

Institut für Umwelttechnologie und  
Umweltanalytik e.V. (IUTA)  

---

Name der Forschungsstelle

10791 N / II  

---

AiF-Vorhaben-Nr. / GAG

01.08.1996 bis 31.07.1998  

---

Bewilligungszeitraum

**Schlußbericht für den Zeitraum : 01.08.1996 bis 31.07.1998**



Forschungsthema :

**Entwicklung neuer Filtermedien zur Optimierung des Abscheideverhaltens von  
physiologisch-biologisch aktiven Substanzen in "laminar-air-flow" Bänken**

Duisburg, den 25.11.1998  

---

Ort, Datum

---

Unterschrift des Projektleiters  
Dr.-Ing. E. Erich

AIF-Vorhaben-Nr. 10791 N

Schlußbericht für den Zeitraum 01.08.1996 - 31.07.1998

Forschungsthema:

Entwicklung neuer Filtermedien zur Optimierung des Abscheideverhaltens von physiologisch-biologisch aktiven Substanzen in "laminar-air-flow" Bänken

# Inhaltsverzeichnis

- 1 Einleitung
- 2 Verbrauchsmengen und Eigenschaften von Zytostatika
  - 2.1 Verbrauchsmengen von Zytostatika
  - 2.2 Toxizität von Zytostatika
- 3 Partikel- und Gasabscheidung in Zytostatika-Werkbänken
  - 3.1 Rückhaltevermögen für Partikel
  - 3.2 Rückhaltevermögen für Gase
- 4 Verdampfung von Zytostatika
  - 4.1 Sättigungskonzentration
  - 4.2 Dampfdruck
  - 4.3 Meßverfahren
  - 4.4 Meßergebnisse
  - 4.5 Verdampfungsgeschwindigkeit
  - 4.6 Vergleich mit Literaturangaben
- 5 Aufbau des Prüfstandes
  - 5.1 Zytostatika-Vernebler
  - 5.2 Probenahmesystem
  - 5.3 Probenaufbereitung und Analysenverfahren
  - 5.4 Experimenteller Nachweis der Massenabnahme
  - 5.5 Probenahme in Zubereitungsräumen
- 6 Umsetzung der Ergebnisse bei der Entwicklung neuer Adsorptiv-Reaktiv-Filter
  - 6.1 Grundlagen der Adsorption
  - 6.2 Technisch einsetzbare Adsorbentien
  - 6.3 Ausführungsformen von Adsorptiv-Reaktiv-Filtern
  - 6.4 Integration von Adsorptiv-Reaktiv-Filtern in Sicherheitswerkbänke
- 7 Nutzen für kleine und mittlere Unternehmen
- 8 Zusammenfassung und Ausblick

# **Entwicklung neuer Filtermedien zur Optimierung des Abscheideverhaltens von physiologisch-biologisch aktiven Substanzen in "laminar-air-flow" Bänken**

## **1 Einleitung**

Ein Großteil der in medizinischen, gentechnischen und anderen Laboratorien routinemäßig eingesetzten physiologisch-biologisch aktiven Substanzen ist fruchtschädigend, erbgutverändernd und krebserzeugend. Als Beispiel seien hier die Zytostatika (Zellgifte) genannt, die in der Krebsbehandlung eingesetzt werden. Die hohe Toxizität der Zytostatika ist durch ihre unspezifische Wirkung erklärbar, da Zytostatika keine speziell gegen Tumore gerichteten Wirkstoffe sind und daher alle Gewebe mit hoher Zellteilungsrate, wie z. B. entartete Zellen, Knochenmark, Schleimhäute, Keimdrüsen u. dgl., angreifen. Eine maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert), unter der eine Gesundheitsschädigung ausgeschlossen wird, existiert nicht. Ein Molekül reicht aus, um eine Zelle zu schädigen. Beim Umgang mit diesen Substanzen gehen Partikel und/oder gasförmige Stoffe in die umgebende Luft über. Diese Aerosole und Gase können beim Menschen, über die Haut oder Atmungsorgane aufgenommen, gesundheitliche Schäden hervorrufen [WA95].

Zum Schutz des Personals sind daher zahlreiche sicherheitstechnische Anforderungen im Sinne der Gesetze, Verordnungen und Richtlinien über Verhütung und Bekämpfung übertragbarer Krankheiten, Arbeitsschutz und Unfallverhütung zu beachten [D58956]. Neben den üblichen Maßnahmen wie Schutzkleidung und Handschuhe werden aus Gründen des Arbeitsschutzes Sicherheitswerkbänke, auch "cleanbenches" oder "LAF-Bänke" (Laminar Air Flow) genannt, bei der Zu- und Vorbereitung der Zytostatika-Applikationen eingesetzt, um entstehende Aerosole vom Benutzer wegzuführen und auf einem Filter abzuscheiden [D12950, D12980, GS04].

In den Sicherheitswerkbänken werden bisher Hochleistungsschwebstofffilter aus Glasfasern als Filtermedium eingesetzt, mit typischen Faserdurchmessern von 0,1 µm bis 10 µm. Die Abscheidemechanismen für Partikel, die hier zum Tragen kommen, sind Diffusion, Interzeption und Massenträgheit sowie Hafteffekte [Fis94, Hau91, Hin82]. Da diese Filtermedien keine signifikanten adsorptiven Eigenschaften besitzen, werden gasförmige Komponenten der Zytostatika nicht zurückgehalten. Außerdem sind die Bindungskräfte auf einem Glasfaserfilter gering. Physiologisch-biologisch aktive Substanzen mit einem entsprechenden Dampfdruck können nach der ursprünglichen Abscheidung wieder verdampfen und sind damit filtergängig.

Nicht hinreichend geklärt sind in diesem Zusammenhang auch die Abbauvorgänge von physiologisch-biologisch aktiven Substanzen wie Zytostatika. Aufgrund dessen können über das Abscheideverhalten der Abbauprodukte, die aus der Zersetzung der auf dem Filter abgeschiedenen Moleküle entstehen, keine Angaben gemacht werden. Es besteht die Möglichkeit, daß Abbauprodukte der Substanzen mit einer hohen schädlichen biologischen Aktivität ebenfalls filtergängig sind [WA95].

Außerdem sind die Sicherheitswerkbänke, bedingt durch räumliche Gegebenheiten z. B. im Klinikbereich in der Regel nicht an ein Abluftsystem angeschlossen. Während des Betriebs wird ein Teil der gefilterten Luft, in der sich sowohl filtergängige Partikel als auch gasförmige Bestandteile befinden, zurück in den Raum geführt. Durch diese Problematik ist eine Kontamination der Raumluft und damit eine Kontamination der Räumlichkeiten und der mit diesen Substanzen hantierenden Personen nicht auszuschließen.

Ein weiteres Problem ist die Entsorgung der Hochleistungsschwebstofffilter aus den Sicherheitswerkbänken. Nach dem Abfallgesetz ist die Entsorgung der mit Zytostatika belasteten Filter aus diesen Werkbänken in SAV-Anlagen als Sondermüll zwingend erforderlich, stößt aber aufgrund der Abmessungen dieser Filter (ca. 180 cm x 50 cm) auf technische Probleme (Aufgabeschacht einer SAV: max. 80 cm x 80 cm) [Jun91, KA96]. Die Filter müssen deshalb in einem vorherigen Arbeitsschritt zerteilt werden. Eine unsachgemäße Durchführung der Zerkleinerung oder des Filterwechsels hat ebenfalls eine Kontamination der Umgebung und der Personen zur Folge. Verfahren wie die Benetzung des Filters mit Harz und anschließendes Zersägen, sind bedenklich, da auch hier Zytostatika freigesetzt werden können.

Genauere Untersuchungen über die Wirksamkeit von Sicherheitswerkbänken nach DIN 12950 als Schutzeinrichtung vor einer möglichen Kontamination mit physiologisch-biologisch aktiven Substanzen liegen nicht vor.

Vor diesem Hintergrund ist das durchgeführte Forschungsprojekt zu sehen. Innerhalb des Projektes wurde insbesondere die Gasphase zytostatischer Substanzen beleuchtet. Weitreichende Voruntersuchungen waren nötig, um z.B. die Dampfdrücke verschiedener Substanzen zu quantifizieren und daraus theoretisch die dampfförmig freigesetzten Mengen dieser Stoffe abzuschätzen.

## **2 Verbrauchsmengen und Eigenschaften von Zytostatika**

In der Roten Liste® 1998 sind 98% der in Deutschland erhältlichen Fertigarzneimittel mit ihren Zusammensetzungen, Anwendungsgebieten, Dosierungen und Nebenwirkungen laut Herstellerangaben aufgeführt [CA98]. Darunter befinden sich 71 als Zytostatika und Metastasehemmer eingesetzte Substanzen. Die chemisch definierten Zytostatika werden in der Roten Liste®, wie in Tabelle 1 dargestellt, in acht verschiedene Gruppe aufgeteilt.

Substanzgruppe	Zytostatika (Wirkstoffe)
Alkylantien	Bendamustin, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Lomustin, Melphalan, Nimustin, Prednison, Thiotepa, Treosulfan, Trofosfamid
Antimetaboliten	Cladribin, Cytarabin, Fludarabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Mercaptopurin, Methotrexat, Tioguanin
Alkaloide	Vinblastin, Vinchristin, Vindesin, Vinorelbin
Antibiotika	Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Farmorubicin, Idarubicin, Mitomycin
Platin-Verbindungen	Carboplatin, Cisplatin
Hormone	Aminoglutethimid, Buserelin, Ethinylestradiol, Flutamid, Formestan, Fosfestrol, Goserelin, Leuprorelin, Medroxyprogesteron, Tamoxifen, Triptorelin
Interferone	Interferon alpha-2a, Interferon alpha-2b
Sonstige	Amsacrin, Dacarbazin, Docetaxel, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Miltefosin, Mitoxantron, Paclitaxel, Pentostatin, Porfimer, Procarbazine, Teniposid, Topotecan, Tretinoin

Tab. 1: Einteilung der chemisch definierten Zytostatika [CA98]

In anderen Literaturstellen finden sich teilweise abweichende Einteilungen und Zuordnungen. Insbesondere werden die Platinverbindungen häufig den Alkylantien oder den sonstigen Zytostatika zugeordnet. Die Vincaalkaloide (Vinblastin, Vinchristin, Vindesin und Vinorelbin) werden aufgrund ihres Wirkungsmechanismus von einigen Autoren zusammen mit den Epidophyllotoxinen (Etoposid und Teniposid) in der Gruppe der Mitosespindelgifte zusammengefaßt [ADKA94, CL96, FHR96, Lov94, MUN94].

Die Rote Liste® erfaßt nach eigenen Angaben 98% der in der Bundesrepublik erhältlichen Fertigarzneimittel. Eine Reihe weiterer zytostatisch wirksamer, hier nicht erfaßter Substanzen befindet sich teilweise noch in den klinischen Testphasen bzw. im Zulassungsverfahren. Andere Substanzen sind zwar (noch) zugelassen, werden aber in der Bundesrepublik nicht mehr vertrieben.

## 2.1 Verbrauchsmengen von Zytostatika

Eine der wenigen öffentlich zugänglichen Quellen für Verbrauchsdaten von Medikamenten in Deutschland ist der jährlich erscheinende Arzneiverordnungs-Report [Sch97]. Die im Arzneiverordnungs-Report 1997 veröffentlichten Daten stützen sich auf eine ca. 4 Millionen Verordnungen umfassende Stichprobe, die im Vorjahr (1996) durchgeführt wurde. Sie nennt die Umsatzdaten der 2000 am häufigsten verordneten Fertigarzneimittel, auf die ca. 90% aller Verordnungen entfallen. Die Zytostatika gehören nicht zu den 20 verordnungsstärksten Indikationsgruppen, sondern zählen zu den umsatzstarken Spezialpräparaten mit kleinen Verordnungsvolumina (0,2% aller Verordnungen). Die statistischen Daten beziehen sich allerdings nicht auf den Wirkstoff, sondern auf die Handelspräparate. Da

die häufig verwendeten zytostatischen Substanzen von bis zu 14 verschiedenen Herstellern unter eigenen Handelsnamen sowie in verschiedenen Darreichungsformen und Packungsgrößen vertrieben werden, wird der Gesamtverbrauch einer bestimmten Substanz nicht erfaßt.

In dem Segment der 2000 am häufigsten verordneten Medikamente finden sich vier Zytostatika-Präparate. In Tabelle 2 sind die Verbrauchs- und Umsatzdaten dieser Substanzen sowie die Veränderungen zum Vorjahr wiedergegeben.

Rang	Präparat	Handelsname	Verordnungen 1996 [Tsd]	Veränd. [%]	Umsatz 1996 [Mio DM]	Veränd. [%]
371	Mistelauszug	Iscador	559,2	-11,7	32,5	+3,9
1165	Mistelauszug	Helixor	182,9	-5,9	10,7	+2,2
1913	Methotrexat	Methotrexat Medac	86,7	+24,0	10,6	+29,6
1987	Methotrexat	Methotrexat Lederle	81,0	-12,4	8,7	+34,4
Summe:			909,9	-8,1	62,5	+10,8
Anteil an der Indikationsgruppe:			51,1 %	---	15,2 %	---
Gesamte Indikationsgruppe:			1782	+11,7	411	+102,6

Tab 2.: Verordnungen und Umsätze von Zytostatika 1996 [Sch97]

Die Mistelpräparate werden trotz Zweifeln an der Wirksamkeit weiterhin sehr häufig verordnet. Methotrexat wird außer als Zytostatikum zunehmend auch als Immunsuppressivum bei der Behandlung der rheumatischen Arthritis eingesetzt [CA98, Cla94].

Erst in den letzten Jahren zugelassen wurden die Substanzen Paclitaxel und Mitomycin. Sie wurden 1996 im gesamten Bundesgebiet 29.500 bzw. 21.600mal verordnet; der Umsatz betrug dabei 32,8 bzw. 19,9 Mio. DM.

In der gesamten Indikationsgruppe der Zytostatika sind die Verordnungszahlen zwischen 1995 und 1996 (wie auch in den Vorjahren) deutlich angestiegen. Die Steigerung betrug 1996: 12%, (1994: 18%). Das sind die mit Abstand größten Verbrauchssteigerung aller Indikationsgruppen. Der Umsatz hat sich dabei 1996 sogar verdoppelt.

Die Zunahme bei den Verschreibungen von Zytostatika sind einerseits eine Folge der - hauptsächlich aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung - allgemeinen Zunahme der Tumorerkrankungen. Andererseits hält in der Onkologie der Trend zur hochdosierten Chemotherapie mit anschließender Knochenmarkstransplantation an [CL96, Lov94, Mun94].

Aus den Daten über die Verordnungszahlen lassen sich jedoch keine genauen Verbrauchsmengen errechnen, da nicht zwischen den einzelnen Präparaten und Darreichungsformen mit teilweise sehr verschiedenen Wirkstoffmengen unterschieden wird.

Die Gesamtjahresproduktion aller Zytostatika in der Bundesrepublik wird auf ca. 5 t geschätzt [UBA96]. Zahlen über die in Deutschland im einzelnen verbrauchten Mengen an Zytostatika sind jedoch nur schwer zu erhalten. Die aktuell zur Verfügung stehenden Daten stammen aus einer 1992 von einer Arbeitsgruppe der Ruhr-Universität Bochum durchgeführten Befragung von 19 Krankenhausapotheken, welche die Daten der im Vorjahr verbrauchten Zytostatika zur Verfügung stellten [Lüd95]. Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 3 dargestellt.

Klinik	Verbrauchsmengen [g/Jahr]							
	Cisplatin	Cyclophosp.	Cytarabin	Etoposid	Estramustin	5-Fluorouracil	Ifosfamid	Methotrexat
1	3,4	----	----	---	----	2070	----	433
2	31,2	962	----	2620	2464	77	----	8,8
3	6	40	----	----	540	125	50	5,8
4	32,8	319,5	111	----		437	250	50,7
5	3,7	205	----	----	27	337,5	280	30
6	13,9	361	24	----	----	175	120	21,6
7	267	356,4	----	70,8	----	493,5	170	55,4
8	223,2	536,6	117,2	----	680	360	----	534,4
9	400,2	3200	1800	662,2	----	891,5	6500	762
10	2,7	325,5	792,8	36,1	----	1,3	26,4	47,3
11	45,7	366,9	706,4	91,5	----	224	306,5	108,2
12	43,4	481,4	----	577,5	----	341	5770	20
13	109	1112	472	7	----	2140	940	150
14	16,3	139,7	----	13,6	----	599,5	6	11,1
15	5,9	444	10,5	60		640	550,8	3,5
16	49	251,4	226,4	38	481,6	217,5	331,5	32,5
17	1	67,7	18,8	4,5	----	42,5	----	0,4
18	73,7	1048	491,1	157	----	1700	2093	147,5
19	124,9	1007	1486	297,5	173,5	686	1515	547,5
Summe	1453	11224,1	6256,2	4635,7	4366,1	11558,3	18909	2969,7

Tab. 3: Zytostatika-Verbrauchsdaten in Krankenhäusern [Lüd95]

Die Daten zeigen die großen Unterschiede in den Verbrauchsmengen bei verschiedenen Krankenhäusern. Nur acht Substanzen werden in Mengen von mehr als 100g/Jahr in mindestens einem der Krankenhäuser eingesetzt. Von diesen Wirkstoffen gehören zwei in die Gruppe der Alkylantien (Cyclophosphamid und Ifosfamid). Aber auch die Substanzen Cisplatin, Estramustin und Etoposid haben alkylierende Wirkungen. Aus der Literatur ist bekannt das Cisplatin DNA-Brüche und Vernetzungen bewirkt. Estramustin ist eine von dem Hormon Estradiol abgeleitete Substanz. Die Modifikationen am Molekül versetzen die Substanz in die Lage ebenfalls alkylierend zu wirken. Estramustin ist das wich-



tigste Medikament bei der Therapie von Prostatakarzinomen, und wird dementsprechend in urologischen Abteilungen in großen Mengen eingesetzt. Etoposid schließlich ist ein erst vor wenigen Jahren eingeführtes Pflanzenalkaloid, welches in geringer Konzentration als Topoisomerasell-Inhibitor wirkt, in höheren (therapeutischen) Dosen jedoch vorwiegend alkylierende Eigenschaften aufweist. Die Ergebnisse der Umfrage entsprechen den Angaben in medizinischen und pharmazeutischen Lehrbüchern über Anwendungsbreite und Dosierung von Zytostatika. Die genannten acht Substanzen sind Bestandteil der meisten Kombinationstherapien und werden, verglichen mit z.B. den antibiotischen Zytostatika oder Hormonen in verhältnismäßig großen Mengen pro Tag und Patient verwendet. In der Regel wird heute die sogenannte Kombinationschemotherapie durchgeführt, wobei zwei bis vier Zytostatika aus verschiedenen Wirkgruppen gleichzeitig verabreicht werden. Nach einem behandlungsfreien Intervall wird die Therapie mit einer Zytostatikagruppe anderer Zusammensetzung fortgeführt [Hei96, SHP97]. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, daß die Vertreter der einzelnen Zytostatikagruppen in verschiedenen Stadien des Zellwachstums eingreifen und auf diese Art und Weise einen größeren Anteil von Tumorzellen zerstören, als bei der Monotherapie. Häufig eingesetzte Zytostatikakombinationen und ihre Indikationen sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Therapieschema	Zytostatika-Kombination	Hauptanwendungsgebiet
EC	Epirubicin, Cyclophosphamid	Ovarial- Karzinom
AC	Doxorubicin, Cyclophosphamid	Ovarial- Karzinom
PE	Cisplatin, Etoposid	Bronchial-Karzinom
CMF	Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil	Mamma-Karzinom
MMM	Mitomycin, Methotrexat, Mitoxantron	Mamma-Karzinom
ACE	Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid	Bronchial-Karzinom
ACO	Cisplatin, Vinchristin, Etoposid	Darmkrebs
PEB	Cisplatin, Etoposid, Bleomycin	Hodentumore
PEI	Cisplatin, Etoposid, Ifosfamid	Weichteilsarkome
PIV	Cisplatin, Etoposid, Vinblastin	Darmkrebs
FAM	Fluorouracil, Adriamycin, Mitomycin	Darmkrebs
CEP	Semustin, Etoposid, Prednison	Magenkrebs
COP	Cyclophosphamid, Vinchristin, Adriamycin	Leukämien
MAV	Mitoxantron, Cytarabin, Etoposid	Leukämien
COPP	Cyclophosphamid, Vinchristin, Procarbacin, Prednison	Hodkin-Krankheit
ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin	Blasen-Karzinom
ADOC	Adriamycin, Cisplatin, Etoposid, Vinchristin	Magenkrebs
COMP	Cyclophosphamid, Adriamycin, Methotrexat, Prednison	maligne Lymphome
EVAP	Etoposid, Cytarabin, Cisplatin, Prednison	maligne Lymphome
COAP	Cyclophosphamid, Vinchristin,	Blasenkarzinom

Tab. 4: Häufig verwendete Therapieschemata in der Chemotherapie [Hei96, SHP97]

## 2.2 Toxizität der Zytostatika

Die unmittelbar auftretenden, dosislimitierenden toxischen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika sind seit Jahrzehnten bekannt und in den einschlägigen Lehrbüchern der Medizin, Pharmakologie und Toxikologie ausführlich beschrieben.

Sofort auftretende Nebenwirkungen (Sekunden bis Stunden):

Allergische Reaktion: Hypotension, Schock, Fieber, Exanthem; Venöse Komplikationen: Spasmus, Paravasatnekrose, Phlebitis; Akute Niereninsuffizienz: Uratnephropathie, Tumorlyse-Syndrom; Nausea, Erbrechen; Krampfanfälle

Früh auftretende Nebenwirkungen (Tage bis Wochen):

Leukopenie; Thrombopenie; Hämolytische Anämie; Blutungsanämie; Stomatitis; Muskositis; Diarrhö; Paralytischer Ileus; Hämorrhagische Zystitis; Hyperkalzämie; Hypophosphatämie; Ototoxizität; Haar- ausfall; Pneumonitis; Enzephalopathie

Spät auftretende Nebenwirkungen (Monate):

Anämie; Kardiopathie; Periphere Polyneuropathie; Leukoenzephalopathie; Gonodale Unterfunktion (Aspermie/Amenorrhoe); Pneumopathie; Hepatopathie; Raynaud-Syndrom; Hämolytisch-urämisches Syndrom; Haut- und Nagelveränderungen

Langzeitschäden (Jahre):

Sterilität; Vorzeitige Menopause; Sekundärleukämien; Zweitneoplasien; Osteoporose; Wachstumsstö- rungen; Psychosoziale Störungen

Das aus dem unspezifischen Wirkmechanismus der Zytostatika resultierende mutagene und kanzerogene Potential dieser Substanzen ist inzwischen Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Dabei muß beachtet werden, daß die Wirkung von Zytostatika vielfach auf den menschlichen Stoffwechsel abgestimmt ist, und sich durch Mutagenitätstests an Bakterienstämmen nur bedingt simulieren läßt. Die kanzerogene Wirkung beim Menschen zeigt sich am Auftreten sogenannter Sekundärtumoren bei Chemotherapiepatienten [ADKA94, BS95, CL96, Lov94, Mun94]. Als Sekundärtumoren bezeichnet man dabei zusätzliche, von der Ersterkrankung unabhängige Krebserkrankungen, bei denen es sich in der Mehrzahl um Leukämien handelt. Bislang existieren vorwiegend Einzelberichte und nur wenige systematische Langzeitstudien mit größeren Patientenkollektiven. Das absolute Risiko eines Chemotherapiepatienten an einem Sekundärtumor zu erkranken wird dabei mit 2-10% angegeben, das relative Risiko im Vergleich zu Kontrollgruppen mit einem Faktor von 9 bis über 100.

Von der International Agency for Research on Cancer (IARC) wurden bislang 26 antineoplastische Wirkstoffe untersucht und wie folgt eingestuft:

Group 1: Carcinogenic to humans

Chlorambucil	[305-03-3]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Cyclophosphamide	[50-18-0] [6055-19-2]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Semustine	[13909-09-6]	(Suppl. 7; 1987)
Melphalan	[148-82-3]	(Vol. 9, Suppl. 7; 1987)
Myleran	[55-98-1]	(Suppl. 7; 1987)
Tamoxifen	[10540-29-1]	(Vol. 66; 1996)
Thiotepa	[52-24-4]	(Vol. 50; 1990)
Treosulfan	[299-75-2]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
MOPP and other combined chemotherapy including alkylating agents		(Suppl.7; 1987)

Group 2A: Probably carcinogenic to humans

Adriamycin	[23214-92-8]	(Vol. 10, Suppl. 7; 1987)
BCNU	[154-93-8]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
CCNU	[13010-47-4]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Cisplatin	[15663-27-1]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Procarbazine Hydrochloride	[366-70-1]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)

Group 2B: Possibly carcinogenic to humans

Bleomycins	[11056-06-7]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Dacarbazine	[4342-03-4]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Daunomycin	[20830-81-3]	(Vol. 10, Suppl. 7; 1987)
Mitomycin C	[50-07-7]	(Vol. 10, Suppl. 7; 1987)

Group 3: Unclassifiable as to carcinogenicity to humans

Actinomycin D	[50-76-0]	(Vol. 10, Suppl. 7; 1987)
5-Fluorouracil	[51-21-8]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Isophosphamide	[3778-73-2]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
6-Mercaptopurine	[50-44-2]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Methotrexate	[59-05-2]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Prednimustine	[29069-24-7]	(Vol. 50; 1990)
Prednisone	[53-03-2]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Vinblastine sulfate	[143-67-9]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)
Vincristine sulfate	[2068-78-2]	(Vol. 26, Suppl. 7; 1987)

Kein Zytostatikum wurde in die Gruppe 4 - The agent (mixture) is probably not carcinogenic to humans - eingestuft.

Aus der Vielzahl der in der Bundesrepublik eingesetzten Zytostatika wurden für die Untersuchungen in diesem Forschungsprojekt die Substanzen Cyclophosphamid, Cytarabin, Fluorouracil und Methotrexat aufgrund der Verbrauchsmengen ausgewählt.

#### Cytarabin:

Freie internationale Kurzbezeichnung für 4-Amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2(1H)-pyrimidinon, Cytosin-1-β-D-arabinofuranosid,  $C_9H_{13}N_3O_5$ , Molekulargewicht 243,22, Schmelzpunkt 212–213 °C, löslich in Wasser, schwer löslich in Ethanol und Chloroform. Synthetisch zugängliches Arabinonucleosid, das als Antimetabolit des 2'-Desoxycytidins die Synthese der Desoxyribonucleinsäuren hemmt und dadurch als Viruzid und Zytostatikum wirkt.

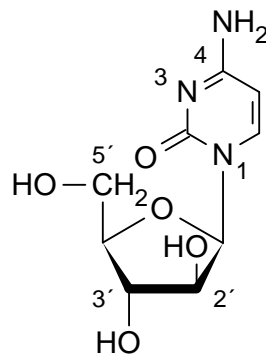


Abb. 1a: Cytarabin

#### Cyclophosphamid:

Freie internationale Kurzbezeichnung für 2-[Bis(2-chlorethyl)-amino]-1,3,2-oxazaphosphinan-2-oxid,  $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$ , Molekulargewicht 261,10, weißes kristallines Pulver, Schmelztemperatur 41-45 °C, in Wasser löslich. Cyclophosphamid wird aufgrund seiner alkylierenden Wirkung als Zytostatikum verwendet, gilt andererseits aber als Carcinogen u. Mutagen.

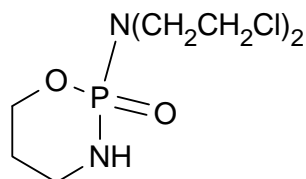


Abb. 1b: Cyclophosphamid

Fluorouracil:

Freie internationale Kurzbezeichnung für 5-Fluor-1H-2,4-pyrimidindion,  $C_4H_3FN_2O_2$ , Molekulargewicht 130,08, kristallines Pulver, wenig löslich in Wasser. Fluorouracil wird als Antimetabolit in RNA eingebaut und wirkt aufgrund der Blockierung der Thymidylsäure-Synthetase als Zytostatikum.

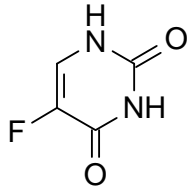


Abb. 1c: Fluorouracil

Methotrexat:

Freie internationale Kurzbezeichnung für 4-Amino-4-desoxy-10-methylfolsäure,  $C_{20}H_{22}N_8O_5$ , Molekulargewicht 454,46. Gelbes bis orange-braunes, kristallines Pulver, Schmelzpunkt 182–189 °C, in Wasser praktisch unlöslich, in anorganischen Säuren sowie in verdünnten Lösungen von Alkalihydroxiden und -carbonaten löslich. Methotrexat wird als Folsäure-Antagonist in der CMF-Therapie des Mammacarcinoms zusammen mit Cyclophosphamid und Fluorouracil eingesetzt.

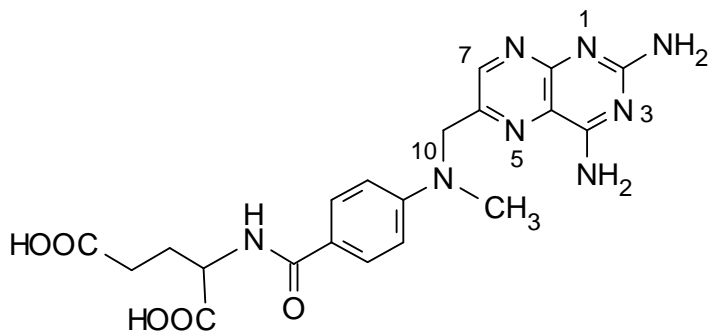


Abb. 1d: Methotrexat

### 3 Partikel- und Gasabscheidung in Zytostatika-Werkbänken

Bei der Zubereitung von Zytostatika-Applikationen werden mikrobiologische Sicherheitswerkbanken der Klasse 2 nach DIN 12950 und Zytostatika-Werkbänke nach DIN 12980 verwendet (s. Abbildung 2).

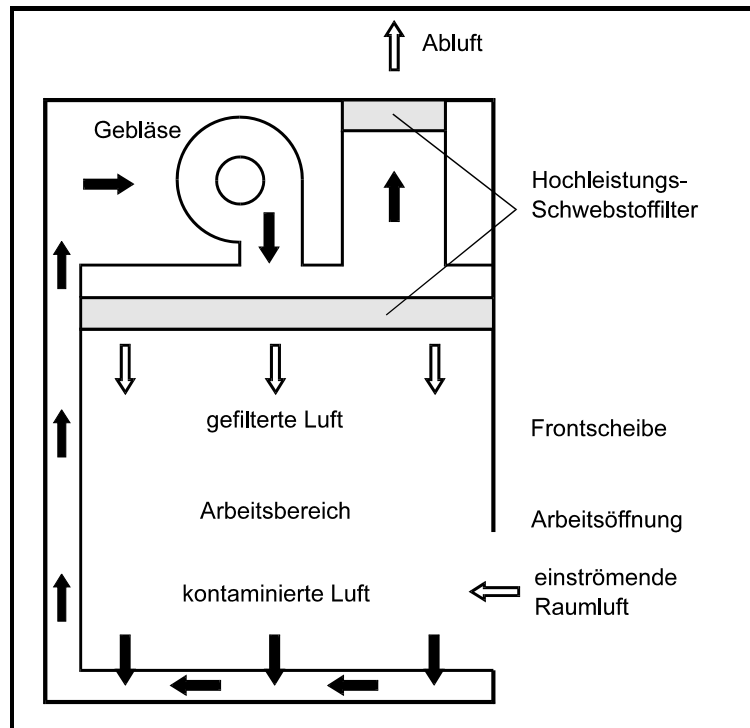


Abb. 2: Schematische Darstellung einer Sicherheitswerkbank

Die Werkbänke werden als Produkt- und Arbeitsschutzeinrichtung eingesetzt, um sowohl das Produkt vor schädlichen Umwelteinflüssen zu schützen, als auch Benutzer und Umwelt vor Schadstoffen zu bewahren, die beim Umgang mit den Stoffen normalerweise freigesetzt werden. Die Sicherheitswerkbanken besitzen im Arbeitsbereich eine turbulenzarme Verdrängungsströmung, die Kreuzkontamination innerhalb der Werkbank vermeiden und aseptisches Arbeiten ermöglichen soll. Die mittlere Geschwindigkeit der Verdrängungsströmung in der Bank beträgt  $0,4 \text{ m/s}$  ( $\pm 20 \%$ ). Die Luft im Arbeitsbereich wird über Hochleistungsschwebstofffilter der Klasse S geführt. Ein Teil des gefilterten Luftstroms wird, wenn keine Fortluftführung gegeben ist, aus den Werkbänken direkt in den Aufstellungsraum zurückgeführt, im Ausgleich für die durch die Arbeitsöffnung einströmende Luft. Die durchschnittliche Lufteintrittsgeschwindigkeit in der Arbeitsöffnung beträgt ca.  $0,4 \text{ m/s}$ , um das Entweichen von Partikeln aus dem Handhabungsbereich durch die Arbeitsöffnung in den Aufstellungsraum zu verhindern.

### **3.1 Rückhaltevermögen für Partikel**

In Sicherheitswerkbänken werden Hochleistungsschwebstofffilter aus Glasfasern als Filtermedium eingesetzt, mit typischen Faserdurchmessern von 0,1 µm bis 10 µm. Abscheidemechanismen für flüssige und feste Partikel, die hier zum Tragen kommen, sind Diffusion, Interzeption, elektrostatische Kräfte und Massenträgheit sowie Hafteffekte [Hin82]. Die Abscheidemechanismen sind in Abhängigkeit von der Partikelgröße unterschiedlich stark wirksam. Die Abscheidung aufgrund der Interzeption und der Massenträgheit erfolgt bevorzugt bei großen Partikeln (> 1 µm), während kleine Partikel (< 0,1 µm) aufgrund der Diffusion abgeschieden werden. Prinzipbedingt besitzen Filter daher ein Minimum im Abscheidegrad für Partikel mit Durchmessern von ca. 0,3 µm bis 0,5 µm. Bei Hochleistungsschwebstofffiltern der Klasse S (nach DIN 24184), die in Sicherheitswerkbänken nach DIN 12950 eingesetzt sind, werden im Mittel 99,97 % aller Partikel abgeschieden.

Bei einer Sicherheitswerkbank im Umluftbetrieb wird ca. 1/3 des umgewälzten Luftstromes über die Luftauslässe in den Aufstellungsraum der Bank zurückgeführt. In Verbindung mit dem Rückhaltevermögen der Filter bedeutet dies, daß ca. 0,01 % der vom Absaugsystem erfaßten Partikel aus dem Arbeitsbereich der Werkbank das Hochleistungsschwebstofffilter durchdringen und in den Aufstellungsraum der Bank gelangen kann.

Bisher sind keine Untersuchungen bekannt, in denen die Anzahl der entstandenen Partikel während der einzelnen Arbeitsschritte zur Zubereitung von Zytostatika-Applikationen quantitativ bestimmt wurde. Sollte sich jedoch erweisen, daß während der Handhabung eine zu große Anzahl von Partikeln in den Aufstellungsraum freigesetzt wird, so könnte dies durch relativ einfache Maßnahmen reduziert werden, wie z.B. durch Einsatz leistungsfähigerer Filter oder Nachschalten eines zweiten Filters.

### **3.2 Rückhaltevermögen für Gase**

Die hier beschriebenen Sicherheitswerkbänke sind vorgesehen, um feste und flüssige Partikel über die Hochleistungsschwebstofffilter aus der Luftströmung herauszufiltern. Diese sind prinzipbedingt nicht geeignet, gasförmig vorliegende Schadstoffe zurückzuhalten. Die in den Filtern verarbeiteten Glasfasern besitzen kein Adsorptionsvermögen für Gase. Liegt eine Substanz gasförmig vor, so durchdringt sie das Hochleistungsschwebstofffilter ungehindert.

Im Fall der Zubereitung von Zytostatika ist daher zu fragen, in welchen Mengen und Zeiten die Substanzen von der Festphase in die Gasphase übergehen. Der Beantwortung dieser Frage ist das nächste Kapitel gewidmet.

## 4 Verdampfung von Zytostatika

Der Dampfdruck einer Substanz ist die bestimmende Stoffeigenschaft für den Übergang in die Gasphase. Dieser ist dafür verantwortlich, daß bereits die auf dem Filter abgeschiedene Partikelmasse nach und nach in die Gasphase übergeht und somit letztlich von dem Filter nicht zurückgehalten wird. In wieweit diese Tatsache für den Personenschutz Bedeutung erlangt, hängt im wesentlichen vom zeitlichen Verlauf des Verdampfungsvorganges ab. U.a. bestimmt dieser, welche Dampfmassenkonzentration von Zytostatika sich letztendlich im betrachteten Volumen einstellt.

### 4.1 Sättigungskonzentration

Die Verdampfung von festen und flüssigen Substanzen hängt in erster Linie vom Dampfdruck der betreffenden Substanz ab. Jede Flüssigkeit und jeder feste Stoff hat bei gegebener Temperatur einen ganz bestimmten Dampfdruck [HW71]. Steht genügend Substanzmenge zur Verfügung, so wird sich in einem geschlossenen, senkenfreien und nicht durchlüfteten Volumen, nach ausreichend langer Zeit die maximal erreichbare Dampfmassenkonzentration, d.h. die Sättigungskonzentration  $\rho_s$  der Substanz als Gleichgewicht einstellen. Die Sättigungskonzentration ist proportional zum Dampfdruck  $p_d$ . Weiterhin ist sie abhängig von der molaren Masse  $M_m$ , der allgemeinen Gaskonstanten  $R$  und der Temperatur  $T$ . Nachstehende Gleichung beschreibt vereinfacht den Zusammenhang.

$$\rho_s = \frac{p_d M_m}{RT}$$

Wird parallel oder zeitlich hintereinander mit mehreren Substanzen gearbeitet, so erreicht unabhängig voneinander entsprechend den o.g. Bedingungen jeder einzelne Stoff seine individuelle Sättigungskonzentration. Nach dem Partialdruckgesetz von Dalton setzt sich die gesamte Dampfmassenkonzentration innerhalb eines Volumens additiv aus den Konzentrationen der einzelnen Komponenten zusammen.

### 4.2 Dampfdruck

In der Literatur [HSDB] existieren Schätzwerte des Dampfdruckes für die Zytostatika Chlorambucil (0,000075 Pa bei 25°C) und Chlornaphazine (0,00026 Pa bei 25°C). Zu den in der Bundesrepublik am häufigsten eingesetzten Substanzen gehören u.a. Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil. Für diese beiden Zytostatika wurde im Rahmen des Forschungsprojektes die Größe des Dampfdruckes experimentell ermittelt. Die Bestimmung ist Voraussetzung für die Berechnung sowohl der Sättigungskonzentration dieser Zytostatika als auch der Verdampfungszeiten von Partikeln unterschiedlicher Größe.



### 4.3 Meßverfahren

Im Anhang V der Richtlinie 67/548/EWG bzw. der OECD Guideline 104 for the Testing of Chemicals werden die anerkannten und validierten Methoden zur Dampfdruckbestimmung von Feststoffen und Flüssigkeiten aufgelistet und beschrieben. Die hier vorgestellten Meßwerte wurden im Einklang mit diesen Richtlinien mittels „Dampfdruckwaage“ bzw. „effusion method: vapor pressure balance“ ermittelt [HR59].

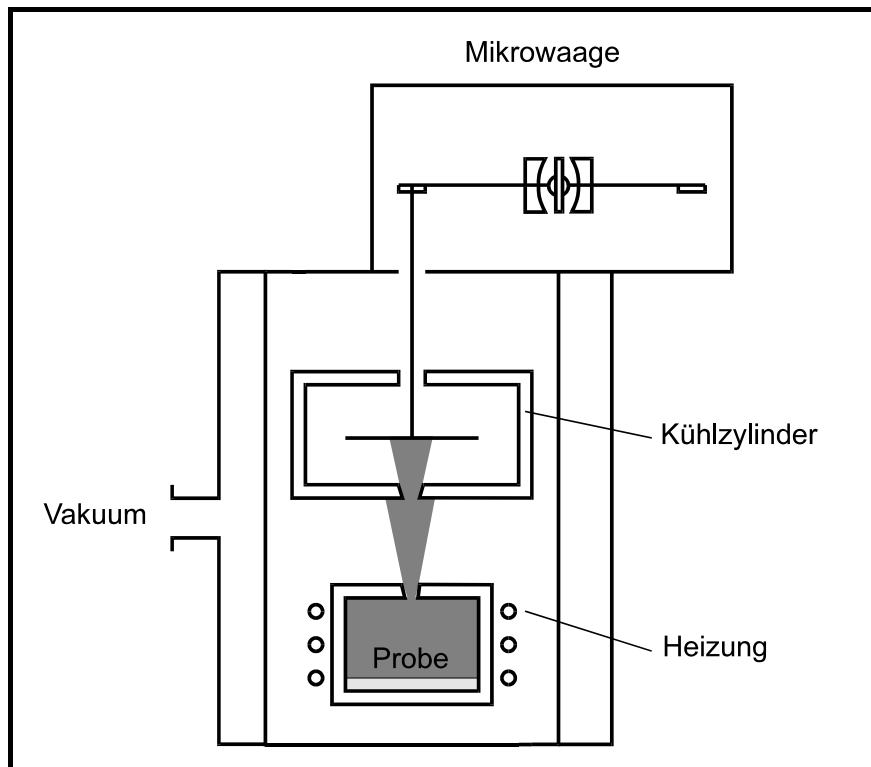


Abb. 3: Funktionsprinzip einer Dampfdruckwaage

Abbildung 3 skizziert den Versuchsaufbau. Die zu vermessende Substanz wird in einem Ofen auf die Bestimmungstemperatur aufgeheizt und diese Temperatur gehalten. In dem Ofenraum stellt sich dann die Sättigungskonzentration ein. Durch eine enge kreisförmige Öffnung des Ofens strömen Gasmoleküle in das Hochvakuum aus. Der sich ausbildende Molekularstrahl trifft, durch eine Blende begrenzt, auf die tiefgekühlte Waagschale einer Präzisionswaage und kondensiert dort. Bei Öffnung der Blende des Ofens wird die Waagschale durch den Impuls des Molekularstrahls um einen Betrag angehoben, der dem Dampfdruck der Substanz im Ofen proportional ist (Impulsmethode). Während der Öffnungszeit wird die Waagschale durch Kondensation des Dampfes laufend schwerer. Die Gewichtszunahme ist proportional zur Verdampfungsgeschwindigkeit (Kondensationsmethode). Mit Hilfe dieses Meßverfahrens wird also der Dampfdruck mit zwei physikalisch unabhängigen Effekten ermittelt.

Jedes Molekül gibt beim Auftreffen auf die Waagschale den Impuls ( $m_x c \cos \alpha$ ) in senkrechter Richtung an den Waagenbalken ab. Nach Summation über alle abgegebenen Impulse, d.h. Integration über alle Geschwindigkeiten  $c$ , Polarwinkel  $\alpha$  und Azimutwinkel  $\varphi$ , folgt für die Kraft  $K$  auf den Waagenbalken [HR59]:

$$K = \frac{qnm_x}{4\pi} \int_0^\infty f(c) c^2 dc \int_0^{\alpha_0} \cos^2 \alpha \sin \alpha d\alpha \int_0^{2\pi} d\varphi$$

bzw. nach Ausführen der Integration:

$$K = \frac{qnm_x \bar{c}^2}{6} (1 - \cos^3 \alpha_0)$$

Diese Kraft äußert sich in einer von der Waage angezeigten scheinbaren Masse  $m_i$ .

$$K = m_i g$$

Aus dem gaskinetischen Gesetz für den Dampfdruck  $p_d$

$$p_d = \frac{nm_x \bar{c}^2}{3}$$

folgt durch Einsetzen

$$p_d = \frac{2 g m_i}{q (1 - \cos^3 \alpha_0)}$$

Zur experimentellen Bestimmung des Dampfdruckes von pulverförmigen Zytostatika wurden folgende Geräte eingesetzt:

- Dampfdruckwaage Netzsch, Typ 433
- Combivac IT 230, Druckmessung der Dampfdruckwaage
- Trivac B, Typ D 25 B, Vakuum-Ölpumpe
- Turbovac 450, Turbo-Molekularpumpe
- Netzsch Temperatur-Steuersystem 410 zur Dampfdruckwaage

Der relative Fehler der Meßwerte hängt davon ab, wie genau die Gerätekonstanten  $q$  und  $\alpha_0$  sowie die Temperatur  $T$ , die scheinbare Masse  $m_i$  und die Massenänderung bestimmt werden können. Der absolute Fehler zur Bestimmung der Temperatur liegt bei +/- 2 °C, die Fehler der Meßgrößen  $m_i$  und

deren zeitliche Änderung können durch Mittelwertbildung aus 5 bis 10 Messungen unter  $\pm 1\%$  gehalten werden. Die Querschnittsfläche der Austrittsblende kann durch optische Vermessung auf  $\pm 1\%$  genau bestimmt werden. Der Winkel  $\alpha_0$  wird aus dem Radius der Begrenzungsblende und ihrem Abstand zur Austrittsblende bestimmt. Bei einer Genauigkeit von  $\pm 0,3\%$  für beide Werte hat der relative Fehler des Ausdrucks  $(1-\cos^3\alpha_0)$  den Wert von  $\pm 4\%$ .

Setzt man diese Werte in die Formeln zur Bestimmung des Dampfdruckes aus dem Impuls ein, liegt der relative Fehler rechnerisch bei dem o.g. Meßsystem bei  $\pm 4,2\%$  (bzw.  $\pm 6,5\%$  bei der Kondensationsmethode). In der Praxis stellt man jedoch eine Abweichung von bis zu  $+10\%$  gegenüber den Werten aus der kondensationsratenabhängigen Bestimmung fest. Dies wird auf die Reflexion von Molekülen an der Waagschale zurückgeführt. Bei einem merklichen Anstieg des Anteils der reflektierten Moleküle kann die Kondensation nicht mehr als vollständig betrachtet werden. Dies äußert sich durch eine Vergrößerung des aus  $m_i$  bestimmten Dampfdruckes bei gleichzeitiger Verkleinerung des aus  $\Delta m/\Delta t$  bestimmten Wertes. Eine Differenz dieser Werte von  $> 10\%$  zeigt eine unzulässige Erwärmung der Waagschale an.

Die hier vorgestellten Meßwerte basieren, wie üblich, auf der Impulsmethode und weichen, wie gefordert, von der Kondensationsmethode weniger als  $10\%$  ab. Die oben genannten relativen Fehler liegen innerhalb der Ausdehnung der eingezeichneten Meßpunkte und sind deshalb nicht erkennbar.

#### **4.4 Meßergebnisse**

Dampfdruckkurven wurden aufgenommen für Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil. In Übereinstimmung mit Anhang V der Richtlinie 67/548/EWG bzw. der OECD Guideline 104 wurde vor dem Vermessen der Proben mittels IR-Spektroskopie (FTIR-Spektrometer Nicolet 60 SX) und Vergleichsspektren eine Identifikation der Substanzen durchgeführt. Im Anschluß wurde die Reinheit der Proben mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie (NMR-Spektrometer Bruker AM 360) überprüft.

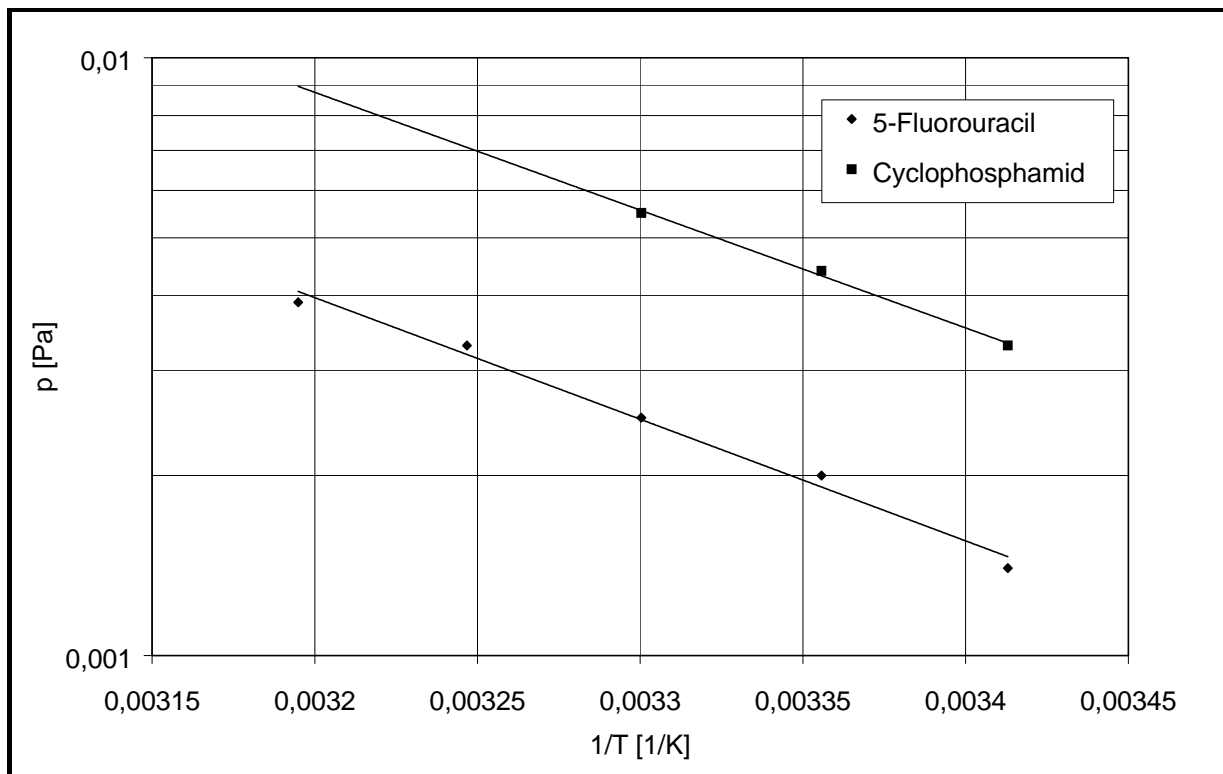


Abb. 4: Dampfdruck von Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil

Ausgangssubstanz im Falle des Cyclophosphamids war Cyclophosphamid-Monohydrat. Die Reinheit der Substanzen betrug für Cyclophosphamid-Monohydrat und 5-Fluorouracil 99 %. Cyclophosphamid-Monohydrat enthält leicht gebundenes Kristallwasser (6,4 %). Wird das kristalline Cyclophosphamid-Monohydrat getrocknet, ändert sich das Erscheinungsbild des weißen Pulvers zu einer klaren hochviskosen Flüssigkeit. Um sicherzustellen, daß die Zytostatika zum Zeitpunkt der Messung keine Feuchtigkeit enthalten, wurden die Proben über 10 Stunden im Vakuum bei 20°C getrocknet. Anschließend erfolgte die Bestimmung des Dampfdruckes von getrocknetem Cyclophosphamid, d.h. ohne Kristallwasser, und 5-Fluorouracil. Abbildung 4 zeigt die mittels Dampfdruckwaage ermittelten Meßergebnisse für Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil. Auf der x-Achse ist der Kehrwert der Proben temperatur, auf der logarithmisch geteilten y-Achse der Dampfdruck aufgetragen. Der Kurvenverlauf wird theoretisch durch die vereinfachte Clausius-Clapeyronsche Differentialgleichung beschrieben. Die Steigung der Geraden ist proportional zur Verdampfungsenthalpie  $\Delta H_V$ :

$$\ln p_d = -\frac{\Delta H_V}{RT} + \text{const}$$

Es wurde im Temperaturbereich von 20 °C bis 40 °C mit einer Schrittweite von 5 °C gemessen. Der Dampfdruck für 5-Fluorouracil beträgt bei der Temperatur 20 °C (entsprechend 0,003413 K<sup>-1</sup>) 0,0014 Pa und steigt bis 40 °C (bzw. 0,003195 K<sup>-1</sup>) auf den Wert von 0,0039 Pa an. Der Dampfdruck von Cyclophosphamid liegt in derselben Größenordnung.

Wie bereits erwähnt erreicht im geschlossenen senkenfreien Raum jeder dieser Stoffe bei ausreichend vorhandener Substanzmenge über seiner Oberfläche die individuelle Sättigungskonzentration

$\rho_s$ . Die Gesamtkonzentration entspricht dann der Summe der Einzelkonzentrationen. Bei den Temperaturen von 20 °C und 40 °C werden über den Dampfdruck  $p_d$  folgende Werte der Sättigungskonzentration  $\rho_s$  berechnet:

	Cyclophosphamid		5-Fluorouracil		Summenwert	
	$T = 20\text{ °C}$	$T = 40\text{ °C}$	$T = 20\text{ °C}$	$T = 40\text{ °C}$	$T = 20\text{ °C}$	$T = 40\text{ °C}$
Dampfdruck $p_d$ in mPa	3,3	9,0	1,4	3,9	-	-
Sättigungskonzentration $\rho_s$ in mg/m <sup>3</sup>	0,36	0,91	0,08	0,20	0,44	1,11

Tab. 5: Dampfdruck und Sättigungskonzentration von Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil

Werden, wie es in der Realität üblich ist, mehr als zwei verschiedene Substanzen verarbeitet, liegt die maximale Dampfmassenkonzentration entsprechend höher. Die Partikelphase, also die Menge der Partikel, die entweder das Filter durchdringen oder durch die Arbeitsöffnung in den Arbeitsraum gelangen, ist in dieser Betrachtung noch nicht berücksichtigt.

Über den zeitlichen Ablauf und die Zeitdauer bis zum Erreichen der Gleichgewichtskonzentration, also über die Dynamik des Vorgangs ist damit noch keine Aussage getroffen. Eine Abschätzung des Zeitverhaltens wird im folgenden Kapitel vorgenommen.

#### 4.5 Verdampfungsgeschwindigkeit

Die Verdampfung von Substanzen ist ein komplexer Vorgang. Er hängt von einer Vielzahl, sich teilweise gegenseitig beeinflussender Parameter ab. Die exakte Vorausberechnung des Vorgangs unter Berücksichtigung aller Einflußfaktoren ist nicht möglich. Um aber eine Vorstellung über die Zeitdauer des Vorgangs zu bekommen, wird hier die Verdampfung von partikelförmigen Substanzen näher betrachtet. Die im folgenden vorgestellten Rechnungen werden abgeleitet für frei schwebende Partikel im Raum, sie gelten aber auch näherungsweise für bereits im Filter abgeschiedene, bzw. sich auf anderen freien Oberflächen befindliche Partikel.

In der einschlägigen Literatur zur Aerosol- und Partikeltechnologie [Hin82] wird folgende Gleichung für die zeitliche Änderung des Durchmessers beim Verdampfen von Partikeln angegeben.

$$\frac{dd_p}{dt} = \frac{4 D_{AB} M_m}{R \rho_p d_p} \left( \frac{p_G}{T_G} - \frac{p_{d,p}}{T_p} \right)$$

Die zeitliche Änderung des Durchmessers  $dd_p/dt$  ist abhängig vom Diffusionskoeffizient  $D_{AB}$  der Gasmoleküle des Stoffes A im Gas B, von der molaren Masse  $M_m$  des Partikelmaterials, von der allgemeinen Gaskonstante  $R$ , von der Dichte des Partikelmaterials  $\rho_p$ , vom Partikeldurchmesser  $d_p$ , vom Partialdruck des bereits verdampften Partikelmaterials  $p_G$ , vom Dampfdruck an der Partikeloberfläche  $p_{d,p}$ , von der Umgebungstemperatur  $T_G$  und von der Temperatur an der Partikeloberfläche  $T_p$ . Zum Zeitpunkt  $t = 0$  entspricht der Partikeldurchmesser dem betrachteten Startdurchmesser und der Partialdruck des zu verdampfenden Partikelmaterials hat den Wert null. Zum Zeitpunkt  $t = \infty$  hat der Partikeldurchmesser den Wert null und der Partialdruck des verdampften Partikelmaterials entspricht dem Sättigungsdampfdruck.

Nach Umrechnung in die zeitliche Änderung der Dampfmasse im Umgebungsraum  $dm_G/dt$  und der Annahme, daß Partikeltemperatur und Umgebungstemperatur gleich sind, erhält man folgende Gleichung:

$$\frac{dm_G}{dt} = \frac{2\pi d_p D_{AB} M_m}{RT} (p_{d,p} - p_G)$$

Der Partialdruck  $p_G$  des verdampften Materials ist direkt abhängig von der bereits verdampften Masse  $m_G$ , die sich gleichmäßig im umgebenden Volumen  $V$  verteilt. Es gilt:

$$p_G = \frac{m_G RT}{M_m V}$$

wobei das Volumen  $V$  für jeden Partikeldurchmesser gerade so groß gewählt wird, daß nach dem vollständigen Verdampfen eines einzelnen Partikels Sättigungskonzentration herrscht. In einem kleineren Volumen können die Partikel nicht vollständig verdampfen.

Durch Einsetzen dieser Gleichung ergibt sich die bestimmende Differentialgleichung, deren Näherungslösung in Form einer Exponentialgleichung angegeben werden kann.

$$\frac{m_G}{m_{G\infty}} = 1 - \exp\left(-\frac{2\pi D_{AB} d_p}{V} t\right) = 1 - \exp\left(-\frac{t}{t^*}\right)$$

$m_{G\infty}$  ist dabei die Dampfmasse, die der eingangs erwähnten Sättigungskonzentration entspricht. Zur Beschreibung des exponentiellen Verdampfungsverlaufs wird als Kenngröße die Zeit  $t^*$  herangezogen, welche die Zeitdauer angibt, die zur Erreichung von 63 % des theoretischen Endwertes benötigt wird. In unserem Fall ergibt sich dieser Wert zu:

$$t^* = \frac{V}{2\pi D_{AB} d_p}$$

Zur Berechnung der Zeit  $t^*$  in Abhängigkeit von der Partikelgröße ist die Kenntnis des Diffusionskoeffizienten  $D_{AB}$  nötig. Dieser Koeffizient beschreibt, wie sich die in die Dampfphase übergegangenen Moleküle der Sorte A von der Partikeloberfläche weg (durch die Moleküle der Sorte B, hier Luft) bewegen können. Hierbei wird die freie Diffusion betrachtet. Der konvektive Transport der Moleküle von der Oberfläche weg ist noch nicht berücksichtigt. In der Literatur [Sei86] wird der Koeffizient wie folgt angegeben

$$D_{AB} = \frac{3\pi}{32} \left( 1 + \frac{M_{m,A}}{M_{m,B}} \right) \frac{k T}{\pi \sqrt{1 + \frac{M_{m,A}}{M_{m,B}}} p_B \left( \frac{\sigma_{AA} + \sigma_{BB}}{2} \right)^2} \sqrt{\frac{8 R T}{\pi M_{m,A}}}$$

wobei  $\sigma_{AA}$  und  $\sigma_{BB}$  die Durchmesser der Moleküle der jeweiligen Sorte beschreiben (Boltzmannkonstante  $k = 1,38 \cdot 10^{-23}$  Nm/K). Der mittlere Durchmesser der Luftmoleküle und die mittlere molare Masse der Luft sind gegeben zu  $\sigma_{BB} = 0,37$  nm und  $M_{m,B} = 0,029$  kg/mol und  $p_B$  beschreibt in diesem Fall den Luftdruck. Der mittlere Moleküldurchmesser  $\sigma_{AA}$  einer festen oder flüssigen Substanz A kann näherungsweise wie folgt [Hin82] berechnet werden (Avogadrokonstante  $N_{av} = 6,023 \cdot 10^{23}$  1/mol).

$$\sigma_{AA} = \sqrt[3]{\frac{M_{m,A}}{\rho_{P,A} N_{av}}}$$

Mit diesen Gleichungen können der Diffusionskoeffizient und damit die Zeit  $t^*$  in Abhängigkeit von der Partikelgröße für die entsprechenden Substanzen berechnet werden. In nachstehender Tabelle sind diese Werte für Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil bei zwei verschiedenen Umgebungstemperaturen für unterschiedliche Partikelgrößen aufgelistet.

$d_p / \mu\text{m}$	Cyclophosphamid		5-Fluorouracil	
	$T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ $t^* / \text{s}$	$T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$ $t^* / \text{s}$	$T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$ $t^* / \text{s}$	$T = 40 \text{ }^\circ\text{C}$ $t^* / \text{s}$
1	29	10	137	48
5	722	256	3400	1200
10	2900	1000	13700	4760
50	72200	25600	340000	120000
100	290000	100000	1370000	476000
500	7220000	2560000	34000000	12000000
1000	29000000	10000000	137000000	47600000

Tab. 6a: Verdampfungszeiten  $t^*$  bei 20 °C und 40 °C in Abhängigkeit von der Partikelgröße

$d_p / \mu\text{m}$	Cyclophosphamid		5-Fluorouracil	
	$T = 20\text{ }^\circ\text{C}$ $V / \text{m}^3$	$T = 40\text{ }^\circ\text{C}$ $V / \text{m}^3$	$T = 20\text{ }^\circ\text{C}$ $V / \text{m}^3$	$T = 40\text{ }^\circ\text{C}$ $V / \text{m}^3$
1	$4,7 \cdot 10^{-10}$	$1,9 \cdot 10^{-10}$	$4,1 \cdot 10^{-9}$	$1,6 \cdot 10^{-9}$
5	$6,0 \cdot 10^{-8}$	$2,4 \cdot 10^{-8}$	$5,2 \cdot 10^{-7}$	$2,1 \cdot 10^{-7}$
10	$4,7 \cdot 10^{-7}$	$1,9 \cdot 10^{-7}$	$4,1 \cdot 10^{-6}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$
50	$6,0 \cdot 10^{-5}$	$2,4 \cdot 10^{-5}$	$5,2 \cdot 10^{-4}$	$2,1 \cdot 10^{-4}$
100	$4,7 \cdot 10^{-4}$	$1,9 \cdot 10^{-4}$	$4,1 \cdot 10^{-3}$	$1,6 \cdot 10^{-3}$
500	$6,0 \cdot 10^{-2}$	$2,4 \cdot 10^{-2}$	$5,1 \cdot 10^{-1}$	$2,1 \cdot 10^{-1}$
1000	$4,7 \cdot 10^{-1}$	$1,9 \cdot 10^{-1}$	$4,1 \cdot 10^0$	$1,6 \cdot 10^0$

Tab. 6b: Volumina  $V$  nach Verdampfung von 63 % der Masse eines Partikels

Aus dieser Tabelle ist folgendes abzulesen: Unter der Annahme, daß bei der Herstellung von Zytostatika nach der Verdunstung des Lösemittels feste Partikel mit einer mittleren Größe von ca. 10  $\mu\text{m}$  entstehen, stellt sich bei einer Temperatur von 20  $^\circ\text{C}$  für Cyclophosphamid nach 2900 Sekunden (ca. 50 Minuten) der 63 %-Wert der Sättigung ein. Im zweiten Teil der Tabelle sind die Volumina berechnet, in denen jeweils die Sättigungskonzentration aufgrund des Verdampfens eines einzelnen Partikels erreicht wird.

#### 4.6 Vergleich mit Literaturangaben

In der Literatur existieren vereinzelt Angaben über gemessene Partikelkonzentrationen von Zytostatika in der Raumluft. Über Messungen der Dampfkonzentration existieren bislang keine Angaben in der Literatur. Basierend auf Messungen der Partikelkonzentration und der daraus resultierenden inhalierbaren Menge von Cyclophosphamid folgert Sessink [SKA94], daß die Beschäftigten theoretisch an einem Arbeitstag von < 0,07  $\mu\text{g}$  bis 2,2  $\mu\text{g}$  Cyclophosphamid aufnehmen konnten. Diese Mengenangaben stehen, wie in der zitierten Veröffentlichung diskutiert, nicht im Einklang mit den zeitgleich bestimmten Ausscheidungsmengen im 24-Stunden-Sammelurin der Beschäftigten (0,2  $\mu\text{g}$  bis 19,4  $\mu\text{g}$ ). Dabei muß zusätzlich berücksichtigt werden, daß die aufgenommene Dosis von Cyclophosphamid nur zu ca. 1 % bis 5 % ausgeschieden wird. In anderen Untersuchungen, wie z.B. von Herrmann et al. [HBP97] und Lichtnecker [Lic97], wurden ebenfalls Ausscheidungsmengen von Cyclophosphamid im 24-Stunden-Sammelurin gemessen. Diese Werte liegen bis ca. 7  $\mu\text{g}/\text{l}$ . Unter der Annahme, daß 2 l Urin in 24 Stunden ausgeschieden werden, folgt daraus eine Ausscheidungsmenge von 14  $\mu\text{g}$ .

Eine mögliche Ursache dieser Diskrepanz kann das Vorhandensein und die Aufnahme von gasförmig vorliegendem Cyclophosphamid sein. Der für Cyclophosphamid gemessene Dampfdruck beträgt bei 20  $^\circ\text{C}$  ca. 3,3 mPa [OMG98]. Die daraus theoretisch ableitbare maximale Dampfmassenkonzentration in einem geschlossenen Volumenelement beträgt dann 360  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dieser Wert ist deutlich größer, als die von Sessink et al. gemessene, durch die Partikelphase verursachte Raumluftkonzentration von



$< 0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bis  $10,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß in einem realen Zubereitungsraum die theoretische Sättigungskonzentration aufgrund von Verdünnungseffekten nicht erreicht wird.

Die Entwicklung von Adsorptiv-Reaktiv-Filtern zur Abscheidung von gasförmig vorliegenden Zytostatika sowie weiteren physiologisch-biologischen Substanzen ist daher das Ziel dieses Forschungsprojektes. Im folgenden Kapitel wird der Versuchsaufbau beschrieben, mit dem im Rahmen des Projektes die neuen Filtermedien für die Abscheidung der für die eben erwähnte Diskrepanz verantwortlichen Gasphase von Zytostatika untersucht wurden.

## 5 Aufbau des Prüfstandes

Der Prüfstand zur Untersuchung des Adsorptionsverhaltens der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter zur Abscheidung von physiologisch-biologisch aktiven gasförmigen Substanzen ist in Abbildung 5 schematisch dargestellt. Er besteht im wesentlichen aus einer Luftkonditionierung (Trockner, Heizstrecke) einem Zytostatikavernebler inklusive nachgeschalteter Mischstrecke mit Partikelfilter, aus dem Filterhalter für den Prüfling und aus der Probenahmeeinheit (Kryofalle, Prüfröhrchen).

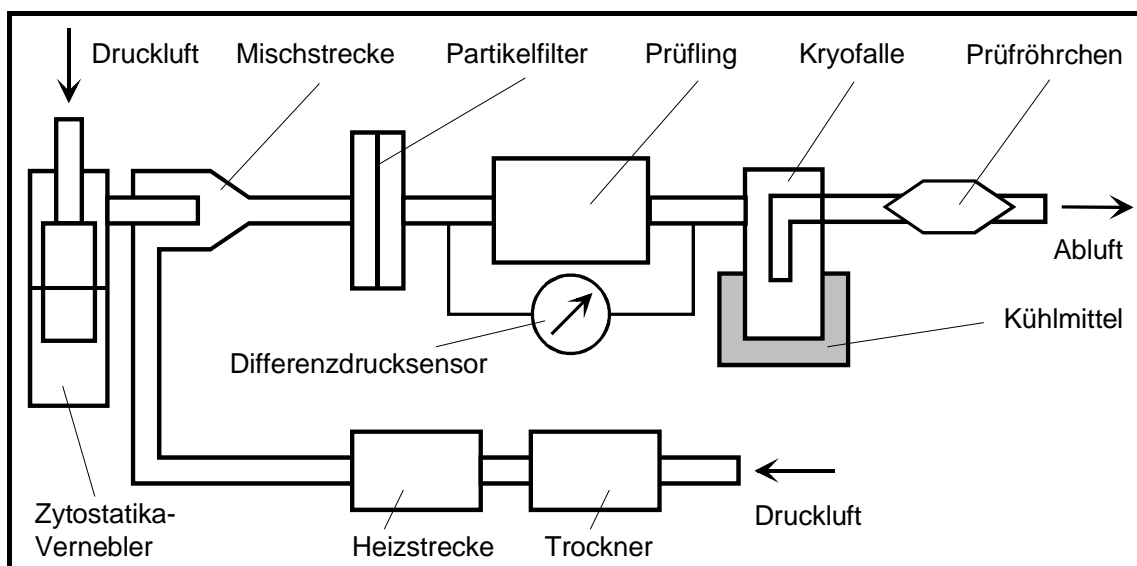


Abb. 5: Schematische Darstellung des Prüfstandes

Der Zytostatikavernebler generiert aus einer wässrigen Zytostatikalösung Partikel, die sich somit zunächst in einer feuchten Umgebung befinden. Diese Feuchte wird durch Zumischen der trockenen warmen Luft herabgesetzt, und schließlich werden trockene Partikel auf dem Partikelfilter abgeschieden. Die Partikel gehen mit der Zeit in die Gasphase über, so daß hinter dem Partikelfilter die Gasphase der eingesetzten Zytostatikasubstanz zum Testen des Prüflings zur Verfügung steht. Durch den

gewählten Aufbau des Prüfstandes werden die Vorgänge bei der Freisetzung von Aerosolen während der Zubereitung von Zytostatika innerhalb einer Sicherheitswerkbank simuliert.

Die Beurteilung der Effizienz des Prüflings (Filtermedium) wird gemäß folgender Strategie durchgeführt. Zunächst wird mit Hilfe der Probenahmeeinheit die Konzentration der Gasphase hinter dem Prüfling erfaßt und gemessen. Dann wird der Prüfling ausgebaut und die Gas-Konzentration nochmals bestimmt. Unter der Voraussetzung, daß sich die Gasfreisetzungsrates nicht geändert hat, erhält man auf diese Weise die Daten der Reingaskonzentration  $C_{\text{rein}}$  und die Daten der Rohgaskonzentration  $C_{\text{roh}}$ . Mit Hilfe dieser Daten läßt sich die Effizienz  $E$  des adsorptiven Filtermediums nach folgender Gleichung berechnen.

$$E = 1 - \frac{C_{\text{rein}}}{C_{\text{roh}}}$$

Die Effizienz des Filtermediums ist, zusammen mit dem Druckverlust, der beim Durchströmen des Mediums zu überwinden ist, das entscheidende Qualitätsmaß für den späteren Einsatz des neu entwickelten Filtermediums. Im folgenden werden die wesentlichen Komponenten des Prüfstandes im einzelnen beschrieben.

## 5.1 Zytostatika-Vernebler

Als Zytostatika-Vernebler wurde ein Aerosolgenerator der Firma Palas, Karlsruhe, eingesetzt. Dieses Gerät generiert aus wässrigen Phasen durch Zerstäuben Partikel. Aufbauend auf Erfahrungen aus erfolgreich abgeschlossenen Vorversuchen wurde der Zerstäuberkopf zum Vernebeln von hochtoxischen und teureren Zytostatikasubstanzen modifiziert, so daß kleinere Vorratsgefäße eingesetzt und geringere Produktionsraten realisiert werden konnten. Der Zerstäuberkopf ist in Abbildung 6 schematisch dargestellt und wird im folgenden beschrieben.

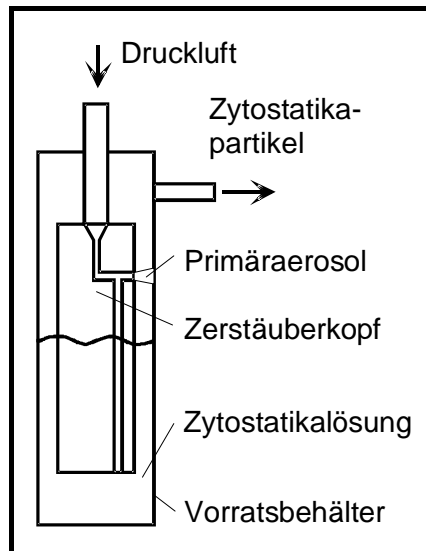


Abb. 6: Schematische Darstellung des Zerstäuberkopfs

Der Zerstäuberkopf ist mit drei Bohrungen versehen. Er taucht in den mit Zytostatikallösung teilgefüllten Vorratsbehälter so weit ein, daß sich die untere Bohrung vollständig in der Lösung befindet. Die waagerechte Bohrung liegt oberhalb des Flüssigkeitspegels, wobei das dort austretende Primäraerosol in einem Abstand von etwa 2-3 mm an die Wand des Vorratsbehälters auftreffen kann.

Durch die obere senkrechte Bohrung wird der Kopf mit der Zerstäuberdruckluft versorgt. Die Luft strömt durch die waagerechte Bohrung über die untere senkrechte Bohrung. Dadurch wird am oberen Ende der unteren Bohrung ein Unterdruck erzeugt, der dafür sorgt, daß die Zytostatikallösung angesaugt wird. Beim Zusammentreffen von Zerstäuberdruckluft und Zytostatikallösung entstehen Scherkräfte, die das Zerstäuben der Flüssigkeit bewirken. Es wird das Primäraerosol generiert, bestehend aus großen und kleinen Tropfen. Die großen Tropfen werden direkt an der Wand des Vorratsbehälters abgeschieden, und nur die kleinen Tropfen werden mit der Zerstäuberluft nach außen zur Mischstrecke transportiert. Beim Mischen mit der trockenen Luft verdampft das Lösungsmittel, und es stehen Zytostatikapartikel zur Verfügung. Der Vernebler liefert bei einem Volumenstrom von 3 l/min eine Partikelanzahlkonzentration von ca.  $5 \cdot 10^5$  Partikel pro  $\text{cm}^3$ . Bei einer mittleren Partikelgröße von  $0,8 \mu\text{m}$  und einer Dichte des Partikelmaterials von etwa  $500 \text{ kg/m}^3$  beträgt somit der Partikelmassenstrom etwa  $0,2 \text{ mg/min}$ .

## 5.2 Probenahmesystem

Das im Rahmen des Projektes weiterentwickelte und hier eingesetzte Kryo-Probenahmesystem ermöglicht die Erfassung von gasförmigen Zytostatikasubstanzen bei gleichzeitiger Erfassung von leichtflüchtigen Komponenten in der Kryofalle. Außerdem dient die Kryofalle dazu, den allseits gegenwärtigen Wasserdampf in der Luft auszukondensieren und vom Prüfröhrchen fernzuhalten. Dadurch ist die definierte Probenahme der eigentlich zu analysierenden Substanzen besser gewährleistet. Zwar wurden im hier beschriebenen Forschungsprojekt nur Kryofalle und Adsorptionsröhrchen einge-

setzt, der Vollständigkeit halber soll aber der komplette Probenahmezug nachfolgend beschrieben werden.

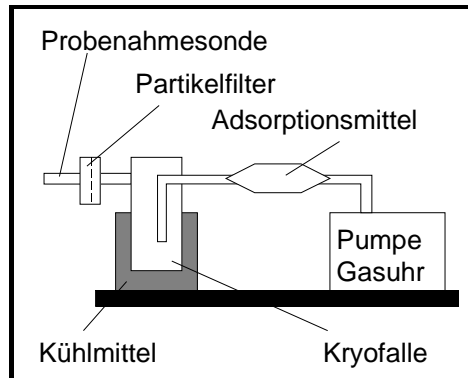


Abb. 7: Schematische Darstellung des Probenahmesystems

Das Kryo-Probenahmesystem ist in Abbildung 7 schematisch dargestellt und besteht in der Standardversion im wesentlichen aus folgenden Komponenten:

- Probennahmesonde
- Partikelfilter
- Kryofalle
- Prüfröhrchen (Adsorptionsröhrchen)
- Pumpe mit Gasuhr

Probennahmesonde:

Die Probennahmesonde ist mit variablem Durchmesser ausgestattet, so daß in Abhängigkeit von den äußeren Strömungsbedingungen stets isokinetische Probenahmebedingungen eingestellt werden können.

Partikelfilter:

Als Partikelfilter wird ein Glasfaserfilter mit einem Abscheidegrad von 99,97% eingesetzt. Auf diese Weise ist sichergestellt, daß praktisch die gesamte partikelförmige Masse, die im Probenahmestrom enthalten ist, auf dem Probenahmefilter abgeschieden wird und nachträglich analysiert werden kann.

Kryofalle:

Die Kryofalle besteht aus einer Waschflasche, die mit ihrem unteren Teil rundum von Kältemittel umgeben ist. Die Temperatur des Kältemittels beträgt etwa  $-78^{\circ}\text{C}$ , so daß z.B. Wasserdampf zu nahezu 100% in der Kryofalle auskondensiert. Auch andere leichtflüchtige Komponenten (soweit vorhanden) werden in der Kryofalle abgeschieden.

Adsorptionsröhrchen:

Das Adsorptionsröhrchen ist mit der Substanz XAD2 gefüllt. Das Adsorptionsmittel ist eine sehr offene porige Substanz, die als Molekülsenke wirkt. Laut Herstellerangaben darf für eine ausreichende Funktionsfähigkeit die Durchströmgeschwindigkeit des Gases durch das Adsorptionsmittel etwa 2 m/s bis 4 m/s betragen. Die Röhrchen haben einen Durchmesser von etwa 5 mm, somit liegt der maximale Volumenstrom durch das Adsorptionsmittel bei 2,3 l/min bis 4,6 l/min. Im Labor wird das Adsorbat vom Adsorptionsmittel getrennt und nach entsprechender Aufbereitung der Analyse zugeführt.

Pumpe, Gasuhr, Thermometer:

Als Pumpe kommt eine normale Membranpumpe zum Einsatz, der eine Gasuhr (incl. Thermometer) und ein Schwebekörperdurchflußmesser nachgeschaltet ist. Auf diese Weise können sowohl das jeweilige insgesamt abgesaugte Volumen und der momentane Volumenstrom gemessen und protokolliert werden.

### 5.3 Probenaufbereitung und Analysenverfahren

Zunächst erfolgt die Probenaufbereitung im Labor dadurch, daß das Adsorptionsmittel mit geeignetem Lösemittel eluiert wird. Dieser Schritt ist für das Kondensat der Kryofalle nicht nötig, da dort die zu analysierenden Substanzen bereits als wässrige Lösung vorliegen. Nach dem Eluieren werden die Proben für die einzelnen zur Verfügung stehenden Analysenverfahren weiter vorbereitet (s.u.).

Als Analysenverfahren kommen ausschließlich anerkannte Methoden der Analytik zum Einsatz:

- GC-MS (Gaschromatograph mit angeschlossenem Massenspektrometer),
- CE (Kapillar-Elektrophorese),

Chromatographische Analyse von Cyclophosphamid (CP):

Gaschromatographische Methoden zur Bestimmung von Oxazaphosphorinen werden bereits sehr häufig in der Literatur beschrieben. Auch dort wird ausgeführt, daß Cyclophosphamid vor der Analyse mit dem GC zu derivatisieren ist, und zwar meistens über eine Reaktion mit Trifluoressigsäureanhydrid. Die Derivatisierung ist nötig, da sich underivatisiertes CP im Injektor zersetzt. Es entstehen dann zwei verschiedene Peaks, einer für CP und einer für ein weiteres intramolekulares Cyclisierungsprodukt.

Der erste Schritt der nötigen Probenaufbereitung enthält die dreimalige Extraktion der Probe mit Ethylacetat. Die organischen Phasen werden zusammengeführt und der interne Standard hinzugefügt. Anschließend wird die Probe im Stickstoffstrom bei 70 °C verdampft und der Rückstand mit 100 µl Ethylacetat aufgenommen. Nach Zugabe von Trifluoressigsäureanhydrid (100 µl) werden die Probengefäße für die Derivatisierung (1 Stunde bei 70 °C) geschlossen. Die Probe wird auf Raumtemperatur abgekühlt und in einem weiteren Schritt das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird in 100 µl Toluol gelöst und für die GC Analyse in Vials gefüllt.

Die so vorbereitete Probe wird einem Fisons GC-MS Quadrupol-System mit selected-ion monitoring (SIM) zugeführt und analysiert. Die Quantifizierung des Derivates erfolgt am base-peak bei m/z 307 im

EI+-Modus. Die Trennung erfolgt mittels fused-silica Kapillarsäule (DB5, 40 m \* 0,18 mm i.D., Filmdicke 0,18 µm). Die anfängliche Ofentemperatur wird für 5 Minuten auf 80 °C eingestellt. Anschließend wird die Temperatur schrittweise um 10 °C/min auf 280 °C erhöht. Als Trägergas dient Helium. Mit Hilfe dieser Methode wird eine Nachweisgrenze von 10 µg/l für CP erreicht.

Kapillarelektrophoretische Analyse von Cytarabin, Fluorouracil und Methotrexat:

Die Trennung und Bestimmung von Cytarabin, Fluorouracil und Methotrexat erfolgt in einer Kapillarelektrophorese. Es steht ein CE Model P/ACE System 5500 der Serie 1 (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA) mit Dioden Array Detektor (Detektion zwischen 190 und 350 nm) zur Verfügung. Alle Analysen wurden mit einer 75 µm i.D. Kapillare mit einer effektiven Separationslänge von 50 cm durchgeführt.

Zur Vorbereitung auf die Messung und zur Reinigung der Kapillar-Wände zwischen den einzelnen Messungen wird die Kapillare in 0,1 M NaOH und in einem Boratbuffer (c = 0,01 mol/l, pH 9,39) gespült.

Bei Verwendung eines Boratbuffers wird die Trennungsspannung auf 25 kV eingestellt, was zu einem Strom von etwa 30 µA führt. Die Nachweisgrenze für die Substanzen Cytarabin, Fluorouracil und Methotrexat liegt bei Verwendung des Dioden Array Detektors bei jeweils 200 µg/l.

#### **5.4 Experimenteller Nachweis der Massenabnahme**

In diesem Forschungsprojekt erfolgt die Entwicklung neuer Adsorptiv-Reaktiv-Filter zur Abscheidung von gasförmig vorliegenden Zytostatika sowie weiteren physiologisch-biologischen Substanzen, die während der Zubereitung innerhalb von Sicherheitswerkbänken freigesetzt werden. Im folgenden wird daher als erstes der experimentelle Nachweis der Massenabnahme von Zytostatika auf durchströmten konventionellen Faserfiltern beschrieben. Dazu wurde der bereits beschriebene Versuchsaufbau eingesetzt. Im ersten Untersuchungsschritt wurden Faserfilter mittels Pipette mit unterschiedlichen Zytostatikalösungen beaufschlagt. Als Zytostatika wurden Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil eingesetzt. Aus den Konzentration der jeweiligen Lösungen und dem aufgebrachtem Volumen ist die absolute Masse der Zytostatika auf den Testfiltern berechenbar. Dieser Wert diente als Ausgangsmasse für die Berechnung des Massenverlustes am Ende der Versuche. Für die Versuche wurden jeweils mehrere Filter mit derselben Menge der Zytostatikalösung beaufschlagt. Einige Filter wurden in Petrischalen gelagert und nicht in den Versuchsstand eingebaut. Über die restlichen Filter wurde im Versuchsstand jeweils ein Luftvolumen von ca. 5000 l bis 12000 l gesaugt. Der Volumenstrom betrug in der Regel 250 l/h, so daß sich im Filterquerschnitt eine Strömungsgeschwindigkeit von ca. 5 cm/s einstellte. Dies entspricht weitgehend den Bedingungen in Hochleistungsschwebstofffiltern, die in Zytostatikawerkbänken eingesetzt werden.

Die mit Luft durchströmten Filter und die gelagerten Filter wurden eluiert und mittels Kapillarelektrophorese oder Gaschromatographie mit Massenspektroskopie die Zytostatikamasse bestimmt. Bei den gelagerten, nicht mit Luft durchströmten Filtern, führte die Analyse zur selben Masse, wie die Berech-

nung aus der Konzentration in der Lösung und dem aufgetragenen Volumen. Die im Versuchsaufbau mit Luft durchströmten Filter wurden auf dieselbe Art und Weise analysiert. Alle Ergebnisse zeigen einen absoluten Massenverlust der Zytostatika. In der folgenden Tabelle 7 sind die Ergebnisse und die wichtigsten Versuchsparameter im einzelnen dargestellt.

Zytostatikum	5-FU	CP	MTX	MTX	MTX	MTX
aufgetragene Masse [ $\mu\text{g}$ ]	2000	2000	22,8	22,8	22,8	22,8
Volumenstrom [l/h]	250	250	250	250	250	125
abgesaugtes Volumen [l]	5180	13200	5812	6079	6082	2054
Massenverlust abs. [ $\mu\text{g}$ ] bez. [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	68 13,1	200 15,2	6,2 1,1	8,7 1,4	7,8 1,3	7,3 3,6

Tab. 7: Massenverlust auf durchströmten Faserfiltern

Der absolute Massenverlust beträgt je nach Zytostatikum und Versuchsbedingungen zwischen ca. 6  $\mu\text{g}$  und 200  $\mu\text{g}$ . Die entsprechenden Konzentrationen in der abgesaugten Luft haben Werte von 3,6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  und 15,2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Die Ergebnisse für Methotrexat zeigen, daß der absolute Massenverlust bei halbiertem Volumenstrom annähernd unverändert ist. Dies deutet darauf hin, daß der Luftstrom nicht mit Methotrexat gesättigt ist. Die Konzentrationen von 5-Fluorouracil und Cyclophosphamid liegen ebenfalls unterhalb der aus den Dampfdruckmessungen ableitbaren Sättigungskonzentration. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die theoretische Sättigungskonzentration für den Fall eines Aerosols hergeleitet wurde. Wechselwirkungen mit Oberflächen, wie z.B. der Fasern im Filter, können den zeitlichen Verlauf der Verdampfungsvorgänge ändern, so daß z.B. aus einem verminderten Stofftransport von der Faseroberfläche in die Gasphase eine entsprechend geringere Konzentration resultiert.

Für die Durchführung realitätsnaher Experimente, die weitestgehend den Bedingungen während der Herstellung von Zytostatika-Applikationen entsprechen, war es zwingend notwendig, das Zerstäuben von Zytostatikallösungen zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck mußte ein geeigneter Aerosolgenerator angeschafft und modifiziert werden. Aufgrund der zytostatischen und zytotoxischen Wirkung der Substanzen sollten nur geringe und für die Belegung notwendige Mengen von Zytostatika zerstäubt werden.

Im wesentlichen wurden die Versuche in derselben Art und Weise durchgeführt, wie die oben beschriebenen. Jedoch wurden nun die Faserfilter nicht mehr mittels Pipette mit der Zytostatikallösung beaufschlagt, sondern durch Zerstäuben der Lösung belegt. Ein Teil der Filter wurde wieder in Petrischalen gelagert, die anderen im Versuchsstand mit Luft durchströmt. Die folgende Tabelle zeigt ein Ergebnis für Cyclophosphamid im Vergleich von zerstäubten und mittels Pipette aufgetragenen Zytostatikallösungen.

Zytostatikum	CP pipettiert	CP zerstäubt
aufgetragene Masse [ $\mu\text{g}$ ]	2000	6500
Volumenstrom [l/h]	250	240
abgesaugtes Volumen [l]	13200	11504
Massenverlust abs. [ $\mu\text{g}$ ] bez. [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	200 15,2	2900 252,1

Tab. 8: Massenverlust auf durchströmten Faserfiltern

Der absolute Massenverlust beträgt nun 2900  $\mu\text{g}$  und ist somit um den Faktor 14,5 größer als bei den zuvor beschriebenen Versuchen. Ein Grund für den größeren Massenverlust im Vergleich zum direkten Auftragen der Zytostatikalösung mittels Pipette ist ein unterschiedliches Verhalten von Aerosolpartikeln bzw. Lösungen auf den Fasern der Filter. Beim Aufbringen von Zytostatikalösungen können die Fasern gleichmäßig benetzt werden. Mit der Zeit verdampft das Lösungsmittel, und die verbleibende Zytostatikasubstanz kann sich gleichmäßig auf den Fasern verteilen. Im Extremfall könnte sich eine Monolage von Zytostatikamolekülen auf den Fasern ausbilden. Wechselwirkungen zwischen Faseroberfläche und Zytostatikamolekülen können nun zum Tragen kommen, so daß Verdampfungsvorgänge unter wesentlich geänderten Voraussetzungen ablaufen.

Im Gegensatz dazu führt das Zerstäuben von Zytostatikalösung zur Bildung von festen submikronen Zytostatikapartikeln. Nach der Zerstäubungsphase, während der Zeit bis zum Auftreffen auf dem Faserfilter, verdampft das Lösungsmittel in den einzelnen Aerosoltropfen, und weitgehend feste Partikel werden als Einzelereignisse auf den Fasern des Filters abgeschieden. Die Partikel haben nur eine sehr geringe Kontaktfläche mit den Fasern, so daß Wechselwirkungen in diesem Fall wesentlich geringer sind. In erster Näherung kann das Verdampfungsverhalten der abgeschiedenen Partikel durch Theorien für ein Aerosol beschrieben werden (s. Kapitel 4).

Des weiteren stellen kugelförmige Partikel eine wesentlich größere Oberfläche zur Verfügung, die am Verdampfungsprozeß beteiligt ist, als gleichmäßig auf den zylinderförmigen Fasern verteilte Schichten derselben Substanzmasse.

Der wesentliche Unterschied im Verdampfungsverhalten zeigt sich ebenfalls sehr deutlich, wenn die resultierenden Konzentrationen von Cyclophosphamid in der durch die Filter gesaugten Luft betrachtet werden. Die Konzentration hinter dem mit der zerstäubten Zytostatikalösung beaufschlagten Filter ist um den Faktor 16,5 größer als bei direkter Aufbringung der Lösung und liegt in der Größenordnung der theoretisch aus dem Dampfdruck abgeleiteten Sättigungskonzentration.

Mit den beschriebenen Experimenten konnte auf durchströmten Faserfiltern die Massenabnahme von Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil nachgewiesen werden. Daraufhin folgte als nächster Arbeitsschritt die Bestimmung der partikel- und gasförmig vorliegenden Zytostatikakonzentration innerhalb von Zubereitungsräumen für Zytostatika.



## 5.5 Probenahme in Zubereitungsräumen

Für die Probenahme in Zubereitungsräumen zur Bestimmung der Konzentration von partikel- und gasförmig vorliegender Zytostatika wurde das in Kapitel 5.2 vorgestellte Probenahmesystem eingesetzt. Es besteht aus Partikelfilter, Kryofalle und Adsorptionsröhrchen. Das Partikelfilter dient zur Abscheidung eventuell vorhandener fester und/oder flüssiger Partikel, durch die Kryofalle sollen primär Feuchtigkeit vom folgenden Adsorbens ferngehalten, bzw. leicht flüchtige Komponenten gesammelt werden. Das Adsorptionsröhrchen ist das hauptsächliche Probenahmemedium für die gasförmigen Zytostatikaanteile.

Für die Auswahl eines geeigneten Adsorbens wurden Adsorptions- und Desorptionsversuche mit Aktivkohle, Silicagel, Zeolithen und Adsorberharzen durchgeführt. Mittels Pipette wurden Zytostatikalösungen auf die einzelnen Adsorbentien aufgetragen, mit Luft durchströmt und anschließend eluiert und analysiert. Die ermittelten Wiederfindungsraten für die unterschiedlichen Adsorbentien zeigt die folgende Tabelle.

Adsorbens: Aktivkohle		
aufgetragene Masse [mg]	3,18	0,80
Volumstrom [l/h]	110	50
abgesaugtes Volumen [l]	90,5	34,3
Wiederfindungsrate [%]	0	0

Adsorbens: Silicagel				
aufgetragene Masse [mg]	3,18	3,50	3,18	3,18
Volumstrom [l/h]	110	70	110	60
abgesaugtes Volumen [l]	90	90	90,5	37,4
Wiederfindungsrate [%]	136	151	136	146

Adsorbens: XAD2			
aufgetragene Masse [mg]	3,18	3,18	3,18
Volumstrom [l/h]	110	110	60
abgesaugtes Volumen [l]	90	90	37,5
Wiederfindungsrate [%]	78	89	90

Adsorbens: Zeolith 4A		
aufgetragene Masse [mg]	2,17	1,59
Volumstrom [l/h]	100	40
abgesaugtes Volumen [l]	82	26,6
Wiederfindungsrate [%]	49	71

Tab. 9: Wiederfindungsraten unterschiedlicher Adsorbentien

Auffällig bei Aktivkohle ist, daß die Wiederfindungsrate ca. 0 % beträgt, d.h. keine meßbaren Zytostatikamengen desorbiert wurden. Damit ist Aktivkohle als Probenahmemedium ungeeignet, insbesondere wenn aufgrund der thermischen Zersetzung einiger Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid ab 45 °C) keine thermische Desorption durchgeführt werden kann. Im Gegensatz dazu eignet sich somit Aktivkohle als Filtermedium für die hier betrachteten Zytostatika.

Silicagel ist als Adsorbens zur Probenahme nicht geeignet bei Eluenten, die Wasser enthalten. Besteht der Eluent aus einem Gemisch von Wasser und Methanol, wird in diesem Fall ein Wasseranteil auf dem Silicagel adsorbiert. Im durchgehenden Methanol erfolgt somit eine Anreicherung, die zu Wiederfindungsraten führt, die größer 100 % sind.

Bei Verwendung der getesteten Zeolithe traten starke Störimpulse in den Chromatogrammen auf, die eine eindeutige Quantifizierung der desorbierten Zytostatikamenge nicht zuließen. Es wird davon ausgegangen, daß eine chemische Umsetzung der eingesetzten Zytostatika erfolgte. Diese Ergebnisse konnten im Rahmen des Projektes zunächst nicht weiterverfolgt werden, da in der Literatur keine Analysemethoden für die detektierten Umsetzungsprodukte beschrieben sind. Die Versuchsergebnisse lassen jedoch vermuten, daß die ausgewählten Zeolithe als reaktives Filtermedium für die eingesetzten Zytostatika einsetzbar sind.

Als Adsorbens für die Probenahme wurde ein Adsorberharz (hier: XAD2) ausgewählt. Das Grundrauschen in den Chromatogrammen ist sehr gering, so daß die analytische Bestimmung mit allen im Projekt eingesetzten Geräten (CE, HPLC, GC-MS, ICP-MS) erfolgen konnte. Die aus den Desorptionsversuchen bestimmte Wiederfindungsrate beträgt ca. 90 %.

Ausgehend von diesen Versuchen wurden zur Ermittlung des Ist-Zustands in unterschiedlichen Zubereitungsräumen für Zytostatika Proben mit dem beschriebenen Probenahmezug genommen. Insgesamt wurden sechsmal Zytostatika in den Probenahmemedien detektiert. Davon entfallen jeweils drei Befunde auf die Partikelfilter (Partikelphase) und drei auf die Adsorbentien (Dampfphase). Auf den Partikelfiltern wurde einmal 5-Fluorouracil und zweimal Platin detektiert. Die entsprechenden berechneten mittleren Konzentrationen in der Raumluft betragen für 5-Fluorouracil  $0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und für Platin  $0,0031 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und  $0,015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . In den Adsorptionsröhrchen konnten einmal Cytarabin ( $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) und zweimal Platin ( $0,0022 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und  $0,0094 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) nachgewiesen werden. Im Kondensat der Kryofalle liegen alle eventuell vorhandenen Konzentrationen von Zytostatika unterhalb der jeweiligen Nachweisgrenze.

Die folgende Tabelle zeigt die Nachweisgrenzen für die Bestimmung von Zytostatika in der Raumluft unter Berücksichtigung des Probenahmevolumens, der Probenaufbereitung und der Analysenverfahren.

Zytostatika	Nachweisgrenzen in $\mu\text{g}/\text{m}^3$		
	Partikelfilter	Adsorbens	Kondensat
Cyclophosphamid	0,03	0,02	0,06
Cytarabin	0,02	0,02	0,04
5-Fluorouracil	0,08	0,08	0,17
Methotrexat	0,08	0,08	0,17
(Platin)	0,00005	0,00005	0,0001

Tab. 10: Nachweisgrenzen für die Bestimmung von Zytostatika in der Raumluft

Zu den Befunden des partikel- und gasförmig vorliegenden Platins muß angemerkt werden, daß durch die Analysenmethode (ICP-MS) elementares Platin detektiert wird. Es ist keine Aussage über die Art des Moleküls möglich, in dem sich die Platinatome befinden. Die Platinbefunde sind daher nicht zwingend den Zytostatika Cisplatin oder Carbo-Platin zuzuordnen. Darüber hinaus ist Platin ubiquitär verteilt, die Konzentration in der Umgebungsluft ist jedoch um ca. drei Größenordnungen kleiner als bei den Meßwerten in den beprobten Zubereitungsräumen für Zytostatika. Daher ist davon auszugehen, daß Platin in Form platinhaltiger Zytostatika vorlag.

Mit den beschriebenen theoretischen Modellen und durchgeführten Experimenten sowie den Vorortmessungen konnte die Existenz von gasförmig vorliegenden Zytostatika nachgewiesen werden. In den folgenden Kapiteln wird die Umsetzung der Ergebnisse bei der Entwicklung neuer Filtermedien für den Einsatz in Zytostatikawerkbänken dargestellt.

## 6 Umsetzung der Ergebnisse bei der Entwicklung neuer

### Adsorptiv-Reaktiv-Filter

Für den Einbau der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter in Zytostatikawerkbänke sowie für die Konfektionierung der Filter ergeben sich zahlreiche Ausführungsformen und mögliche Bereiche zur Implementierung, deren Vor- und Nachteile im folgenden diskutiert werden. Zuvor wird kurz auf die Grundlagen der Adsorption eingegangen, und die in der Abluftreinigung eingesetzten Adsorbentien werden aufgelistet.

## 6.1 Grundlagen der Adsorption

Bei der Adsorption werden gasförmige Schadstoffe (Adsorptiv) an der Oberfläche hochporöser Feststoffe (Adsorbens) angelagert. Die gesamte Grenzflächenphase, die aus Adsorptiv und Oberfläche des Adsorbens besteht, bezeichnet man als Adsorbat. Die Adsorption ist ein exothermer Vorgang. Demgegenüber wird zur Desorption Energie benötigt.

Nach Art der Kräfte und der Bindung zwischen Adsorptiv und Adsorbens unterscheidet man zwischen physikalischer und chemischer Adsorption. Die Adsorptionseenthalpie bei der physikalischen Adsorption ist etwas größer als die Kondensationsenthalpie und geringer als die freiwerdende Energie bei der chemischen Adsorption, die der chemischen Bildungsenthalpie entspricht.

Die Größe und Struktur der inneren Oberfläche eines Adsorbens ist ausschlaggebend für die Beladepkapazität (Aufnahmefähigkeit), da die äußere geometrische Oberfläche bei den gebräuchlichen Formen der Adsorbentien nur wenige  $\text{m}^2/\text{kg}$  beträgt und damit zu vernachlässigen ist. Die Beladepkapazität steigt im allgemeinen mit der Siedetemperatur und dem Molekulargewicht des Adsorptivs. Bei der Adsorption mehrerer Stoffe (Koadsorption) kann es zu einer Verdrängung der schwerer adsorbierbaren Adsorptive kommen. Unterhalb der kritischen Temperatur eines Adsorptivs kann durch Kapillarkondensation die Beladung erheblich zunehmen. Niedrige Temperaturen und hohe Adsorptivkonzentrationen begünstigen die Beladung.

Für die Praxis werden in der Regel experimentell Adsorptionsisothermen ermittelt, welche die Abhängigkeit der adsorbierten Stoffmenge von der Konzentration des Adsorptivs bei konstanter Temperatur im Gleichgewicht beschreiben. Zur Darstellung dieser Adsorptionsisothermen wurden nach Langmuir, Freundlich, BET (Brunauer, Emmet, Teller) u. a. Gleichungen aufgestellt, denen unterschiedliche Modellvorstellungen zugrunde liegen.

Technische Adsorptionsanlagen werden meist im Wechsel zwischen Adsorption und Desorption betrieben. Ad- und Desorptionsvorgang, d. h. der Schritt von der Gasphase in die adsorbierte Phase und umgekehrt, verlaufen sehr schnell. Das Adsorptiv muß jedoch zunächst an die äußere Oberfläche des Adsorbens, durch die Grenzschicht und dann schließlich an die innere Oberfläche gelangen. Geschwindigkeitsbestimmend für die Ad- und Desorption ist meist der Transport des Adsorptivs im Porenvolumen des Adsorbens, der durch Diffusion erfolgt. In der Praxis werden die thermodynamische Gleichgewichtsbeladung bzw. die vollständige Entladung des Adsorbens nicht erreicht.

## 6.2 Technische einsetzbare Adsorbentien

Zur Abgasreinigung werden als technische Adsorbentien partikelförmige Materialien (Zylinder, Kugeln, gebrochenes Korn u. a.) mit spezifischen inneren Oberflächen von 100 - 1.500  $\text{m}^2/\text{g}$  eingesetzt. Sie lassen sich unterscheiden in kohlenstoffhaltige, oxidische und Polymeradsorbentien, Tabellen 11a,b [CDR95].

	spezifische Oberfläche m <sup>2</sup> /g	Rütteldichte kg/m <sup>3</sup>	scheinbare Dichte g/ml	wahre Dichte g/ml	Porenvolumen für Porengröße < 20 nm ml/g	Porenvolumen für Porengröße > 20nm ml/g
Aktivkohle, feinporig	1000 – 1200	400 – 500	0,8	2,1 - 2,2	0,5 - 0,7	0,3 - 0,5
Aktivkohle, mittelporig	1200 – 1400	350 – 450	0,7	2,1 - 2,2	0,4 - 0,6	0,5 - 0,7
Aktivkohle, weitporig	1000 – 1500	300 – 400	0,6	2,1 - 2,2	0,3 - 0,5	0,5 - 1,1
Aktivkoks	< 400	500 – 600	0,9	1,9	0,05 - 0,1	0,2 - 0,3
Kohlenstoffmolekularsiebe	~ 100	600	ca. 1	2,1	0,2	> 0,3

Tab. 11a: Technische Daten von kohlenstoffhaltigen Adsorbentien

	spezifische Oberfläche m <sup>2</sup> /g	Rütteldichte kg/m <sup>3</sup>	scheinbare Dichte g/ml	wahre Dichte g/ml	Porenvolumen für Porengröße < 20 nm ml/g	Porenvolumen für Porengröße > 20 nm ml/g
Aluminiumoxid	100 - 400	700 – 800	1,2	1,9	0,4	0,4
Kieselgel, feinporig	600 - 850	700 – 800	1,1	2,2	0,35 - 0,45	< 0,1
Kieselgel, weitporig	250 - 350	400 – 800	-	2,2	0,3 - 0,45	0,05 - 0,1
Molekularsiebzeolithe (Aluminiumsilikate) hydrophil	500 – 1000	600 – 800	-	-	0,25 - 0,35	0,3 - 0,4
Molekularsiebzeolithe (Aluminiumsilikate) hydrophob	> 700	400 – 500	1,1	2,0	0,3	0
Polymeradsorbentien (Styrol-Divinylbenzol-Harze)	1000 – 1500	300 – 400	0,4	1	1,1 - 1,25	

Tab. 11b: Technische Daten von oxidischen und Polymeradsorbentien

Neben der Oberfläche sind charakteristische Größen das Porenvolumen, die Porenradienverteilung, scheinbare und wahre Dichte sowie Schütt- bzw. Rütteldichte. Auswahlkriterien für Adsorbentien sind:

- Beladekapazität, dargestellt durch Adsorptionsisothermen
- Selektivität gegenüber den abzuscheidenden Schadstoffkomponenten
- Verhalten gegenüber Wasserdampf (Hydrophobie, Hydrophilie)
- Desorptions- oder Regenerationseigenschaften
- Transportwiderstand für das Adsorptiv im Porensystem
- Druckverlust, Strömungswiderstand
- Abriebfestigkeit, Härte
- Temperatur- und chemische Beständigkeit
- Verfügbarkeit und Preis.

Die selektive Adsorption kann durch unterschiedliche Diffusionsgeschwindigkeiten der Adsorptive im Porensystem des Adsorbens begründet sein. In der Praxis haben jedoch für die Selektivität hauptsächlich chemische Eigenschaften des Adsorbens, die unterschiedliche Oberflächenkräfte bewirken, Bedeutung. Aktivkohlen sind weitgehend hydrophob. Sie sind daher besonders geeignet zur Reinigung von Abgasen mit hohen Wassergehalten.

Dagegen sind Aluminiumoxid, Kieselgel und einige Molekularsiebe hydrophil mit starken Anziehungskräften für andere polare Stoffe. Hydrophobe Molekularsiebzeolithe werden durch Austausch von Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) gegen Siliziumoxid ( $\text{SiO}_2$ ) hergestellt.

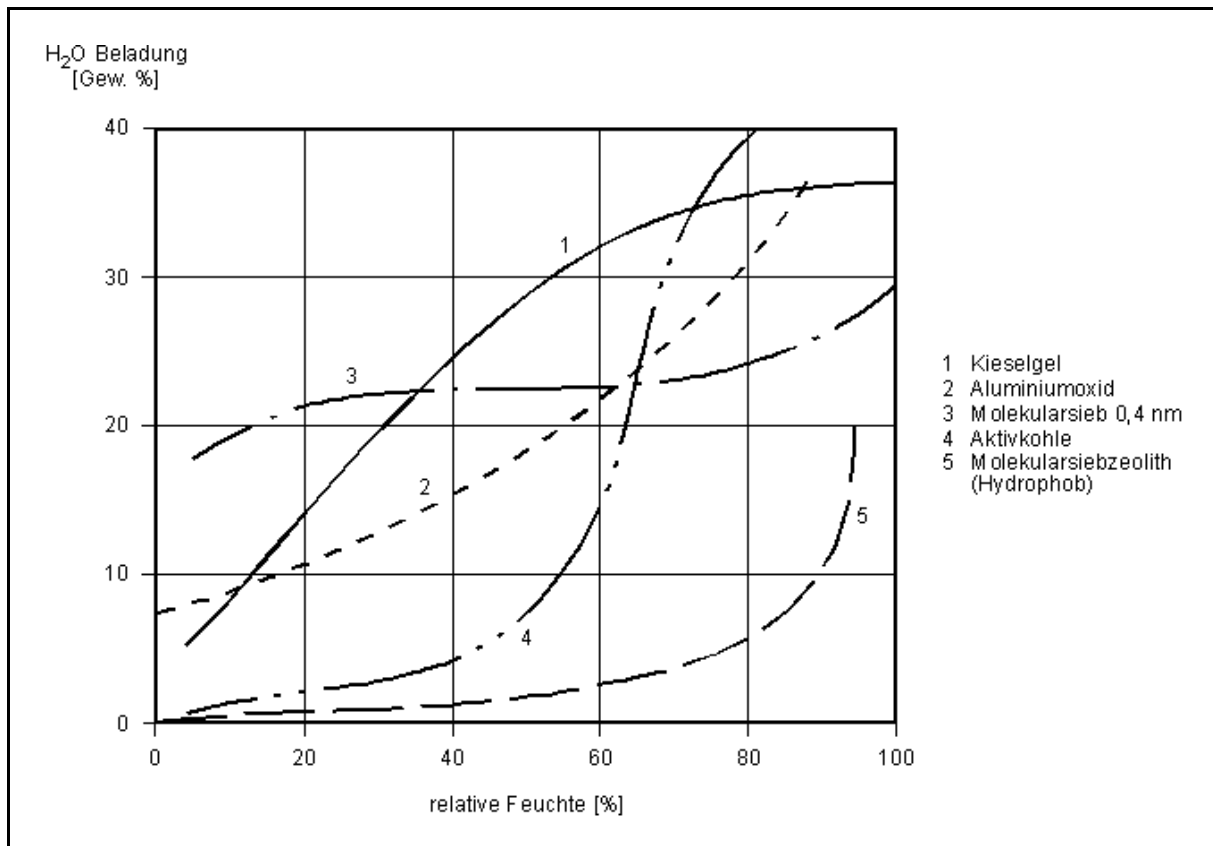


Abb. 8: Wasserdampf-Adsorptionsisothermen bei 293 K verschiedener Adsorbentien [CDR95]

Polymeradsorbentien (quervernetzte Styrol-Divinylbenzol-Harze) sind ebenfalls wasserabweisend. Für spezielle Anwendungsfälle, wie zur Abscheidung von Quecksilber, Aminen, Cyan- und Schwefelwasserstoff, werden Adsorbentien, meist Aktivkohlen, mit anorganischen Komponenten (Ag, Cu, S, Zn, J) imprägniert.

#### Aktivkohle:

Unter Aktivkohle versteht man Kohlenstoff-Strukturen aus kleinsten Graphit-Kristallen und amorphem Kohlenstoff mit poröser Struktur und inneren Oberflächen zwischen 500 und 1500 m<sup>2</sup>/g. Entsprechend der äußeren Form unterscheidet man Pulver-Aktivkohle (z.B. zur Entfärbung von Flüssigkeiten), Korn-Aktivkohle (z.B. zur Wasserbehandlung) und zylindrisch geformte Aktivkohle (z.B. zur Gasreinigung).

Die Herstellung basiert auf pflanzlichen (Holz, Torf, Nußschalen, Kaffeebohnen), tierischen (Blut, Knochen) oder mineralischen (Braun- od. Steinkohle, petrochem. Kohlenwasserstoffe) Rohstoffen. Diese werden entweder mit Dehydratisierungsmitteln (Zinkchlorid, Phosphorsäure) auf 500–900 °C erhitzt und anschließend durch Auswaschen gereinigt oder durch trockene Destillation verkohlt und anschließend oxidativ aktiviert, d.h., man behandelt das verkohlte Material bei 700–1000 °C mit Wasserdampf, Kohlendioxid oder Gemischen daraus.

Verwendung finden Aktivkohlen als Adsorbens zur Entfernung unerwünschter oder schädlicher Farb-, Geschmacks- und Geruchsstoffe aus Gasen, Dämpfen und Flüssigkeiten, von Chlor und Ozon aus Wasser, von Giftstoffen im industriellen, militärischen und zivilen Gasschutz, von radioaktiven Gasen in der Kerntechnik, von Benzindämpfen bei PKW, zur Rückgewinnung wertvoller Lösungsmittel in der Kunstharz-, Lack-, Chemiefaser-, Zellglas-, Gummi-, Druck- u. Metallindustrie sowie beim Chemisch-Reinigen, zur Adsorption von Giftstoffen im Magen-Darm-Trakt und in Zigarettenfiltern.

Silicagel:

Kolloidale geformte oder ungeformte Kieselsäure von elastischer bis fester Konsistenz mit lockerer bis dichter Porenstruktur und hohem Adsorptionsvermögen für Gase, Dämpfe u. Flüssigkeiten. Im Silicagel liegt die Kieselsäure in Form hochkondensierter Polykieselsäuren mit oberflächenreicher Blattstruktur vor (Kiesel-Xerogele); auf der Oberfläche der Kieselgel-Teilchen finden sich Siloxan oder Silanol-Gruppen. Die Herstellung der Kieselgele erfolgt aus Wasserglas durch Umsetzung mit Mineralsäuren. Bei den so gebildeten und ggf. als Kieselsole technisch eingesetzten Kieselsäure-Hydrosolen kann bei entsprechendem Temperatur- und pH-Wert die Umhüllung der kolloiddispersen Kieselsäure-Teilchen mit Wasser so weit gehen, daß das inkohärente System zu einem Gel erstarrt, bei dem die dispersen Kieselsäuren netz- oder wabenartig (oberflächenreiche Blattstruktur) im Wasser angeordnet sind. Die bei der Umsetzung gleichfalls entstandenen Salze (z.B.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) müssen ausgewaschen werden. Je nach pH-Wert, bei dem das Waschen erfolgt, erhält man bei saurer, neutraler oder basischer Reaktion engporige, mittel- oder weitporige Kieselgele. Danach wird bis zu einem Feststoffgehalt von 95 % zum Xerogel getrocknet. Besonders reine Kieselgele können aus Kieselsäureestern hergestellt werden. Die Kieselgele sind, wie auch andere Formen des Siliciumdioxids, gegen die meisten aggressiven Medien – außer gegen starke Flußsäure – beständig. Mittlere Kieselgel-Qualitäten haben ca. 800 m<sup>2</sup>/g innere Oberfläche.

Da man durch entsprechende Wahl der Herstellungs-Bedingungen die Struktur der jeweiligen Verwendung anpassen kann, haben Kieselgele als Reinigungs-, Entfärbungs-, Filter-, Klär-, Träger- und Speicherstoffe auf zahlreichen technischen Gebieten erhebliche Bedeutung. Engporige Kieselgele mit Schüttdichten von 0,7–0,8 g/ml können bis zur vollständigen Sättigung ca. 35–50 %, weitporige mit 0,4–0,5 g/ml Schüttdichte 90–100 % ihres Gewichtes an Wasser aufnehmen. Kieselgele der verschiedenen Poren-Volumen werden daher oft zur Trocknung von Flüssigkeiten sowie zur Trocknung und Reinigung von Industrie-Gasen verwendet. Weitporige Kieselgele werden als Katalysatorträger und zur Immobilisierung in der Biotechnologie, feinporige zur Bierstabilisierung, als Lackmattierungs- und Thixotropierungsmittel eingesetzt. In der organischen Synthese kann Kieselgel u.a. die schonende Oxidation von Alkenen mit Ozon bzw. die Spaltung von Acetalen vermitteln.

XAD-Adsorberharze:

Spezialharze, die aus Amberlite® XAD durch Mahlen, Sieben und Reinigung gewonnen werden. Verwendung finden diese in der Flüssigchromatographie oder als stark bis schwach saure oder stark bis schwach basische Ionenaustauscher auf Kunstharz-Basis, die nach verschiedenen Kriterien wie Vernetzungsgrad, Korngröße, Kapazität und Feuchtigkeitsgehalt eingeteilt sind.

Zeolithe:

Bezeichnung für eine weitverbreitete Gruppe von kristallinen Silicaten, wasserhaltige Alkali- bzw. Erdalkali-Alumosilicate der allgemeinen Formel  $M_{2/z}O \cdot Al_2O_3 \cdot xSiO_2 \cdot yH_2O$ , mit M = ein- oder mehrwertiges Metall, H,  $[NH_4]$  usw., z = Wertigkeit, x=1,8 bis ca. 12 und y=0 bis 8. Charakteristisch für die meisten Zeolithe ist, daß sie ihr Wasser beim Erhitzen stetig und ohne Änderung der Kristallstruktur abgeben, andere Verbindungen anstelle des entfernten Wassers aufnehmen und auch als Ionenaustauscher und Katalysatoren wirken können. Die Kristallgitter der Zeolithe bauen sich aus  $SiO_4$ - und  $AlO_4$ -Tetraedern auf, die über Sauerstoff-Brücken verknüpft sind. Dabei entsteht eine räumliche Anordnung gleichgebauter (Adsorptions-)Hohlräume, die über untereinander gleich große Fenster (Porenöffnungen) bzw. Kanäle zugänglich sind.

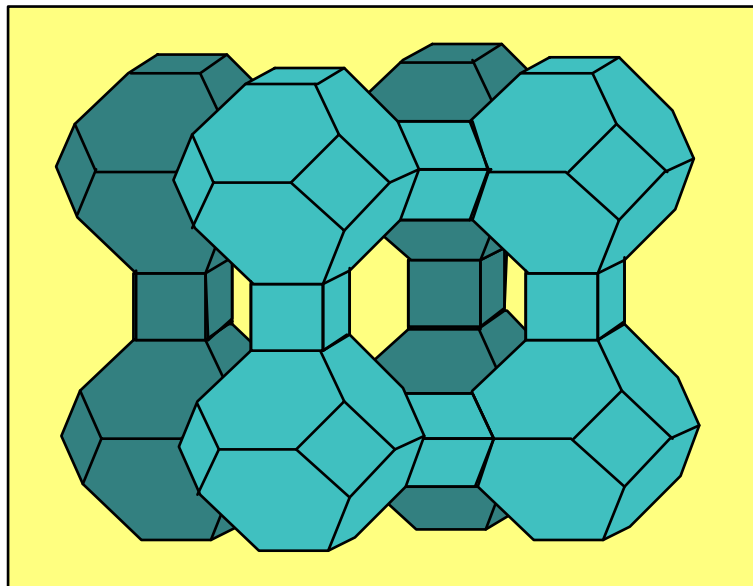


Abb. 9: Synthetischer A-Zeolith [CDR95]

Ein derartiges Kristallgitter vermag gleichsam als Sieb zu wirken, welches Moleküle mit kleinerem Querschnitt als die Porenöffnungen in die Hohlräume des Gitters aufnimmt, während größere Moleküle nicht eindringen können. Zeolithe werden deshalb häufig Molekularsiebe genannt. Die zum Ausgleich der negativen Ladung der  $AlO_4$ -Tetraeder im Alumosilicatgerüst notwendigen Kationen sind im hydratisierten Gitter relativ beweglich und können leicht gegen andere Metall-Ionen ausgetauscht werden.



Die natürlich vorkommenden Zeolithe sind meist farblos, seltener durch Beimengungen gefärbt. Sie haben eine niedrige Dichte und die Härte 3–5, zerfallen beim Kochen mit Salzsäure unter Abscheidung gallertiger Kieselsäure. Die Zeolith-Mineralen sind durch hydrothermale Umwandlung aus vulkanischen Gläsern bzw. aus Tuff-haltigen Ablagerungen entstanden. Nach ihren Kristallgittern lassen sich Zeolithe einteilen in Faser- (Natrolith, Laumontit, Mordenit, Thomsonit), Blätter- (Heulandit, Stilbit, Phillipsit, Harmotom) und Würfel-Zeolithe (Faujasit, Gmelinit, Chabasit, Offretit), die ein kubisches oder pseudokubisches Gitter besitzen. Von den natürlich vorkommenden über 30 verschiedenen Zeolith-Typen zählen Chabasit, Clinoptilolith, Erionit und Mordenit zu den auch technisch eingesetzten. Zur Herstellung der synthetischen Zeolithe geht man von  $\text{SiO}_2$ -haltigen (z.B. Wassergläser, Kieselsäure-Füllstoffe, Kieselsole) und von  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -haltigen (z.B. Aluminiumhydroxide, Aluminate, Kaoline) Substanzen aus, die zusammen mit Alkalihydroxiden (meist NaOH) bei Temperaturen  $> 50\text{ }^\circ\text{C}$  in wässriger Phase zu den kristallinen Zeolithen umgesetzt werden. In neuerer Zeit bekannt gewordene, hoch  $\text{SiO}_2$ -reiche Zeolithe (z.B. ZSM5) werden häufig in Gegenwart von Tetraalkyl-Kationen oder anderen organischen Verbindungen synthetisiert. Die synthetischen Zeolithe werden nach Porenweiten (meist noch in Angström-Einheit) in eng-, mittel- und weitporige Typen eingeteilt. Innerhalb dieser Gruppe existieren mehr als 150 verschiedene Strukturen, die sich häufig im  $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ -Verhältnis (dem sog. Modul) unterscheiden lassen. Synthetische Zeolithe werden pulver- und pastenförmig sowie als Formkörper in der Adsorptionstechnik und für katalytische Prozesse eingesetzt. Im Vergleich zu amorphen Adsorptionsmitteln (z.B. Kieselgele) zeigen sie besonders steile Adsorptionsisothermen. Da der Adsorptionsvorgang reversibel ist, können Zeolithe einer Vielzahl von Adsorptions-Desorptionszyklen unterworfen werden.

Für den technischen Einsatz als Adsorptionsmittel und besonders als Katalysatoren werden synthetische Zeolithe einer umfangreichen Palette an Modifizierungen unterworfen, z.B. beeinflusst ein Ionenaustausch mit Metall-Kationen die Adsorptionseigenschaften, während die Erzeugung saurer Zentren oder von Metall-Partikeln von großer Bedeutung für die Eignung als Katalysator ist. Eine besondere Eigenschaft von Zeolith-Katalysatoren ist ihre Formselektivität, die bei chemischen Reaktionen bestimmte Isomere (häufig die p-Isomeren) mit hoher Selektivität entstehen lässt.

Zeolithe eignen sich daher besonders für den Einsatz als reaktives Filtermedium, in dem Zytostatika in Umsetzungsprodukte umgewandelt werden (s. Kapitel 5).

### **6.3 Ausführungsformen von Adsorptiv-Reaktiv-Filtern**

Adsorptiv-Reaktiv-Filter können realisiert werden z.B. durch Kombinationsfilter auf Schaumstoffbasis, Einbettung von Adsorbentien in Faserfiltern, durch Schüttungen von Adsorbensgranulaten sowie Preßplatten aus Adsorbensgranulaten.

Die Helsa-Werke, Gefrees, stellen Kombinationsfilter auf Schaumstoffbasis her. Als Trägermaterial wird unterschiedlich dichter Schaumstoff mit Aktivkohlebeschichtung verwendet. Durch die sehr offene porige Ausführung des Modells Helsatech HT 5600 beträgt der Druckabfall über einer ein Zentimeter

dicken Filterschicht nur wenige Pascal. Zum einen werden feste Partikel abgeschieden, zum anderen werden gasförmige Stoffe an der Aktivkohle gebunden.

Die Firma J.C. Binzer, Hatzfeld/Eder, produziert mit Aktivkohle kaschierte Faserfilter. Der eingebundene Aktivkohlegehalt beträgt bis ca. 40 %. Bei dem Modell 1548 beträgt die nach DIN 53887 bestimmte Luftdurchlässigkeit 600 l/(m<sup>2</sup>s). Dieses kaschierte Faserfilter entfernt ebenfalls feste Partikel und gasförmige Komponenten aus der Abluft.

In erster Linie gasförmige Komponenten binden Schüttungen aus Adsorbensgranulaten, die zusätzlich zu Platten gepreßt werden können, wie sie z.B. von der Firma Norit, Düsseldorf, angeboten werden. Hierbei bestehen die Adsorbensgranulate aus diversen Aktivkohlen unterschiedlicher Körnung. Die Granulate können jedoch auch aus gepreßten Zeolithen unterschiedlichster Form, Größe und chemischer Zusammensetzung bestehen.

Ausgehend von verschiedenen Adsorbensgranulaten wurde der Druckabfall von Schüttungen untersucht. Mit dem in Abbildung 5 (s. Kapitel 5) gezeigten Versuchsaufbau wurde der Druckabfall bei unterschiedlichen Schütthöhen und Anströmgeschwindigkeiten bestimmt. Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse:

Anströmgeschwindigkeit [cm/s]	Druckabfall bei einer Schütthöhe von 1 cm [Pa]			
	2	4	20	40
ohne Schüttung	18	35	278	683
Molekularsieb 3A	20	38	288	708
Molekularsieb 4A	21	41	306	744
Molekularsieb 5A	21	47	328	840
NRS Carbon EA 3-4	19	40	283	703
Norit RB 4	18	42	283	699
Norit R 2030	20	46	293	720

Anströmgeschwindigkeit [cm/s]	Druckabfall bei einer Schütthöhe von 2 cm [Pa]			
	2	4	20	40
ohne Schüttung	18	35	278	683
Molekularsieb 3A	23	50	322	785
Molekularsieb 4A	22	47	326	789
Molekularsieb 5A	22	52	351	845
NRS Carbon EA 3-4	19	41	299	715
Norit RB 4	20	46	293	713
Norit R 2030	20	46	306	744

Anström- geschwindigkeit [cm/s]	Druckabfall bei einer Schütthöhe von 4 cm [Pa]			
	2	4	20	40
ohne Schüttung	18	35	278	683
Molekularsieb 3A	26	52	341	813
Molekularsieb 4A	23	49	361	907
Molekularsieb 5A	27	52	390	921
NRS Carbon EA 3-4	19	44	315	731
Norit RB 4	22	48	315	749
Norit R 2030	23	49	328	794

Tab. 12: Druckabfall in Abhängigkeit von Schütthöhe und Anströmgeschwindigkeit unterschiedlicher Adsorbentien

Ausgehend von einer Anströmgeschwindigkeit von 40 cm/s sind die ermittelten Druckverluste in Abhängigkeit der Schütthöhe aufgetragen. Diese Anströmgeschwindigkeit liegt in der Größenordnung der Stömungsgeschwindigkeit am Luftauslaß der Sicherheitswerkbänke. Wie im Kapitel 6.4 gezeigt, ist dieser Bereich für das Aufrüsten bestehender Zytostatikawerkbänke mit neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filtern besonders geeignet.

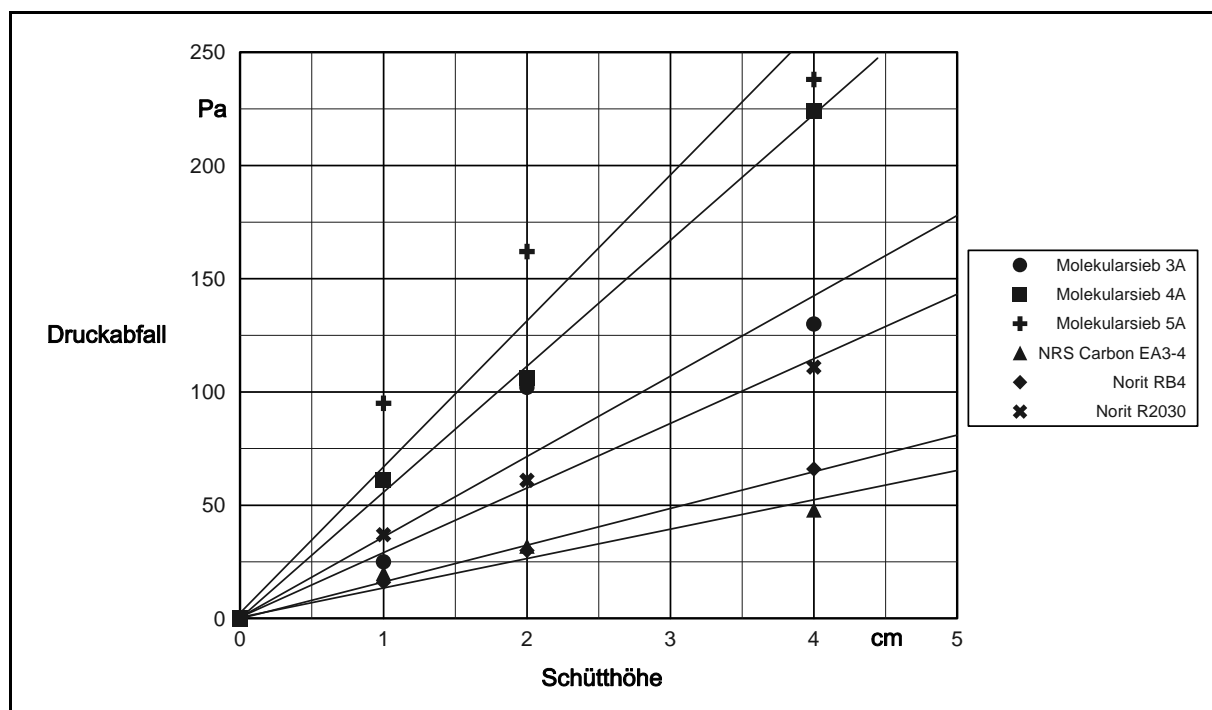


Abb. 10: Druckabfall in Abhängigkeit der Schütthöhe unterschiedlicher Adsorbentien bei einer Anströmgeschwindigkeit von 40 cm/s

Die Adsorbensgranulate können auch zu Verbundplatten gepreßt werden. So bietet z.B. die Firma Norit, Düsseldorf, unter dem Markennamen Norithene Aktivkohle-Filterplatten an. Diese wurden speziell zur Reinigung großer Volumen niedrigbelasteter Luft- und Gasströme entwickelt. In den Platten sind alle ursprünglichen Eigenschaften des Aktivkohle-Granulates erhalten, insbesondere die Fähigkeit zur Entfernung unerwünschter gasförmiger Komponenten aus Luftströmungen.

Die empfohlene Kontaktzeit der Aktivkohle mit Luft schwankt zwischen 0,05 s bis 0,2 s und ist abhängig von dem gewünschten Adsorptionsgrad. Ist ein sehr hoher Adsorptionsgrad gefordert, können mehrere Platten in Reihe geschaltet werden.

Den Druckabfall in Abhängigkeit von der Anströmgeschwindigkeit für eine Plattendicke von 16 mm zeigt Abbildung 11.

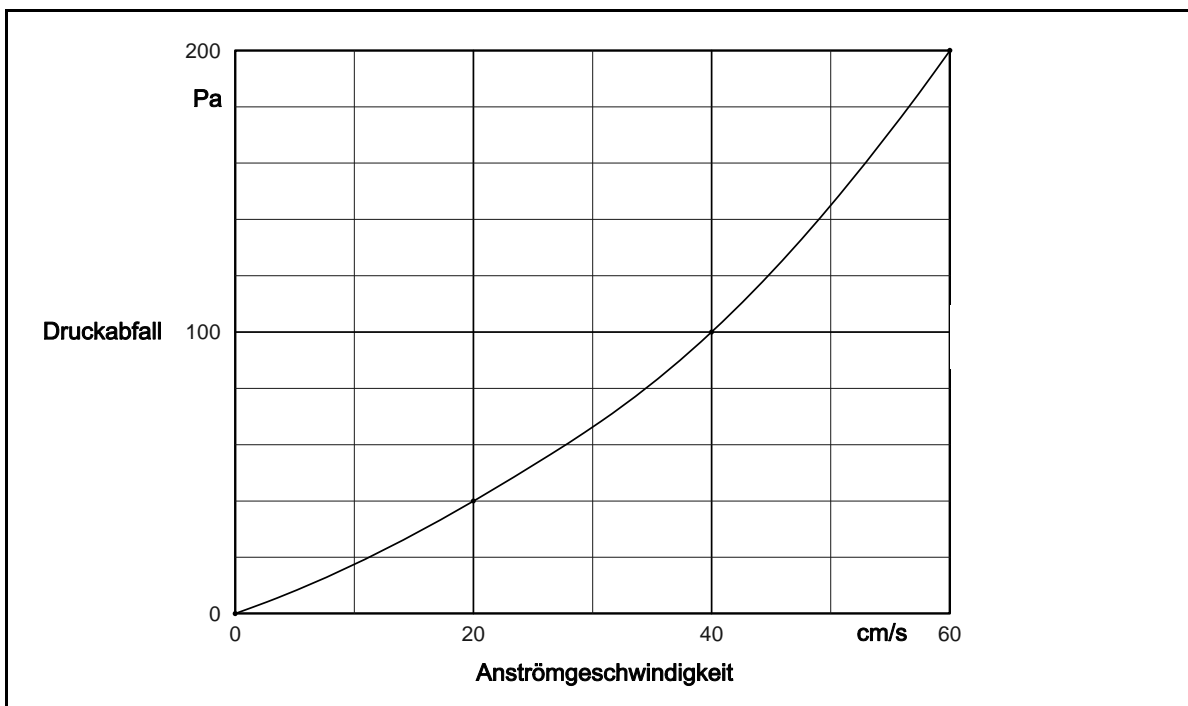


Abb. 11: Druckabfall in Abhängigkeit der Anströmgeschwindigkeit für eine 16 mm Norithene-Platte [Nor96]

Neben dem Druckabfall über dem Filtermedium ist die Effizienz (auch Abscheidewirkungsgrad) des adsorptiven Mediums ein entscheidendes Qualitätsmerkmal. Die Effizienz  $E$  ist ein Maß für das Rückhaltevermögen für unterschiedliche Gase durch das adsorptive Filtermedium. Sie wird aus den Konzentrationen der Gase vor und hinter dem Filtermedium, d.h. im Rein- und Rohgas, berechnet:

$$E = 1 - \frac{C_{\text{rein}}}{C_{\text{roh}}}$$

Der in Kapitel 5 beschriebene Versuchsaufbau wird zur Bestimmung der Konzentrationen  $C_{\text{roh}}$  und  $C_{\text{rein}}$  verwendet. Ausgehend von den im Kapitel 5.4 ermittelten Massenabnahmen der Zytostatika

5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und Methotrexat auf durchströmten Filtern sowie den analytischen Nachweisgrenzen und Versuchsbedingungen wird die maximal bestimmbare Effizienz berechnet (Tab 13). Dabei wird für die Konzentration auf der Reingasseite die Nachweisgrenze des Prüfverfahrens eingesetzt.

Zytostatikum	$C_{\text{roh}}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	$C_{\text{rein}}$ $\mu\text{g}/\text{m}^3$	$E$ -
5-Fluorouracil	10	0,02	0,998
Cyclophosphamid	10	0,001	0,9999
Methotrexat	1	0,02	0,98

Tab 13: Maximal bestimmbare Effizienz  $E$  der Filtermedien

Bei Versuchen mit Aktivkohlen und Zeolithen als Adsorptionsmedium wurden reingasseitig keine gasförmig vorliegenden Zytostatika detektiert. Diese Adsorbentien erscheinen daher geeignet für den Aufbau von Adsorptiv-Reaktiv-Filtern.

Die Entwicklungen zur Generierung einer Gasphase aus Zytostatiklösungen bzw. Zytostatikpartikeln waren sehr zeitintensiv und hatten ein größeres Arbeitsvolumen als zunächst vorgesehen war. Darüber hinaus mußte ein angepaßtes Probenahmesystem für geringe Zytostatikakonzentrationen aufgebaut werden. Aus einer Vielzahl möglicher Probenahmemedien wurden in zeitaufwendigen Versuchen die für das Projekt geeigneten ermittelt. Das gleiche gilt für die Analysemethoden der eingesetzten Analytoren, wie CE, HPLC und GC-MS. In der Literatur wurden bisher keine Untersuchungen über die Gasphase von Zytostatika veröffentlicht. Probenahmetechniken und Analysemethoden konnten daher nicht auf bestehenden Verfahren aufbauen. Diese Entwicklungen wurden im Rahmen des Projektes durchgeführt.

Derzeit erfolgt die Optimierung der Analysemethoden, um die aktuellen Nachweisgrenzen zu verbessern. Die exakte Bestimmung des Abscheidewirkungsgrades der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter wird erst damit möglich. Die Abscheideeffizienz  $E$  kann unter Zugrundelegung der aktuellen Nachweisgrenzen der Analytik mit besser als 0,98 für Methotrexat, 0,998 für 5-Fluorouracil und 0,9999 für Cyclophosphamid angegeben werden.

#### 6.4 Integration von Adsorptiv-Reaktiv-Filtern in Sicherheitswerkbänke

Die Neukonstruktion einer Zytostatikwerkbank unter Einbeziehung der Randbedingungen für den Einbau der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter ist, von technischer Seite betrachtet, der ideale Weg. Der notwendige Platz für den Einbau des Filters sowie technische Vorgaben, wie z.B. der maximal zulässige Differenzdruck für den Betrieb des Ventilators, können bei der Neukonstruktion entsprechend berücksichtigt werden. Die Vorgaben durch bereits existierende und in Betrieb befindliche Zytostatikwerkbänke führen zu Einschränkungen bei den Möglichkeiten zur Implementierung neuer Filter.

Die Akzeptanz für eine Neukonstruktion ist jedoch gering bei den Herstellern von Werkbänken, ebenso wie die Bereitschaft bei den Betreibern, neue Werkbänke anzuschaffen. Weder von Seiten des Gesetzgebers noch von den Berufsgenossenschaften besteht hierzu eine Verpflichtung. Im Gegensatz dazu ist mit einer größeren Akzeptanz bei Herstellern und Betreibern zu rechnen, wenn eine leicht und kostengünstig durchzuführende Aufrüstung bestehender Sicherheitswerkbänke angeboten wird.

Prinzipiell bieten sich für den Einbau neuer Adsorptiv-Reaktiv-Filter sinnvollerweise nur zwei Bereiche in einer Zytostatikwerkbank an. Zum einen ist die Implementierung eines Filters direkt hinter oder als Ersatz für das Abluftfilter der Werkbank möglich, zum anderen vor dem Hochleistungsschwebstofffilter zum Arbeitsbereich. Der Einbau im Abluftbereich der Werkbank stellt sicherlich die einfachste Möglichkeit dar, bereits existierende Bänke aufzurüsten. Die Abmessungen der Abluftfilter sind bei allen kommerziell erhältlichen Sicherheitswerkbänken kleiner (ca. Faktor 3) als die Hochleistungsschwebstofffilter vor dem Arbeitsbereich. Die Platzverhältnisse sind im Abluftbereich bei den üblicherweise eingesetzten Werkbänken relativ großzügig. Des weiteren besteht die Möglichkeit neue Adsorptiv-Reaktiv-Filter außerhalb der Werkbank zu befestigen. Diese sind dann besonders leicht zugänglich, so daß der spätere Ausbau und die Entsorgung schnell und kostengünstig erfolgen kann.

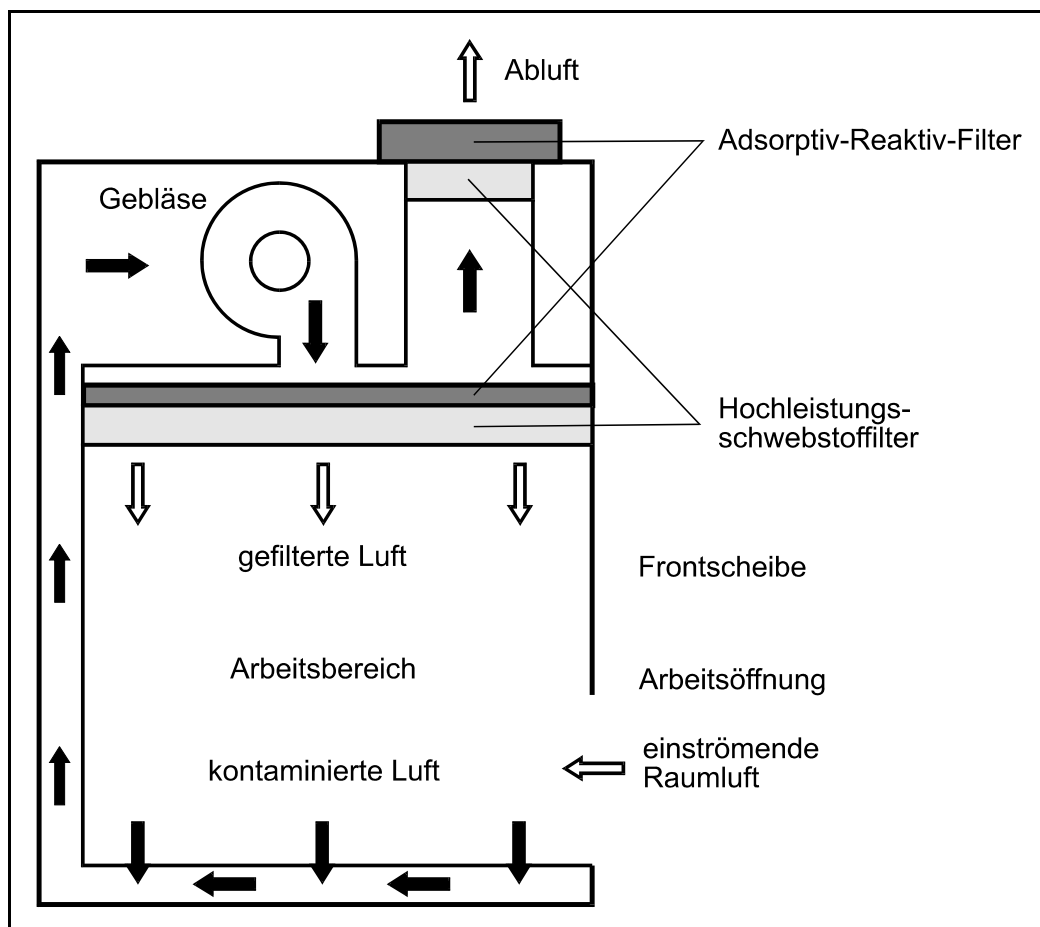


Abb. 12: Aufrüstung von Sicherheitswerkbänken mit Adsorptiv-Reaktiv-Filtern

Der Einbau neuer Adsorptiv-Reaktiv-Filter vor dem Hochleistungsschwebstofffilter zum Arbeitsbereich der Sicherheitswerkbank ist wesentlich aufwendiger. Hierbei ist es notwendig, im Innenbereich der Werkbank Umbaumaßnahmen durchzuführen. Die beengten Platzverhältnisse und die Strömungsverhältnisse, die nicht geändert werden dürfen, setzen dabei enge Grenzen für die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten. Der spätere Ausbau ist dadurch zeitaufwendig, und die Entsorgung muß für großflächige Filter in den Abmessungen der Hochleistungsschwebstofffilter gesichert sein.

Aus den oben beschriebenen Gründen wird der Einbau neuer Adsorptiv-Reaktiv-Filter im Abluftbereich bestehender Zytostatikawerkbänke favorisiert.

Als Adsorbentien für die neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter wurden aufgrund des Adsorptionsvermögens für gas- und partikelförmige Zytostatika Aktivkohlen und Zeolithe ausgewählt. Im einzelnen sind dies die Molekularsiebe UOP Typ 3A, UOP Typ 4A und UOP Typ 5A der Firma Fluka, Deisenhofen sowie die Aktivkohlen NRS Carbon EA 3-4, Norit RB 4 und Norit R 2030 der Firma Norit, Düsseldorf.

Durch den nachträglichen Einbau der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter im Austausch oder zusätzlich zu den bestehenden Abluftfiltern der Sicherheitswerkbanken ist eine gute Zugänglichkeit gewährleistet. Die Abmessungen der neuen Filtermedien entsprechen damit auch weitgehend den bisherigen Abluftfiltern. Transportbehälter zur Entsorgung und die Aufgabeschächte der Sondermüllverbrennungsanlagen können die neuen Filtermedien aufnehmen. Die Entsorgung der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter erfolgt somit schnell und kostengünstig.

## **7 Nutzen für kleine und mittlere Unternehmen**

Die Betreiber von Sicherheitswerkbanken bzw. Zytostatika-Werkbanken sind an den neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filtern zur Abscheidung von partikel- und gasförmiger vorliegender physiologisch-biologisch aktiver Substanzen aus Gründen des Personenschutzes sehr interessiert. Kleine und mittlere Unternehmen, wie z. B. Hersteller von Sicherheitswerkbanken, Filterhersteller, Wartungsfirmen für Laborgeräte und Filterkonfektionäre werden zukünftig in der Lage sein, entsprechende Adsorptiv-Reaktiv-Filter anzubieten. Dabei ist es jedoch wichtig, daß dem Kunden nicht nur das neue Filtermedium angeboten wird, sondern gleichzeitig Ausbau und Entsorgen der alten Filter. Durch die besondere Kombination von Produkt (Filtermedium) und Entsorgungskonzept wird der Wettbewerbsvorteil gegenüber Anbietern konventioneller Faserfilter, insbesondere vor dem Hintergrund des Kreislaufwirtschafts-/Abfallgesetzes, noch verstärkt. Mit den entwickelten Filtermedien ist ein kontaminationsarmer Filterwechsel durchführbar. Das ist ein weiterer Vorteil gegenüber den herkömmlich eingesetzten Faserfiltern, da die neuen Filtermedien beim Filterwechsel nicht die Umgebung kontaminieren.

Derzeit belaufen sich die Kosten für den Wechsel konventioneller Faserfilter auf ca. 1000,- DM pro Sicherheitswerkbank. Nicht in diesem Betrag enthalten sind die Kosten für einen neuen Faserfilter von ca. 300,- DM und die Kosten der endgültigen Entsorgung der belasteten Filter. Filter, die in einen 200 l

Behälter zur Entsorgung passen, werden für 39,- DM pro Behälter in Sondermüllverbrennungsanlagen entsorgt. Filter, die nicht in die 200 l Behälter passen werden "kontaminationsarm" in einem Kunststoffzelt für ca. 500,- DM pro Filter zersägt. Die Kosten für den Aufbau der Einhausung betragen ca. 300,- DM. Die Gesamtkosten für Filterwechsel und Entsorgung belaufen sich pro Filter demnach auf ca. 2000,- DM, wobei der neue Faserfilter nur einen Anteil von 15 % ausmacht.

Wechsel und Entsorgung der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter können kostengünstiger durchgeführt werden. Hierbei entfallen aufwendige Aufbauten zur Einhausung während des Wechsels, da die neuen Filtermedien aufgrund der Größe nicht zersägt werden müssen. Somit werden die Kunden pro neuem Filter mit 800 DM weniger belastet. Bei einem ähnlichen Grundpreis sind somit die neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter für die Betreiber von Sicherheitswerkbänken auch preislich attraktiv.

Bei ca. 1500 Krankenhäusern und öffentlichen Apotheken in denen bis zu zehn Sicherheitswerkbänke im Einsatz sind und der Filterwechsel in der Regel einmal im Jahr erfolgt, ist ein erhebliches wirtschaftliches Potential nutzbar.

Festzuhalten ist außerdem, daß die Einsatzgebiete der neuen Filtermedien nicht nur in Sicherheitswerkbänken der Krankenhaus-Apotheken und öffentlichen Apotheken liegen, sondern auch auf die S2/S3-Laboratorien und andere „Reinen Technologien“, z.B. der Mikroelektronik-Industrie zu erweitern sind. Auch in diesen Bereichen können partikel- und gasförmige Gefahrstoffe während der Herstellungsprozesse auftreten.

Es wurden bereits Absprachen mit einem Hersteller von Sicherheitswerkbänken für den Einbau der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter und den Vertrieb der bzgl. des Personenschutzes verbesserten Sicherheitswerkbänke getroffen.

## **8 Zusammenfassung und Ausblick**

Die wesentlichen Ziele des Forschungsprojektes waren die Verbesserung des Personenschutzes von Sicherheitswerkbänken beim Umgang mit physiologisch-biologischen Substanzen, die Vermeidung einer Kontamination der Umwelt mit diesen Substanzen sowie eine vereinfachte Entsorgung der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter aus den Sicherheitswerkbänken.

Am Beispiel der Zytostatika wurde untersucht inwieweit das Verdampfen dieser physiologisch-biologisch aktiven Substanzen während des Umganges innerhalb einer Sicherheitswerkbank zu einer Kontamination des Aufstellungsraums führt. Dabei wurde von der Arbeitshypothese ausgegangen, daß die in den Sicherheitswerkbänken eingesetzten Hochleistungsschwebstofffilter zytostatikahaltige Partikel in der Abluft zurückhalten, die abgeschiedenen Partikel mit der Zeit in die Dampfphase übergehen und die gasförmigen Substanzen dann ungehindert in den Aufstellungsraum der Bänke gelangen.

Zur Aufnahme des Ist-Zustandes wurden in den Zubereitungsräumen für Zytostatika Messungen durchgeführt und die Konzentration von partikel- und gasförmig vorliegenden Zytostatika bestimmt.



Diese Untersuchungen erforderten im Vorfeld die Entwicklung leistungsfähiger Methoden zur Probenahme, insbesondere der gasförmigen vorliegenden Anteile von Zytostatika, und der anschließenden Analytik. Als Analysengeräte wurden CE, GC-MS, HPLC und IPC-MS eingesetzt.

Wesentlich für die Beschreibung von Verdampfungsvorgängen ist die Kenntnis des Dampfdruckes der betrachteten Substanzen. Da in der Literatur und in den Datenblättern keine Werte des Dampfdruckes der in der Bundesrepublik häufig eingesetzten Zytostatika Cyclophosphamid und 5-Fluorouracil existieren, wurde im Rahmen dieses Projektes der Dampfdruck experimentell bestimmt. Aus diesen Meßergebnissen wurden die theoretische Sättigungskonzentration und die Verdampfungszeiten zytostatikahaltiger Partikel abgeleitet. Die Ergebnisse zeigen, daß die betrachteten Zytostatika zeitnah während der Handhabung innerhalb der Sicherheitswerkbank verdampfen können, anschließend die Hochleistungsschwebstofffilter durchdringen und in den Aufstellungsraum der Sicherheitswerkbank gelangen.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend wurden geeignete Adsorbentien für den Aufbau eines Adsorptiv-Reaktiv-Filters ausgewählt, um die zytostatikahaltige Gasphase am Luftauslaß der Sicherheitswerkbank abzuscheiden. Insbesondere wurden dafür Aktivkohlen, Adsorberharze, Kieselgele und Zeolithe untersucht. Möglichkeiten der Konfektionierung wurden aufgezeigt sowie der Einbauort zur Aufrüstung bestehender Sicherheitswerkbanken festgelegt.

Der Abscheidewirkungsgrad und der Druckabfall, der beim Durchströmen des Mediums zu überwinden ist, sind die entscheidenden Qualitätsmerkmale für den Einsatz der Adsorptiv-Reaktiv-Filter in den Sicherheitswerkbanken. Versuche zur Bestimmung des Druckabfalls wurden in dem dafür konzipierten und aufgebauten Prüfstand durchgeführt. Es wurden erste orientierende Messungen zur Bestimmung des Abscheidewirkungsgrades der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter durchgeführt. Derzeit erfolgt die Optimierung der Analysenmethoden, um die aktuellen Nachweisgrenzen zu verbessern. Die exakte Bestimmung des Abscheidewirkungsgrades der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter wird erst damit möglich.

Der Einbau der neuen Adsorptiv-Reaktiv-Filter im Abluftbereich der Sicherheitswerkbank wird favorisiert, da er sich besonders für die nachträgliche Integration in bereits bestehende Werkbanken eignet. Die Abmessungen der Abluftfilter sind bei allen kommerziell erhältlichen Sicherheitswerkbanken relativ klein. Des weiteren besteht die Möglichkeit neue Adsorptiv-Reaktiv-Filter außerhalb der Werkbank zu befestigen. Diese sind dann besonders leicht zugänglich, so daß der spätere Ausbau und die Entsorgung schnell und kostengünstig erfolgen kann.

## Anhang

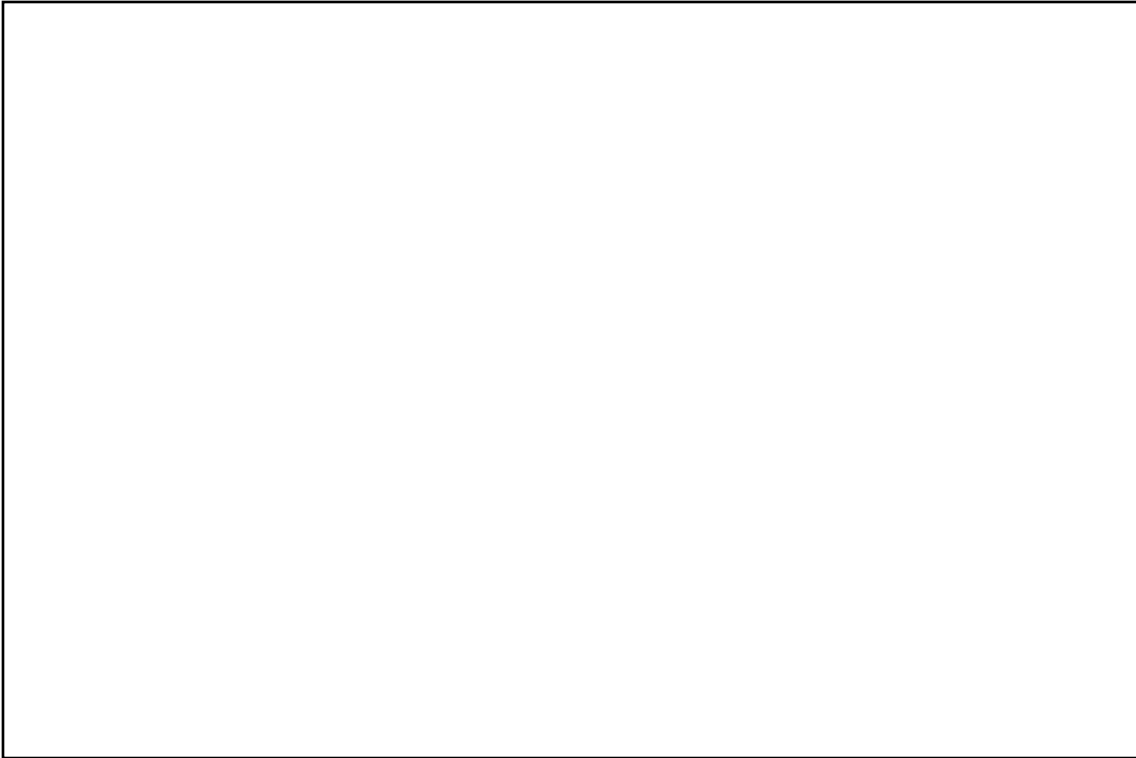


Foto 1: Kombinationsfilter auf Schaumstoffbasis, Helsa-Werke, Gefrees



Foto 2: Mit Aktivkohle kaschiertes Faserfilter, Firma J.C. Binzer, Hatzfeld/Eder

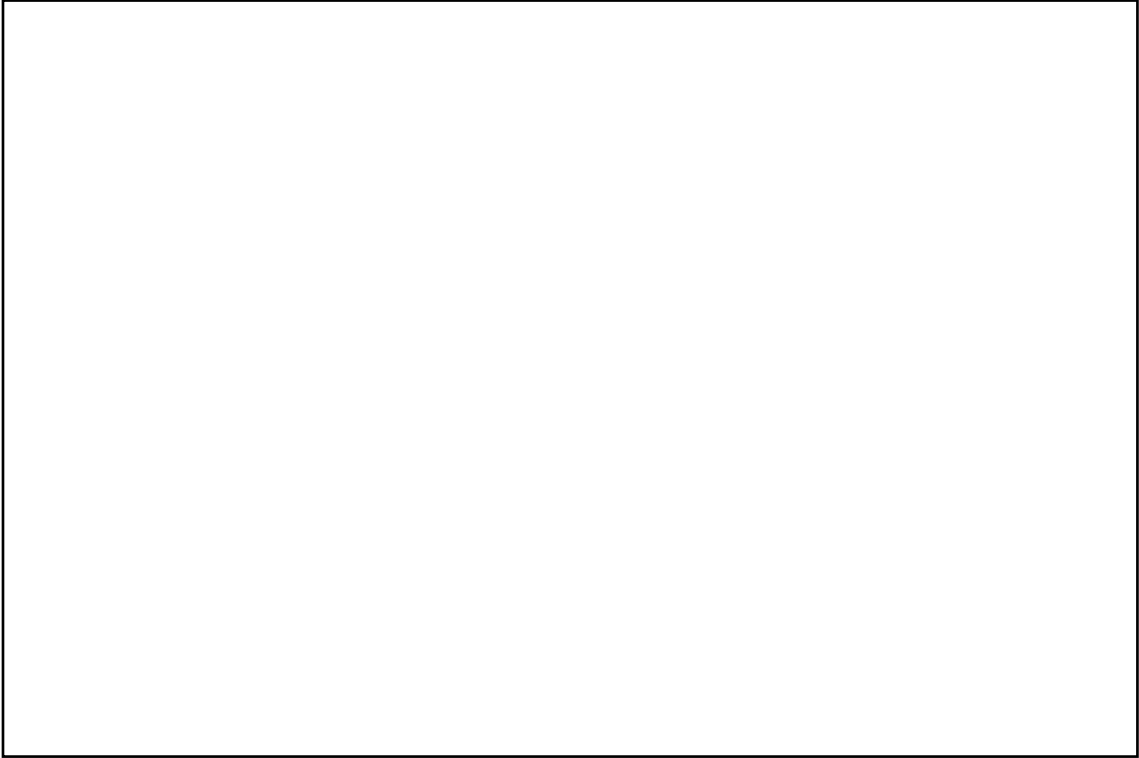


Foto 3: Aktivkohle-Filterplatte, Firma Norit, Düsseldorf

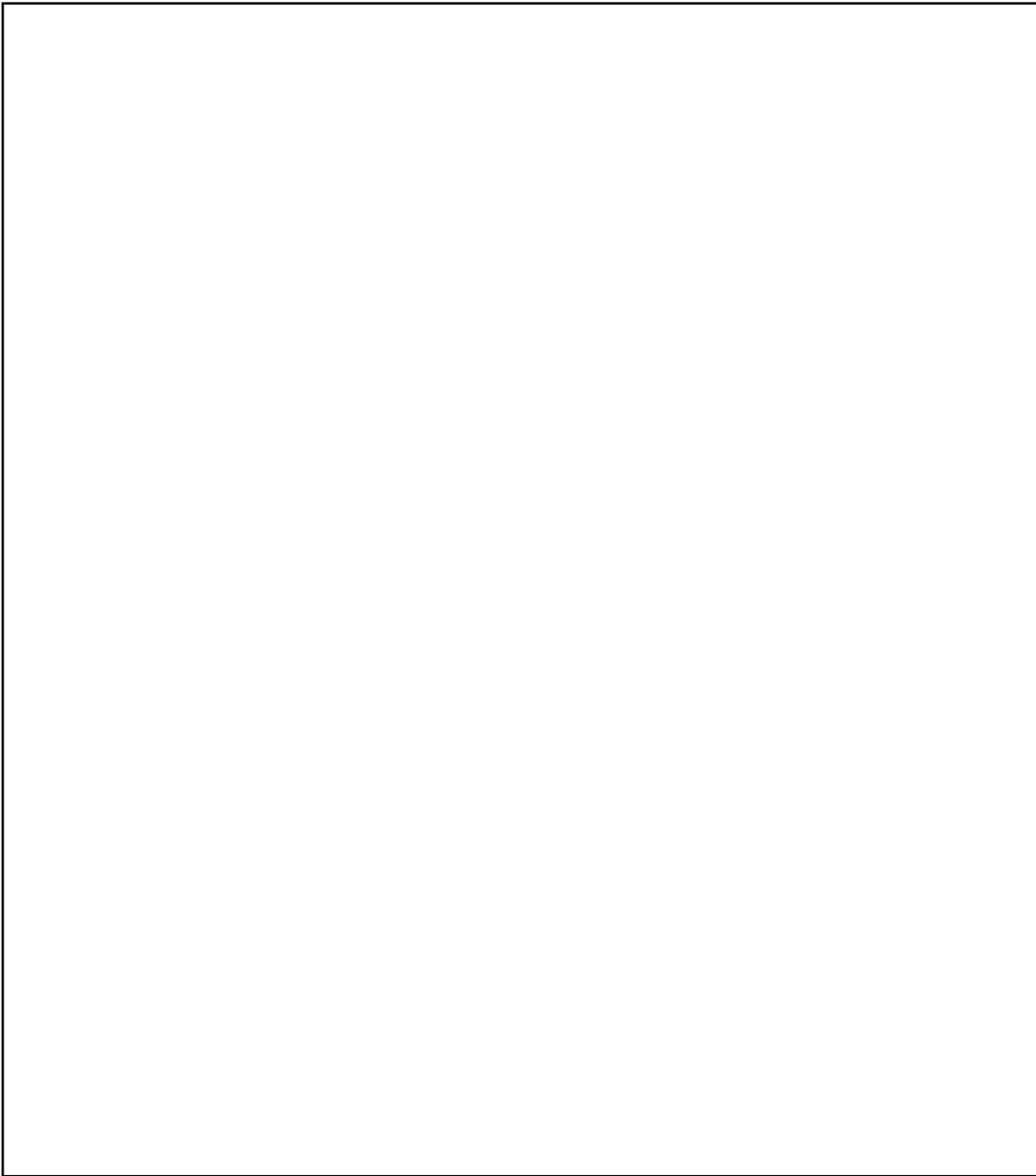


Foto 4: Muster eines Adsorptiv-Reaktiv-Filters auf Basis von Molekularsieben.  
Maße entsprechen einem konventionellen Abluftfilter; das Deckvlies ist entfernt.



Foto 5: Muster eines Adsorptiv-Reaktiv-Filters auf Basis von Aktivkohlen.  
Maße entsprechen einem konventionellen Abluftfilter; das Deckvlies ist entfernt.

## Nomenklatur

$\bar{c}$	mittlere thermische Geschwindigkeit
$C_{\text{rein}}$	Reingaskonzentration
$C_{\text{roh}}$	Rohgaskonzentration
$\frac{dd_p}{dt}$	zeitliche Änderung des Partikeldurchmessers
$\frac{dm_G}{dt}$	zeitliche Änderung der Dampfmasse im Umgebungsraum
$d_p$	Partikeldurchmesser
$D_{AB}$	Diffusionskoeffizient der Gasmoleküle von Stoff A in Gas B
$E$	Filtereffizienz
$g$	Erdbeschleunigung
$\Delta H_V$	Verdampfungsenthalpie
$K$	Kraft
$k$	Boltzmannkonstante
$m_x$	Molekülmasse
$m_i$	scheinbare Masse
$m_G$	bereits verdampfte Masse
$m_{G\infty}$	Dampfmasse bei Sättigungskonzentration
$M_m$	molare Masse
$M_{m,A}$	molare Masse der Substanz A, hier Partikelmaterial
$M_{m,B}$	molare Masse der Substanz B, hier Luft
$n$	Anzahl Moleküle pro Volumeneinheit
$N_{av}$	Avogadrokonstante
$p_d$	Dampfdruck
$p_{d,P}$	Dampfdruck an der Partikeloberfläche
$p_G$	Partialdruck des bereits verdampften Partikelmaterials
$p_B$	Luftdruck
$q$	Querschnitt der Ofenöffnung
$R$	allgemeine Gaskonstante
$t$	Zeit
$t^*$	Zeit bis Erreichen von 63% des Endwertes
$T$	Temperatur
$T_G$	Umgebungstemperatur
$T_P$	Temperatur an der Partikeloberfläche
$V$	Volumen
$\alpha_0$	halber Öffnungswinkel des Molekularstrahls
$\varphi$	Azimutwinkel des Molekularstrahls
$\rho_P$	Dichte des Partikelmaterials

$\rho_S$  Sättigungskonzentration  
 $\sigma_{AA}$  Durchmesser der Moleküle der Sorte A, hier Partikelmaterial  
 $\sigma_{BB}$  Durchmesser der Moleküle der Sorte B, hier Luft

## Literatur

- [ADKA96] ADKA-Ausschuß für Klinische Pharmazie. Antineoplastische Chemotherapie. Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 1994
- [BS95] Bokemeyer, C.; Schmoll, H.J.: Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *Journal of Clinical Oncology*, 13 (1), 1995, 283-292
- [CA98] Cantor, Aulendorf: Rote Liste. Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, Württemberg, 1998
- [CDR95] CD Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1995
- [CL96] Chabner, B.A.; Longo, D.L. (Editors): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy. Principles and Practice*. 2nd Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996
- [Cla94] Classen, M.: *Innere Medizin*. 3. Aufl., München, Urban & Schwarzenberg, 1994.
- [D12950] DIN 12950: Sicherheitswerkbänke, Teil 10. Beuth Verlag, Berlin, 1991
- [D12980] DIN 12980: Laboreinrichtungen – Zytostatika-Werkbänke – Anforderung, Prüfung. Beuth Verlag, Berlin, 1996
- [D58956] DIN 58956: Medizinisch mikrobiologische Laboratorien, Teil 1. Beuth Verlag, Berlin, 1990
- [E67548] 67/548/EWG: Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Abl. Nr. L 251 vom 19.9.1984, S. 1
- [FHR96] Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Berlin, 1996
- [Fis94] Fissan, H.: *Aerosole und ihre Meßtechnik*. Seminarunterlagen. Gerhard-Mercator-Universität Duisburg, 1994
- [GS04] GS - GES – 04: Prüfgrundsätze für Zytostatika-Werkbänke. Fachausschuß Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Hamburg, 1994
- [Hau91] Hauptmann, G.: *Handbuch der Reinraumtechnik*. Ecomed Verlag, Landsberg, 1991
- [HBP97] Herrmann, T.; Ball, M.; Pöpke, O.; Peschke, M.; Melzer, S.; Meier, K.: *Zytostatika-Biomonitoring bei Krankenhauspersonal - Einfluß der Probenbehandlung auf das Ergebnis*. 5. Norddeutscher Zytostatika Workshop, Hamburg, 1997
- [Hei96] Heidemann E.: *Therapieschemata Onkologie und Hämatologie*. 3. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, 1996
- [Hin82] Hinds, W.C.: *Aerosol Technology*. John Wiley & Sons, New York, 1982
- [HR59] Herlet, A.; Reich, G.: Ein Gerät zur Messung von Dampfdrücken unter  $1 \cdot 10^{-2}$  Torr. *Z. f. angew. Physik*, 9, 1959, 14-23
- [HSDB] Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine, Rockville Pike Bethesda, MD 20209 USA
- [HW71] Holleman, A.F.; Wiberg, E.: *Lehrbuch der anorganischen Chemie*. 80. Auflage, Verlag Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1971
- [Jun91] Jung, B.: *TA Abfall - Abfallbeseitigungrecht für die betriebliche Praxis*. WEKA Fachverlag für technische Führungskräfte GmbH, Augsburg, 1991
- [KA96] *Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetz. Gesetz zur Förderung der Kreislaufwirtschaft und Sicherung der umweltverträglichen Beseitigung von Abfällen*. BGBl., 1996, I S. 1354
- [Lic97] Lichtnecker, H.: *Gesundheitsgefährdung durch Zytostatikaexposition und -belastung*. 2. Fortbildungs-Seminar Sicherer Umgang mit Zytostatika, Duisburg, 1997
- [Lov94] Love, R.R.: *Manual of clinical oncology*. International Union against Cancer. 6. ed., Berlin, Springer, 1994



- [Lüd95] Lüders, U.: Entwicklung eines Anreicherungs- und chromatographischen Analysenverfahrens zur quantitativen Bestimmung von ausgewählten Zytostatika in Realproben. Tectum Verlag, Marburg, 1995
- [Mun94] Munson, P.L.: Principals of pharmacology. Basic concepts and clinical applications. 1. Edition, International Thomson Publishing Inc., Bonn, 1994
- [Nor96] Norithene – Verbundplatten aus Aktivkohle und Filtergehäuse. Firmenschrift, Norit Deutschland GmbH, Düsseldorf, 1996
- [O104] OECD 104: OECD Guideline for the Testing of Chemicals, 07.1995
- [OMG98] Opiolka, S.; Mölter, W.; Goldschmidt, R.; Erich, E.; Schöppe, G.: Verdampfung von Zytostatika aus Sicherheitswerkbänken. Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft, 58, Nr. 7/8, 1998, 291-295
- [Sch97] Schwabe, U.: Arzneiverordnungs-Report `97. Fischer, Stuttgart, 1997
- [Sei86] Seinfeld, J. H.: Atmospheric Chemistry and Physics of Air Pollution. John Wiley & Sons, New York, 1986
- [SHP97] Schmoll, H.-J.; Höffgen, K.; Possinger, K.: Internistische Onkologie. Teil 2, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1997
- [SKA94] Sessink, P.J.M.; Kerkhof, van de M.C.A.; Anzion, R.B.M.; Noordhoek, J.; Bos, R.P.: Environmental Contamination and Assessment of Exposure to Antineoplastic Agents by Determination of Cyclophosphamide in Urine of Exposed Pharmacy Technicians. Archives of Environmental Health, 49, 1994, 165-169
- [UBA96] Umweltprobleme durch Arzneimittel - Literaturstudie -. Forschungsbericht des Umweltbundesamtes 106 04 121, UBA-FB 96-060, Berlin, 1996
- [WA95] Wright, P.; Allwood, M.: The Cytotoxics Handbook. Radcliffe Medical Press, Oxford, 1995