfectiemethode is, het heeft allemaal invloed op het type materiaal dat wordt gebruikt voor bijvoorbeeld wand- en plafondafwerking of deuren van de cleanroom, het verdere interieur zoals meubels of een PTC. (Pass Through Cabinet).

Het is duidelijk dat alle materialen die in een cleanroom worden gebruikt volledig glad zijn en over een gesloten structuur moeten beschikken, eenvoudig te reinigen en nooit vanuit de materie materiaaleigen stofdeeltjes mogen produceren.

In GMP-geclassificeerde cleanrooms is het interieur normaliter gemaakt van HPL (High Pressure Laminate). In het verleden werd dit plaatmateriaal vaak verlijmd op een gipsplaat ondergrond. Tegenwoordig is de (Volkern of Compact) HPL geïnstalleerd als een modulair cassettepaneel. Hetzelfde kan gezegd worden van stalen cassettepanelen. veelal coil gecoat maar vaak ook behandeld met specifieke coatingmaterialen (PVC, PET of specifieke voedselveilige coating).

De vulling van een dergelijk modulair paneel is veelal steenwol of aluminium honingraat. De tegenwoordige ‘modulaire cassette paneel bouwwijze’ levert een duidelijk sneller en schoner bouwproces op, simpelweg omdat de panelen prefab geproduceerd worden en op locatie als een LEGO pakket geïnstalleerd worden.

Meubilair of PTC's kunnen worden gemaakt van HPL of roestvrijstaal 304 of 316 type.

U moet op de hoogte zijn van specifieke reinigings- of desinfectiemethoden die in een bepaald gebied worden gebruikt. Denk bijvoorbeeld aan de inzet van VHP technologie (Vaporized Hydroxide Peroxide). Deze manier van desinfecteren wordt vaak gebruikt in GMP-gebieden en vereist uiteraard goede veiligheidsprocedures voor het personeel. Tevens is een zeer goede chemische bestendigheid van toegepaste materialen in het interieur vereist.

Als vloerafwerking zijn er mogelijkheden voor coatings, zelf nivellerende vloeren of mortelvloeren. Op basis van Epoxy (EP) of Polyurethaan (PU) of zelfs PU / cement.

En natuurlijk is er de mogelijkheid om een PVC-vloer te gebruiken. De holle plint, normaal gesproken vereist in GMP-omgevingen i.v.m. goede reinigingsmogelijkheden, kan worden geïnstalleerd voor beide vloersystemen, PVC- of polymeer gebonden vloeren.

De vloer kan een standaard kwaliteit zijn maar ook ESD-gekwificeerd, ter voorkoming van een elektrostatische ontlading.

Voor microbiologische decontaminatie is het zelfs mogelijk om de optie toe te passen polymeer gebonden vloeren met een antimicrobiële eigenschap te installeren

De juiste HVAC-installatie om aan de kwalificaties te kunnen voldoen

De HVAC-installatie moet zorgdragen voor het filteren van de lucht op HEPA- of ULPA-niveau, zoveel lucht produceren / transporteren om het aantal luchtverversingen per uur te creëren (ACH), de temperatuur binnen een bepaald temperatuurbereik te verwarmen of af te koelen en mogelijk de luchtvochtigheid op een bepaald niveau te behouden, dit alles met een specifieke tolerantie. Afhankelijk van een aantal specificaties mengt de LBK ook de vereiste verse lucht met de retourlucht van de cleanroom. Normaal gesproken worden alle eisen, en de tolerantie, voor de luchtkwaliteit in de cleanroom vermeld in de URS.

In een aantal gevallen vindt er luchtafzuiging plaats in de cleanroom. Zeer vaak is dit verwarmde lucht van ovens of andere warmtebronnen, het kan chemisch verontreinigde lucht zijn (b.v. lasdampen of oplosmiddelen) of hoge concentraties van stofdeeltjes bevatten. Deze vervuilde lucht moet naar buiten worden getransporteerd en worden vervangen door verse lucht zoals hierboven vermeld.

Het kanaalontwerp en het aantal en type roosters in het plafond bepalen de luchtstroom in de cleanroom. Luchtretourkanalen kunnen hoog of laag geplaatst worden.

Veelal worden buiten de cleanroom gegalvaniseerde stalen kanalen geplaatst voor het lucht transport. Het is belangrijk om te vermelden dat er verschillende soorten gespecificeerde kanalen zijn, elk met hun eigen prijsniveau. In Nederland en middels de ISO normering zijn deze specificaties gebaseerd op o.a. de luchtdichtheidsklasse:

Class	Leak factor	Max. Test pressure
A	0,027	500 Pa
B	0,009	1000 Pa
C	0,003	1000 Pa
D	0,001	2000 Pa

De reinheid wordt onderverdeeld in 3 klassen (LR-L / LR-M / LR-H) Een en ander is gerelateerd aan de ISO 8502-3 kwalificatie:

Reinheidsklasse	ISO 8502-3
LR-L Hoog	Dust quantity rating 5 en hoger
LR-M Midden	Dust quantity rating 3 en 4
LR-H Hoog	Dust quantity rating 1 en 2

In modulaire BCPS wand-cassettepanelen is het mogelijk om een intern kanaal te maken met een transport van ongeveer 500 m³ / uur. Het is ook mogelijk om stalen kanalen in de cleanroom te installeren en deze af te werken met panelen, gemaakt van vergelijkbaar materiaal als gebruikt in de cleanroom.

Het is tevens mogelijk om de vloer te gebruiken als een retourplenum, door een verhoogd vloersysteem te installeren. Deze verhoogde vloersystemen zijn verkrijgbaar in verschillende soorten kwaliteiten en oppervlakteafwerkingen. Ook is de gewichtsbelasting verschillend in uitvoering. Het is de duurste vloerconstructie, maar met zeer specifieke voordelen.

De luchtbehandelingskast

Om een cleanroom op gewenste conditie te krijgen zal een luchtbehandelingskast (LBK) worden gebruikt, met een bepaalde capaciteit voor luchttransport in combinatie met koel- en verwarming units en eventueel stoombevochtigers. Een LBK kan op verschillende manieren worden ontworpen. Er zijn sanitaire en niet-sanitaire of binnen- en buiten uitvoeringen beschikbaar.

Er zijn verschillende opties in de aansturing van de grotere LBK's: het besturingssysteem kan worden gebaseerd op één centrale puntmeting of de aansturing van de LBK vindt plaats op basis van parameters in meerdere ruimtes en wordt derhalve afzonderlijk per ruimte geregeld. Zoals u zich kunt voorstellen, zal dit een enorme prijsafwijking in de luchtbehandelingstechnologie opleveren.

De capaciteitsvereiste wordt berekend op een aantal parameters. Deze berekening gebeurt voor de benodigde m³ lucht, de benodigde druk, de KW-koel- of verwarmingscapaciteit, etc. etc. Dan is er de vraag of een condensor (bevochtiger) nodig is om een stabiele en specifieke luchtvochtigheid in de cleanroom te creëren.

Voor kleinere cleanrooms met een beperkte eis t.a.v. luchthoeveelheid kunt u een Close Control unit gebruiken. Deze units zijn vaak volledig geïntegreerd uitgevoerd met koeling en condensor, en voorzien van centrale regelapparatuur.

De benodigde utilities en overige infrastructuur

In de gemiddelde cleanroom zijn diverse utilities geïnstalleerd. We denken in de basis aan elektriciteit (230V), dataverkeer of beschikbaarheid van perslucht.

Het wordt uiteraard veel interessanter maar ook groter van invloed op de investering als er specifieke behoeften zijn en deze behoeften in een specifieke kwaliteit:

- Al of niet warm water, Purified (gezuiverd) of WFI-kwaliteit? (Water For Injection)
- Perslucht in CDA- of XCDA-kwaliteit? (Extreem schone droge lucht)
- Naast 230V-elektriciteit kan ook 380 V krachtstroom nodig zijn
- Specifieke gassen nodig zoals zuurstof, stikstof, helium, acetyleen etc.

En hoe zit het met mogelijke VHP sterilisatie eenheden? Zijn er VHP sluisen gepland in de constructie, met een VHP-generator en specifiek ontworpen besturingsbeheer geïnstalleerd.

Of heb je kranen en of hijsmiddelen nodig? In cleanrooms kan men geen standaard kraan monteren en vaak dient reeds in de ontwerpfase rekening gehouden te worden met gespecialiseerde “controlled Environment” kraantechniek.

Steeds vaker zijn specifieke toegewezen locaties gecreëerd met een hogere ISO 14644 klassering d.m.v. bijvoorbeeld RVS booths, voorzien van een speciaal interieur voor de uitvoering van bijzondere werkzaamheden. Of er moeten LAF kasten geplaatst worden, of er is behoefte aan mogelijke speciale opslag voor chemicaliën?

Het is ook engineering, commissioning en kwalificatie wat vereist is!

Vergeet niet rekening te houden met kosten voor ontwerp en engineering. Specifiek farmaceutische cleanrooms vragen om een specifieke ontwerp en kwalificatie benadering. Onder andere is een risicobeoordeling (impact assessment) per bouwkundig en installatie onderdeel noodzakelijk om het commissioning plan te kunnen definiëren.

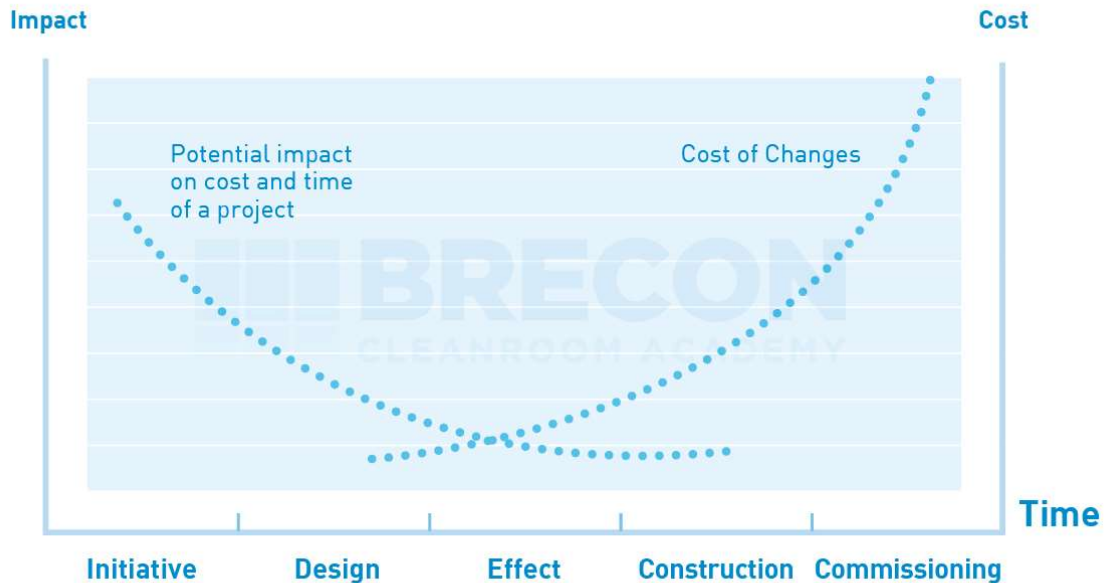
GMP cleanrooms vereisen tevens een uitvoerige evaluatie aan het einde van de ontwerpfase om zeker te zijn dat alle eisen uit de URS (User Requirements Specification) zijn ingewilligd. Werkzaamheden die per saldo kosten met zich mee brengen die vaak in de eerste fase worden vergeten!

Conclusie

Op basis van de bovengenoemde variaties en vragen is het redelijk logisch om te concluderen dat er geen gemiddelde prijs denkbaar is.

We hebben grotere, relatief eenvoudige ISO 14644 klasse 7 en 8 cleanrooms gebouwd voor ongeveer € 1.500 / m² all-in. Voor farmaceutische locaties of ziekenhuisapotheken kwamen we echter ook wel op verkoopprijzen van € 6000 / m²!

Als u van plan bent een faciliteit te bouwen op basis van een “controlled environment”, is het verstandig om al in het prille begin een serieuze partner te contacteren. Het is aan te raden te praten met een turnkey leveranciers zoals PP4C. Op dat moment zijn alle bovenomschreven variaties en mogelijkheden bespreekbaar via één contactpersoon met duidelijke en korte communicatie lijnen.



Let wel: Het is duidelijk beter meer tijd en energie te steken in de voorbereidingsfase. Op papier zijn aanpassingen relatief eenvoudig en goedkoop door te voeren. Eenmaal een start gemaakt met het bouwproces zijn veranderingen of uitbreidingen relatief duur en vertragen vaak het bouwproces!

HERKOMST

PP4C (Professional Partners for Cleanrooms) is een strategische alliantie tussen een aantal gespecialiseerde bedrijven. Ze zijn actief in het ontwerp, de bouw en het onderhoud van cleanrooms en laboratoria in een breed spectrum van marktsegmenten. PP4C houdt zich tevens bezig met medium- en high care gebieden in de voedingsindustrie.

White Paper auteur: Geerd Jansen

Geerd is initiator van de PP4C organisatie als ook General Manager van Brecon International B.V. en verantwoordelijk voor de Sales en Marketing binnen de complete Brecon Group, als zodanig strategisch betrokken bij de PP4C - alliantie.

Voor meer informatie, zie: <http://www.pp4c.nl>