
Name der Forschungsstelle

AiF-Vorhaben-Nr. / GAG

01.07.2004 – 31.12.2006

Bewilligungszeitraum

Schlussbericht für den Zeitraum: 01.07.2004 – 31.12.2006

(Forschungsstelle 1 von 2)

zu dem aus Haushaltsmitteln des BMWA über die



geförderten IGF-Forschungsvorhaben

- Normalverfahren
 Fördervariante ZUTECH

Forschungsthema :

Experimentelle und theoretische Untersuchung der Sublimation bzw. Verdunstung von Partikeln im submikronen Größenbereich

Für ein ZUTECH-Vorhaben sind folgende zusätzliche Angaben zu machen:

Der fortgeschriebene Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft

- ist beigelegt
 liegt bereits vor
 wird fristgerecht nachgereicht

Ort, Datum

Unterschrift des Projektleiters

Institut für Energie- und Umwelt-
technik e. V. (IUTA), FS 2

13988 / 2

Name der Forschungsstelle

AiF-Vorhaben-Nr. / GAG

01.07.2004 – 31.12.2006

Bewilligungszeitraum

Schlussbericht für den Zeitraum: 01.07.2004 – 31.12.2006

(Forschungsstelle 2 von 2)

zu dem aus Haushaltsmitteln des BMWA über die



geförderten IGF-Forschungsvorhaben

- Normalverfahren
 Fördervariante ZUTECH

Forschungsthema :

Experimentelle und theoretische Untersuchung der Sublimation bzw. Verdunstung von Partikeln im submikronen Größenbereich

Für ein ZUTECH-Vorhaben sind folgende zusätzliche Angaben zu machen:

Der fortgeschriebene Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft

- ist beigefügt
 liegt bereits vor
 wird fristgerecht nachgereicht

Ort, Datum

Unterschrift des Projektleiters

Beteiligte Forschungsstellen

Forschungsstelle 1:

Institut für Energie- und Umweltverfahrenstechnik
Bereich Umwelttechnik
Universität Duisburg-Essen
Bismarckstr. 90
47057 Duisburg

Projektleiter: Priv. Doz. Dr.-Ing. F. Schmidt

Forschungsstelle 2:

Institut für Energie- und Umwelttechnik e. V. (IUTA)
Bliersheimer Str. 60
47229 Duisburg

Projektleiter: Dr. rer. nat. Thekla Kiffmeyer

Inhalt

1	Forschungsthema.....	1
2	Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung.....	1
3	Zusammenfassung.....	4
4	Forschungsziel.....	6
4.1	Angestrebte wissenschaftlich-technische Ergebnisse.....	6
4.2	Angestrebte wirtschaftliche Ergebnisse.....	7
4.3	Innovativer Beitrag der Forschungsergebnisse.....	7
5	Lösungsweg Forschungsstelle 1.....	8
5.1	Methodischer Ansatz.....	9
5.2	Partikeldurchmesseränderung / experimentelle Ergebnisse.....	12
5.2.1	Natriumchlorid (Validierung des Volatilitätsanalysators).....	12
5.2.2	Ammoniumnitrat.....	13
5.2.3	Maltol.....	19
5.2.4	Cyclophosphamid.....	20
5.2.5	Glyphosat.....	23
5.3	Partikelanzahlkonzentration / experimentelle Ergebnisse.....	24
5.4	Fazit / Untersuchung der Partikelphase.....	26
6	Lösungsweg Forschungsstelle 2.....	27
6.1	Methodischer Ansatz.....	27
6.2	Gasphase / experimentelle Ergebnisse.....	30
6.2.1	Ammoniumnitrat.....	30
6.2.2	Cyclophosphamid.....	31
6.2.3	Fazit / Untersuchung der Gasphase.....	32
6.3	Theorie.....	33
6.3.1	Verdunstung von flüssigen Partikeln.....	33
6.3.1.1	Kontinuumsbereich.....	34
6.3.1.2	Kinetikbereich.....	34
6.3.1.3	Übergangsbereich.....	35
6.3.1.4	Integration der Verdunstungswärme.....	39
6.3.1.5	Integration des Kelvineffektes.....	41
6.3.2	Verdunstung von flüssigen Partikeln mit gelösten Salzen.....	43
6.3.3	Sublimation von festen Partikeln.....	45
6.3.3.1	Ammoniumnitrat.....	47
6.3.3.2	Cyclophosphamid.....	53
6.3.3.3	Glyphosat.....	56

Inhalt

7	Fazit und Ausblick.....	57
8	Wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsthemas für kmU.....	62
9	Umsetzung der Forschungsergebnisse.....	63
10	Literatur.....	64

1 Forschungsthema

Experimentelle und theoretische Untersuchung der Sublimation bzw. Verdunstung von Partikeln im submikronen Größenbereich

2 Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung

Der Umgang mit hochwirksamen Arzneimitteln, wie Zytostatika, Virustatika, Immunsuppressiva, erfordert den Einsatz persönlicher und technischer Schutzausrüstung zur Minimierung der Kontamination der Arbeitsumgebung und nachfolgend der Mitarbeiter und der Umwelt. Obwohl die hierfür dienenden Sicherheitsmaßnahmen und Schutzsysteme sowie die Information und Unterweisung der Mitarbeiter fortlaufend verbessert werden, zeigen Untersuchungen durch Umgebungs- und Biomonitoring, dass auch bei Einhaltung aller Sicherheitsstandards Belastungen der Arbeitsumgebung (Luft, Flächen, Arbeitsmaterialien, Schutzkleidung etc.) mit Zytostatika im Bereich der Produktion sowie bei der Zubereitung und Applikation der Arzneimittel häufig sind.

Darüber hinaus ist auch in neueren Studien die Aufnahme der Wirkstoffe durch die Mitarbeiter nachweisbar. Auffällig und für die Lösung des Problems von größter Bedeutung ist die Tatsache, dass vielfach kein direkter Zusammenhang zwischen der Art der Tätigkeiten und den im Bio- und Umgebungsmonitoring nachgewiesenen Kontaminationen festgestellt werden kann. So zeigen sich teilweise Kontaminationen der Schutzkleidung sowie Belastungen des Urins auch bei Mitarbeitern, die im relevanten Zeitraum nicht wesentlich mit den Substanzen in Kontakt kamen.

Aus früheren Studien ist bekannt, dass die von den Beschäftigten mit dem Urin ausgeschiedenen Mengen des Zytostatikums Cyclophosphamid zu groß sind, um allein durch die Inhalation von Partikeln erklärbar zu sein. Teilweise fanden sich Belastungen auf Flächen, die zuvor ohne Befund waren und in der Zwischenzeit nicht genutzt wurden bzw. auf senkrechten Flächen in größerem Abstand vom Arbeitsbereich. Teilweise sind auf gereinigten Flächen Substanzen nachweisbar, die im Untersuchungszeitraum nicht verwendet wurden.

Die mangelnde Korrelation zwischen äußerer und innerer Exposition zeigt, dass die Mechanismen der Freisetzung und Ausbreitung der Substanzen bislang nicht hinreichend geklärt sind. Die erforderliche weitere Reduzierung des Kontaminationslevels durch gezielte Optimierung der Schutzeinrichtungen aber auch des Arbeitsablaufs und der Mitarbeiterschulung erfordert jedoch eine genaue Kenntnis dieser Prozesse. Dies gilt insbesondere für den Luftpfad, da hier die effektivste und weitreichendste Verbreitung sowie auch Aufnahme der Wirkstoffe zu erwarten ist.

Ausgangssituation

Neben den primär diskutierten Kontaminationspfaden (direkte Berührung, Verschütten von Lösungen und Feststoffen etc.) galt in den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts die größte Aufmerksamkeit der Freisetzung und Ausbreitung von Zytostatika in Form von Aerosolen. Als wichtigstes Instrument zum Schutz des Applikationen zubereitenden Personals wurden Sicherheitswerkbänke nach DIN 12980 bzw. DIN 12469 eingeführt, die durch spezielle Luftführung und Hochleistungsschwebstofffilter einen weitreichenden Schutz vor partikulären Belastungen bieten. Entsprechend dem damaligen Stand des Wissens wurde dabei davon ausgegangen, dass die Sublimation toxischer Arzneimittel und die daraus resultierende Belastung der Luft vernachlässigbar ist.

Bereits damals wurde jedoch die Frage nach Bedingungen, Ausmaß und Bedeutung der möglichen Sublimation dieser Stoffe kontrovers diskutiert. Am IUTA wurde die Möglichkeit der Sublimation von Zytostatika auch unter normalen Arbeitsbedingungen in den Focus der Betrachtung gesetzt und in den folgenden Jahren die Belastung der Raumluft mit gasförmig vorliegenden Zytostatika nachgewiesen. Dabei stützten die Untersuchungsergebnisse die Theorie, dass primär auf den HEPA-Filtern abgeschiedene zytostatikahaltige Partikel allmählich sublimieren und dadurch sukzessive die toxischen Wirkstoffe als Gasphase freigesetzt werden, welche die Filter ungehindert passiert. Bei Anschluss der Werkbank an eine Fortluftanlage gelangt die so kontaminierte Luft ohne weitere zwischengeschaltete Reinigungsstufen in die Außenluft. Im Falle des auch heute noch anzutreffenden Umluftbetriebs wird die gefilterte Luft einschließlich der enthaltenen gasförmigen Schadstoffe direkt in den Aufstellungsraum zurück geführt.

Hierin ist ein wichtiger und bisher nicht durch Schutzmaßnahmen berücksichtigter Expositionspfad zu sehen, der die zuvor zitierten Ergebnisse der Monitoringuntersuchungen teilweise erklären kann. Zugleich bieten sich hier Ansatzpunkte für eine bedeutende Verbesserung des Personen- und Umweltschutzes durch Optimierung entsprechender Schutzausrüstung, die für Hersteller, Anbieter und Nutzer dieser Systeme auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten von großem Interesse sind.

Stand der Forschung

Die bislang durchgeführten, breit angelegten Untersuchungen des IUTA zu der geschilderten Problematik befassten sich intensiv mit der Bildung und den Eigenschaften von Partikeln bei typischen Arbeitsabläufen im Zusammenhang mit der Zubereitung von Zytostatika. Des Weiteren wurde das Verhalten dieser Partikel im Luftstrom von Sicherheitswerkbänken und insbesondere bei Störungen dieser Strömungen durch Gegenstände, Hitzequellen und Bewegungen untersucht.

Bei den Untersuchungen der Partikelphase im Labor wurden bisher aus Gründen des Arbeitsschutzes sowie der analytischen Möglichkeiten nichttoxische Prüfaerosole eingesetzt und es erfolgte keine substanzspezifische Erfassung. Bei allen Untersuchungen vor Ort im Routinebetrieb von Klinikapotheken sind zwar Zytostatika enthaltende Aerosole messbar, aber es sind dabei keine, für die Verifizierung von Theorien und handlungsanleitend für die Optimierung und Überprüfung von Schutzeinrichtungen erforderlichen standardisierten Bedingungen gegeben. Insbesondere sind Art und Menge der verwendeten Stoffe sowie die Handhabungsweise stark von der jeweiligen Arbeitssituation abhängig. Daher waren Fragen nach der Geschwindigkeit der Sublimation der Partikel verbunden mit toxikologisch relevanten Größenänderungen der Partikel nicht zu beantworten. Auch waren keine Untersuchungen zum ggf. unterschiedlichen oder sich gegenseitig beeinflussenden Verdunstungsverhalten verschiedener Komponenten flüssiger oder fester Partikel (Wirkstoff, Lösungsmittel, Kristallwasser etc.) durchführbar.

Bei der Untersuchung gasförmiger Zytostatika bestehen ähnliche prinzipielle Probleme. Bei Messungen unter realen Bedingungen in Kliniken und Abfüllbetrieben sind hinter den Partikelfiltern sowie, in geringerer Konzentration, an den Arbeitsöffnungen molekulare Substanzanteile nachweisbar. Dieser Effekt konnte jedoch im Labormaßstab bisher nicht reproduzierbar simuliert und für detaillierte Untersuchungen des Phänomens genutzt werden. Daher waren keine Aussagen über Bedingungen und die zeitlichen Dimensionen der Sublimation unter dem Einfluss verschiedener Randparameter möglich. Gleiches galt für das Verhalten der Gasphase im Raum. Bisher war es nicht möglich, unter Laborbedingungen ausreichende Mengen einer gezielt und definiert mit Zytostatikamolekülen angereicherten Luft zu erzeugen. Tests zur Entstehung und zum Verhalten der gasförmigen Substanzen, z. B. Adsorption und Kondensation an Oberflächen, Effektivität von Filtern waren daher nur mit stärker flüchtigen Markern möglich und infolgedessen nur bedingt aussagekräftig.

Es fehlten also Kenntnisse und Untersuchungsmöglichkeiten insbesondere zu dem für die Arbeitsschutzproblematik entscheidenden Übergang der Wirkstoffe von der partikulären in die Gasform. Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen dieses Projektes grundlegende Untersuchungen des Sublimations- / Verdunstungsverhaltens des Zytostatikums Cyclophosphamid angestrebt.

Der experimentelle Aufbau eignet sich auch für Untersuchungen weiterer Substanzen. Im Vorfeld dieses Projektes wurden an der Universität Duisburg-Essen bereits erste Messungen mit Ammoniumnitratpartikeln durchgeführt. Ammoniumnitrat ist eine Substanz, die in partikulärer Form in der Aussenluft vorkommt. Untersuchungen von atmosphärischen Aerosolen im Rahmen der Luftqualitätsüberwachung sind aufgrund der Volatilität nitrathaltiger Partikel erschwert bzw. fehlerbehaftet. Hersteller von Staub- bzw. Partikelmessgeräten sehen in der systematischen Untersuchung der Volatilität von Nitraten am Beispiel von Ammoniumnitrat daher eine Möglichkeit ihre Messgeräte bzgl. dieser Minderbefunde weiterzuentwickeln.

Bei weiteren Recherchen hat sich gezeigt, dass das Verdunstungsverhalten von Pflanzenschutzmitteln eine wichtige Fragestellung bei den Herstellern von Ausbringungsgeräten ist. Wie effektiv und damit wirtschaftlich und umweltfreundlich ein Produkt eingesetzt werden kann, hängt neben anderen Faktoren auch vom Verdunstungsverhalten der Partikel ab. Auch hier besteht ein Interesse seitens der in diesem Sektor aktiven kleinen und mittelständischen Unternehmen an den angestrebten Forschungsergebnissen.

3 Zusammenfassung

Im Rahmen dieses Projektes wurde ein in situ-Verfahren zur Ermittlung der Sublimations- / Verdunstungsraten von toxischen bzw. umweltgefährdenden Substanzen geringer Volatilität, die als luftgetragene submikrone Partikel in die Umgebung freigesetzt werden, entwickelt und angewendet.

Hierzu wurde ein an der Universität Duisburg-Essen (FS1) bestehender Tandem Aufbau von Differentiellen Mobilitäts Analysatoren erweitert, um eine gezielte Variation von Prozess-temperatur und relativer Feuchte bei Experimenten mit Ammoniumnitrat zu ermöglichen.

Zur Untersuchung des Zytostatikums Cyclophosphamid und des Pestizides Glyphosat wurde ein gleichartiger, als Volatilitätsanalysator dienender, Versuchsaufbau bezüglich sicherheitsrelevanter Aspekte so konzipiert, dass er am IUTA (FS2) zur Untersuchung dieser toxischen Substanzen eingesetzt werden konnte.

Die Kalibrierung beider Volatilitätsanalysatoren erfolgte unter Verwendung von Polystyrol-Latex- und Natriumchlorid-Partikeln. Eine Validierung des gas- und partikeldichten Versuchsaufbaus am IUTA erfolgte durch Vergleichsmessungen an Ammoniumnitrat.

Die Experimente mit den gewählten Substanzen erfolgten bei:

- | | | |
|-------------------------------|---|---|
| ⇒ Start-Partikeldurchmesser | ⇒ | ≈ 100 bis 400 nm |
| ⇒ Partikelanzahlkonzentration | ⇒ | ≈ 2000 bis 14000 Partikel / cm ³ |
| ⇒ Temperatur | ⇒ | ≈ 14 bis 40 °C |
| ⇒ relative Luftfeuchte | ⇒ | < 5 bis ≈ 60 % |

Für Ammoniumnitrat wurde bei Verweilzeiten von 50 und 75 s und Variation der Temperatur bei einer relativen Feuchte der Trägerluft von < 5 % eine vom Anfangspartikeldurchmesser unabhängige Durchmesserreduktion der Partikel ermittelt. Mit steigender Temperatur und höherer Verweilzeit liegt eine entsprechend größere Durchmesserabnahme vor. Die Erhöhung der Feuchte der Trägerluft im Bereich unterhalb der Deliqueszenzfeuchte von Ammoniumnitrat hat einen inhibitorischen Einfluss auf die Durchmesserreduktion.

Die Ergebnisse zur Durchmesseränderung von Cyclophosphamid Partikeln zeigen ein gleichartiges Verhalten auf. Für das gewählte Pestizid Glyphosat und den Geschmacksverstärker Maltol, welcher als weitere mögliche Referenzsubstanz für Cyclophosphamid untersucht wurde, konnten bei den betrachteten thermodynamischen Zuständen keine Durchmesseränderungen der Partikel beobachtet werden.

Bei der, zwecks Massenbilanzierung durchgeführten, substanzspezifischen Probenahme und Analytik der Gasphase konnte für Ammoniumnitrat im Rahmen plausibler Wiederfindungsraten bei gegebenen Verlusten der Substanznachweis in der Gasphase erbracht werden.

Bezüglich der Betrachtung der Gasphase bei den Experimenten mit Cyclophosphamid konnte hingegen keine Substanzmasse in der Gasphase nachgewiesen werden. Eine Hypothese zur Erklärung dieses Phänomens ist, dass eine Modifikationsänderung des Cyclophosphamid erfolgt. Bei Bereitstellung des Cyclophosphamid-Aerosols durch Zerstäuben einer wässrigen Lösung liegt das Zytostatikum zunächst als Monohydrat vor. Das Kristallwasser kann eventuell durch die, dem eigentlichen Prozess vorgeschaltete, Trocknungsstrecke nicht gänzlich entfernt werden. Mit einer Abgabe von Kristallwasser geht die Umwandlung des Cyclophosphamid von einem kristallinen zu einem amorphen Zustand einher. Eine solche Zustandsänderung kann eine Abnahme des Partikeldurchmessers verursachen. Während der Passage der eigentlichen Versuchsstrecke könnte demzufolge eine Überlagerung von weiterer Trocknung der Partikel und Sublimation erfolgen.

Im Rahmen der theoretischen Untersuchung erfolgte die Modellierung der Verdunstung flüssiger Partikel, flüssiger Partikel mit gelösten Salzen und der Sublimation fester Partikel. Je nach Partikelgröße der verdunstenden und sublimierenden Partikel wurden der Fuchs-Effekt und der Kelvin-Effekt in die entsprechenden Differenzialgleichungen integriert. In Abhängigkeit des Ausgangszustands (flüssig, flüssig mit gelöstem Salz, fest) erfolgte die Berücksichtigung der Temperaturabsenkung an der Partikeloberfläche durch die erforderliche Verdunstungswärme und der Dampfdruckerniedrigung durch gelöste Salze im Flüssigkeitstropfen. Des Weiteren enthalten die relevanten Gleichungen die Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur und der Umgebungsfeuchtigkeit.

Die theoretischen Berechnungen zur Sublimation von Ammoniumnitrat werden qualitativ und mit geringen Einschränkungen bei größeren Temperaturen auch quantitativ gut durch die experimentell ermittelten Daten bestätigt. Es steht damit also ein Berechnungsmodell zur Verfügung, welches durch die Versuche mit Ammoniumnitrat validiert werden konnte.

Die Modellierung des Phasenübergangs für Cyclophosphamid erfolgte daher analog zur Modellierung für Ammoniumnitrat. Ob hierbei die Annahmen der Modellierung hinsichtlich eines definierten Anfangszustandes insbesondere in Hinblick auf Hygroskopizität und gebundenes Kristallwasser bei den Experimenten eindeutig erfüllt waren, konnte nicht abschließend geklärt werden.

Das Projektziel ein in situ-Verfahren zur Ermittlung der Sublimations- / Verdunstungsraten von toxischen bzw. umweltgefährdenden Substanzen geringer Volatilität, die als luftgetragene submikrone Partikel in die Umgebung freigesetzt werden, zu entwickeln und anzuwenden, wurde erreicht. Das ausgeprägt substanzspezifische Verhalten der Aerosolpartikel hinsichtlich des Phasenübergangs wirft einen weiteren Forschungsbedarf auf. Hierbei sollten im Rahmen eines Folgeprojektes insbesondere auch Fragen zur Hygroskopizität detaillierter betrachtet werden. Es ist erforderlich weitere Zytostatika und Pestizide zu untersuchen. Ein Übergang von der Untersuchung luftgetragener Partikel hin zur Abbildung von Anströmverhältnissen von auf Filterfasern abgeschiedenen Partikeln bei längeren Verweilzeiten wird dazu beitragen, Ergebnisse bei möglichst realitätsnahen Prozessbedingungen zu erzielen.

4 Forschungsziel

Ziel dieses Projekts war die Entwicklung und Anwendung eines in situ-Verfahrens zur Ermittlung der Sublimations- / Verdunstungsraten von toxischen bzw. umweltgefährdenden Substanzen geringer Volatilität, die als luftgetragene submikrone Partikel in die Umgebung freigesetzt werden.

4.1 Angestrebte wissenschaftlich-technische Ergebnisse

- Experimentelle Untersuchung des Sublimations- / Verdunstungsverhaltens (inkl. substanzspezifischer chemischer Gasanalytik) für die Substanzen:
 - Ammoniumnitrat
 - Cyclophosphamid (Zytostatikum)
 - Glyphosat (Pestizid)

Bei:

 - unterschiedlichen Partikelgrößen
 - Temperaturen (20–40°C)
 - relativen Luftfeuchtigkeiten (5-60%)

- Modellrechnungen zur Sublimation/ Verdunstung submikroner Partikel unter realen Bedingungen und Vergleich mit experimentellen Resultaten
- Erweiterung der Berechnungsmodelle zur besseren Vorhersagbarkeit des Sublimations- / Verdunstungsverhaltens

4.2 Angestrebte wirtschaftliche Ergebnisse

Aus den Entwicklungsleistungen ziehen kmU unterschiedlicher Branchen ihren Nutzen. Hersteller der Sicherheitseinrichtungen im pharmazeutischen bzw. klinischen Bereich können ihre Produkte früher als ihre Wettbewerber optimieren. Dieser technologische Vorsprung kann in Form von erhöhten Verkaufszahlen der Produkte wirtschaftlich bedeutend werden. Solche kmU, die im Bereich der Partikel- und Staubmesstechnik aktiv sind, können ihre eigenen Entwicklungskosten reduzieren, indem sie auf die Forschungsergebnisse zurückgreifen. Die Erhöhung der Messgenauigkeit sowie eine Verbreiterung der Einsatzbereiche ihrer Messgeräte stellen einen deutlichen Wettbewerbsvorteil dar, der sich wirtschaftlich nutzen lässt.

Ebenso profitieren Hersteller von Schutzausrüstungen für den Zivil- und Katastrophenschutz von den Entwicklungsleistungen, indem sie die Wirksamkeit ihrer Produkte steigern können.

4.3 Innovativer Beitrag der Forschungsergebnisse

Die Entwicklung dieses Verfahrens zur Ermittlung der Sublimations-/ Verdunstungsraten luftgetragener submikroner toxischer Partikel in einer Strömung ist neu und beschreibt den Freisetzungsvorgang bei den realen Umgebungsbedingungen. Diese Umgebungsbedingungen (relative Luftfeuchtigkeit, Temperatur) werden variiert und das jeweilige Sublimations-/ Verdunstungsverhalten wird bestimmt. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen für die Weiterentwicklung von Schutztechniken genutzt werden. Darüber hinaus wird das Verständnis von ähnlichen Vorgängen in vielen Anwendungsfeldern verbessert.

5 Lösungsweg Forschungsstelle 1

Der Phasenübergang der zu untersuchenden Substanzen von der Partikelphase in die Gasphase wurde bei den Experimenten an der Universität Duisburg-Essen (Forschungsstelle 1) partikelseitig im Sinne einer Durchmesserabnahme betrachtet. Durch messtechnische Ermittlung der Durchmesserabnahme der Partikel kann zunächst ein möglicher Phasenübergang festgestellt werden. Der Nachweis, dass die Durchmesserreduktion tatsächlich durch einen Phasenübergang verursacht wird, erfolgt durch die Betrachtung der Gasphase und schließen der Massenbilanz.

Es wurden Messreihen bezüglich der Partikelphase für folgende Substanzen durchgeführt:

- Natriumchlorid (NaCl)
(zwecks Validierung des Volatilitätsanalysators)
- Ammoniumnitrat (NH₄NO₃)
- Maltol (C₆H₆O₃)
(dieser Geschmacksverstärker für Süßspeisen wurde aufgrund seines Dampfdruckes und seiner Struktur als weitere mögliche Vergleichssubstanz für Cyclophosphamid ausgewählt)

Die Messungen erfolgten bei folgenden Parameterbereichen:

- ⇒ Start-Partikeldurchmesser ⇒ ≈ 100 bis 400 nm
- ⇒ Partikelanzahlkonzentration ⇒ ≈ 2000 bis 14000 Partikel / cm³
- ⇒ Temperaturen ⇒ ≈ 14 bis 40 °C
- ⇒ relative Luftfeuchte ⇒ < 5 bis ≈ 60 %

Basierend auf den an der Universität Duisburg-Essen gewonnenen Erfahrungen und Erkenntnissen wurde am IUTA (Forschungsstelle 2) zur Untersuchung der gesundheitsgefährdenden Substanzen ein gleichartiger Volatilitätsanalysator aufgebaut. Dieser wurde bezüglich sicherheitsrelevanter Aspekte optimiert (s. Kapitel 6.1).

Am IUTA wurden Experimente zur Durchmesserabnahme der Partikel für folgende Substanzen durchgeführt:

- Ammoniumnitrat (NH₄NO₃)
(Vergleichbarkeit der experimentellen Ergebnisse der beiden Forschungsstellen)
- Cyclophosphamid ⇒ Zytostatikum (C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P)
- Glyphosat ⇒ Pestizid (C₃H₈NO₅P)

Die Koordination und Auswertung der Messungen erfolgte unter Berücksichtigung des für Ammoniumnitrat entwickelten Vorgehens und unter Verwendung der dabei erstellten Auswertalgorithmen an der Universität Duisburg-Essen.

5.1 Methodischer Ansatz

Experimentelle Untersuchung der Sublimation / Verdunstung mit einem Volatilitätsanalysator

Prinzip

Der Phasenübergang vom Feststoff in die Gasphase wird untersucht, indem die Durchmesseränderung von Partikeln in einer Messstrecke bei definierten Bedingungen bezüglich Temperatur und Feuchte bestimmt wird.

Aus einem bereitgestellten polydispersen Aerosol werden mit einem Differentiellen Mobilitätsanalysator (DMA) elektrische Mobilitätsfraktionen klassiert. Das fraktionierte Aerosol durchströmt eine temperierte Messstrecke. Mit dem zweiten, messenden, DMA wird das Mobilitätsspektrum bzw. die Größenverteilung vor Eintritt und am Austritt der Partikelmessstrecke ermittelt. Diese serielle Anordnung zweier DMA mit zwischengeschalteter Messstrecke wird als Tandem-DMA (TDMA) bezeichnet.

Die Temperierung der Messstrecke erfolgt unter Verwendung eines Umwälzthermostaten, welcher Wasser als Kühl- bzw. Heizmedium durch das Mantelvolumen der doppelwandig ausgeführten Messstrecke leitet. Der Wasserkreislauf wird hierbei im Gegenstrom zur Luft, welche durch das Innenrohr strömt, betrieben. Eine Variation der relativen Feuchte des Trägerluftvolumenstromes wird durch die Mischung des fraktionierten Aerosols mit einem partikelfreien feuchten Mischluftstrom realisiert. Die Mischluft wird vorab in einer Befeuchtungsstrecke konditioniert.

Die Verwendung eines DMA (Klassierer nach Knutson und Whitby) zur Klassierung von Partikeln nach ihrer elektrischen Mobilität ist eine etablierte Methode in der Partikelmesstechnik. Prinzip und Funktionsweise sind in der VDI-Richtlinie 3489 Blatt 4 und bei Kinney und Pui beschrieben.

Der messende DMA und ein Kondensationskeimzähler werden bei der Messung von Größenverteilungen als Komponenten eines Scanning Mobility Particle Sizers (SMPS) eingesetzt. Das SMPS als Messsystem zur Ermittlung von Partikeldurchmesserverteilungen im submikronen Bereich ist ein etabliertes Messgerät. Das Prinzip geht auf Wang und Flagan zurück. Das Messergebnis eines SMPS ist zunächst ein Mobilitätsspektrum. Dieses wird erst durch einen Berechnungsalgorithmus in eine Partikeldurchmesserverteilung überführt. Der Berechnung liegt dabei u. a. die Annahme über die Ladungswahrscheinlichkeit der Partikel zugrunde. Der Algorithmus basiert auf der Ladungsverteilung im Gleichgewichtszustand, welcher durch den Einsatz einer radioaktiven Quelle zwecks Bereitstellung bipolarer Ionen erzielt wird.

Wird bei den Messungen aufgrund korrosiver Eigenschaften der zu untersuchenden Substanzen auf die radioaktive Quelle verzichtet, liegt keine definierte Ladungsverteilung vor. Messergebnisse sind dann als Mobilitätsspektren zu bewerten. Der Name SMPS ist bei Verzicht auf die Quelle also nicht korrekt, da das Messsystem dann zunächst keine Größenverteilung abbildet, es sich also nicht mehr um einen „Particle Sizer“ handelt.

Abbildung 1 zeigt den für die Volatilitätsuntersuchungen verwendeten Versuchsaufbau. Oben links in der Zeichnung ist die Aerosolbereitstellung zu sehen. Druckluft wird über einen Filter (F) dem Partikelgenerator (PG) zugeführt. Durch Zerstäuben einer wässrigen Lösung wird ein polydisperses Tropfenkollektiv erzeugt. Das Aerosol wird durch einen Diffusionstrockner (DT) geleitet. Durch Verdunstung des Wasser und Kristallisation entstehen trockene Partikel.

Vor Eintritt in den klassierenden DMA wird das Aerosol durch eine radioaktive Quelle (Q) geleitet. Hier soll sich ein definierter Ladungsgleichgewichtszustand einstellen. Auf den Einsatz der radioaktiven Quelle wurde im Verlauf der Experimente aufgrund der möglichen Korrosion bei Verwendung von Ammoniumnitrat verzichtet. Bei einem Phasenübergang von Ammoniumnitrat von der partikulären Phase in die Gasphase liegen Ammoniak und Salpetersäure vor. Insbesondere bei Versuchen unter Variation der relativen Luftfeuchte des Trägergasstromes bis hin zu höheren Feuchten ist daher eine korrosive Wirkung möglich. Die Kapselung des Krypton-Gases der Quelle ist zwar aus Edelstahl, nach Rücksprache mit dem Hersteller und der Abteilung für Arbeitssicherheit an der Universität musste jedoch bei den umfangreichen Reihenmessungen auf die Quelle verzichtet werden. Die deshalb notwendige Umstellung des Messprogramms bedeutete einen nicht unerheblichen zeitlichen Mehraufwand.

Die Spannungsversorgung des DMA erfolgt durch ein programmierbares Hochspannungsnetzteil (HV). Die Versorgung des DMA mit partikelfreier Schleierluft erfolgt unter Verwendung eines Partikelfilters (F) und eines Mass-Flow-Controllers (FC). Die Absaugung der Überschussluft erfolgt unter Einsatz gleicher Komponenten. Nach der Klassierung einer Mobilitätsfraktion mit dem DMA kann das Aerosol mit einem bezüglich der relativen Feuchte vorkonditionierten Luftvolumenstrom gemischt werden. Die Befeuchtung der Mischluft (B) erfolgt, indem ein partikelfreier Luftvolumenstrom über eine Wasserfläche strömt.

Die Temperierung erfolgt unter Verwendung eines Umwälzthermostaten (T).

Die Schleier- und Überschussluft des messenden DMA werden im geschlossenen Kreislauf gefahren. Ein Kondensationskernzähler (CPC) ermittelt beim Durchscannen der Spannung am DMA die jeweilige Partikelanzahl.

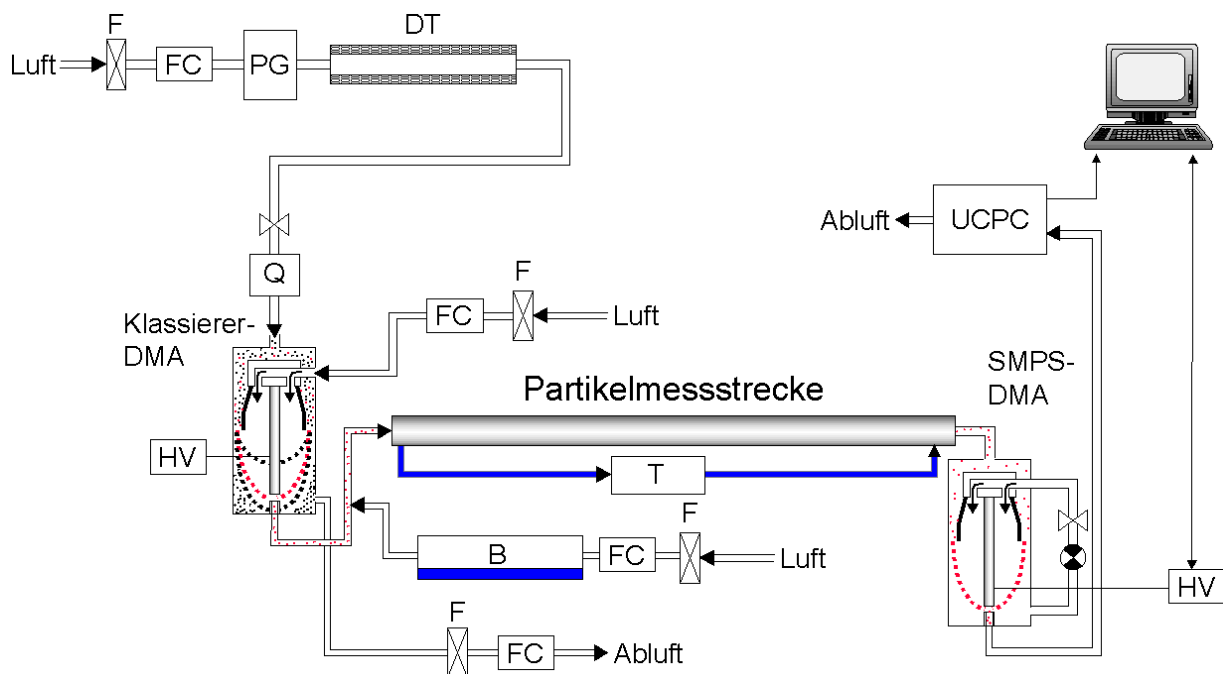


Abbildung 1

Volatilitätsanalysator / TDMA

Das klassierte Aerosol wird nun entweder direkt mit dem SMPS-DMA vermessen, oder in die temperierte Partikelmessstrecke geleitet und am Austritt vermessen. Daraus ergeben sich die Start-Partikeldurchmesser bzw. die End-Partikeldurchmesser nach der Verweilzeit in der Messstrecke. Ohne Nutzung der Quelle werden die Ergebnisse der Start- bzw. der End-Partikelmobilitäten direkt ausgenutzt. Durch Bewertung der Mobilitätsspektren und Zuordnung einzelner Moden in der Mobilitätsverteilung zu Ladungszahlen und Partikeldurchmessern ist auch mit den Rohdaten die korrekte Ermittlung von Durchmesseränderungen bei den durchgeführten Versuchen möglich.

Messungen wurden für zwei verschiedene Verweilzeiten der Partikel in der Messstrecke durchgeführt. Die jeweilige mittlere Verweilzeit der Partikel ergibt sich durch Division des Volumens der Messstrecke durch den Luftvolumenstrom. Das Rohr ist 5 Meter lang und hat einen Durchmesser von 1 Zoll. Die Versuche wurden bei Volumenströmen von 1 und 1,5 l/min durchgeführt. Es ergibt sich also eine mittlere Verweilzeit von ca. 150 bzw. 100 Sekunden. In der Messstrecke liegt nach einer kurzen Einlaufstrecke ein laminares Strömungsprofil vor. In Rohrmitte ist die Strömungsgeschwindigkeit maximal und damit die Verweilzeit der Partikel auf den Bahnlinien in Rohrmitte minimal. Die gemessenen minimalen Verweilzeiten betragen 75 bzw. 50 Sekunden. Für die in Rohrmitte in die Messstrecke eingeleiteten und abgezogenen Partikel gilt die minimale Verweilzeit.

Der Versuchsaufbau wurde bezüglich Steuerung von Prozessparametern und Messdatenerfassung in weiten Teilen automatisiert. Damit wurde eine effizientere Durchführung auch umfangreicher Messreihen bei stabilen Prozessbedingungen möglich.

Die Hochspannungsversorgung des klassierenden DMA erfolgt unter Verwendung einer programmierbaren Hochspannungsquelle. Für die Steuerung wurde ein Labview-Programm erstellt. Die Erfassung der Prozesstemperatur in der Partikelmessstrecke mit Platinwiderstandsthermometern erfolgte zu Beginn durch Ablesen und manuelles Protokollieren der Widerstandswerte in kurzen regelmäßigen Zeitintervallen während einer Messreihe. Die Temperaturerfassung und Datenspeicherung wurde ebenfalls mit Labview über den Computer realisiert. Auch die Datenerfassung der Messwerte des eingesetzten Feuchtesensors wurde automatisiert. Der Feuchtesensor, welcher mit einem zu diesem Zweck angefertigten T-Stück vor oder hinter der Partikelmessstrecke angeflanscht werden kann, wurde hinsichtlich seiner Kalibrierung überprüft. Hierzu wurde die Feuchte über gesättigten Lösungen von LiCl, NaCl und KCl gemessen. Die Messgenauigkeit des Sensors vom Typ DMP248 der Firma Vaisala beträgt bei 20 °C

- für r. F. < 10 %: $\pm 0,025$ % r. F. + 8,75 % d. Messwertes
- für r. F. > 10 %: $\pm 0,7$ % r. F. + 2 % d. Messwertes.

Die Kalibrierung der Temperaturmessung wurde im Abgleich mit einem kalibrierten Temperatur-Meßgerät vom Typ testo720 der Firma Testoterm durchgeführt.

5.2 Partikeldurchmesseränderung / experimentelle Ergebnisse

5.2.1 Natriumchlorid (Validierung des Volatilitätsanalysators)

Zur Validierung des Versuchsaufbaus, des experimentellen Vorgehens und der Auswertung der Messergebnisse wurden umfangreiche Vorversuche durchgeführt.

Unter anderem wurde das Messsystem mit Polystyrol-Latex-Partikeln kalibriert. Ferner wurde der Versuchsaufbau mit Natriumchlorid-Partikeln erprobt. Erwartungsgemäß konnte hierbei festgestellt werden, dass die Kochsalz-Partikel keine Durchmesseränderung erfahren (Abbildung 2). Im Diagramm ist der End-Partikeldurchmesser nach einer Verweilzeit von 50 s als Funktion des Start-Partikeldurchmessers dargestellt. Die Messdaten, welche durch eine lineare Regressionskurve angenähert sind, liegen in sehr guter Übereinstimmung auf der Winkelhalbierenden.

Bezüglich der sonstigen Vorversuche sei auf die Zwischenberichte 2004 und 2005 verwiesen.

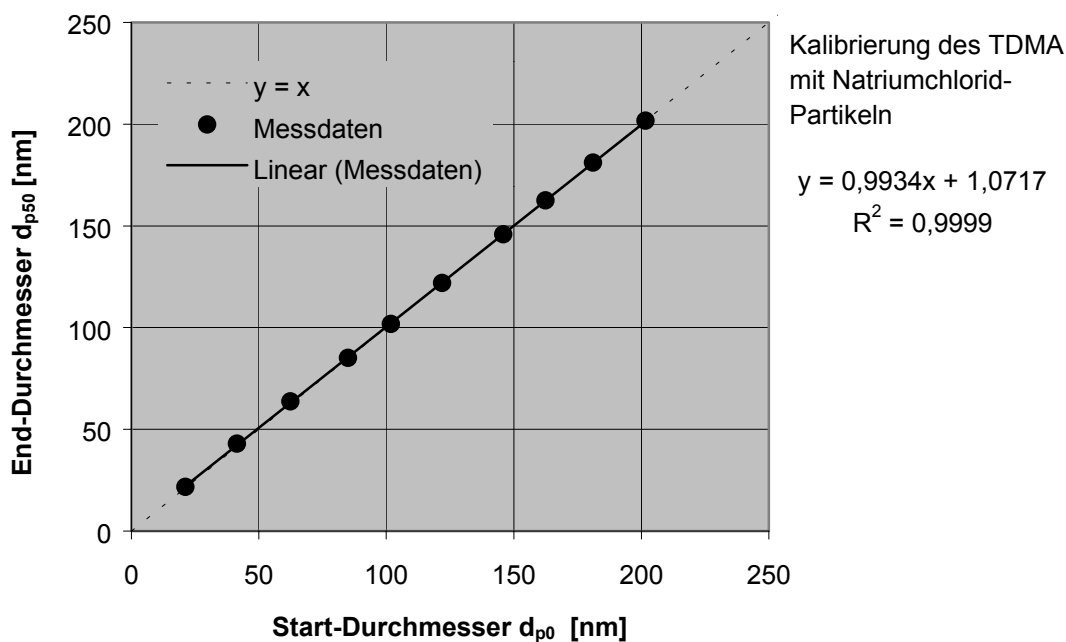


Abbildung 2

5.2.2 Ammoniumnitrat

Bei den Experimenten mit Ammoniumnitrat wurde zunächst überprüft, ob die Fraktionierung mit dem klassierenden DMA zu den gewünschten Mobilitätsklassen respektive Partikeldurchmessern bei Eintritt in die Messstrecke führte.

In Abbildung 3 ist für Ammoniumnitrat-Partikel der Istwert über dem Sollwert des Start-Durchmessers aufgetragen. Die Datenpunkte der Messung liegen in sehr guter Übereinstimmung auf der Winkelhalbierenden. Die geringfügigen Abweichungen von Ist- zu Soll-Durchmesser sind in der Größenordnung, die durch die Diskretisierung des Messsystems gegeben ist.

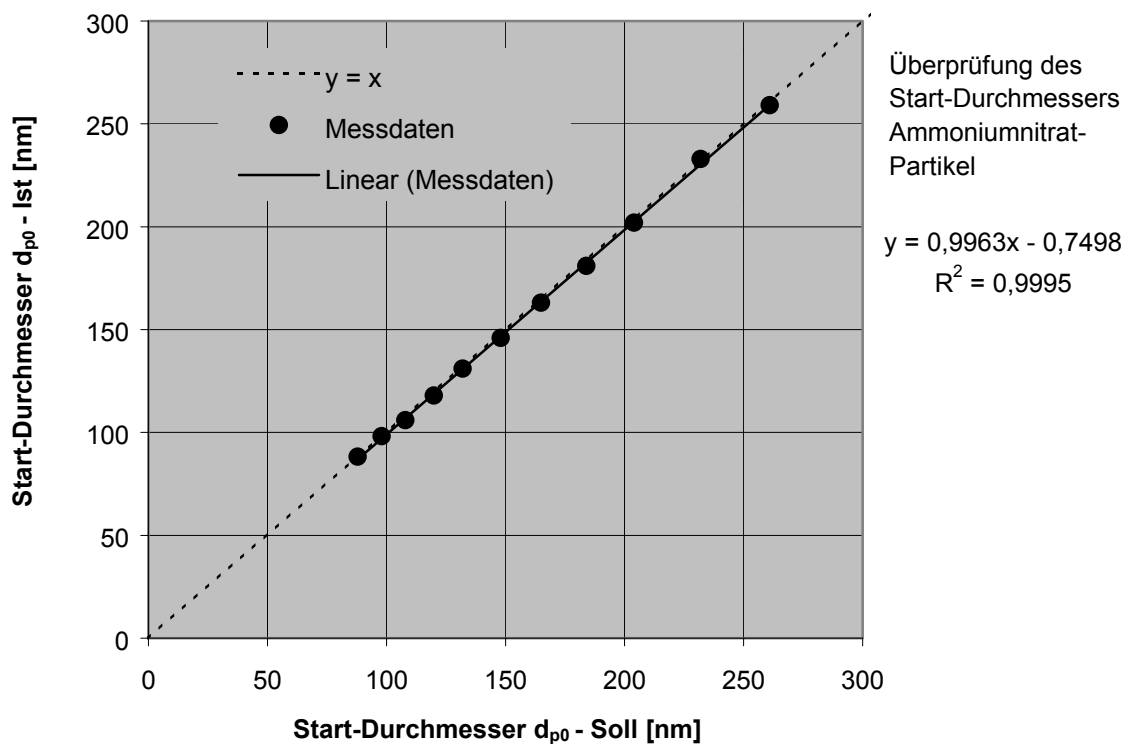


Abbildung 3

Bei den Messreihen hinter der Messstrecke stellen sich je nach klassierter Start-Mobilität der Partikel und abhängig von Temperatur und Feuchte in der Regel mehrmodale Mobilitätsverteilungen dar. Für eine Prozesstemperatur von 24 °C und eine relative Feuchte von < 5 % sind in Abbildung 4 die detektierten End- Partikelmobilitäten nach einer Verweilzeit von 75 s in drei Datenreihen zusammengefasst über den Start-Mobilitäten aufgetragen. Dass die Verteilungen hinter der Messstrecke zumeist mehrmodal sind, begründet sich dadurch, dass eine Mobilitätsklasse von Partikeln bei Eintritt in den Prozess mehrere näherungsweise diskrete Partikeldurchmesser beinhaltet. Diese unterschiedlichen Partikelgrößen weisen unterschiedliche Anzahlen an Elementarladungen auf. Nach einer Durchmesseränderung der unterschiedlich großen Partikel bei Beibehaltung der Anzahl an Elementarladungen ergeben sich unterschiedliche Mobilitäten, die sich bei den Messergebnissen voneinander differenzierbar darstellen.

Dieses ist übrigens auch der Fall, wenn das bereitgestellte polydisperse Partikelkollektiv vor Eintritt in den klassierenden DMA durch die radioaktive Quelle geleitet und somit ins Ladungsgleichgewicht überführt wird.

Zur Veranschaulichung ein einfaches Zahlenbeispiel:

Partikel mit einem Durchmesser von 100 nm und einer Elementarladung weisen die gleiche Mobilität auf, wie Partikel mit einem Durchmesser von ca. 150 nm und zwei Elementarladungen. Im Ladungsgleichgewicht beträgt die Wahrscheinlichkeit p für 100 nm u. +1 Elementarladung $p = 0,21$, für 150 nm u. +2 Elementarladungen $p = 0,06$. Wenn die Anzahlkonzentration der 100 nm zu den 150 nm Partikeln im polydispersen Aerosol z. B. im Verhältnis 3 zu 2 steht, findet man in der klassierten Mobilität ca. 5 mal so viele 100 nm Partikel wie 150 nm Partikel. Das heißt die größeren, zweifach geladenen Partikel stellen einen nicht zu vernachlässigenden Anteil in der Mobilitätsfraktion dar.

Bei Verzicht auf die radioaktive Quelle verschiebt sich die Gewichtung zwischen den unterschiedlichen Durchmessern / Ladungszuständen hin zu den mehrfach geladenen Partikeln.

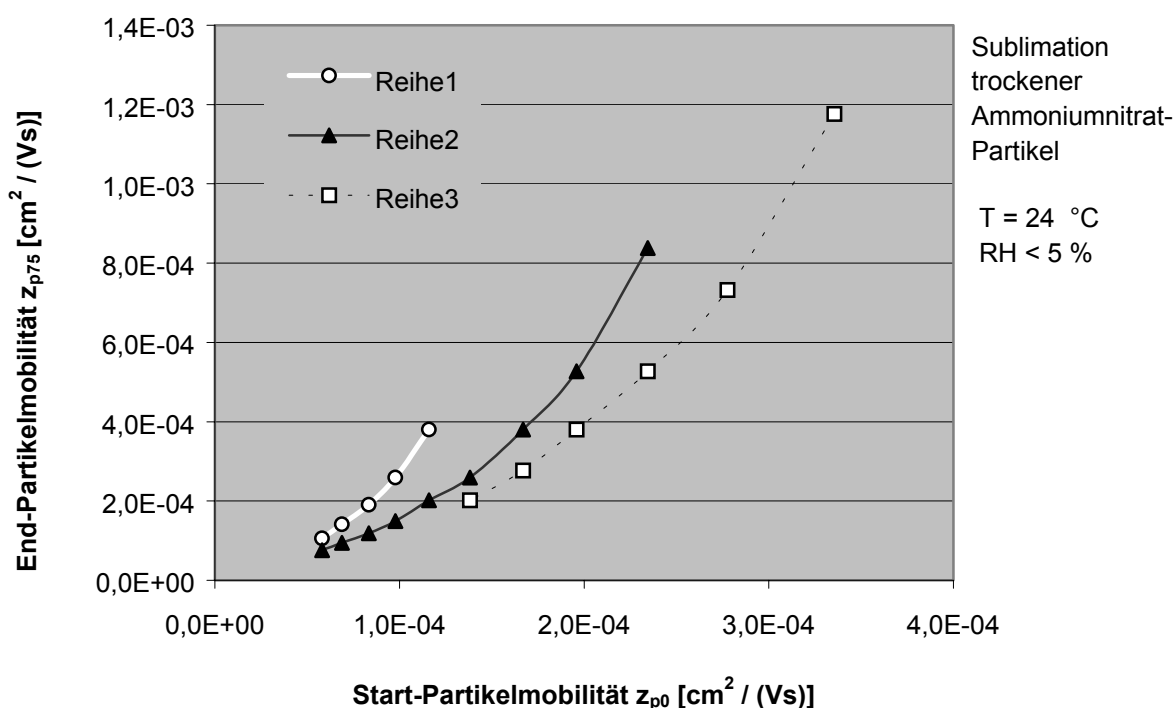


Abbildung 4

Bei korrekt durchgeführter Zuordnung der Mobilitäten in Abbildung 4 zu Partikeldurchmessern bzw. Ladungsanzahlen ergibt sich eine Durchmesserabnahme der Ammoniumnitrat-Partikel wie sie in Abbildung 5 dargestellt ist.

Aufgetragen ist hier der End- über dem Start-Partikeldurchmesser. Die Datenpunkte der drei verschiedenen Datenreihen aus der vorherigen Abbildung liegen in dieser Darstellungsform alle in guter Näherung auf einer Geraden, die parallel zur Winkelhalbierenden ist. Das bedeutet, dass die Durchmesserreduktion unabhängig vom Start-Partikeldurchmesser ist.

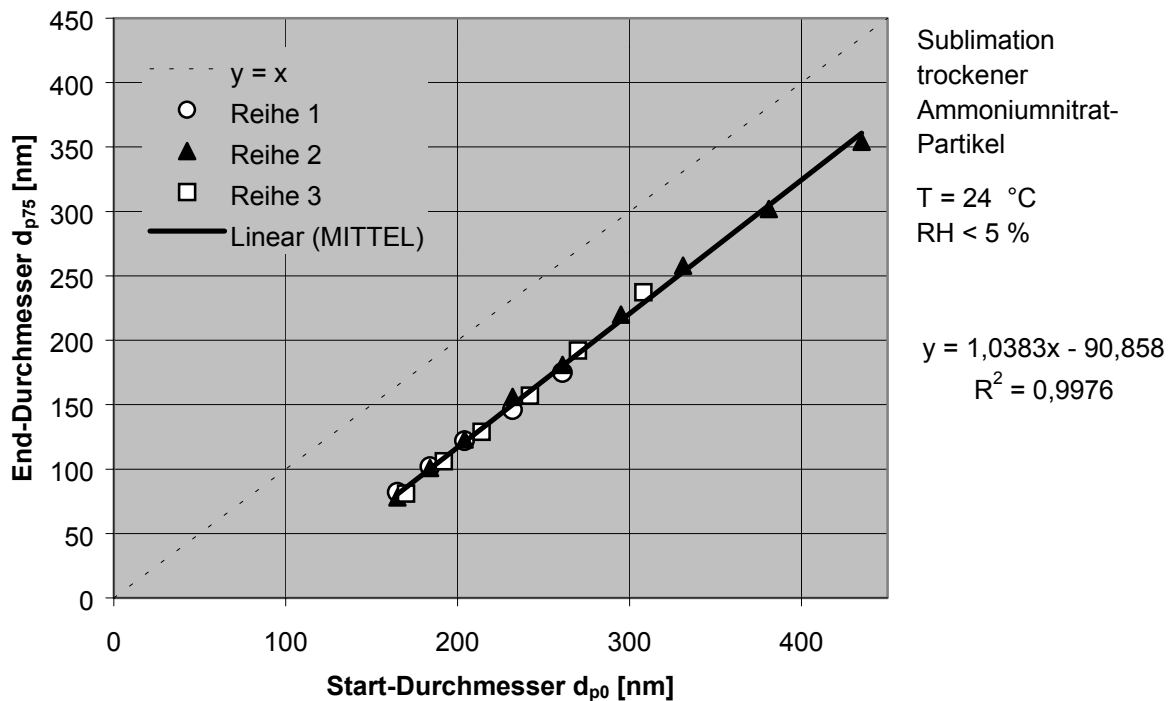


Abbildung 5

Bei den Messungen zur Variation der Temperatur bei einer relativen Feuchte von < 5 % wurden in Schritten von 2 °C beginnend bei 14 °C bis 36 °C Reihenmessungen durchgeführt. In Abbildung 6 sind aus Gründen der Übersichtlichkeit die Ergebnisse nur einiger dieser Messreihen dargestellt.

Bei allen betrachteten Prozesstemperaturen ist das Ergebnis eine lineare Charakteristik in guter Näherung parallel zur Winkelhalbierenden.

Mit steigender Temperatur verschieben sich die End-Durchmesser hin zu kleineren Werten.

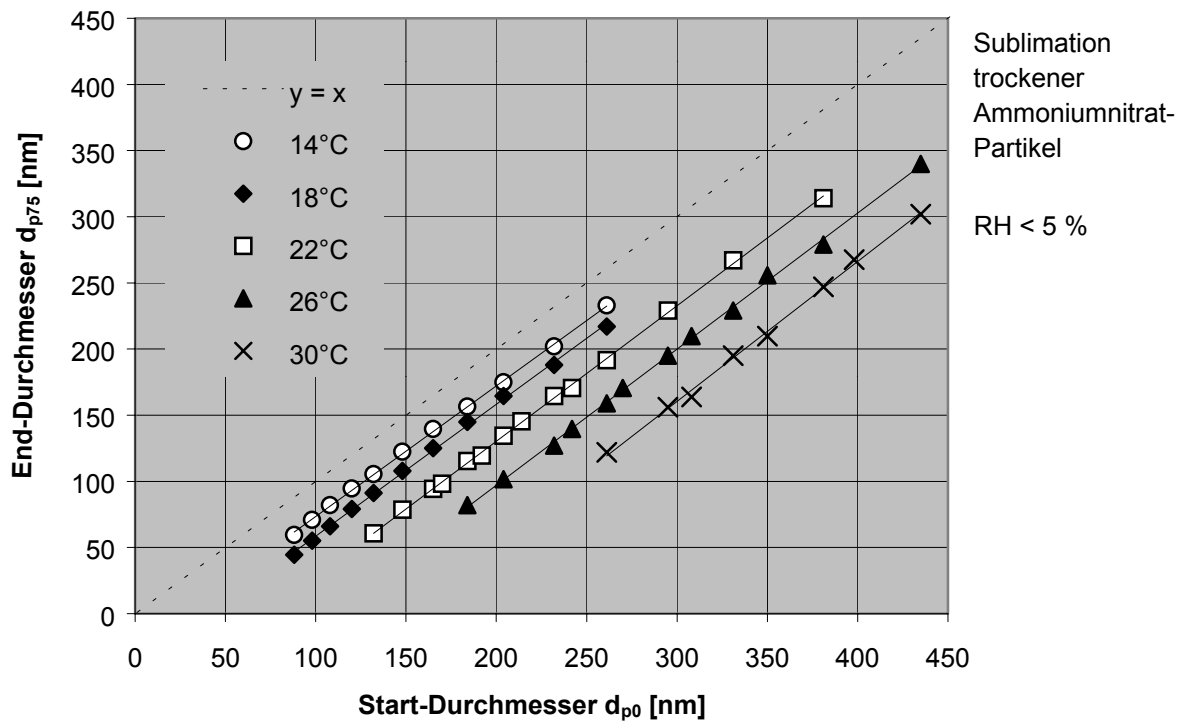


Abbildung 6

Die Messungen bei Variation der Temperatur wurden neben der Verweilzeit von 75 s auch bei einer Verweilzeit von 50 s durchgeführt. Dabei ergibt sich qualitativ das selbe Ergebnis mit aufgrund der kürzeren Verweilzeit geringeren Durchmesserabnahmen.

Die Ergebnisse für die beiden Verweilzeiten sind in Abbildung 7 in Form eines Arrhenius Plots zusammengefasst. Da die Durchmesseränderungen im betrachteten Größenbereich unabhängig vom Start-Partikeldurchmesser sind, kann durch Mittelwertbildung eine Durchmesser-Reduktion als Funktion der reziproken Temperatur formuliert werden.

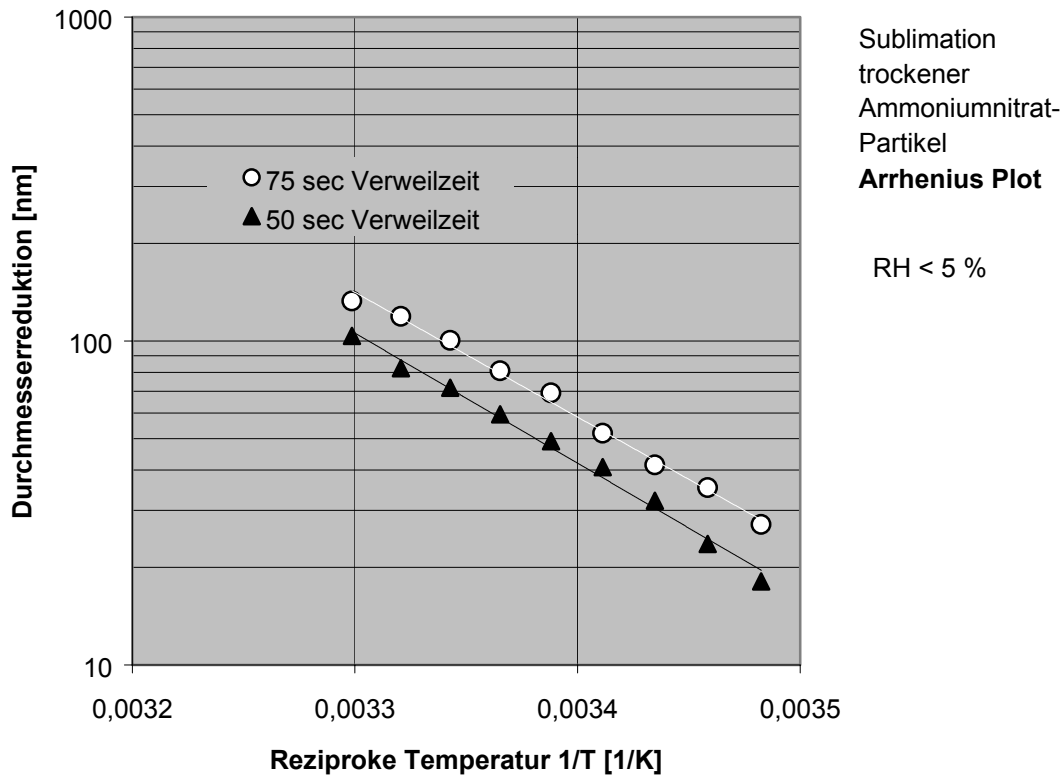


Abbildung 7

Neben der Variation der Temperatur wurden auch Messungen bei konstanter Temperatur und Variation der Feuchte des Trägerluftvolumenstromes durchgeführt.

In Abbildung 8 sind für eine Temperatur von 25 °C bei einer Verweilzeit von 75 s einige dieser Messungen zusammengestellt. Es fällt auf, dass die Messergebnisse bei den höheren Feuchten wohl eine lineare Charakteristik aufweisen, aber die lineare Annäherung nicht, wie bei den Versuchen mit r.H. < 5 % die Steigung 1 aufweist.

Aufgrund der Konzeption des Versuchsaufbaus war es nicht möglich, nach Zufuhr der befeuchteten Mischluft zum klassierten Aerosol ein Mischvolumen vorzusehen, welches durch eine ausreichend große Verweilzeit sicherstellen könnte, dass der Trägerluftvolumenstrom und die Partikel sich im Gleichgewichtszustand befinden.

Aus diesem Grund sind die Messergebnisse mit gewissen Unsicherheiten behaftet, sodass lediglich die qualitative Aussage abgeleitet werden sollte, dass mit steigender Feuchte des Trägerluftvolumenstromes (unterhalb der Deliqueszenzfeuchte von Ammoniumnitrat) eine deutlich geringere Durchmesserabnahme der Partikel festgestellt werden kann.

Um die Feuchtevariation am Versuchsaufbau zu optimieren müsste ein immens hoher Aufwand betrieben werden. Dabei müssten hin zu höheren Feuchten der klassierende DMA und das Messsystem bei der gleichen Feuchte betrieben werden, wie sie für den Prozess gewünscht ist. Um dieses zu verwirklichen wäre ggf. auch die Thermostatisierung der DMA notwendig. Im Rahmen dieses Projektes war eine solche Modifikation des Versuchsaufbaus nicht zu realisieren und wurde darüber hinaus auch nicht für notwendig erachtet, da die Ergebnisse, wenngleich nicht quantitativ belastbar, so aber doch qualitative Aussagen zulassen.

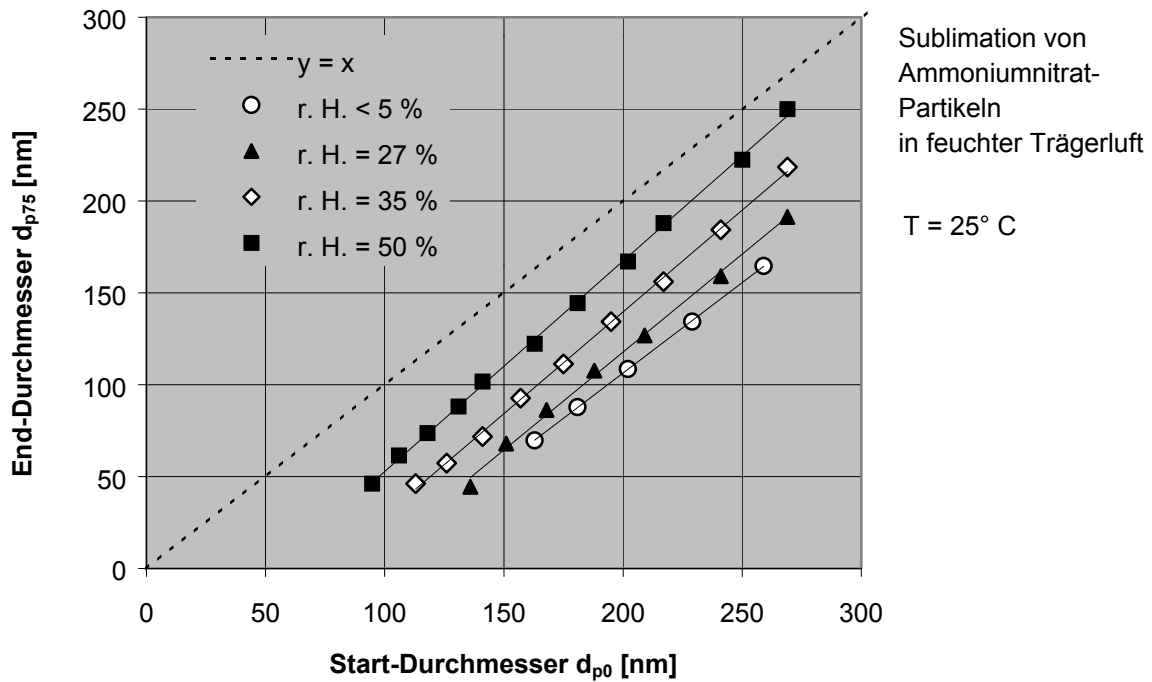


Abbildung 8

Zwecks Validierung des am IUTA (Forschungsstelle 2) errichteten Versuchsaufbaus wurden zunächst auch dort Messungen zur Durchmesserabnahme an Ammoniumnitrat-Partikeln durchgeführt.

Die gewonnen Messergebnisse wurden mit den an der Universität Duisburg-Essen erzielten Ergebnissen bei gleichen Prozessbedingungen verglichen. In Abbildung 9 sind die Ergebnisse in Form von Arrhenius Plots einander gegenübergestellt. Im Diagramm ist die Durchmesser-Reduktion in nm als Funktion der reziproken Temperatur in $1/K$ dargestellt. Der Vergleich der Trendlinienfunktionen mit exponentieller Charakteristik UNI / IUTA zeigt eine nicht nur in qualitativer, sondern auch in quantitativer Hinsicht sehr gute Übereinstimmung. Die Abweichung der über die Formeln der Trendlinien abgebildeten Durchmesserreduktion beträgt maximal 2 nm.

Damit ist belegt, dass die Versuchsaufbauten an den beiden Forschungsstellen miteinander vergleichbare Messergebnisse liefern.

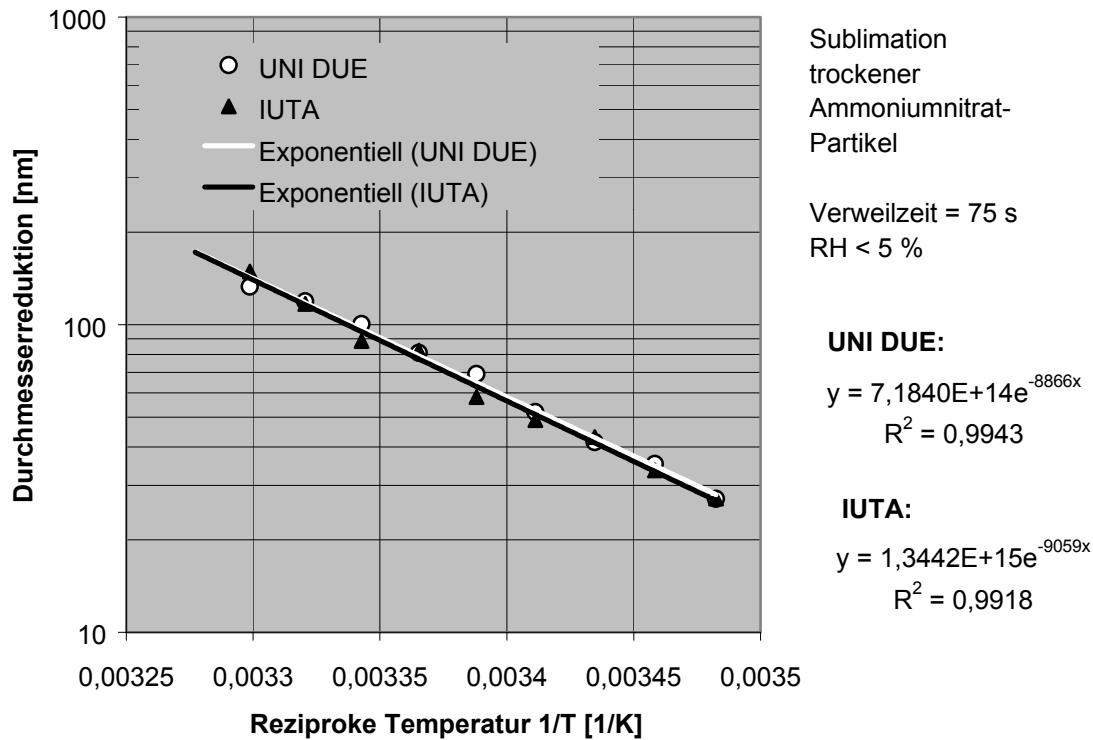


Abbildung 9

5.2.3 Maltol

Ergänzend zu den umfangreichen Messreihen an Ammoniumnitrat Partikeln wurden an der Universität Duisburg-Essen Messungen mit Maltol als zu untersuchender Substanz vorgenommen.

Maltol (3-Hydroxy-2-Methyl-4-Pyranon) wurde aufgrund seines Dampfdruckes und seiner Struktur als weitere mögliche Vergleichssubstanz für Cyclophosphamid ausgewählt. Der Dampfdruck von Maltol bei 25 °C beträgt $3,37 \cdot 10^{-4}$ Torr (entspricht $4,493 \cdot 10^{-2}$ Pa) [Quelle: Chemical Abstracts]. Bei dieser Angabe handelt es sich um eine berechnete Stoffgröße.

Bei einer relativen Feuchte der Trägerluft von < 5 % wurde die Temperatur von 14 bis ca. 60 °C variiert. Das Ergebnis der Messung bei 60 °C ist in Abbildung 10 dargestellt. Es konnte nach 75 s Verweilzeit bei keiner eingestellten Temperatur eine Durchmesserabnahme festgestellt werden.

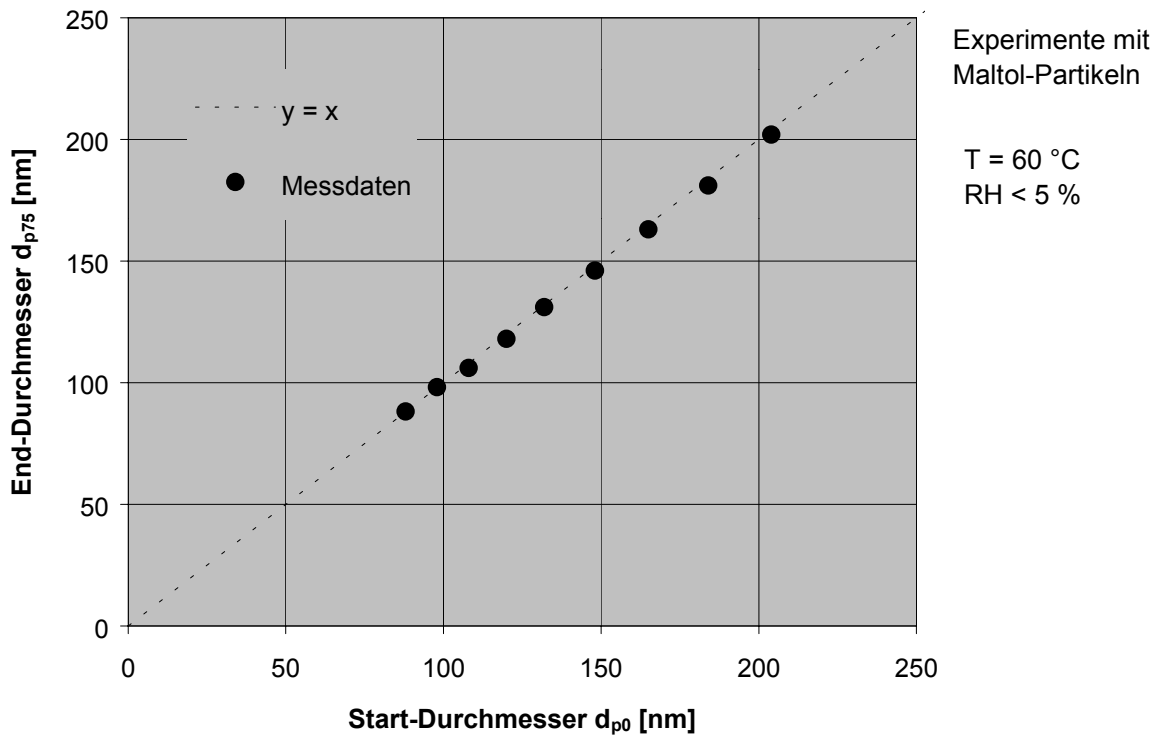


Abbildung 10

5.2.4 Cyclophosphamid

Für das Zytostatikum Cyclophosphamid wurden die Experimente zur Betrachtung der Partikelphase am IUTA durchgeführt und an der Universität Duisburg-Essen ausgewertet. Zunächst wurde bei einer relativen Feuchte des Trägerluftvolumenstromes < 5 % die Prozesstemperatur in der Messstrecke variiert. Abbildung 11 zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse. Dargestellt ist der End-Durchmesser als Funktion des Start-Durchmessers für Temperaturen von 22 °C; 30 °C und 36 °C. Die Messpunkte weisen – wie die Ergebnisse der experimentellen Untersuchung von Ammoniumnitrat – eine lineare Charakteristik auf. Für die Temperaturen 22 °C und 30 °C ergibt sich in guter Näherung eine Parallele zur Winkelhalbierenden. Die Durchmesserreduktion hierbei ist also bei diesen thermodynamischen Zuständen, der Verweilzeit von 75 s und dem betrachteten Durchmesserbereich unabhängig vom Start-Durchmesser. Für 36 °C weist die Gerade eine etwas größere Steigung auf; die Durchmesserabnahme nimmt für größer werdende Start-Durchmesser geringfügig ab.

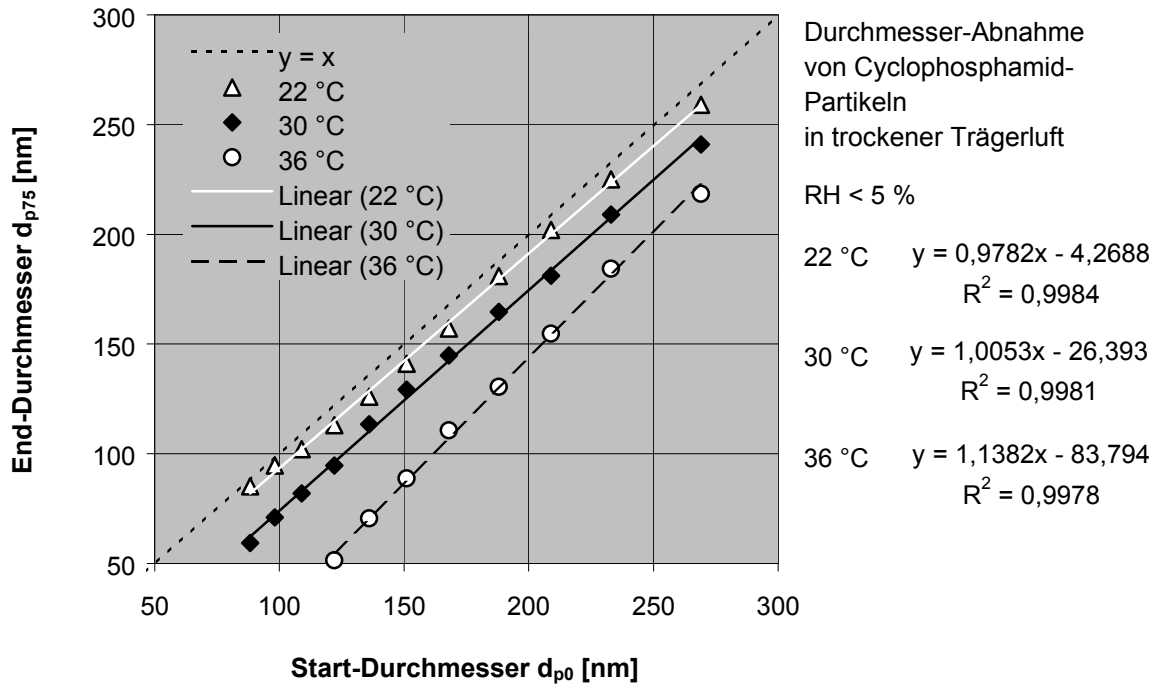


Abbildung 11

Vergleicht man das Messergebnis von Cyclophosphamid bspw. bei 22 °C und RH < 5 % mit dem Ergebnis für Ammoniumnitrat bei gleichen Bedingungen, fällt auf, dass Ammoniumnitrat-Partikel eine erkennbar größere Durchmesserreduktion aufweisen. Während für Ammoniumnitrat im Mittel eine Durchmesserabnahme von 69 nm (siehe Abbildung 6) ermittelt wurde, beträgt sie für Cyclophosphamid nur 8 nm.

Abschätzungen im Vorfeld der Experimente hatten basierend auf einem im Vergleich zu Ammoniumnitrat höheren zugrundegelegten Dampfdruck für Cyclophosphamid eine höhere Durchmesserabnahme prognostiziert.

Die folgenden drei Abbildungen 12 bis 14 zeigen Messergebnisse für Cyclophosphamid bei höherer relativer Feuchte der Trägerluft. Zum Vergleich ist bei den Temperaturen von 22 °C, 30 °C und 36 °C jeweils auch das Ergebnis bei trockener Trägerluft noch einmal dargestellt. Eine Erhöhung der Feuchte führt in allen drei betrachteten Fällen zu einer Verminderung der Durchmesserabnahme. Bei der Temperatur von 22 °C bewirkt eine relative Feuchte von 50 %, dass während der Verweilzeit von 75 s keine Durchmesseränderung erfolgt.

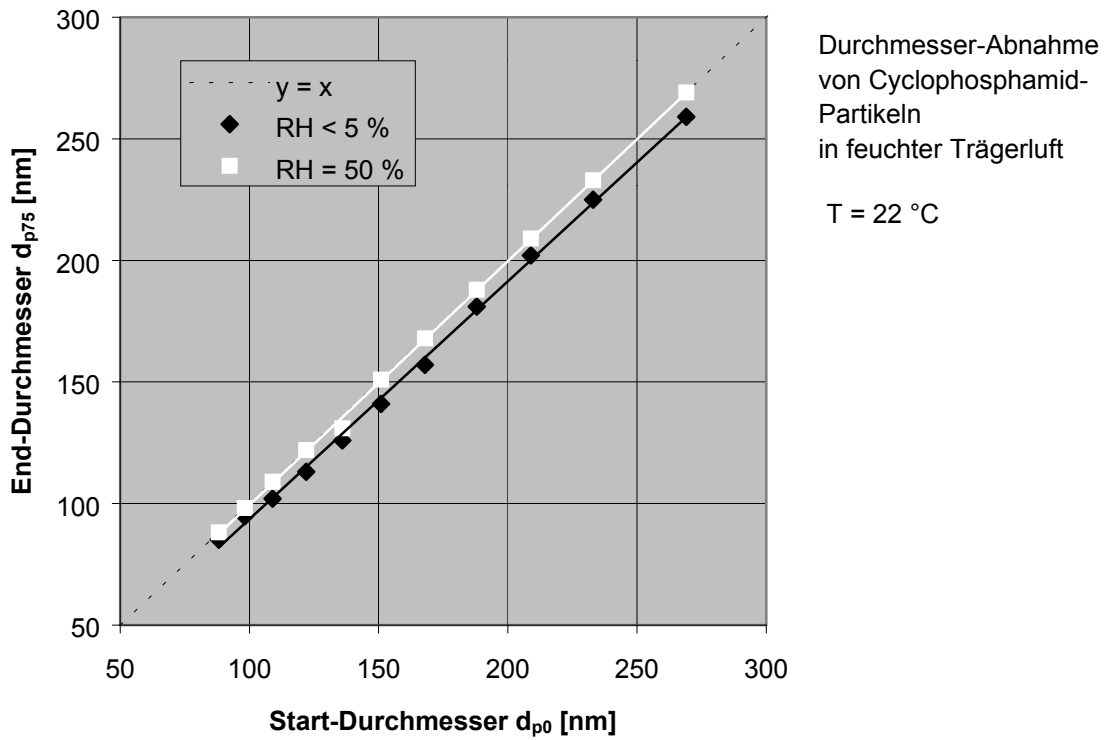


Abbildung 12

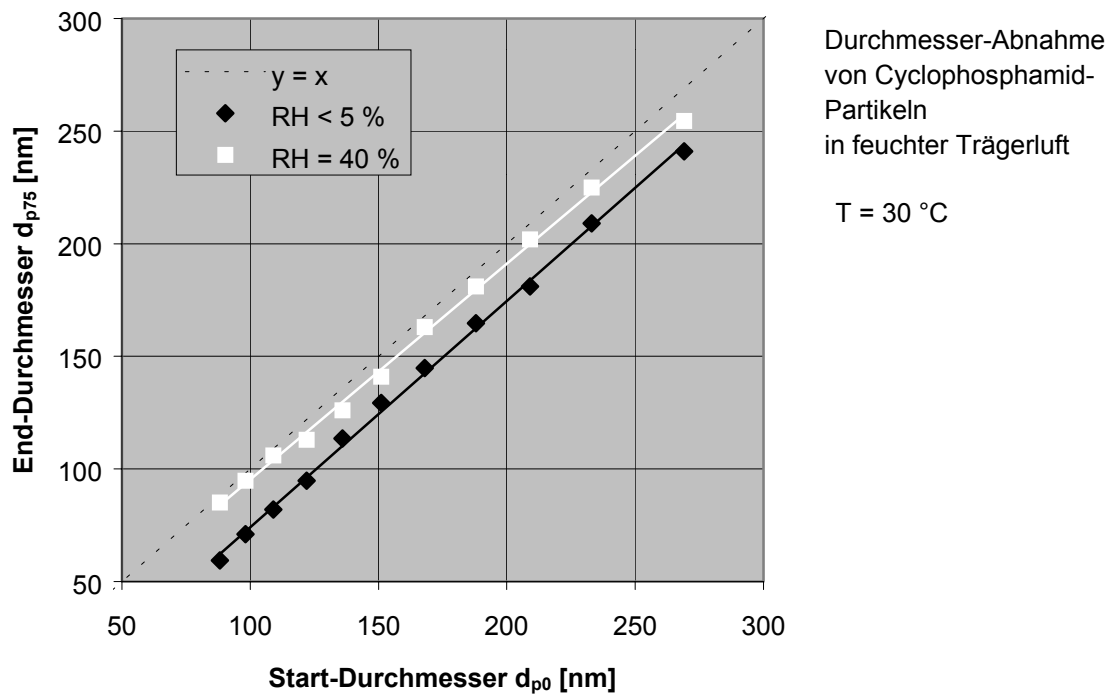


Abbildung 13

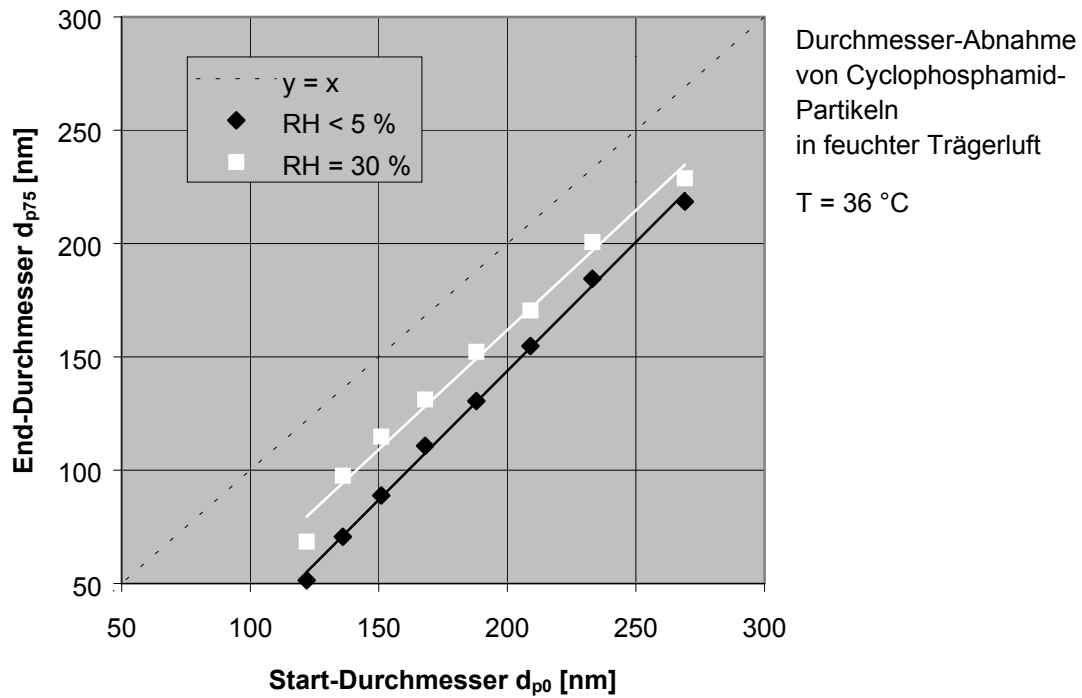


Abbildung 14

5.2.5 Glyphosat

Für das Pestizid Glyphosat wurden Versuche mit einer Verweilzeit von 75 s bei einer relativen Feuchte < 5 % und den Temperaturen 22 °C, 30 °C und 36 °C durchgeführt. Wie beim Maltol, welches an der Universität Duisburg-Essen untersucht wurde, konnte bei den Messungen mit dem Volatilitätsanalysator keine Durchmesserabnahme der Partikel festgestellt werden.

5.3 Partikelanzahlkonzentration / experimentelle Ergebnisse

Für die Experimente zur Partikeldurchmesseränderung musste sichergestellt werden, dass sämtliche relevanten Prozessparameter hinreichend stabil sind. Dazu war es unter anderem auch nötig die Partikelanzahlkonzentration bei Eintritt in die Messstrecke zu erfassen. Darüber hinaus ist die Information über die Anzahlkonzentration notwendig, um bei einer vorliegenden Durchmesserabnahme einen Massentransfer in die Gasphase berechnen zu können.

Zur Ermittlung der Start-Partikelkonzentration in den gewählten Mobilitätsklassen und damit Partikeldurchmesserklassen, wurde der Kondensationskernzähler (ohne Verwendung eines messenden DMA) direkt hinter dem fraktionierenden DMA betrieben. In Abbildung 15 sind die am DMA anliegende Hochspannung (Sekundärachse) und die Partikelanzahlkonzentration (Primärachse) als Funktion der Messzeit dargestellt. Man erkennt, dass nach einem Sprungfunktionsanstieg der Spannung die Systemantwort des CPC ebenfalls eine Sprungfunktion ist. Die Reaktionszeit ist dabei vernachlässigbar klein. Solange die Spannung am DMA konstant gehalten wird, ergibt sich jeweils eine Partikelkonzentration auf stabilem Niveau.

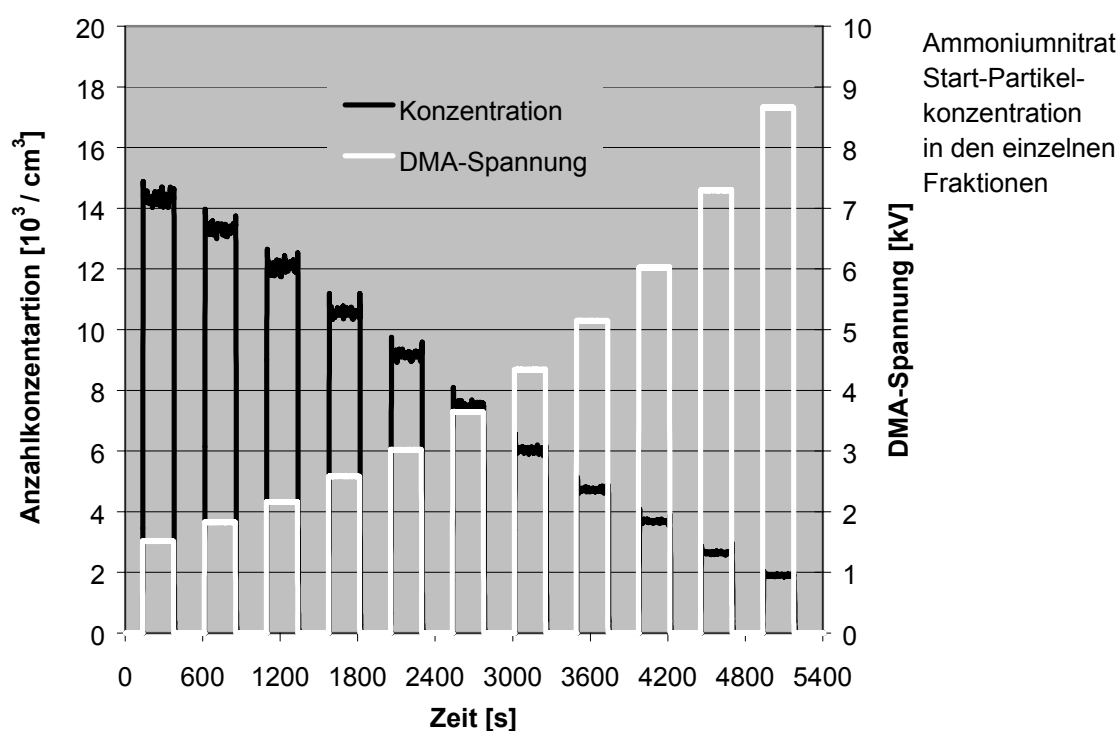


Abbildung 15

Die End-Partikelkonzentration wurde mit dem CPC hinter der Messstrecke erfasst. In Abbildung 16 sind hierzu DMA-Spannung und Konzentration als Funktion der Messzeit dargestellt. Auf die Sprungfunktionsänderung der DMA-Spannung reagiert der Kondensationskernzähler aufgrund der Verweilzeit in der Messstrecke zeitverzögert. Der resultierende Konzentrationsverlauf hat nicht mehr eine rechtecksignalförmige Charakteristik, sondern weist asymptotisches Verhalten auf.

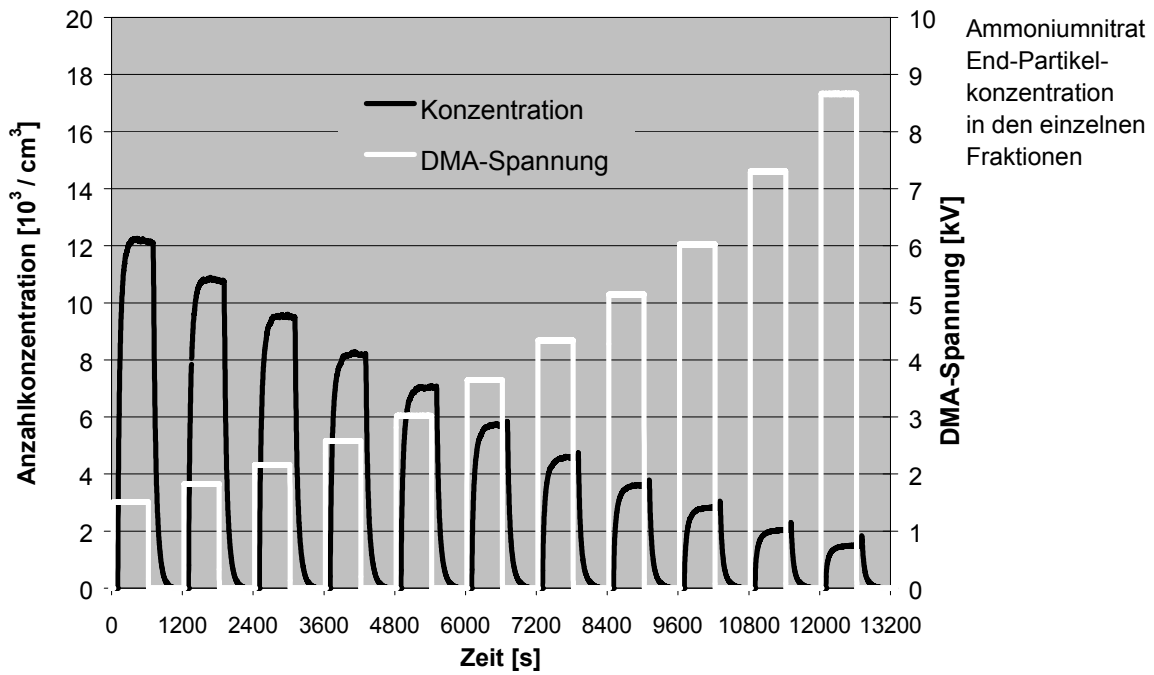


Abbildung 16

In der folgenden Abbildung 17 sind die Startkonzentration und die Endkonzentration nach einer Verweilzeit in der Messtrecke von 75 s als Funktion der elektrische Mobilität zusammengestellt. Die Differenz zwischen Start- und Endkonzentration ergibt sich aufgrund von Verlusten. Diese Verluste sind höher in den Fraktionen, welche eine größere Mobilität aufweisen.

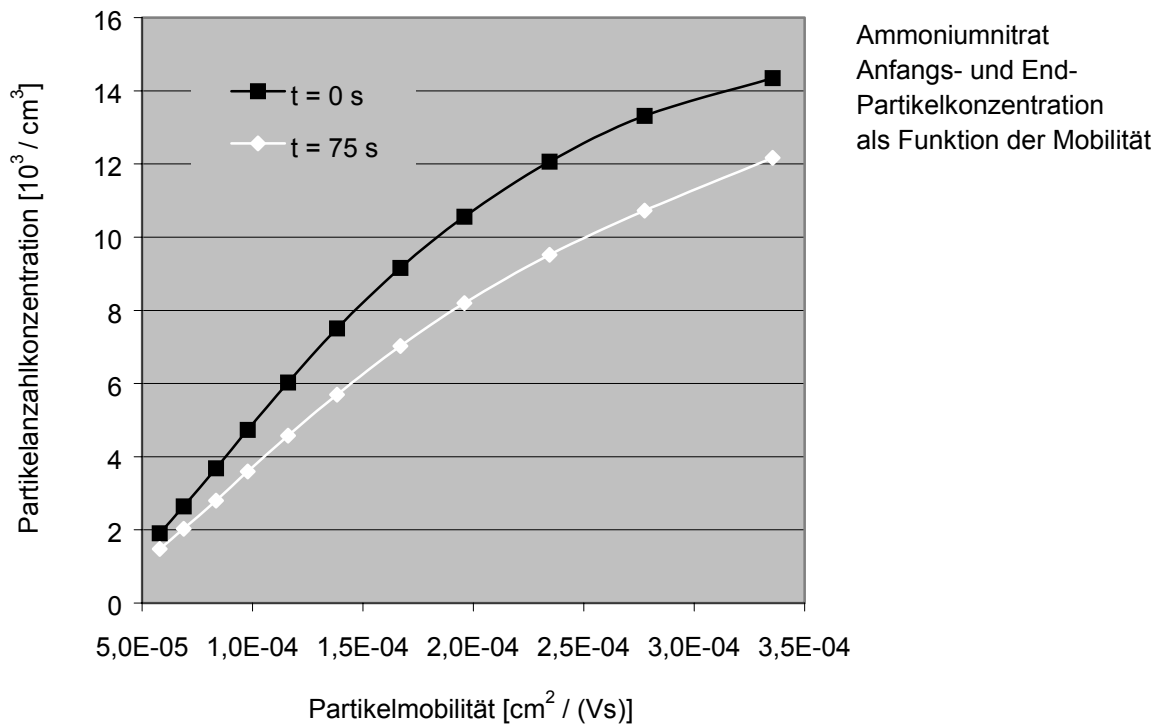


Abbildung 17

5.4 Fazit / Untersuchung der Partikelphase

Für Ammoniumnitrat wurde bei einer relativen Feuchte der Trägerluft $< 5\%$ experimentell eine vom Start-Partikeldurchmesser unabhängige Durchmesserabnahme ermittelt. Mit steigender Temperatur und bei einer längeren Verweilzeit nimmt die Durchmesserabnahme entsprechend zu. Der erwartete inhibitorische Effekt steigender relativer Feuchte auf die Durchmesserabnahme konnte bestätigt werden.

Die messtechnische Untersuchung der Partikelphase für Cyclophosphamid ergab qualitativ ein gleichartiges Bild, wie für Ammoniumnitrat. Mit steigender Temperatur konnte eine größer werdende Durchmesserabnahme der Aerosolpartikel festgestellt werden. Wie beim Ammoniumnitrat ist ein hemmender Einfluss steigender relativer Feuchte der Trägerluft zu verzeichnen.

Für das Pestizid Glyphosat und den Geschmacksverstärker Maltol konnten bei den betrachteten Prozessparametern keine Durchmesseränderungen festgestellt werden.

Eine detailliertere Diskussion der erzielten Ergebnisse erfolgt unter Einbeziehung der Ergebnisse zur Untersuchung der Gasphase und der Berechnungen im Rahmen der Modellierung in Kapitel 7.

6 Lösungsweg Forschungsstelle 2

6.1 Methodischer Ansatz

An der Forschungsstelle 2 wurde für die Versuche ein gleichartiger Volatilitätsanalysator aufgebaut, wie er bei der Forschungsstelle 1 verwendet wurde.

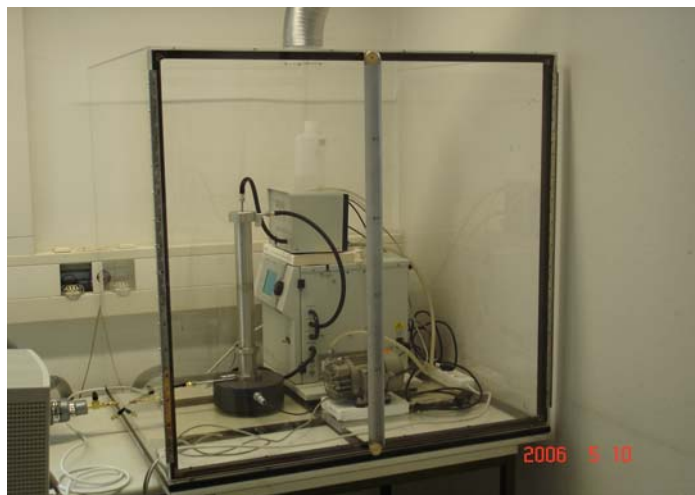
An der Forschungsstelle 2 mussten dabei eine Reihe von sicherheitsrelevanten Ergänzungen am Versuchsaufbau durchgeführt werden, da hier mit den gesundheitsgefährdenden Substanzen Cyclophosphamid und Glyphosat gearbeitet werden sollte. Ein wesentlicher Unterschied bestand in den Einhausungen der potentiell Kontaminationen freisetzenden Komponenten sowohl vor, als auch hinter der Messstrecke. Diese, aus Plexiglas bestehenden quaderförmigen Einhausungen wurden mit Durchführungen für Kabel und Schläuche versehen sowie an der Oberseite an die Laborabluft angeschlossen, so dass eine kontinuierliche Absaugung möglicherweise freigesetzter Gefahrstoffe gesichert wurde. Die Front der Einhausungen konnte mit zwei Flügeltüren vollständig geöffnet werden, um Gerätschaften einbringen bzw. bedienen zu können.

Die nach der Messstrecke verwendete Einhausung (Abbildung 19) war auf einem Rollwagen installiert, der es ermöglichte, das SMPS-System im Raum zu bewegen, um z.B. Messungen direkt hinter der aerosolbereitstellenden Gerätekombination ohne zwischengeschaltete Messstrecke durchzuführen.



Abbildung 18

Plexiglaseinhausung der Komponenten (u.a. Aerosolgenerator, Trocknungsstrecke, DMA) vor der Messstrecke. Der Absaugstutzen ist an der Oberseite angeschlossen. Die Seitenflächen sind mit Durchführungen für Kabel und Schläuche versehen.



Plexiglaseinhausungen der SMPS-Komponenten (DMA, CPC, Pumpe) nach der Messstrecke. Diese Einhausung war mittels eines Rollwagens im Raum beweglich.

Abbildung 19

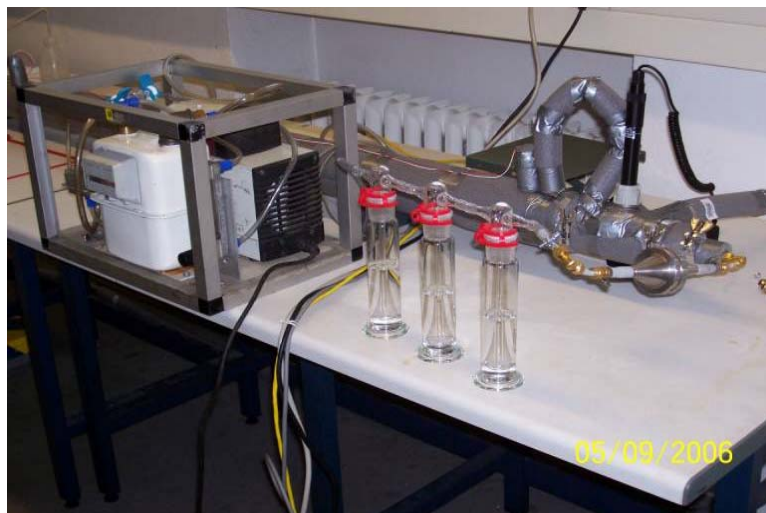
An der Forschungsstelle 2 wurden bezüglich der Partikelphase Experimente für folgende Substanzen durchgeführt:

- Ammoniumnitrat (NH_4NO_3)
(Vergleichbarkeit der experimentellen Ergebnisse der beiden Forschungsstellen)
- Zytostatikum \Rightarrow Cyclophosphamid ($\text{C}_7\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$)
- Pestizid \Rightarrow Glyphosat ($\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$)

Die Koordination und Auswertung der Messungen erfolgte unter Berücksichtigung des für Ammoniumnitrat entwickelten Vorgehens und unter Verwendung der dabei erstellten Auswertalgorithmen an der Universität Duisburg-Essen. Die Darstellung der Messergebnisse hierzu befindet sich in den Kapiteln 5.2.2, 5.2.4 und 5.2.5 dieses Berichtes.

Zwecks Massenbilanzierung durch zusätzliche Untersuchung der Gasphase wurden substanzspezifische Probenahmezüge aufgebaut.

Für die Untersuchung von Ammoniumnitrat wurde hierzu mit möglichst kurzen Verbindungsschläuchen aus Teflon hinter die Messstrecke eine Abfolge von Partikelfilter (Glasfaser) und drei mit Wasser gefüllten Gaswaschflaschen konstruiert (Abbildung 11). Durch diese wurde das Aerosol mit Hilfe einer regelbaren Pumpe mit einem konstanten Volumenstrom (1 L/min) gezogen, der mittels eines elektronischen Seifenblasenzählers als Durchflussmesser (Gilibrator, Firma Gilian) regelmäßig geprüft wurde. Die erste Gaswaschflasche hinter der Messstrecke wurde mit einem erhöhten Volumen von 70 mL Wasser gefüllt. Die beiden Folgenden beinhalteten jeweils nur 50 mL Wasser. Dadurch sollte das Verschleppen des Wassers aus der ersten Flasche in die Hinteren während der langen Probenahme ausgeglichen werden.



Aufbau zur Probenahme von Ammoniumnitrat. Ausgehend von der Messstrecke gelangt das Aerosol durch einen Partikelfilter. Die verbleibende Gasphase wird durch drei hintereinander angeordnete Gaswaschflaschen geleitet. Eine geregelte Pumpe stellt den konstanten Volumenstrom von 1 L/min sicher.

Abbildung 20

Bei der Untersuchung von Cyclophosphamid wurden zwecks Probenahme Vorversuche in Anlehnung an Larson et al. durchgeführt.

Dazu wurde mit 4,39 mg Cyclophosphamid dotiertes XAD-8 mit Luft durchströmt. Diese Luft wurde über nachgeschaltetes undotiertes XAD-8 geleitet (Abbildung 21). Es zeigte sich, dass auf dem nachgeschalteten XAD-8 kein Cyclophosphamid gefunden werden konnte. Durch Elution des dotierten XAD-8 und des Glasröhrchens mit Ethylacetat, Einengen des Extraktes, Aufnahme mit Wasser und anschließende Analyse mittels Hochdruckflüssigchromatographie mit massenselektiver Detektion (HPLC-MS/MS) konnte die dotierte Masse nahezu quantitativ wiedergefunden werden. Daraus wurde geschlossen, dass XAD-8 ein geeignetes Adsorbens für die Gasprobenahme von Cyclophosphamid darstellt, da vom dotierten XAD-8 durch einen 24-stündigen Luftvolumenstrom von 1 L/min keine Desorption beobachtet werden konnte.

Dementsprechend wurde der Aufbau zur Beprobung der Partikel- und Gasphase nach der Messstrecke angepasst. Anstatt der drei Gaswaschflaschen, wie beim Aufbau zur Probenahme von Ammoniumnitrat, wurden zwei XAD-8-Röhrchen eingesetzt, um gasförmiges Cyclophosphamid zu adsorbieren. Dadurch konnte ein eventueller Durchbruch des Cyclophosphamid durch das erste Röhrchen auf dem zweiten Röhrchen nachgewiesen werden.



Aufbau des Vorversuches zur Probenahme von Cyclophosphamid aus der Gasphase. Von links ausgehend wurde die Luft durch Aktivkohle, ein mit Cyclophosphamid dotiertes XAD-8-Röhrchen und durch ein undotiertes XAD-8-Röhrchen gesaugt.

Abbildung 21

6.2 Gasphase / experimentelle Ergebnisse

6.2.1 Ammoniumnitrat

Die quantitative Partikelabscheidung wurde mit Hilfe des SMPS-Systems in einem Vorversuch hinter dem Partikelfilter bestätigt.

Die Messstrecke wurde auf 20 °C bzw. bei anderen Versuchen auf 34 °C temperiert. Der Startpartikeldurchmesser betrug 148 nm. Nach der Messstrecke betrug der Partikeldurchmesser 85,1 nm bei 20°C und 27,1 nm bei 34°C. Diese Partikeldurchmesserkombination ließ eine größtmögliche Gasphasenkonzentration erwarten. Es wurden ca. 2,88 m³ Aerosol innerhalb von 48 h durch die Messstrecke, den Partikelfilter und die Gaswaschflaschen geleitet. Während der Probenahme wurden die Start- und Endpartikeldurchmesser mehrfach mit Hilfe des SMPS-Systems kontrolliert. Nach der Probenahme wurden der Partikelfilter und die Absorptionlösungen der Gaswaschflaschen getrennt auf ihren Ammoniumgehalt mittels UV/VIS-Spektroskopie untersucht.

Gemessene und erwartete Massen von Ammoniumnitrat (über Ammonium) bei Temperierung der Messstrecke auf 20 °C:

	Filter	Impinger gesamt	Filter und Impinger
NH ₄ NO ₃ gemessen	9,3 µg	63,8 µg	73,1 µg
Anteil an Gesamtmasse	12,7 %	87,3 %	
NH ₄ NO ₃ erwartet	19,2 µg	77,6 µg	96,8 µg
Anteil an Gesamtmasse	19,8 %	80,2 %	

Gemessene und erwartete Massen von Ammoniumnitrat (über Ammonium) bei Temperierung der Messstrecke auf 34 °C

	Filter	Impinger gesamt	Filter und Impinger
NH ₄ NO ₃ gemessen	4,9 µg	106 µg	110,9 µg
Anteil an Gesamtmasse	4,4 %	95,6 %	
NH ₄ NO ₃ erwartet	1,2 µg	118 µg	119,2 µg
Anteil an Gesamtmasse	1 %	99 %	

Der Vergleich der erwarteten und der gemessenen Massen an Ammoniumnitrat in festem und in gasförmigem Aggregatzustand zeigt, dass bei erhöhter Temperatur (34 °C) gegenüber 20 °C der Massenanteil deutlich, wie zu erwarten, zum Gasförmigen verschoben ist. Der Gesamtmassenvergleich zwischen gemessen und erwartet sowohl bei 20 °C, als auch bei 34 °C deuten darauf hin, dass im Rahmen der Probenahme Substanzverluste z. B. an den Wandungen der Schlauchverbindungen auftreten.

6.2.2 Cyclophosphamid

Die Messstrecke wurde bei den Cyclophosphamid-Versuchen auf 30 °C temperiert. Der Startpartikeldurchmesser betrug 151 nm. Nach der Messstrecke betrug der Partikeldurchmesser 131 nm. Es wurden ca. 2,76 m³ Aerosol innerhalb von 46 h durch die Messstrecke, den Partikelfilter und die XAD-8-Röhrchen gezogen. Während der Probenahme wurden die Start- und Endpartikeldurchmesser mehrfach mit Hilfe des SMPS-Systems kontrolliert. Nach der Probenahme wurden der Partikelfilter, der Filterhalter und die XAD-8-Röhrchen getrennt auf ihren Cyclophosphamidgehalt mittels HPLC-MS/MS untersucht.

Aus der Dichte von Cyclophosphamid, der Partikelanzahl und dem Partikeldurchmesser vor bzw. nach Messstrecke ergaben sich Erwartungswerte für die Partikel- und Gasphase. Die Gesamtmasse an Cyclophosphamid, die während des Versuches als Partikel in die Messstrecke eingebracht wurde, betrug 74,6 µg. Davon sollten nach der Messstrecke noch 48,7 µg als Partikel vorliegen und 25,9 µg in die Gasphase übergegangen sein. Entsprechende Massen wurden auf dem Partikelfilter bzw. auf dem XAD-8 erwartet.

Diese Erwartungen wurden nicht erfüllt. Lediglich auf dem Filter und der Filterhalterung konnten 57,8 µg Cyclophosphamid nach Elution mittels HPLC-MS/MS gefunden werden. Auf dem XAD-8 war kein Cyclophosphamid nachweisbar. Die Gesamtwiederfindung betrug damit ca. 77,5 % und liegt damit in einer vergleichbaren Größenordnung wie im Versuch mit Ammoniumnitrat bei 20 °C (75,5 %).

Das Cyclophosphamid wird im Aerosolgenerator als wässrige Lösung (1 g/L) vorgehalten. Durch die Vernebelung werden kleinste Tröpfchen dieser Lösung erzeugt, die während des Durchströmens der Trocknungsstrecke ihr Wasser verlieren und somit kristallines Cyclophosphamid als Partikel verbleibt. In dieser Form liegt das Zytostatikum als Monohydrat vor. Das Kristallwasser wird mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch die Trocknungsstrecke entfernt. Diese Partikel mit bestimmten Durchmesser-Ladungs-Verhältnissen werden durch den klassierenden DMA in die Messstrecke gegeben. Bei einer Temperatur von 30 °C in der Messstrecke wird den Partikeln Energie zugeführt, die wahrscheinlich die Abgabe des Kristallwassers ermöglicht. Mit diesem Vorgang geht die Umwandlung des Cyclophosphamid von einem kristallinen zu einem amorphen Zustand einher. Bedingt durch diese Zustandsänderung findet sehr wahrscheinlich eine Abnahme des Partikeldurchmessers statt, wobei jedoch in der verbleibenden Zeit in der Messstrecke keine relevante Masse an Cyclophosphamid sublimiert. Gestützt wird diese These durch die Messungen bei 20 °C, bei denen nur eine sehr geringe Partikeldurchmesserabnahme zu beobachten ist. Diese lässt sich durch die vorgestellte These dadurch erklären, dass hier eine geringe Menge an Kristallwasser abgegeben wird, so dass ein Teil der Substanzmasse bereits im amorphen Zustand vorliegt. Dieser Teil ist jedoch wesentlich geringer als der bei 30 °C.

Die Änderung des Aggregatzustandes erklärt ebenfalls die Ergebnisse der analytischen Untersuchungen der Partikel- und Gasphase. Hier wurde bei 30 °C, trotz einer deutlichen Partikeldurchmesserabnahme, kein Cyclophosphamid in der Gasphase gefunden. Weiterhin wurden ca. 77 % der eingesetzten Substanz als Partikel am Filter und dessen Halter abgeschieden. Diese Wiederfindungsrate lag im Bereich der Gesamtwiederfindungsraten (Gas- und Partikelphase zusammen) für Ammoniumnitratuntersuchungen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die wiedergefundene Partikelmasse an Cyclophosphamid der eingesetzten Masse äquivalent ist, zumal der bekannte Dampfdruck des Cyclophosphamids (in seiner amorphen Form) erwarten ließe, dass eine vollständige Sublimation der Partikel bei 30 °C stattfindet, so dass praktisch keine Partikel mehr vorliegen sollten.

6.2.3 Fazit Untersuchung der Gasphase

Bezüglich der Experimente an Ammoniumnitrat konnte in der Gasphase Substanzmasse nachgewiesen werden. Der Nachweis erfolgreicher Sublimation ist damit erbracht.

Bei der Untersuchung von Cyclophosphamid konnte die aufgrund der Durchmesseränderung der Aerosolpartikel in der Gasphase erwartete Masse nicht nachgewiesen werden. Eine Hypothese zur Erklärung dieses Phänomens ist, dass eine Modifikationsänderung des Cyclophosphamid (Abgabe von Kristallwasser / Übergang von kristalliner zu amorpher Struktur) ebenfalls eine Durchmesserabnahme der Partikel verursachen kann.

Eine detailliertere Diskussion der erzielten Ergebnisse erfolgt unter Einbeziehung der Ergebnisse zur Untersuchung der Durchmesserreduktion und der Berechnungen im Rahmen der Modellierung in Kapitel 7.

6.3 Theorie

Im betrachteten System, der Herstellung von applikationsfertigen Zytostatika-Zubereitungen, werden die aus Pulvern oder Flüssigkeiten bestehenden Arzneimittel in einer Trägerflüssigkeit (hier: Wasser) gelöst und verdünnt. Die theoretische Beschreibung des Übergangs in die Gasphase von Partikeln, die während der Herstellung freigesetzt werden, erfolgt in Anlehnung an die einzelnen physikalischen Vorgänge in drei Stufen.

- Stufe 1: Verdunstung von flüssigen Partikeln
- Stufe 2: Verdunstung von flüssigen Partikeln mit gelösten Salzen
- Stufe 3: Sublimation von festen Partikeln

In der ersten Phase der Herstellung können hauptsächlich aus der Trägerflüssigkeit bestehende Partikel in die Umgebung freigesetzt werden. In Abhängigkeit von Temperatur und Luftfeuchtigkeit in der Umgebung wird die Verdunstungsrate dieser flüssigen Partikel bestimmt (Stufe 1).

Durch gelöste Arzneimittel in der Trägerflüssigkeit wird die Verdunstungsrate der Trägerflüssigkeit prinzipiell verringert. Während des stetigen Verdunstens der Trägerflüssigkeit steigt die Arzneimittel-Konzentration im Tropfen bis zu dem Punkt, an dem durch Kristallisation ein festes Partikel entsteht (Stufe 2).

Nach der Kristallisation sublimiert das feste Partikel in Abhängigkeit des Sättigungsdampfdrucks, des Partialdrucks der bereits verdunsteten Partikelmasse im Luftraum sowie in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur und der Luftfeuchtigkeit (Stufe 3).

Im Folgenden werden die drei beschriebenen Vorgänge ausführlicher betrachtet.

6.3.1 Verdunstung von flüssigen Partikeln

Je nach Größe der betrachteten Partikel wird die Verdunstungsrate, d.h. die Änderung des Partikeldurchmessers mit der Zeit (dd_p/dt), entweder durch den Massentransport aufgrund der Diffusion (Kontinuumsbereich) oder aufgrund der freimolekularen Bewegung (Kinetikbereich) der betrachteten Moleküle beschrieben. Der Kontinuumsbereich liegt bei Partikeldurchmessern vor, die größer als die mittlere freie Weglänge der verdunstenden Spezies A im Umgebungsgas B ist ($d_p > \lambda_{AB}$). Entsprechend liegt der Kinetikbereich bei $d_p < \lambda_{AB}$ vor.

Die stetige Verbindung zwischen den beiden Bereichen bildet der sog. Übergangsbereich. In den folgenden Kapiteln wird die Berechnung der Verdunstungsrate innerhalb der drei Bereiche näher erläutert.

6.3.1.1 Kontinuumsbereich

Innerhalb des Kontinuumsbereichs wird die Verdunstungsrate eines aus der Substanz A bestehenden flüssigen Partikels mit folgender Formel berechnet (Hinds, 1999):

$$\frac{d d_p(t)}{dt} = \frac{4 D_{AB} M_A}{R \rho_p d_p} \left(\frac{p_\infty}{T_\infty} - \frac{p_d}{T_d} \right) \quad \text{für } d_p > \lambda_{AB} \quad (1)$$

Es bedeutet:

- $d_p(t)$ Partikeldurchmesser der Substanz A als Funktion der Zeit
- D_{AB} Diffusionskoeffizient eines Moleküls der Substanz A durch das umgebende Gas B
- M_A Molekulargewicht von Substanz A
- t Zeit
- R Allgemeine Gaskonstante
- ρ_p Partikeldichte der Flüssigphase von Substanz A
- p_∞ Partialdruck der Gasphase von Substanz A weit entfernt vom Partikel
- p_d Partialdruck der Gasphase von Substanz A an der Partikeloberfläche
- T_∞ Temperatur weit entfernt vom Partikel
- T_d Temperatur an der Partikeloberfläche
- λ_{AB} Mittlere freie Weglänge eines Moleküls der Substanz A im umgebenden Gas B

Im Kontinuumsbereich ist die Verdunstungsrate umgekehrt proportional zum Partikeldurchmesser. Größere Partikel verdunsten zunächst langsam. Werden die Partikel immer kleiner, steigt die Verdunstungsrate an.

Beim Verdunsten leicht flüchtiger Substanzen, wie z.B. Wassertropfen, muss eine Erweiterung für das Abkühlen des Tropfens durch die latente Verdunstungswärme integriert werden. Der Einfluss der Verdunstungswärme auf die Lebenszeit eines Partikels wird in Kapitel 6.3.1.4 behandelt.

6.3.1.2 Kinetikbereich

Innerhalb des Kinetikbereichs wird die Verdunstungsrate eines aus der Substanz A bestehenden flüssigen Partikels mit folgender Formel berechnet (Hinds, 1999):

$$\frac{d d_p(t)}{dt} = \frac{2 M_A (p_\infty - p_d)}{\rho_p N_a \sqrt{2\pi m_A k T}} \quad \text{für } d_p < \lambda_{AB} \quad (2)$$

Es bedeutet:

- k Boltzmann-Konstante
- m_A Masse eines Moleküls der Substanz A
- N_a Avogadro-Konstante

Innerhalb des Kinetikbereichs ist die Verdunstungsrate unabhängig vom Partikeldurchmesser.

Beim Verdunsten leicht flüchtiger Substanzen, wie z.B. Wassertropfen, ist wie im Kontinuumsbereich eine Erweiterung für das Abkühlen des Tropfens durch die latente Verdunstungswärme notwendig (s. Kapitel 6.3.1.4).

Darüber hinaus muss durch die verstärkte Krümmung der Oberfläche bei sehr kleinen Partikeln die reduzierte Anziehungskraft zwischen den Molekülen an der Oberfläche berücksichtigt werden. Der Einfluss dieses sog. Kelvin-Effekts wird in Kapitel 6.3.1.5 beschrieben.

6.3.1.3 Übergangsbereich

Mit Gleichung (1), die die Verdunstungsrate im Kontinuumsbereich beschreibt, wird mit abnehmenden Partikeldurchmessern eine Verdunstungsrate berechnet, die die theoretisch maximale Rate im Kinetikbereich überschreitet. Die Theorien für den Kontinuums- und den Kinetikbereich gehen dadurch nicht stetig ineinander über. Um dieses Problem zu umgehen, wird der Transport der verdunstenden Substanz A im umgebenden Gas B innerhalb einer imaginären Sphäre mit dem Radius $\Delta + \frac{d_p}{2}$ mittels der kinetischen Gastheorie berechnet.

Außerhalb der Sphäre wird die Verdunstungsrate durch die Diffusion kontrolliert. Durch die serielle Wirkung der beiden Transportprozesse kann jeder der beiden, je nach Bereich, die Verdunstungsrate dominieren. Dieser Ansatz des sog. „Flux Matching“ resultiert aus dem Problem, dass für den Übergangsbereich keine allgemeine Lösung der Boltzmann-Gleichung existiert, die die Konzentrationsverteilung der diffundierenden Substanz A im umgebenden Gas B beschreibt.

Die Methode der Anpassung der molaren Massenflüsse am Übergang zwischen Kontinuums- und Kinetikbereich geht auf eine Arbeit von Fuchs (1964) zurück. Beschrieben wird das Verhältnis Φ des molaren Massenflusses bezogen auf den molaren Massenfluss im Kontinuumsbereich als Funktion der Knudsen-Zahl. Die Berechnung der Verdunstungsrate im Übergangsbereich nimmt durch die Integration des sog. Fuchs-Effekts folgende Form an:

$$\frac{d d_p(t)}{dt} = \frac{4 D_{AB} M_A}{R \rho_p d_p} \left(\frac{p_\infty}{T_\infty} - \frac{p_d}{T_d} \right) \Phi \quad (3)$$

Mit:

$$\Phi = \frac{J}{J_{\text{Kontinuum}}} = \frac{0,75 \left(1 + Kn \frac{\Delta}{\lambda_{AB}} \right)}{0,75 + Kn + \left(\frac{\Delta}{\lambda_{AB}} \right) Kn^2} \quad (4)$$

Die von Fuchs verwendete Definition für den Zusammenhang zwischen der mittleren freien Weglänge eines Moleküls der Substanz A im umgebenden Gas B und dem zugehörigen Diffusionskoeffizienten lautet:

$$\lambda_{AB} = \frac{3 D_{AB}}{\bar{c}_A} \quad (5)$$

Die Knudsen-Zahl ist definiert als:

$$Kn = \frac{2\lambda_{AB}}{d_p} \quad (6)$$

Es bedeutet:

- \bar{c}_A Mittlere Geschwindigkeit der Moleküle von Substanz A
- J Molarer Massenfluss der Substanz A im Übergangsbereich
- $J_{Kontinuum}$ Molarer Massenfluss der Substanz A im Kontinuumsbereich
- Kn Knudsen-Zahl
- Δ Abstand Partikeloberfläche zur imaginären Sphäre

Ein Wert für Δ wurde in der Originalarbeit von Fuchs (1964) nicht spezifiziert und muss empirisch oder durch unabhängige Theorien abgeschätzt werden.

Im Folgenden werden Arbeiten von weiteren Autoren vorgestellt, die auf der Arbeit von Fuchs beruhen oder die andere Ansätze benutzten, um die Boltzmann-Gleichung für bestimmte eingeschränkte Gültigkeitsbereiche zu lösen.

Ansatz von Fuchs und Sutugin (1971): Fuchs und Sutugin passten die Lösung der Boltzmann-Gleichung für den Fall einer leichteren Substanz A in einem schwereren umgebenden Gas B an:

$$z = \frac{M_A}{M_B} \ll 1 \quad (7)$$

Die abgeleitete Näherungsgleichung für den Übergangsbereich lautet:

$$\frac{J}{J_{Kontinuum}} = \frac{1 + Kn}{1 + 1,71Kn + 1,33Kn^2} \quad (8)$$

Die zugehörige Definition für den Zusammenhang zwischen der mittleren freien Weglänge eines Moleküls der Substanz A im umgebenden Gas B und dem zugehörigen Diffusionskoeffizienten lautet:

$$\lambda_{AB} = \frac{3D_{AB}}{\bar{c}_A} \quad (9)$$

Aus der Grenzwertbetrachtung für $Kn \rightarrow 0$ folgt der korrekte Wert von $J/J_{Kontinuum} = 1$. Der Grenzwert für den Kinetikbereich $Kn \rightarrow \infty$ liefert bei Berücksichtigung von Gleichung (17) den plausiblen Wert von $J_{Kinetik}/J_{Kontinuum} = 3/(4Kn)$.

Ansatz von Dahneke (1983): Dahneke benutzte ebenfalls den von Fuchs verwendeten „Flux Matching“ Ansatz zur Lösung der Boltzmann-Gleichung, setzte $\Delta = \lambda_{AB}$ und definierte:

$$\lambda_{AB} = \frac{2D_{AB}}{\bar{c}_A} \quad (10)$$

Die Näherungsgleichung für den Übergangsbereich hat dann die Form:

$$\frac{J}{J_{Kontinuum}} = \frac{1 + Kn}{1 + 2Kn(1 + Kn)} \quad (11)$$

Aus der Grenzwertbetrachtung für $Kn \rightarrow 0$ folgt der Wert $J/J_{Kontinuum} = 1$. Der Grenzwert für den Kinetikbereich $Kn \rightarrow \infty$ liefert mit der Definition für λ_{AB} nach Dahneke ebenfalls einen plausiblen Wert von $J_{Kinetik}/J_{Kontinuum} = 1/(2Kn)$.

Ansatz von Loyalka (1983): Loyalka verwendete verbesserte Interpolationen für den Massentransfer im Übergangsbereich durch Lösen des BGK-Modells (Bhatnagas, Gross, Krook, 1954) für die Boltzmann-Gleichung und erhielt:

$$\frac{J}{J_{Kinetik}} = \frac{\sqrt{\pi} Kn (1 + 1,333 Kn)}{1 + 1,333 Kn + (1,333 \sqrt{\pi} Kn + \zeta_c) Kn} \quad (12)$$

Mit:

$$\lambda_{AB} = \frac{4}{\sqrt{\pi}} \frac{D_{AB}}{\bar{c}_A} \quad (13)$$

und einem Massensprungkoeffizienten von $\zeta_c = 1,0161$. In einer weiteren Arbeit zeigten Williams und Loyalka (1991), dass der resultierende Kurvenverlauf im Grenzbereich des Kinetikbereichs nicht korrekt ist.

Ansatz von Sitarski und Nowakowski (1979): Die bisher beschriebenen Ansätze berücksichtigen nicht die Abhängigkeit des Massenflusses im Übergangsbereich von dem molaren Massenverhältnis z der verdunstenden Substanz und dem Umgebungsgas. Sitarski und Nowakowski verwendeten eine Momenten-Methode (Hirschfelder et al., 1954) um die Boltzmann-Gleichung zu lösen und erhielten:

$$\frac{J}{J_{Kinetik}} = \frac{Kn(1 + a Kn)}{b + c Kn + d Kn^2} \quad (14)$$

Mit:

$$a = \frac{3\beta(1+z)^2}{4(3+5z)}, \quad b = \frac{4(9+10z)}{15\pi(1+z)^2}, \quad c = \frac{\beta(1+2z)}{\pi(3+5z)} + \frac{1}{2\beta}, \quad d = \frac{9(1+z)^2}{8(3+5z)}, \quad \beta = \frac{\alpha}{2-\alpha} \quad (15)$$

Die von Sitarski und Nowakowski verwendete Definition für λ_{AB} lautet:

$$\lambda_{AB} = \frac{4bD_{AB}}{\bar{c}_A} \quad (16)$$

Eine Grenzwertbetrachtung für $Kn \rightarrow \infty$ liefert $J/J_{Kinetik} = 0,666$. Für große Knudsenzahlen, d.h. für den Übergang zum freimolekularen Bereich ist der Ansatz von Sitarski und Nowakowski offensichtlich inkorrekt (s. auch Abb. 22).

Abbildung 22 zeigt den Verlauf des molaren Massenflusses im Übergangsbereich bezogen auf den molaren Massenfluss im Kinetikbereich. Die oben aufgeführten Gleichungen wurden, falls erforderlich, über folgende Beziehung umgerechnet (Seinfeld et al., 1998):

$$\frac{J_{Kinetik}}{J_{Kontinuum}} = \frac{\bar{c}_A}{2D_{AB}} d_p \quad (17)$$

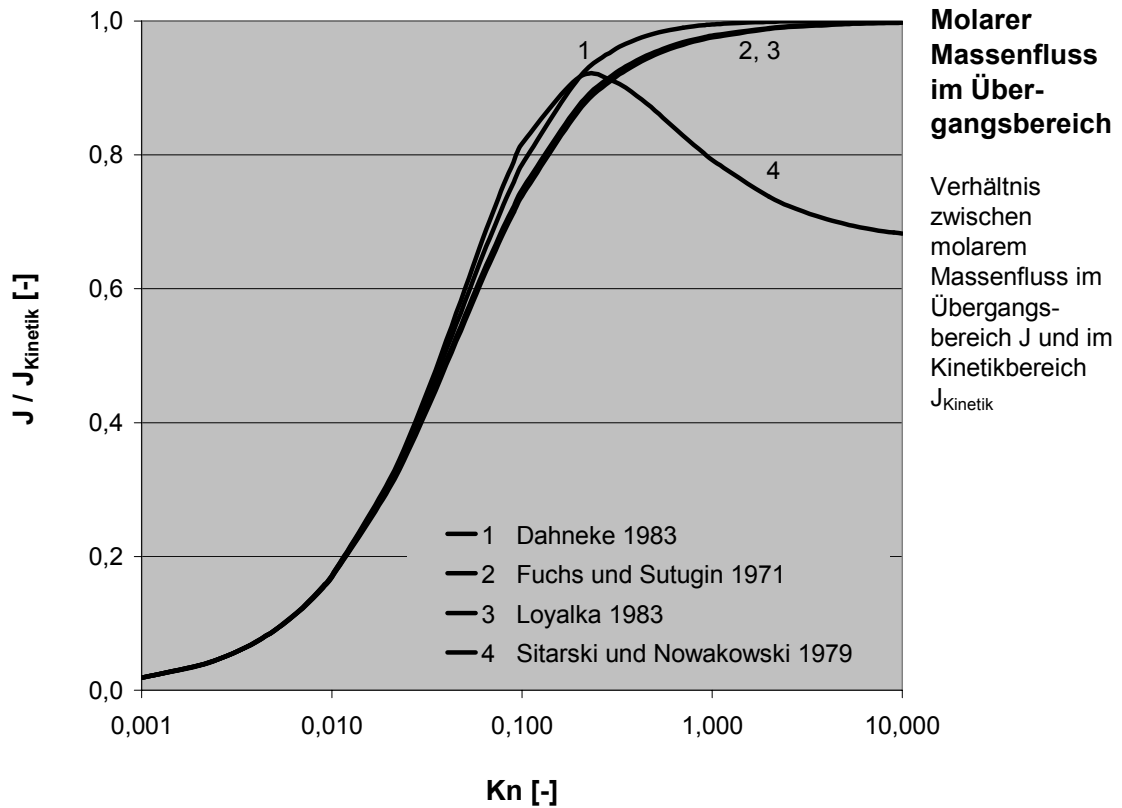


Abbildung: 22

Alle Ansätze liefern vergleichbare Ergebnisse für Knudsenzahlen kleiner als ca. 0,5 obwohl unterschiedliche Definitionen für die Knudsenzahlen (bzw. für λ_{AB}) und unterschiedliche funktionale Zusammenhänge für die molaren Massenflüsse verwendet wurden. Diese Übereinstimmung der Ergebnisse zeigt, dass solange die zur jeweiligen Theorie gehörende Definition der mittleren freien Weglänge verwendet wird, die Theorien insgesamt nur unwesentlich voneinander abweichen. Eine Ausnahme bildet die Theorie von Sitarski und Nowakowski (1979) für Knudsenzahlen größer als ca. 0,5.

Tabelle 1 fasst die beschriebenen Ansätze für die Berechnung des molaren Massenflusses im Übergangsbereich zusammen. Die angegebenen Gleichungen wurden auf den molaren Massenfluss im Kontinuumsbereich bezogen und um den Akkommodations-Koeffizienten α erweitert. In dieser Form sind die Gleichungen direkt anwendbar zur Berechnung der Verdunstungsrate nach Gleichung (3).

Der Akkommodations-Koeffizient gibt die Wahrscheinlichkeit für ein die Partikeloberfläche verlassendes Molekül an, dass dieses Molekül nicht wieder zur Oberfläche zurückkehrt.

Autoren	$\frac{J}{J_{\text{Kontinuum}}}$	λ_{AB}
Fuchs (1964)	$\frac{0,75\alpha (1 + Kn \Delta / \lambda_{AB})}{0,75\alpha + Kn + (\Delta / \lambda_{AB}) Kn^2}$	$\frac{3 D_{AB}}{\bar{c}_A}$
Fuchs und Sutugin (1971)	$\frac{0,75\alpha (1 + Kn)}{Kn^2 + Kn + 0,283 Kn\alpha + 0,75\alpha}$	$\frac{3 D_{AB}}{\bar{c}_A}$
Dahneke (1983)	$\frac{1 + Kn}{1 + 2 Kn(1 + Kn)/\alpha}$	$\frac{2 D_{AB}}{\bar{c}_A}$
Loyalka (1983)	$\frac{1 + 1,333 Kn}{1 + 1,333 Kn + (1,333\sqrt{\pi} Kn + \zeta_c) Kn}$	$\frac{4}{\sqrt{\pi}} \frac{D_{AB}}{\bar{c}_A}$
Sitarski und Nowakowski (1979)	$\frac{b(1 + a Kn)}{b + c Kn + d Kn^2}$ mit $a = \frac{3\beta (1+z)^2}{4(3+5z)}, \quad b = \frac{4(9+10z)}{15\pi (1+z)^2},$ $c = \frac{\beta (1+2z)}{\pi (3+5z)} + \frac{1}{2\beta}, \quad d = \frac{9(1+z)^2}{8(3+5z)},$ $\beta = \frac{\alpha}{2-\alpha}$	$\frac{4b D_{AB}}{\bar{c}_A}$

Tabelle 1

Von den fünf tabellierten Ansätzen zur Berechnung des molaren Massenflusses im Übergangsbereich wurden die Gleichungen von Fuchs und Sutugin (1971) für den Fall einer leichteren Substanz in einem schwereren umgebenden Gas B verwendet und im umgekehrten Fall wurden die Gleichungen von Dahneke (1983) benutzt.

Der Ansatz von Fuchs (1964) wurde nicht verwendet, da der Abstand Δ nicht näher spezifiziert ist, Loyalka (1983) sah nicht die Integration eines Akkommodations-Koeffizienten vor und der Ansatz Sitarski und Nowakowski (1979) liefert für $Kn \rightarrow \infty$ inkorrekte Ergebnisse.

6.3.1.4 Integration der Verdunstungswärme

Bei flüchtigen Flüssigkeiten mit einem Sättigungsdampfdruck größer als ca. 13 Pa hat die Abkühlung des Partikels durch die notwendige Verdunstungswärme einen signifikanten Einfluss auf die Verdunstungsrate. Durch die Abkühlung der Partikeloberfläche sinken der Sättigungsdampfdruck und damit auch die Verdunstungsrate. Die resultierende Temperaturabsenkung bis zum neuen thermodynamischen Gleichgewichtszustand ist durch die folgende Gleichung gegeben (Hinds, 1999):

$$T_d - T_\infty = \frac{D_{AB} M_A H}{R k_v} \left(\frac{p_d}{T_d} - \frac{p_\infty}{T_\infty} \right) \quad (18)$$

Es bedeutet:

- H latente Verdunstungswärme
 k_v thermische Leitfähigkeit des Gases

Durch die Abhängigkeit des Partialdrucks p_d an der Partikeloberfläche von der Oberflächen-temperatur T_d ist Gleichung 18 nicht explizit lösbar. Bei der Betrachtung von Wassertropfen kann z.B. für die Berechnungen der Verdunstungsrate eine empirisch ermittelte Näherungs-Gleichung verwendet werden:

$$T_d - T_\infty = \frac{(6,65 + 0,345 T_\infty + 0,0031 T_\infty^2)(S_R - 1)}{1 + (0,082 + 0,00782 T_\infty) S_R} \quad (19)$$

Dabei wird die Temperatur weit entfernt von der Partikeloberfläche in °C eingesetzt, S_R bezeichnet das Sättigungsverhältnis. Im Bereich von $S_R = [0 - 5]$ und $T_\infty = [273 \text{ K} - 313 \text{ K}]$ beträgt die Abweichung von einer numerischen Lösung weniger als 1 K.

Gleichung (1 - Kontinuumsbereich) ist selbst und unter Einbeziehung von Gleichung (19 - Verdunstungswärme) analytisch lösbar. Die Abnahme des Partikeldurchmessers als Funktion der Zeit ist in der folgenden Gleichung dargestellt:

$$d_p(t) = \sqrt{\frac{R \rho_p T_\infty T_d (8 t D_{AB} M_A p_\infty T_d - 8 t D_{AB} M_A p_d T_\infty + d_{p0}^2 R \rho_p T_\infty T_d)}{R \rho_p T_\infty T_d}} \quad (20)$$

Der entsprechende zeitliche Verlauf der Abnahme des Partikeldurchmessers ist in Abbildung 23 aufgezeichnet. Die Kurven geben die Ergebnisse der analytisch berechneten Lösungen wieder, während die Markierungen die Ergebnisse einer numerisch berechneten Lösung darstellen.

Die gezeigten Ergebnisse wurden für flüssige Partikel aus Wasser mit einem Durchmesser von 10,0 μm , einer Umgebungstemperatur von 20 °C sowie einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 %, entsprechend einem Sättigungsverhältnis von 0,5, berechnet. Abbildung 23 zeigt sehr deutlich den Einfluss der Verdunstungswärme, wenn diese bei der Berechnung der Verdunstungszeit von leicht flüchtigen Substanzen berücksichtigt wird.

Die numerische Lösung der Formeln zur Bestimmung der Verdunstungsrate bzw. Sublimationsrate von flüssigen bzw. festen Partikeln ist insbesondere in den Fällen erforderlich, wenn der Massentransfer im Übergangsbereich berechnet oder der Kelvin-Effekt berücksichtigt wird. Der Vergleich von analytischer und numerischer Lösung in Abbildung 23 dient hier zur Überprüfung des eingesetzten numerischen Lösungsverfahrens. Die Ergebnisse stimmen sehr gut überein, sodass bei allen weiteren Berechnungen das numerische Lösungsverfahren angewendet wird.

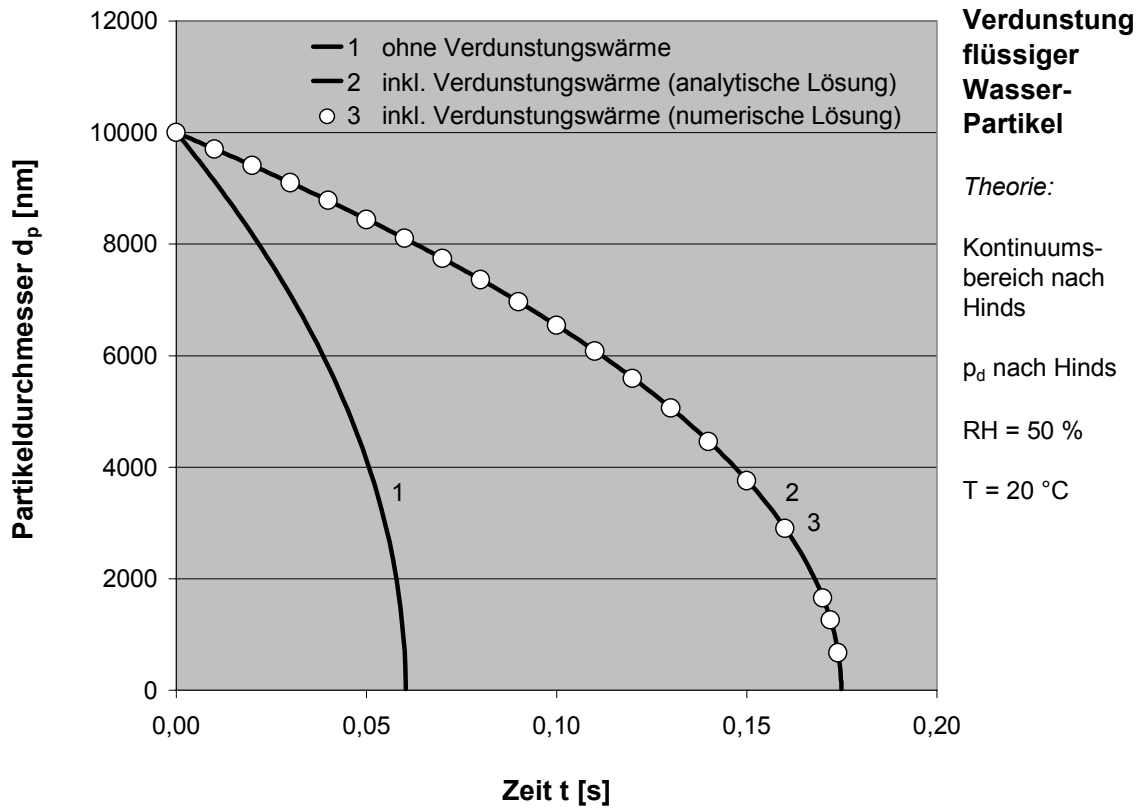


Abbildung 23

6.3.1.5 Integration des Kelvin-Effekts

Der Sättigungsdampfdruck ist definiert als der Partialdruck im thermodynamischen Gleichgewicht über einer ebenen Oberfläche. Wenn dagegen eine Oberfläche eine starke Krümmung aufweist, so wie bei submikronen flüssigen Partikeln, ist der notwendige Partialdruck, um das Massengleichgewicht an der Oberfläche zu erhalten, größer. Durch die Krümmung der Oberfläche werden die Anziehungskräfte zwischen den Molekülen an der Oberfläche geringer und die Moleküle können umso leichter die Oberfläche verlassen je kleiner die Partikel sind.

Für reine Flüssigkeiten gibt die sog. Kelvin- oder Thomson-Gibbs-Gleichung den Zusammenhang zwischen dem Sättigungsverhältnis und dem Partikeldurchmesser an (Hinds, 1999):

$$\frac{p_d}{p_s} = \exp\left(\frac{4\gamma M_A}{\rho_A R T d_p}\right) \quad (21)$$

Mit:

γ Oberflächenspannung

Einsetzen von Gleichung (21) in Gleichung (3) und Berücksichtigung der Verdunstungswärme (19) führt nach numerischer Lösung der Differenzialgleichung zu dem in der folgenden Abbildung dargestellten Kurvenverlauf.

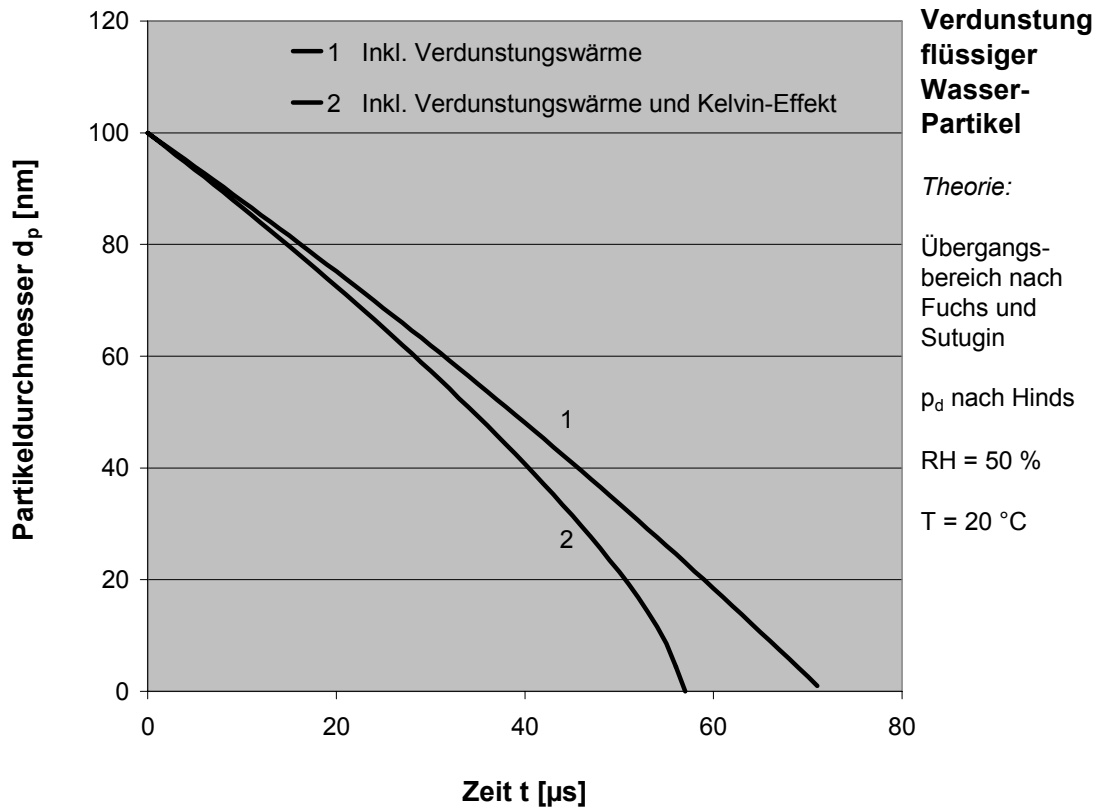


Abbildung 24

Die dargestellten Ergebnisse wurden für flüssige Partikel aus Wasser mit einem Durchmesser von $0,1 \mu\text{m}$, einer Umgebungstemperatur von $20 \text{ }^\circ\text{C}$ sowie einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50 %, entsprechend einem Sättigungsverhältnis von 0,5, berechnet. Abbildung 24 zeigt, dass im Gegensatz zu den bisher berücksichtigten Effekten, die Verdunstungszeit bei zusätzlicher Berücksichtigung des Kelvin-Effekts abnimmt. Bei einem flüssigen Wassertropfen mit einem Durchmesser von $0,1 \mu\text{m}$ ist die Verdunstungszeit gegenüber Kurve 1 um ca. 20 % kürzer.

6.3.2 Verdunstung von flüssigen Partikeln mit gelösten Salzen

Gelöstes Salz in Wasser erniedrigt den Sättigungsdampfdruck oberhalb einer Wasseroberfläche. Die Verdunstungsrate wird dadurch, in Abhängigkeit des Salzgehaltes im Wassertropfen, verringert.

Verdunstet ein Wassertropfen mit gelöstem Salz, steigt die Salzkonzentration mit der Zeit im Tropfen an, da die Salzmasse konstant bleibt und ausschließlich das Wasser verdunstet. Der daraus folgenden Reduzierung der Verdunstungsrate wirkt mit abnehmendem Partikeldurchmesser der Kelvin-Effekt durch die Erhöhung des Sättigungsdampfdrucks und damit durch die Erhöhung der Verdunstungsrate entgegen. Die Auswirkung auf das Sättigungsverhältnis dieser beiden gegenläufigen Effekte beschreibt z.B. Hinds (1999):

$$\frac{p_d}{p_S} = \left(1 + \frac{6 i m_S M_A}{M_S \rho_A \pi d_p^3} \right)^{-1} \exp \left(\frac{4 \gamma M_A}{\rho_A R T d_p} \right) \quad (22)$$

Es bedeutet:

- i Anzahl der Ionen, die jedes Molekül bildet, wenn das Salz gelöst wird
- m_S Masse des gelösten Salzes im Tropfen
- M_A Molekulargewicht des Tropfens
- M_S Molekulargewicht des Salzes
- γ Oberflächenspannung
- R allgemeine Gaskonstante
- ρ_A Partikeldichte
- p_S Sättigungsdampfdruck
- p_d Partialdruck an der Partikeloberfläche
- T_d Temperatur an der Partikeloberfläche

Gleichung (22) ist im Kurvenverlauf von Abbildung 25 für gelöstes Natrium-Chlorid in Wassertropfen wiedergegeben. In Abhängigkeit vom Salzgehalt im Tropfen unterscheiden sich die einzelnen Kurven (2 bis 4) deutlich vom Kurvenverlauf für pures Wasser (1). Bei Zuständen, die oberhalb bzw. unterhalb der jeweiligen Kurven liegen, findet Partikelwachstum bzw. Verdunstung statt. Auf den Kurven existiert ein stabiler Zustand, bei dem die Partikel weder verdunsten noch wachsen.

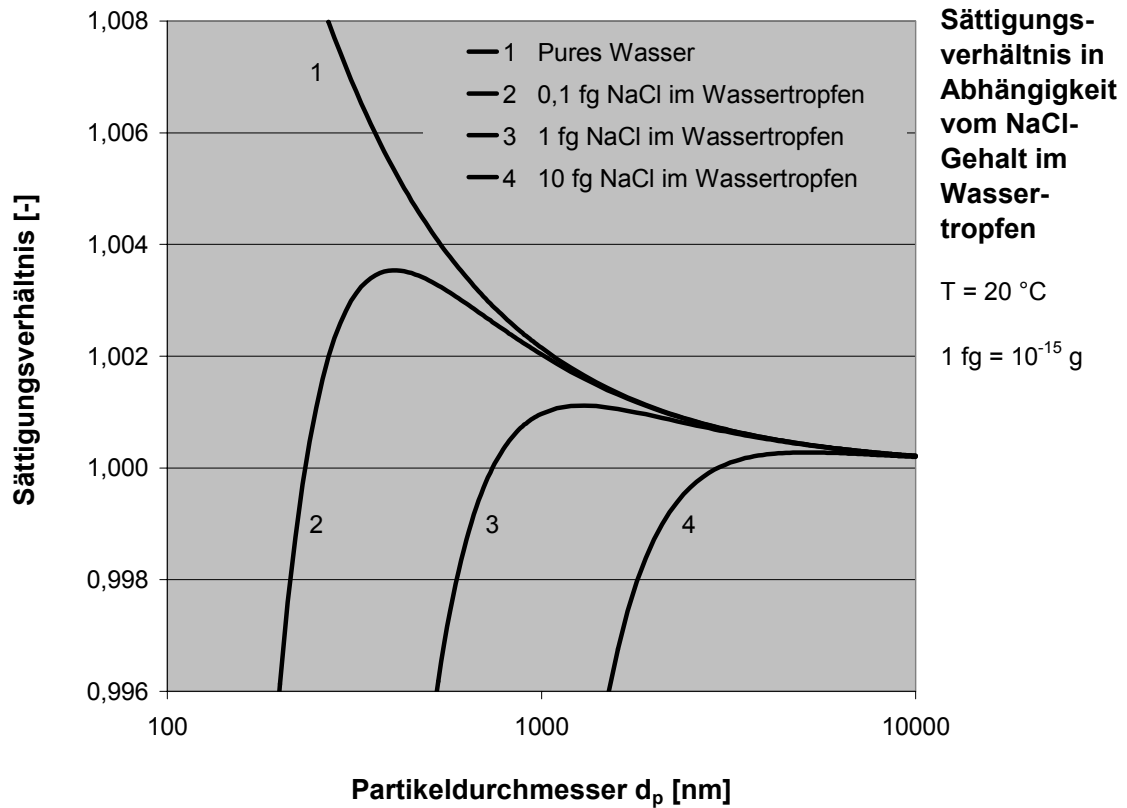


Abbildung 25

Durch das stetige Verdunsten des Wasseranteils im flüssigen Tropfen und der damit verbundenen Erhöhung der Salzkonzentration im Tropfen wird der Punkt erreicht, bei dem das Salz kristallisiert und ein fester Partikel entsteht. Der umgekehrte Vorgang, ausgehend von einem festen Salzpartikel, das durch Kondensation von Wasser wächst und so das Salz gelöst wird, führt von einem festen zu einem flüssigen Partikel. Beide Vorgänge, Kristallisation und Tropfenbildung, finden bei unterschiedlichen Sättigungsverhältnissen statt (Hysterese). Die entsprechenden Werte sind stoffspezifisch und können zur Stoffidentifikation verwendet werden. Abbildung 26 zeigt den prinzipiellen Verlauf des Phasenübergangs von flüssigen und festen Partikeln am Beispiel von Wassertropfen mit gelöstem Natrium-Chlorid.

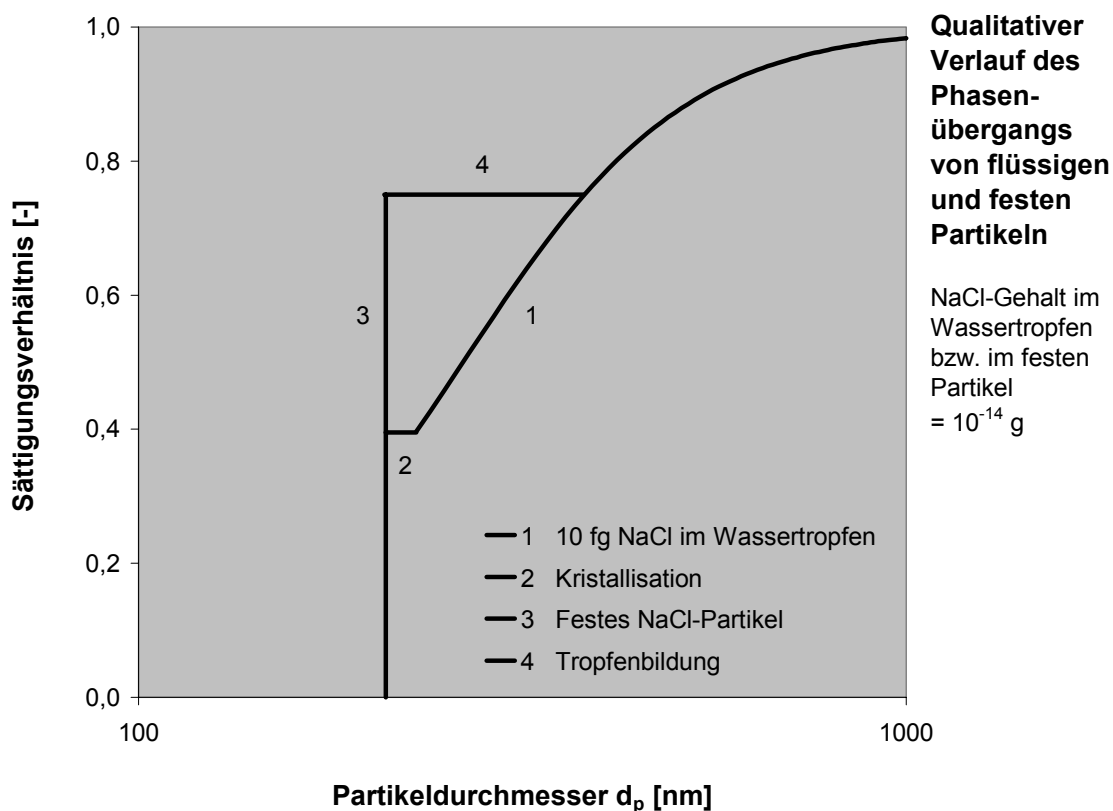


Abbildung 26

Das im Forschungsvorhaben eingesetzte Ammoniumnitrat geht bei einem Sättigungsverhältnis von 0,63 von der Festphase in die Flüssigphase über (analog Kurve 4). Unterhalb dieser Deliqueszenzfeuchte von 63 % können die noch festen Partikel prinzipiell sublimieren. Dem entsprechend wurden alle Experimente bei einer relativen Luftfeuchtigkeit durchgeführt, die kleiner als die Deliqueszenzfeuchte war.

Die ebenfalls untersuchten Substanzen Cyclophosphamid und Glyphosat sind keine ionischen Verbindungen, sodass die Abschätzung des Kurvenverlaufs nach Abbildung 25 über den Ansatz nach Gleichung 22 nicht möglich ist. Die entsprechenden experimentellen Untersuchungen zur Sublimation wurden daher vorzugsweise in trockener Luft, bzw. bei geringen relativen Luftfeuchten durchgeführt.

6.3.3 Sublimation von festen Partikeln

Prinzipiell können die Gleichungen (1, 2, 3) für die Verdunstungsrate im Kontinuums-, Kinetik- und Übergangsbereich auch zur Berechnung der Sublimationsrate von festen Partikeln herangezogen werden. Im Folgenden wird insbesondere der Übergangsbereich zur Berechnung der Sublimationsrate betrachtet und mit den experimentellen Ergebnissen verglichen. Die Berücksichtigung der Sublimationswärme, analog zur Verdunstungswärme bei leicht flüchtigen flüssigen Substanzen mit einem Sättigungsdampfdruck größer als ca. 13 Pa, wird vernachlässigt, da der Sättigungsdampfdruck der hier betrachteten Feststoffe deutlich kleiner ist. Des Weiteren wird der für flüssige Partikel abgeleitete Kelvin-Effekt nicht berücksichtigt.

Die Sublimationsrate für feste Partikel wird damit durch folgende Formel beschrieben (Übergangsbereich $d_p < \lambda_{AB}$):

$$\frac{d d_p(t)}{dt} = \frac{4 D_{AB} M_A}{R \rho_p d_p} \left(\frac{p_\infty}{T_\infty} - \frac{p_d}{T_d} \right) \Phi \quad (23)$$

Der Diffusionskoeffizient D_{AB} der Moleküle von Substanz A im umgebenden Gas B ist nicht für alle betrachteten Substanzen bekannt. In diesem Fall wird der Koeffizient mit der Chapman-Enskog Theorie für binäre Diffusivität berechnet (Chapman und Cowling, 1970):

$$D_{AB} = \frac{3}{8\pi} \frac{\left[\pi k^3 T^3 \frac{1+z}{2m_A} \right]^{1/2}}{p_{sys} \left(\frac{\sigma_A + \sigma_B}{2} \right)^2 \Omega_{AB}^{(1,1)}} \quad (24)$$

Mit:

$$m_A = \frac{M_A}{N_a}, \quad z = \frac{M_A}{M_B}, \quad \sigma_{A,B} = \sqrt[3]{\frac{6M_{A,B}}{\pi \rho_p N_a}} \quad (25)$$

Es bedeutet:

- D_{AB} Diffusionskoeffizient eines Moleküls der Substanz A im umgebenden Gas B
- k Boltzmann-Konstante
- m_A Masse eines Moleküls von Substanz A
- M_A Molare Masse von Substanz A
- M_B Molare Masse von Gas B
- N_a Avogadro-Konstante
- p_{sys} Druck im System
- R allgemeine Gaskonstante
- T Umgebungstemperatur
- z Verhältnis der molaren Massen von Substanz A und umgebenden Gas B
- ρ_p Partikeldichte von Substanz A
- σ_A Mittlerer Moleküldurchmesser von Substanz A
- σ_B Mittlerer Moleküldurchmesser von Gas B
- $\Omega_{AB}^{(1,1)}$ Stossintegral = 1 für harte Sphären

Sind von einem Feststoff Sättigungsdampfdruck, Molekulargewicht und Dichte bekannt, kann mit dem o.g. Gleichungssystem die Sublimationsrate einzelner Partikel bestimmt werden. In den folgenden Kapiteln werden die entsprechenden Daten für Ammoniumnitrat, Cyclophosphamid und Glyphosat zusammengestellt und die theoretische Abnahme der Partikelgröße aufgrund der Sublimation berechnet. Die Ergebnisse werden mit den im Forschungsvorhaben experimentell ermittelten Daten verglichen.

6.3.3.1 Ammoniumnitrat

Der Sättigungsdampfdruck von Ammoniumnitrat wird in der Literatur durch verschiedene empirisch ermittelte Näherungsgleichungen angegeben, z.B. von den Autoren Tang (1980), Mozurkewich (1993) sowie Stelson und Seinfeld (1982). Für den Temperaturbereich von 16 °C bis 32 °C ist der jeweilige Verlauf des Dampfdrucks aufgetragen. Im Bereich niedriger Temperaturen sind die Unterschiede zwischen den Werten der Näherungsgleichungen gering und werden mit zunehmenden Temperaturen größer (s. Abb. 27).

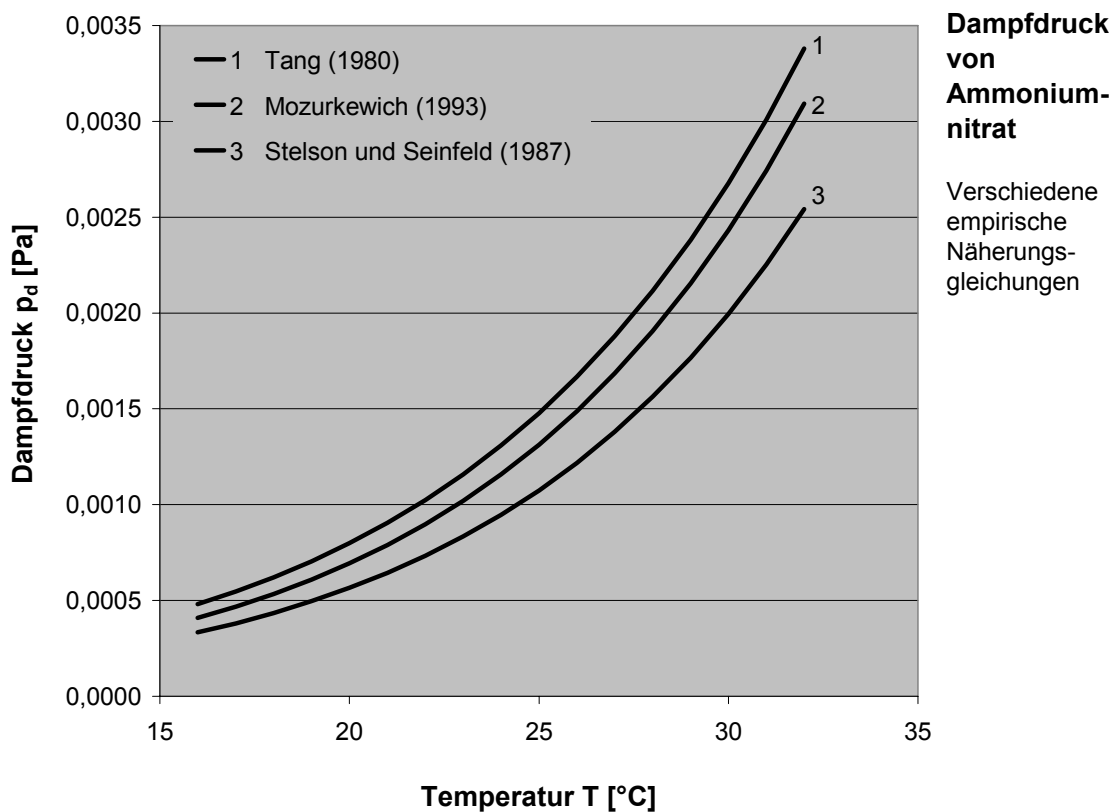


Abbildung 27

Die Abnahme der Partikelgröße wird zunächst mit der mittleren Kurve der Dampfdrücke nach Mozurkewich berechnet. In den folgenden Abbildungen ist jeweils der Partikeldurchmesser zum Ende und zu Beginn des Sublimationsprozesses aufgetragen. Die Dauer des Sublimationsprozesses beträgt 75 Sekunden. Diese Zeitspanne entspricht der Verweilzeit der Partikel im Sublimationsrohr während der experimentellen Untersuchungen. Die relative Luftfeuchtigkeit (RH) im Sublimationsrohr betrug während der Experimente ca. 2 % bis 5 %. Für die Berechnungen der Abnahme des Partikeldurchmessers wurde in diesem Fall ein Wert von RH = 0 % angenommen.

Für die Temperaturen von 16 °C und 32 °C (s. Abb. 28 und 29) sind die theoretischen Kurven der Abnahme des Partikeldurchmessers bei einem Akkommodations-Koeffizienten α von 0,1, 0,5 und 1,0 aufgetragen. Die experimentell ermittelten Werte liegen zwischen den Kurven für $\alpha = 0,5$ und $\alpha = 0,1$. Vergleichbare Ergebnisse sind ebenfalls von anderen Autoren, wie z.B. von Dassios und Pandis (1999) ermittelt worden.

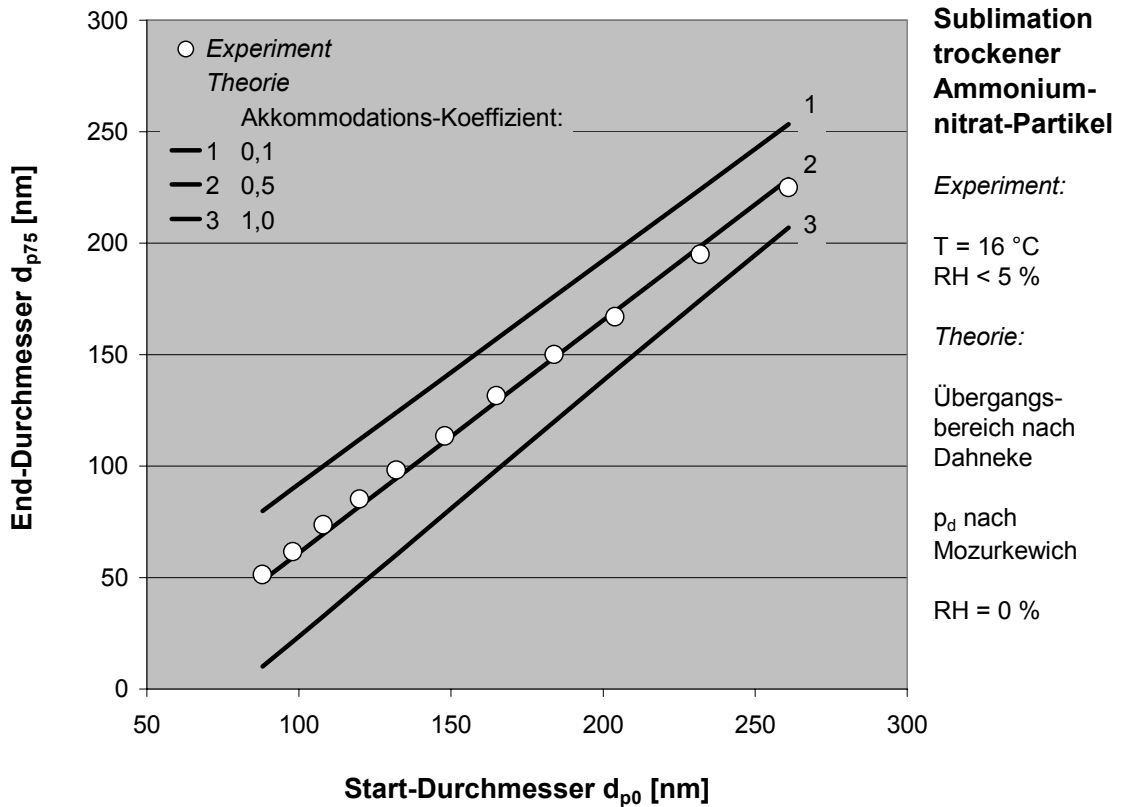


Abbildung 28

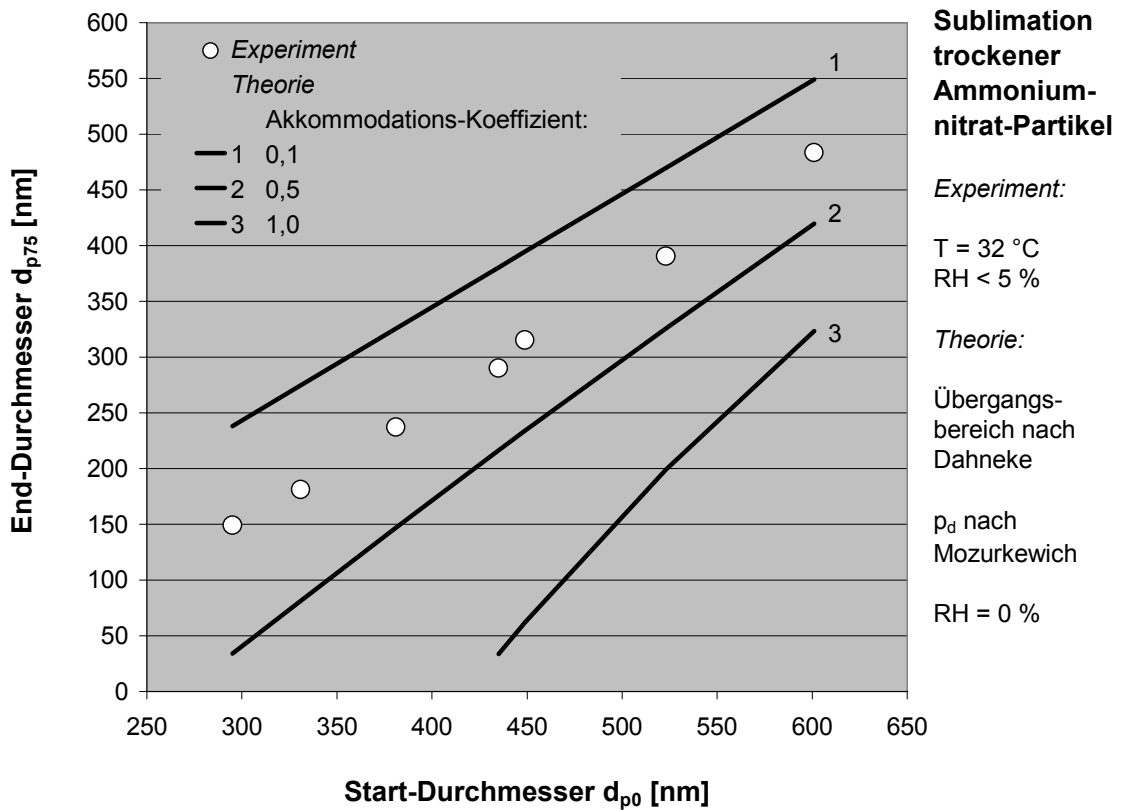


Abbildung 29

Die theoretischen Kurvenverläufe der Abnahme des Partikeldurchmessers aufgrund der Sublimation trockener Ammoniumnitrat-Partikel liegen unterhalb der experimentell ermittelten Werte für Akkommodations-Koeffizienten größer als 0,5. Durch das theoretische Modell wird somit eine größere Sublimationsrate prognostiziert. Durch die Verwendung z.B. eines geringen Dampfdrucks, wie in der Näherungsgleichung nach Stelson und Seinfeld (1987), wird eine entsprechend geringere Sublimationsrate berechnet. Die beiden folgenden Abbildungen zeigen die zugehörigen Ergebnisse.

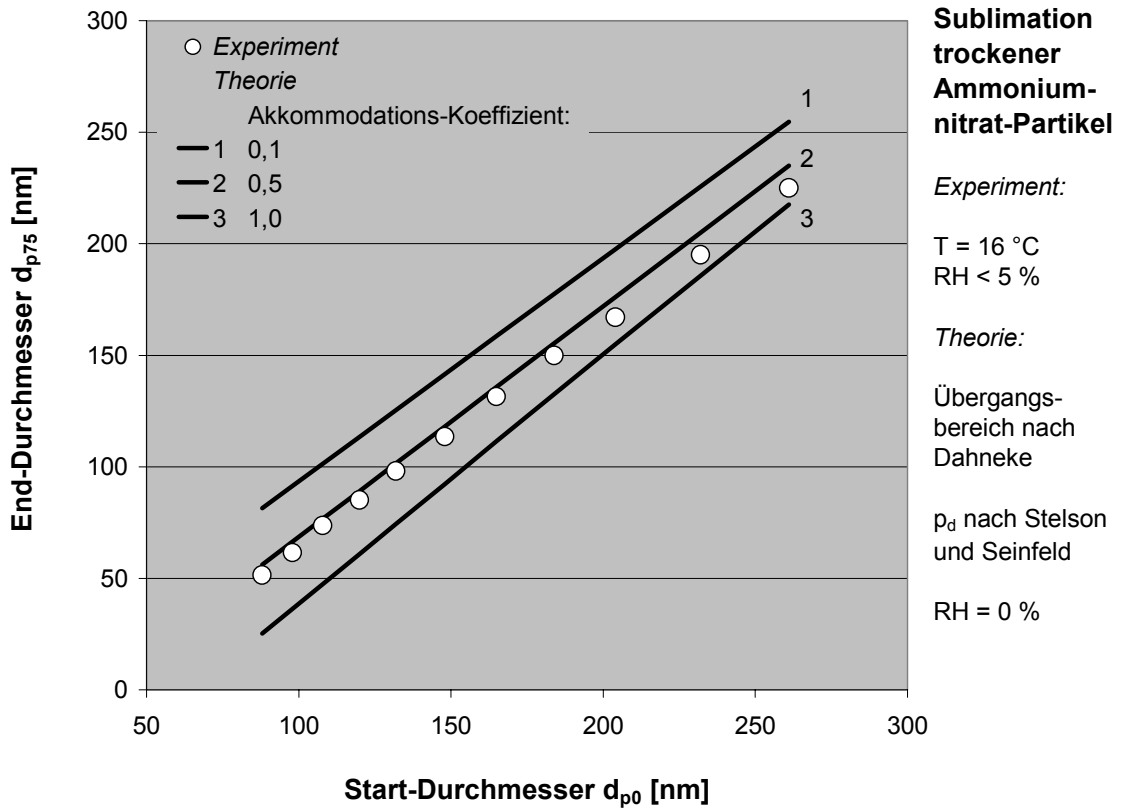


Abbildung 30

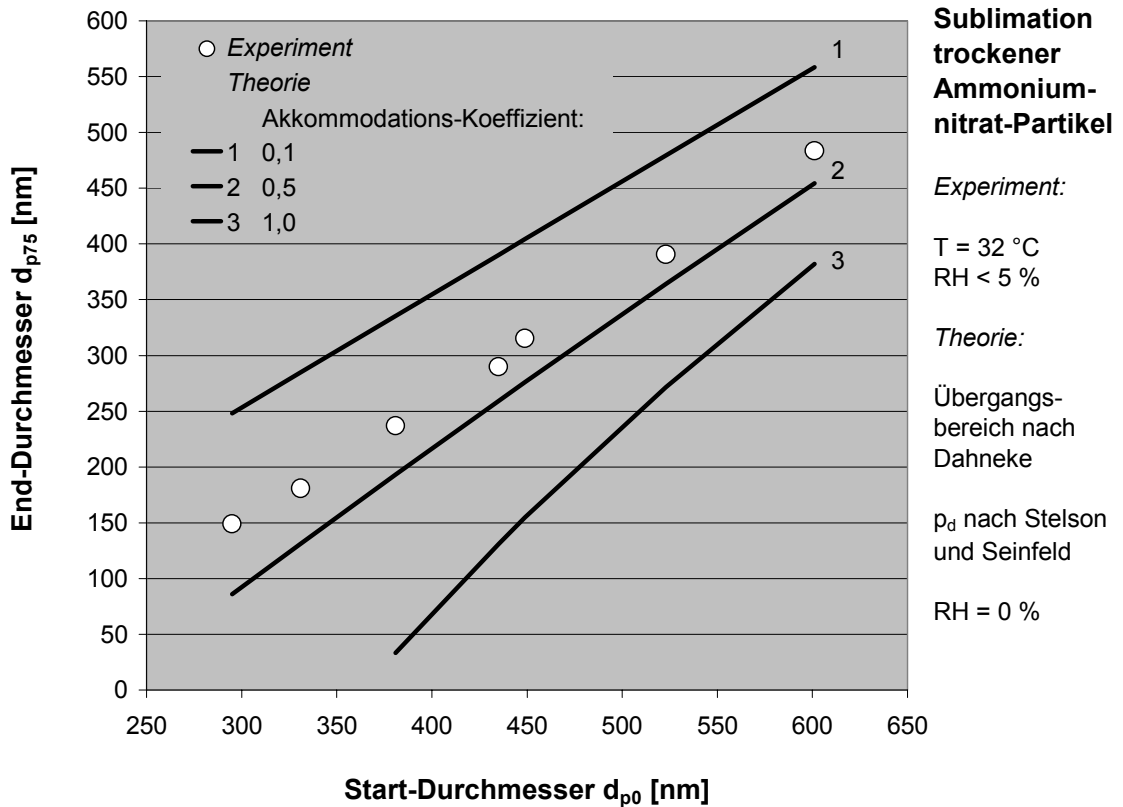


Abbildung 31

Zur Verdeutlichung des Einflusses vom Dampfdruck auf die prognostizierte Abnahme des Partikeldurchmessers zeigen die nächsten beiden Abbildungen die berechneten Kurven für einen konstanten Akkommodations-Koeffizienten von $\alpha = 0,5$. Die Temperaturen betragen 16 °C, 24 °C und 32 °C und die Dampfdrücke sind mit den Näherungsgleichungen von Mozurkewich (s. Abb. 32) bzw. Stelson und Seinfeld (s. Abb. 33) berechnet.

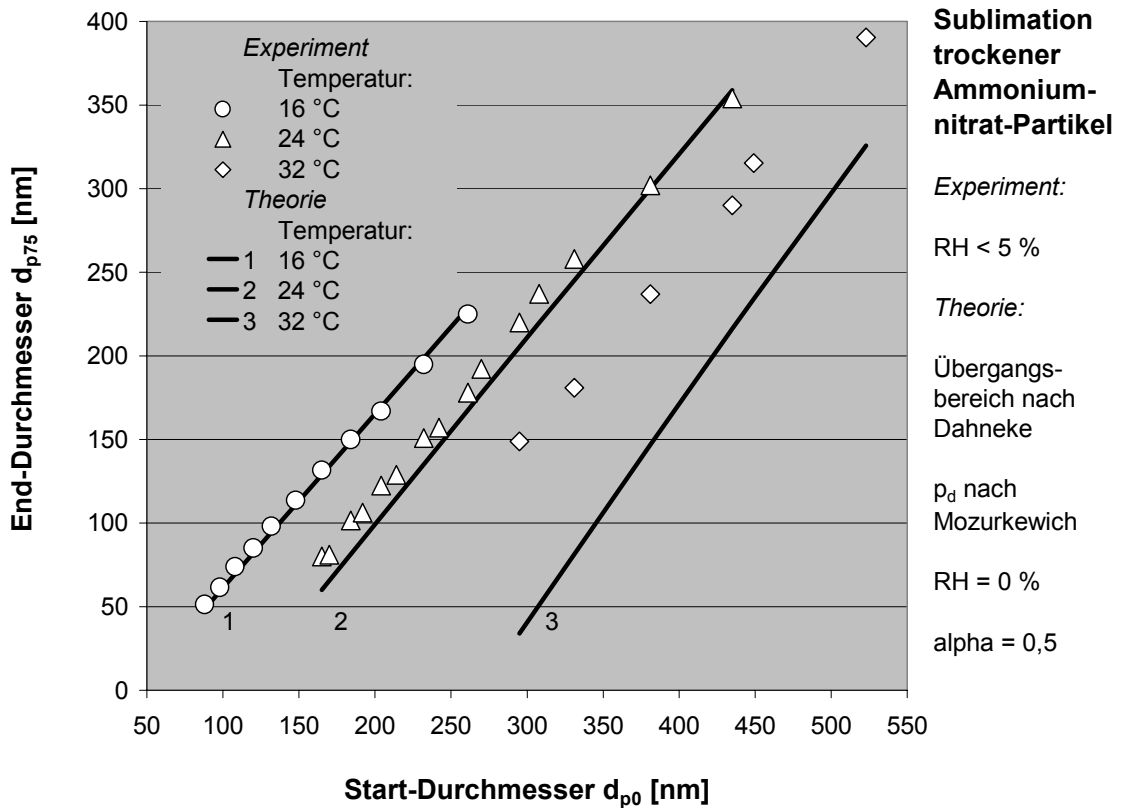


Abbildung 32

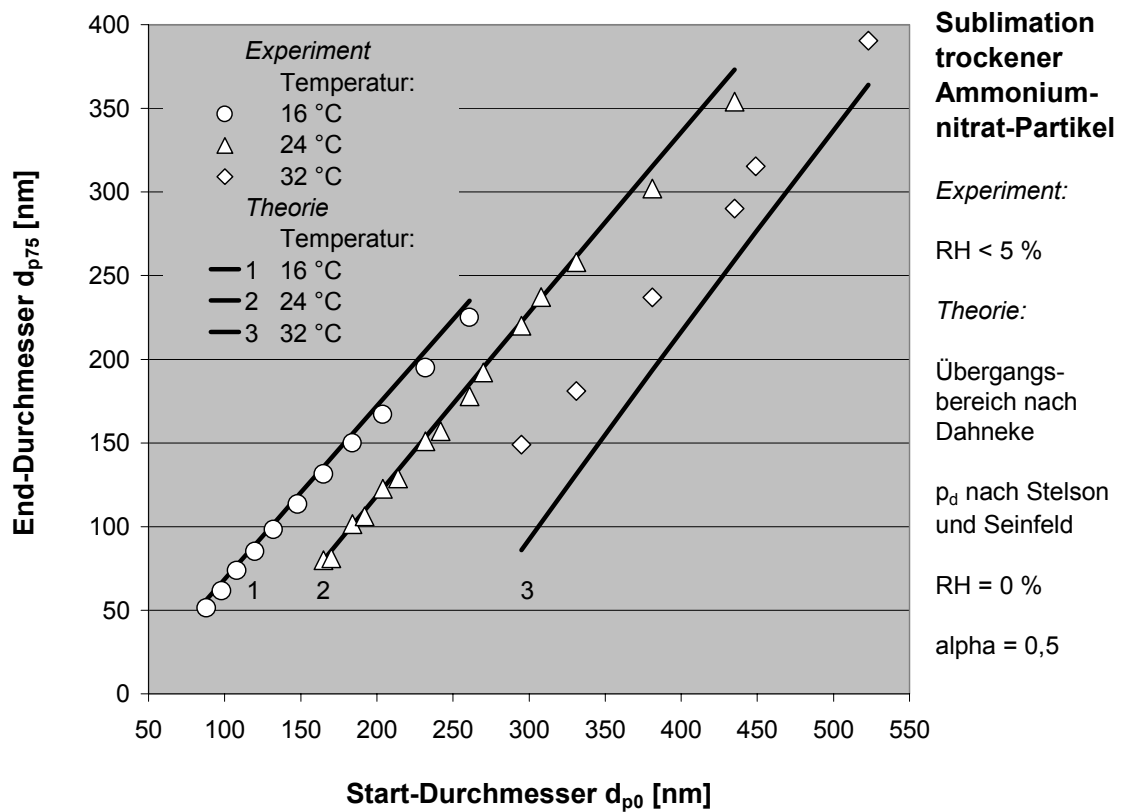


Abbildung 33

Die theoretische Beschreibung der Sublimation von trockenen Ammoniumnitrat-Partikeln wird sehr gut durch die experimentell ermittelten Daten bestätigt. Dies gilt insbesondere für die Steigung der Kurven und auch, mit geringen Einschränkungen bei größeren Temperaturen, für die absoluten Werte.

Die gleiche Vorgehensweise zur Beschreibung der Sublimation von festen Partikeln wird in den nächsten Kapiteln für Cyclophosphamid und Glyphosat angewendet.

6.3.3.2 Cyclophosphamid

Der Sättigungsdampfdruck von Cyclophosphamid liegt für drei Temperaturen bei $T = 20\text{ °C}$, $T = 25\text{ °C}$ und $T = 30\text{ °C}$ vor [Opiolka et al., 1998]. Alle weiteren Werte können mit Hilfe der folgenden Abbildung und der darin angegebenen exponentiellen Näherungsgleichung extrapoliert werden.

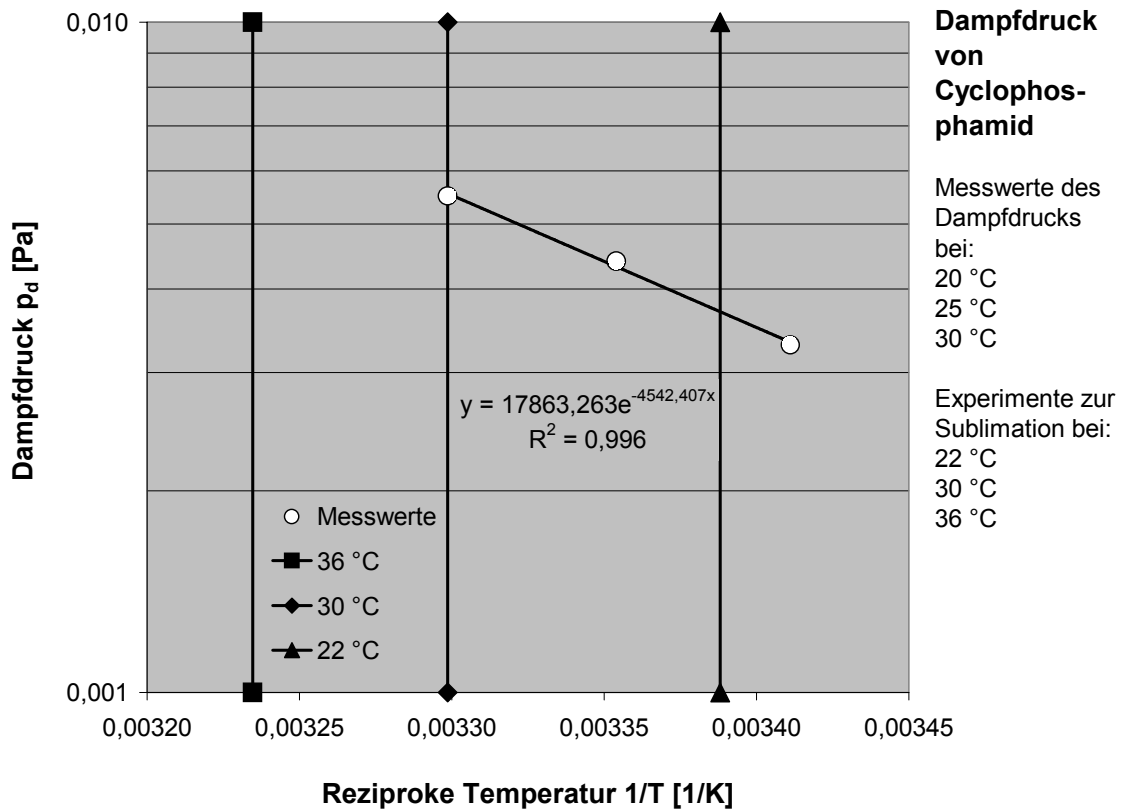


Abbildung 34

In den folgenden Abbildungen ist jeweils der Partikeldurchmesser zum Ende und zu Beginn des Sublimationsprozesses aufgetragen. Die Dauer des Sublimationsprozesses beträgt 75 Sekunden. Die relative Luftfeuchtigkeit (RH) im Sublimationsrohr war während der Experimente kleiner als 5 %. Für die Berechnungen der Abnahme des Partikeldurchmessers wurde ein Wert von $RH = 0\%$ angenommen.

Für die Temperaturen von 22 °C , 30 °C und 36 °C (s. Abb. 35 bis 37) sind die theoretischen Kurven der Abnahme des Partikeldurchmessers bei einem Akkommodations-Koeffizienten α von 0,001, 0,01 und 0,1 aufgetragen. Die experimentell ermittelten Werte liegen im Bereich der Kurven von $\alpha = 0,01$ und $\alpha = 0,001$.

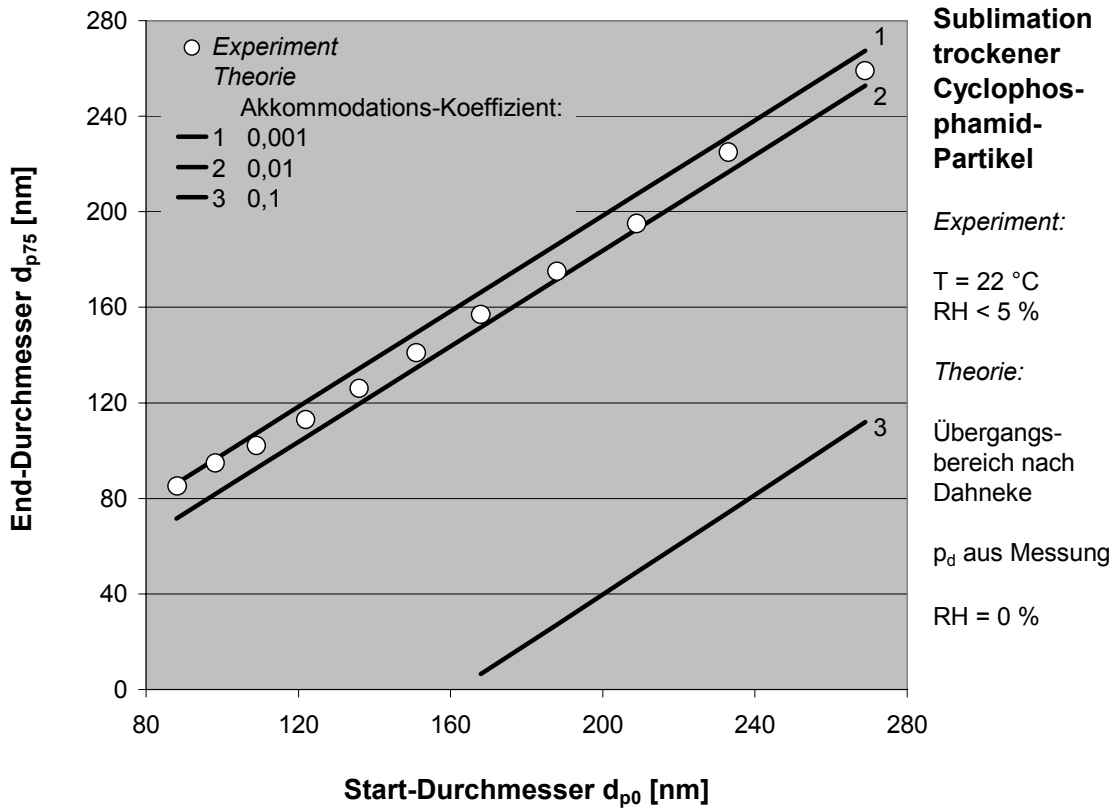


Abbildung 35

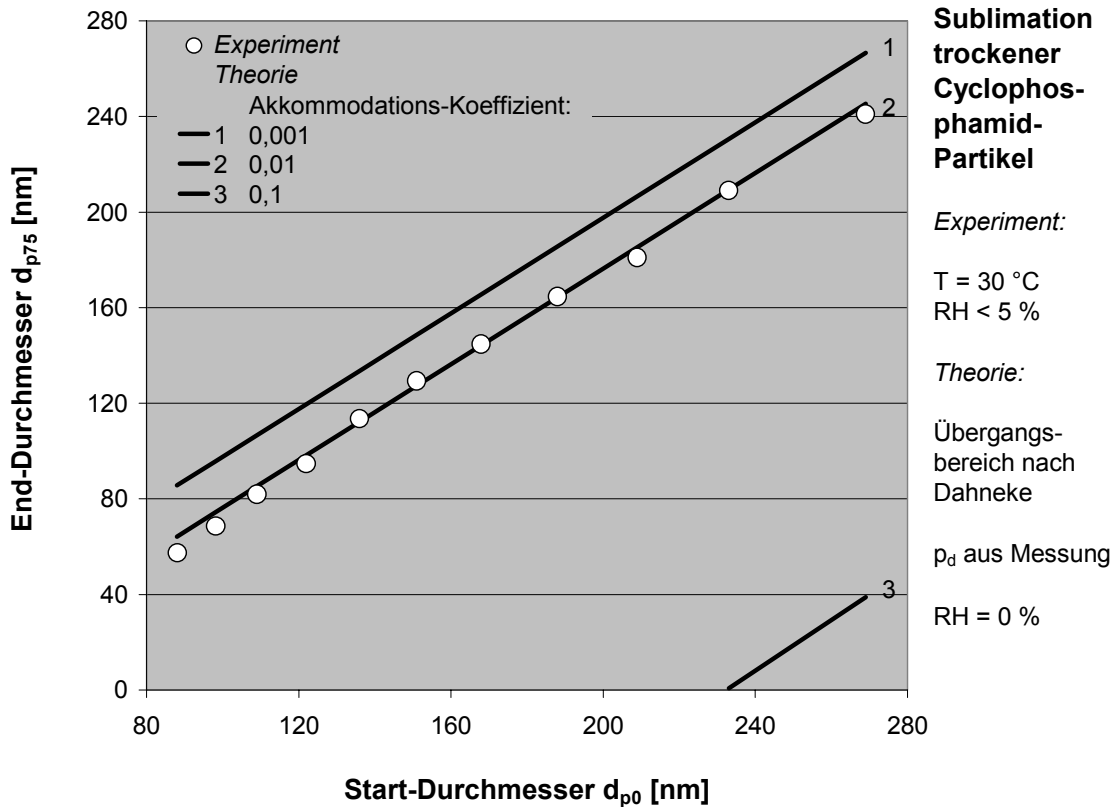


Abbildung 36

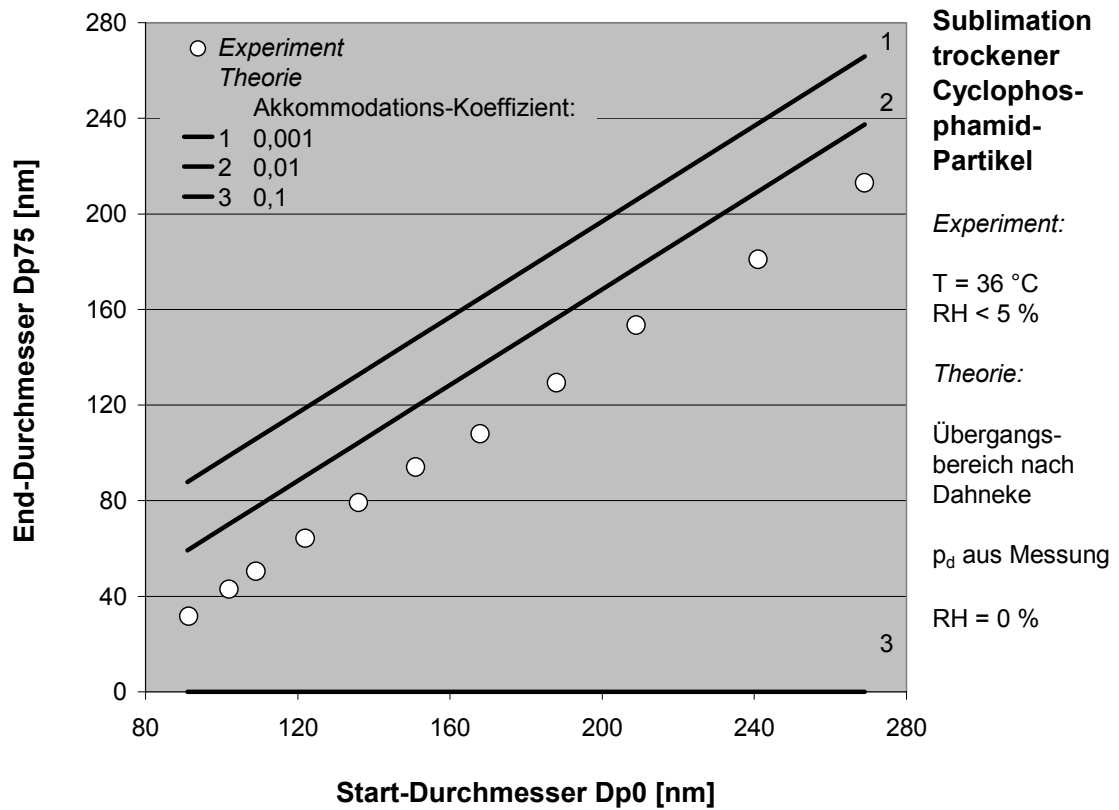


Abbildung 37

Durch die theoretische Beschreibung der Sublimation von trockenen Cyclophosphamid-Partikeln wird gegenüber den experimentell ermittelten Werten eine deutliche Abnahme des Partikeldurchmessers prognostiziert. Für einen Akkommodationskoeffizienten von $\alpha = 0,1$ wird z.B. bei einer Temperatur von T = 36 °C eine vollständige Sublimation der betrachteten Partikelgrößen berechnet.

6.3.3.3 Glyphosat

Der Sättigungsdampfdruck von Glyphosat liegt für die Temperatur $T = 25\text{ °C}$ vor. Allerdings variieren die Werte je nach Literaturquelle extrem. Die folgende Tabelle zeigt die recherchierten Daten:

Literaturquelle	Wert für $T = 25\text{ °C}$	Umrechnung
GESTIS	13,1 μbar	1,3 Pa
LUA NRW	$1,3 \times 10^{-5}\text{ hPa}$	$1,3 \times 10^{-3}\text{ Pa}$
TOXNET	$9,8 \times 10^{-8}\text{ mmHg}$	$1,3 \times 10^{-5}\text{ Pa}$

Tabelle 2

Die beste Übereinstimmung zwischen theoretischer Abnahme des Partikeldurchmessers und experimentell ermittelter Werte wird mit dem kleinsten angegebenen Dampfdruck erreicht. In Abbildung 38 ist das entsprechende Ergebnis dargestellt.

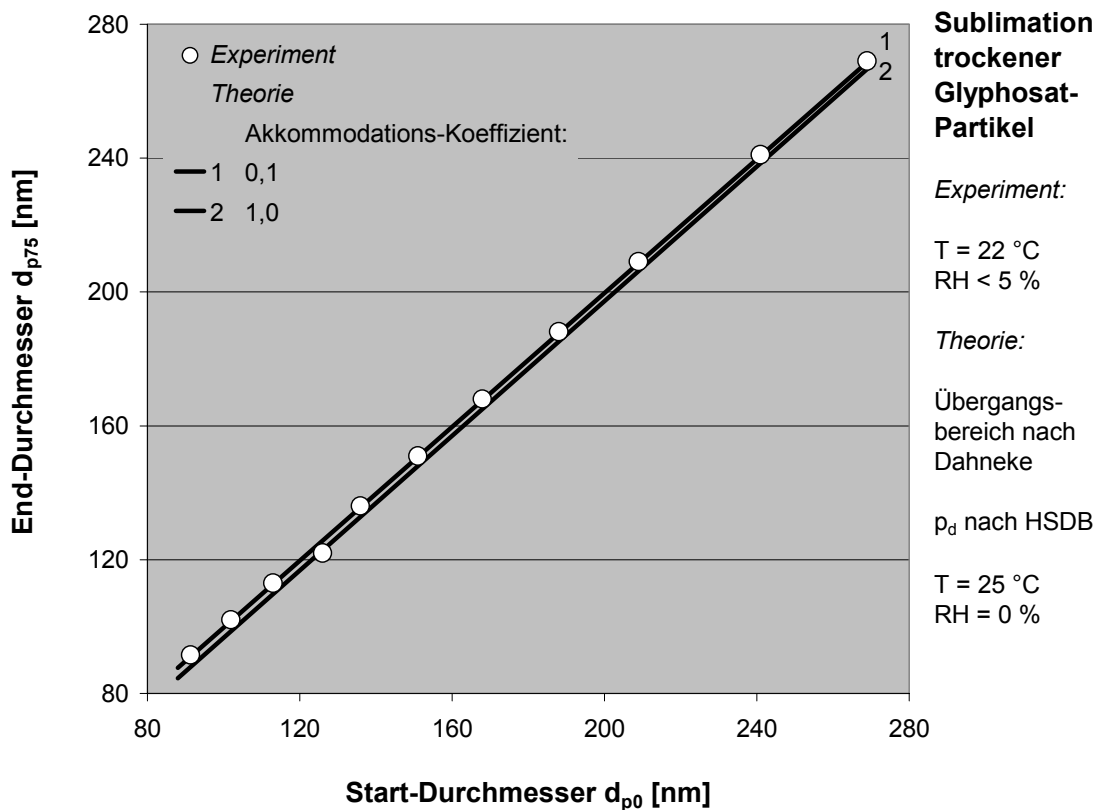


Abbildung 38

7 Fazit und Ausblick

An der Universität Duisburg-Essen (Forschungsstelle 1) wurden mit einem als Volatilitätsanalysator dienenden Tandem-DMA luftgetragene submikrone Ammoniumnitrat-Partikel in Hinblick auf eine Durchmesserreduktion untersucht. Ammoniumnitrat ist eine bei der Luftqualitätsuntersuchung von Außenluft relevante Substanz bei der es aufgrund ihrer Volatilität bei der Erfassung zu Minderbefunden kommen kann.

Basierend auf den an der Universität Duisburg-Essen gewonnenen Erfahrungen und Erkenntnissen bei Experimenten mit Ammoniumnitrat wurde am IUTA (Forschungsstelle 2) zur Untersuchung gesundheitsgefährdender Substanzen ein gleichartiger Volatilitätsanalysator aufgebaut. Dieser wurde schon bei seiner Konzeption bezüglich sicherheitsrelevanter Aspekte optimiert. Als zu untersuchende Substanz wurde das Zytostatikum Cyclophosphamid ausgewählt. Zytostatika werden neben anderen hochwirksamen Arzneimitteln (Virustatika und Immunsuppressiva) in Krankenhausapotheken zubereitet. Sicherheitswerkbänke bieten hierbei einen weitreichenden Schutz gegen partikuläre Kontamination. Insbesondere wenn die Werkbänke im Umluftbetrieb eingesetzt werden, stellt die Sublimation der auf den integrierten HEPA-Filtern abgeschiedenen Zytostatikapartikel einen möglichen Kontaminationspfad dar. Gasförmig können die Substanzen die Filter passieren und sich im Raum verteilen.

Neben Ammoniumnitrat als Vergleichssubstanz für Cyclophosphamid wurde als weitere Substanz Maltol, ein Geschmacksverstärker für Süßspeisen, aufgrund seines Dampfdruckes und der strukturellen Ähnlichkeit zu Cyclophosphamid, als mögliche Referenzsubstanz ausgewählt. Die Experimente zur Durchmesseränderung von Maltol wurden an der Forschungsstelle 1 durchgeführt.

Darüber hinaus wurde an der Forschungsstelle 2 das Pestizid Glyphosat als weitere gesundheitsgefährdende Substanz untersucht. Bei der Ausbringung von Pflanzenschutzmitteln ist der Phasenübergang in die Gasphase eine wichtige Fragestellung, welche die Effektivität und damit Wirtschaftlichkeit und die Umweltfreundlichkeit eines Produktes beeinflusst.

Ziel war es zu ermitteln, ob bei thermodynamischen Zuständen im Bereich üblicher Umgebungsbedingungen ein Phasenübergang stattfindet und wenn dieses der Fall ist, diesen qualitativ und quantitativ zu beschreiben. Daher wurde bei der Untersuchung der luftgetragenen Partikel bei atmosphärischem Druck die Temperatur im Bereich von 14 °C bis 40 °C variiert. Die relative Feuchte der Trägerluft wurde von < 5 % bis ca. 60 % verändert.

Die Start-Partikeldurchmesser bei den Experimenten waren im Bereich von 100 bis 400 nm angesiedelt. Übliche Anzahlkonzentrationen hierbei waren in der Größenordnung von 2000 bis 14000 Partikel / cm³. Die Verweilzeit der Partikel betrug bei den meisten Messungen 75 Sekunden. Bzgl. Ammoniumnitrat wurden auch Experimente bei einer Verweilzeit von 50 Sekunden durchgeführt.

Eine erfolgte Durchmesserabnahme von Partikeln ist noch kein hinreichender Nachweis für einen Übergang der interessierenden Substanzmasse in die Gasphase. Eine Veränderung des Partikeldurchmessers kann bspw. auch durch eine Modifikationsänderung begründet sein. Deshalb wurde für die Substanzen bei denen eine Durchmesserreduktion festgestellt werden konnte, zwecks Massenbilanzierung durch eine entsprechende substanzspezifische Probenahme und Analytik die Gasphase untersucht.

Neben den experimentellen Untersuchungen erfolgte an der Forschungsstelle 2 begleitend die Betrachtung unterschiedlicher Modelle zur Berechnung der Verdunstungs- und Sublimationsraten von flüssigen und festen Partikeln. In Anlehnung an das im Forschungsvorhaben zu untersuchende System, der Herstellung von applikationsfertigen Zytostatika-Zubereitungen, wurden:

- flüssige Partikel,
 - flüssige Partikel mit gelösten Salzen und
 - feste Partikel
- betrachtet.

Je nach Partikelgröße der verdunstenden und sublimierenden Partikel wurden:

- der Fuchs-Effekt und
- der Kelvin-Effekt

in die entsprechenden Differenzialgleichungen integriert.

In Abhängigkeit des Ausgangszustands (flüssig, flüssig mit gelöstem Salz, fest) erfolgte die Berücksichtigung:

- der Temperaturabsenkung an der Partikeloberfläche durch die erforderliche Verdunstungswärme und
- der Dampfdruckerniedrigung durch gelöste Salze im Flüssigkeitstropfen.

Des Weiteren enthalten die relevanten Gleichungen die Abhängigkeit von:

- der Umgebungstemperatur und
- der Umgebungsfeuchtigkeit.

Im Fall der Sublimation fester Partikel erfolgte keine Berücksichtigung der Umgebungsfeuchte.

Ergebnisse zu Ammoniumnitrat:

Für Ammoniumnitrat wurde bei einer relativen Feuchte der Trägerluft < 5 % experimentell eine vom Start-Partikeldurchmesser unabhängige Durchmesserabnahme ermittelt. Mit steigender Temperatur und bei einer längeren Verweilzeit nimmt die Durchmesserabnahme entsprechend zu. Der erwartete inhibitorische Effekt steigender relativer Feuchte auf die Durchmesserabnahme konnte bestätigt werden.

Die auf Basis der zusätzlichen Probenahme und Analytik der Gasphase angestellte Massenbilanzierung belegt, dass die Durchmesserabnahme der Partikel durch Sublimation bedingt ist.

Da ein Massenübergang in die Gasphase über die Partikeloberfläche als Grenzfläche erfolgt, erscheint es zunächst erstaunlich das experimentell eine vom Start-Durchmesser unabhängige Durchmesserabnahme festgestellt wurde. Die theoretische Beschreibung der Sublimation von trockenen Ammoniumnitrat-Partikeln bildet jedoch ein gleichartiges Verhalten ab.

Die theoretischen Berechnungen werden qualitativ und mit geringen Einschränkungen bei größeren Temperaturen auch quantitativ gut durch die experimentell ermittelten Daten bestätigt.

Im Rahmen der Modellierung wurde der Akkommodations-Koeffizient α eingeführt, welcher die Wahrscheinlichkeit angibt, dass ein die Partikeloberfläche verlassendes Molekül nicht wieder zur Oberfläche zurückkehrt. Die experimentell ermittelten Werte werden für Akkommodations-Koeffizienten im Bereich zwischen $\alpha = 0,5$ und $\alpha = 0,1$ gut abgebildet. Vergleichbare Ergebnisse sind ebenfalls von anderen Autoren, wie z.B. von Dassios und Pandis (1999) ermittelt worden.

Ergebnisse zu Cyclophosphamid:

Die messtechnische Untersuchung der Partikelphase ergab eine mit steigender Temperatur größer werdende Durchmesserabnahme der Aerosolpartikel. Wie beim Ammoniumnitrat ist ein hemmender Einfluss steigender relativer Feuchte der Trägerluft zu verzeichnen.

Die Durchmesserabnahme für Cyclophosphamid ist jedoch geringer als ursprünglich erwartet. Der Sättigungsdampfdruck für Ammoniumnitrat beträgt bei 22 °C gemäß der empirischen Näherungsgleichung nach Tang ca. 0,001 Pa (s. Abb. 27). Für Cyclophosphamid gilt bei dieser Temperatur ein Sättigungsdampfdruck von ca. 0,0037 Pa (s. Abb. 34). Im Vorfeld angestellte Abschätzungen unter Einbeziehung aller relevanten Stoffparameter hatten für Cyclophosphamid eine größere Durchmesserabnahme prognostiziert als für Ammoniumnitrat.

Bei der experimentellen Untersuchung der Gasphase konnte kein Cyclophosphamid in selbiger nachgewiesen werden. Ob die Durchmesserreduktion durch Sublimation begründet sein kann, ist demzufolge nicht eindeutig.

Eine Hypothese zur alternativen Erklärung einer Durchmesserabnahme ist das Erfolgen einer Modifikationsänderung. Aufgrund der Bereitstellung des Cyclophosphamid-Aerosols durch Zerstäuben einer wässrigen Lösung liegt das Zytostatikum als Monohydrat vor. Das Kristallwasser kann eventuell durch die, dem eigentlichen Prozess vorgeschaltete, Trocknungsstrecke nicht entfernt werden. Den Partikeln wird in der Messstrecke bei den betrachteten Temperaturen von 22 °C, 30 °C und 36 °C Energie zugeführt, welche die Abgabe des Kristallwassers ermöglichen könnte. Mit diesem Vorgang geht die Umwandlung des Cyclophosphamid von einem kristallinen zu einem amorphen Zustand einher. Eine solche Zustandsänderung könnte die Abnahme des Partikeldurchmessers verursachen. Auch der inhibitorische Effekt der steigenden Feuchte der Trägerluft auf die Durchmesserabnahme erscheint bei diesem Erklärungsansatz plausibel.

Die Verwendung von Alkohol statt Wasser als Lösungsmittel bei der Aerosolbereitstellung könnte bezüglich der Frage nach einer Modifikationsänderung weiteren Aufschluss geben. Da die Versuchsanlage nicht explosionsgeschützt ausgeführt ist, konnte dieses aus Gründen der Arbeitssicherheit im Rahmen dieses Projektes nicht durchgeführt werden.

Die im Rahmen der theoretischen Betrachtung angestellte Modellierung erfolgte analog zur Modellierung der Sublimation der Ammoniumnitrat-Partikel. Für Cyclophosphamid werden also Berechnungsergebnisse unter der Annahme erfolgreicher Sublimation trockener Partikel mit den Messdaten verglichen. Die Messdaten werden durch die Modellierung erst ab einem Akkomodations-Koeffizienten in der Größenordnung von $\alpha = 0,01$ in guter Näherung abgebildet (s. Abbn. 35, 36, 37). Die Wahrscheinlichkeit für ein die Partikeloberfläche verlassendes Molekül wieder zur Oberfläche zurückzukehren wäre also mit $1 - \alpha = 0,99$ extrem hoch. Die Modellierung zur Sublimation setzt, wie auch die bezüglich der Gasphase prognostizierte Substanzmasse, trockene Partikel voraus. Bei den Experimenten wurde die relative Feuchte der Trägerluft messtechnisch erfasst. Der Grad der Trocknung der Partikel im Anfangszustand ist darüber nicht eindeutig sichergestellt.

Vorhandenes Kristallwasser kann demzufolge einen Einfluss auf das spätere Sublimationsverhalten der Partikel haben, weil sich während der Passage der eigentlichen Versuchsstrecke, Sublimation und weitere Trocknung überlagern. Ob ein Phasenübergang bei den Experimenten erfolgt ist, kann nicht eindeutig geklärt werden. Wenn die Durchmesserabnahme ggf. zum Teil durch eine Modifikationsänderung, zum Teil durch einen Phasenübergang verursacht wird, ist eventuell auch die Nachweisgrenze für Cyclophosphamid in der Gasphase unterschritten.

Ergebnisse zu Maltol und Glyphosat:

Bei der experimentellen Untersuchung der Partikelphase bei Variation der Temperatur und einer relativen Feuchte der Trägerluft von $< 5\%$ konnten weder für Maltol noch für Glyphosat Durchmesseränderungen festgestellt werden.

Bei den Messreihen mit Maltol wurde die Temperatur bis 60 °C variiert. Aufgrund der vorliegenden Angabe zum Sättigungsdampfdrucke bei 25 °C von $4,493 \cdot 10^{-2}\text{ Pa}$ wurde ein Phasenübergang in die Gasphase erwartet. Da Maltol lediglich als mögliche, nicht gesundheitsgefährdende, Vergleichssubstanz ausgewählt worden war, wurde die Substanz nicht weiter betrachtet.

Bezüglich des Glyphosat wurde auf eine Untersuchung der Gasphase verzichtet.

Die Messungen zur Betrachtung der Partikelphase wurden für Glyphosat bei 22 °C , 30 °C und 36 °C durchgeführt.

Die vorliegenden Angaben zum Sättigungsdampfdruck von Glyphosat (s. Tab. 2) unterscheiden sich in der Einheit Pa in einer Bandbreite von 5 Zehnerpotenzen. Wird bei der Modellierung der Sublimation der kleinste dieser Werte für den Dampfdruck verwendet, ergeben die Berechnungen, dass bei der Verweilzeit von 75 Sekunden einer Temperatur von 25 °C und einer angenommenen relativen Feuchte von 0% keine signifikante Durchmesserreduktion aufgrund von Sublimation zu erwarten ist (s. Abb. 38). Hierbei ergeben sich nur marginale Unterschiede, wenn der Akkomodations-Koeffizienten zu $\alpha = 0,1$ oder zu $\alpha = 1$ gewählt wird.

Ausblick

Im Rahmen weiterer Forschungsarbeit ist es geplant, bei ausgeprägt substanzspezifischem Verhalten der Aerosolpartikel insbesondere auch hinsichtlich Hygroskopizität und Kristallstruktur, weitere Zytostatika und Pestizide experimentell zu untersuchen.

Bei der Zubereitung von Arzneimitteln in Sicherheitswerkbänken werden auf den integrierten Filtern abgeschiedene Partikel über einen, im Vergleich zu den im Rahmen dieses Projektes realisierten Verweilzeiten, langen Zeitraum kontinuierlich angeströmt. Zwecks weiterer Untersuchung des Übergangs in die Gasphase, ist es daher notwendig längere Verweilzeiten beim experimentellen Vorgehen zu verwirklichen. Darüber hinaus wurden in diesem Projekt luftgetragene, d. h. näherungsweise in Luft ruhende Partikel untersucht. Die Umsetzung realitätsnaher Anströmverhältnisse bei der Laboruntersuchung des Phasenübergangs erscheint sinnvoll.

8 Wirtschaftliche Bedeutung des Forschungsthemas für kleine und mittlere Unternehmen (kmU)

Hauptanwender der Ergebnisse sind kleine und mittelständische Unternehmen, die Messgeräte, Schutzausrüstungen und Produkte für den Zivilschutz, Geräte für die Ausbringung von Pflanzenschutzmitteln, Filtersysteme für Sicherheitswerkbänke und sonstige Labor- und Apothekenausrüstung herstellen.

Die Hersteller von Partikel- und Staubmessgeräten können die Untersuchungsergebnisse direkt in die Weiterentwicklung ihrer Geräte einfließen lassen, die zu einer Erhöhung der Messgenauigkeit bei der Untersuchung volatiler Partikel führen wird. Diese Weiterentwicklung ermöglicht eine Vergrößerung des Einsatzbereiches der Geräte und stellt ein wichtiges Verkaufsargument für die Messgerätehersteller dar. Die Veröffentlichung der Untersuchungsergebnisse macht die Messmethode für volatile Partikel auch bei potentiellen Kunden bekannt und kann hierdurch die Verkaufszahlen dieser Geräte erhöhen.

Für Hersteller von Schutzausrüstungen ist die Frage, ob hochwirksame volatile Substanzen wie Arzneimittel, Umweltschadstoffe oder Kampfstoffe unter bestimmten Randbedingungen von Temperatur und relativer Luftfeuchte noch als Partikel oder bereits gasförmig vorliegen, von großer praktischer und wirtschaftlicher Relevanz, weil sie Konsequenzen für die Wirksamkeit der Produkte und ihre Weiterentwicklung mit sich bringen.

Hersteller und Vertreiber von Sicherheitseinrichtungen werden sich auf die neuen Forschungsergebnisse und ihre Folgen einstellen und ihre Produkte anpassen.

Dazu brauchen sie die o. g. Entwicklungsleistungen, um im pharmazeutischen bzw. klinischen Umfeld eine Optimierung der Schutzfunktionen von Sicherheitswerkbänken, eine Optimierung und Intensivierung von Reinigungsprozeduren und eine gezielte Kontrolle relevanter Sicherheitsbereiche durch entsprechende Messtechnik etc. vornehmen zu können. Konkret werden neue Filtersysteme für Sicherheitswerkbänke, die spezifisch die Gasphase sublimierender / verdunstender Arzneimittel zurückhalten und somit eine Kontamination des Zubereitungsraums verhindern können, entwickelt. Des Weiteren werden Neuentwicklungen und Optimierungen im Bereich geschlossener Zubereitungssysteme (Isolatoren oder spezielle Arbeitsmittel) angeregt.

Im Bereich des Pflanzenschutzes können die Forschungsergebnisse zu einer Weiterentwicklung von Sprühgeräten und damit zu einem effizienten und Kosten sparenden Einsatz des Pflanzenschutzprodukts führen.

Über das aktuelle Forschungsvorhaben hinaus, ist der Einsatz der Versuchsanlage für weitere Untersuchungen von gesundheitsrelevanten, lungengängigen Aerosolen (bspw. Sprays im Friseurhandwerk oder allgemein am Arbeitsplatz) geplant.

9 Umsetzung der Forschungsergebnisse

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse für kleine und mittelständische Unternehmen und deren Nutzung ist durch ein handhabbares Modell für übliche PC sichergestellt. Das Programm stellt die Ergebnisse der theoretischen Arbeiten zur Modellierung des Sublimations- / Verdunstungsverhaltens dar. Um das Verhalten weiterer praxis- bzw. kmU-relevanter Stoffe und Anwendungen durch Berechnungen mit dem an Ammoniumnitrat validierten Modell abzubilden, ist es notwendig, die entsprechenden Stoffdaten einfließen zu lassen. Darüber hinaus muss substanzspezifisch der Akkomodationskoeffizient im Sinne eines empirischen Korrekturparameters bestimmt werden und bei den Berechnungen berücksichtigt werden.

Die im Forschungsvorhaben beschriebene Problematik der Sublimation / Verdunstung von Arzneimitteln während der Zubereitung wird in den regelmäßig stattfindenden Fortbildungsseminaren für PTA, Krankenschwestern, Ausrüstungsherstellern u.a. vorgestellt. Neue Erkenntnisse finden hier bereits ein großes Interesse.

Diskussionen werden dabei auch mit den zuständigen Berufsgenossenschaften und Arbeitsmedizinern geführt. Veröffentlichungen insbesondere in der Fachpresse erfolgen regelmäßig, ebenso finden Präsentationen und Fachtagungen statt.

Die Übertragbarkeit und der Nutzen für die kleinen und mittelständischen Unternehmen ist somit auf breiter Basis sichergestellt und die Anwendbarkeit der Methode nachgewiesen.

10 Literatur

- [1] Chapman, S.; Cowling, T. G.: The Mathematical Theory of Non-uniform Gases. Cambridge University Press, Cambridge, 1970.
- [2] Dahneke, B.: Simple Kinetic Theory of Brownian Diffusion in Vapors and Aerosols. In Meyer, R. E.: Theory of Dispersed Multiphase Flow. Academic Press, New York, 97-133, 1983.
- [3] Dassios, K. G.; Pandis, S. N.: The Mass Accommodation Coefficient of Ammonium Nitrate Aerosol. Atmospheric Environment, 33, 2993-3003, 1999.
- [4] Fuchs, N. A.: Mechanics of Aerosols. Pergamon, New York, 1964.
- [5] Fuchs, N. A.; Sutugin, A. G.: High Dispersed Aerosols. In Hidy, G. M.; Brock, J. R.: Topics in Current Aerosol Research (Part 2). Pergamon, New York, 1-200, 1971.
- [6] GESTIS-Stoffdatenbank: Gefahrstoffinformationssystem der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz – BGIA, 53754 Sankt Augustin.
- [7] Hinds, W. C.: Aerosol Technology. Properties, Behavior and Measurement of Airborne Particles. 2d ed., Wiley, New York, 1999.
- [8] Hirschfelder, J. O.; Curtiss, C. F.; Bird, R. B.: Molecular Theory of Gases and Liquids. Wiley, New York, 1954.
- [9] Kinney, P.D. and Pui D.Y.H.: Use of the electrostatic classification method to size 0.1 μ m SRM particles a feasibility study, J. Res. Natl. Inst. Stand. Technol. Vol. 96, No. 2, S.147-176, 1991.
- [10] Knutson, E.O. and Whity, K.T.: Aerosol classification by electric mobility: apparatus, theory, and applications, Journal of Aerosol Science, Vol. 6, pp. 443-451, 1975
- [11] Loyalka, S. K.: Modeling of Condensation on Aerosols. Prog. Nucl. Energy, 12, 1-8, 1983.
- [12] LUA NRW: Gewässergütebericht 1997. Hrsg. Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, Wallneyer Str. 6, 45133 Essen.
- [13] Mozurkewich, M.: The Dissociation Constant of Ammonium Nitrate and its Dependence on Temperature, Relative Humidity and Particle Size. Atmospheric Environment, 27A, 261-270, 1993.
- [14] Opiolka, S.; Mölter, W.; Goldschmidt, R.; Erich, E.; Schöppe, G.: Verdampfung von Zytostatika aus Sicherheitswerkbänken. Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 58, 291-295, 1998
- [15] Seinfeld, J. H.; Pandis, S. N.: Atmospheric Chemistry and Physics. From Air Pollution to Climate Change. Wiley, New York, 1998.
- [16] Sitarski, M.; Nowakowski, B.: Condensation Rate of Trace Vapor on Knudsen Aerosols from Solution of the Boltzmann Equation. J. Colloid. Interface Sci., 72, 113-122, 1979.
- [17] Stelson, A. W.; Seinfeld, J. H.: Relative Humidity and Temperature Dependence of the Ammonium Nitrate Dissociation Constant. Atmospheric Environment, 16, 983-992, 1982.

- [18] Tang, I. N.: On the Equilibrium Partial Pressures of Nitric Acid and Ammonia in the Atmosphere. *Atmospheric Environment*, 14, 819-828, 1980
- [19] TOXNET: Hazardous Substances Data Bank - HSDB. United States National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894.
- [20] VDI Richtlinie 3489 Bl. 4: Elektrischer Aerosolanalysator, Nov. 1994
- [21] Wang, S.C., and Flagan, R.C.: Scanning Electrical Mobility Spectrometer, *Aerosol Science and Technology*, Vol.12, pp. 230-240, 1990