Institut für Energie- und Umwelt-
technik e. V. (IUTA), FS 1
Name der Forschungsstelle(n)

99 ZN / 2
AiF-Vorhaben-Nr. / GAG

01.04.2003 bis 30.09.2005
Bewilligungszeitraum

Schlussbericht für den Zeitraum: 01.04.2003 bis 30.09.2005

zu dem aus Haushaltsmitteln des BMWA über die

AiF
Otto von Guericke

geförderten IGF-Forschungsvorhaben

☐ Normalverfahren

☒ Fördervariante ZUTECH

Forschungsthema:

Entwicklung eines Verfahrens zur physikalischen Einbindung von Zytostatika und anderen hochwirksamen Arzneimitteln mithilfe von Gelen und Schäumen zur Dekontamination und Beprobung von Oberflächen

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

Duisburg, 15.01.2006
Ort, Datum

Unterschrift der/des Projektleiter(s)

Deutsches Institut für Lebensmitteltechnik e. V. (DIL), FS 2
Name der Forschungsstelle(n)

99 ZN / 2
AiF-Vorhaben-Nr. / GAG

01.04.2003 bis 30.09.2005
Bewilligungszeitraum

Schlussbericht für den Zeitraum: 01.04.2003 bis 30.09.2005

zu dem aus Haushaltsmitteln des BMWA über die

AiF
Otto von Guericke

geförderten IGF-Forschungsvorhaben

☐ Normalverfahren

☒ Fördervariante ZUTECH

Forschungsthema:

Entwicklung eines Verfahrens zur physikalischen Einbindung von Zytostatika und anderen hochwirksamen Arzneimitteln mithilfe von Gelen und Schäumen zur Dekontamination und Beprobung von Oberflächen

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

Quakenbrück, 20.01.06
Ort, Datum

Unterschrift der/des Projektleiter(s)

wfk-Forschungsinstitut (FS 3)
Name der Forschungsstelle(n)

99 ZN / 2
AiF-Vorhaben-Nr. / GAG

01.04.2003 - 30.09.2005
Bewilligungszeitraum

Schlussbericht für den Zeitraum : 01.04.2003 - 30.09.2005

zu dem aus Haushaltsmitteln des BMWA über die

AiF
Otto von Guericke

geförderten IGF-Forschungsvorhaben

[ ] Normalverfahren

[x] Fördervariante ZUTECH

Forschungsthema :

Entwicklung eines Verfahrens zur physikalischen Einbindung von Zytostatika und anderen hochwirksamen Arzneimitteln mit Hilfe von Gelen und Schäumen zur Dekontamination und Beprobung von Oberflächen

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

Der fortgeschriebene Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft

[x] ist beigefügt

[ ] liegt bereits vor

[ ] wird fristgerecht nachgereicht

Krefeld, 29.11.2005
Ort, Datum

Unterschrift der/des Projektleiter(s)

Beteiligte Forschungsstellen

Forschungsstelle 1:

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

Dipl.-Ing. H. Kaminski
Dr. rer. nat. T. Kiffmeyer
Prof. Dr.-Ing. K. G. Schmidt

Forschungsstelle 2:

Deutsches Institut für Lebensmitteltechnik e. V. (DIL)
Prof.-von-Klitzing-Str. 7
49610 Quakenbrück

Dipl.-Ing. H. Rohenkohl
Dipl.-Ing. A. Mechelhoff
Dr. H. D. Jansen

Forschungsstelle 3:

wfk-Forschungsinstitut für Reinigungstechnologie
Campus Fichtenhain 11
47807 Krefeld

Dipl.-Ing. L. Schrubke
Dipl.-Ing.T. Neumann
Dipl.-Ing. G. Rohm
Dr. rer. nat. J. Bohnen
Prof. Dr.-Ing. H. G. Hloch

Inhalt

1 Forschungsthema 12

2 Zusammenfassung 12

3 Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung 14

3.1 Stand der Technik und der Forschung 15
3.1.1 Immobilisierung und Dekontamination bei unbeabsichtigten Substanzfreisetzungen 15
3.1.2 Probenahme durch Wischproben 16
3.1.3 Reinigungstechnik 17
3.1.4 Entsorgung von Sicherheitswerkbänken 18

4 Forschungsziel 19

5 Ergebnisse des FuE-Vorhabens 20

5.1 Grundlagen 20
5.1.1 Sichtbarkeit, Größe und Wirkung von Kontaminationen 20
5.1.2 Beschreibung der Haftmechanismen 22
5.1.2.1 Van der Waals Kräfte 22
5.1.2.2 Elektrostatische Kräfte 23
5.1.2.3 Kapillarkräfte 24
5.1.2.4 Benetzung 26

5.2 Bindemittelgrundsubstanzen, Diskussion und Festlegung 27
5.2.1 Beschreibung der Bindemittel 28
5.2.1.1 Gelatine 28
5.2.1.2 Pektine 29
5.2.1.3 Alginat 29
5.2.1.4 Carrageen 30
5.2.1.5 Guarkernmehl und Johannisbrotkernmehl (JBKM) 30
5.2.1.6 Xanthan 30
5.2.1.7 Stärke 31
5.2.2 Beschreibung der Zusatzstoffe 31
5.2.2.1 Emulgatoren 31
5.2.2.2 Konservierungsmittel 32
5.2.2.3 Entschäumer 32
5.2.2.4 Schaumstabilisierungsmittel 32
5.2.3 Modellsubstanz 32
5.2.4 Auswahl der verwendeten Zytostatika 33

5.3	Methoden zur Charakterisierung der physikalischen Eigenschaften ausgewählter Bindemittel	34
5.3.1	Kontaktwinkel	35
5.3.2	Viskosität	35
5.3.3	Rheologische Eigenschaften der Gele	35
5.3.4	Rheologische Eigenschaften der Gele während der Gelierung	36
5.4	Entwicklung der Bindemittel	36
5.4.1	Flüssiges Bindemittel	37
5.4.1.1	Physikalische Charakterisierung der Bindemittel	40
5.4.1.2	Anwendung und Überprüfung auf unterschiedlichen Oberflächen	43
5.4.1.2.1	Gelatine 143 Bloom	44
5.4.1.2.2	Gelatine 294 Bloom	45
5.4.1.2.3	MCG	48
5.4.1.2.4	Gemische aus Johannisbrotkernmehl/Carrageen oder Xanthan	48
5.4.1.2.5	Gemische aus Guarkernmehl/Xanthan	49
5.4.1.2.6	Beurteilung des Ablöseverhaltens an vertikalen und horizontalen Flächen	51
5.4.1.3	Untersuchung der Einbindung des Farbstoffs in das flüssige Bindemittel	53
5.4.1.4	Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Oberflächen	55
5.4.2	Bindemittelpflaster (Gelpad)	60
5.4.2.1	Untersuchungen zur Entschäumungswirkung und Padstabilität	61
5.4.2.2	Anwendung und Überprüfung auf unterschiedlichen Oberflächen	62
5.4.2.3	Untersuchung der Einbindung des Farbstoffs in das Bindemittelpflaster	64
5.4.2.4	Einsatz der Bindemittel auf modifizierten Opferschichten	67
5.4.2.5	Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Oberflächen	68
5.4.3	Bindemittelschaum (Schaum- oder Kombinationspad)	70
5.4.3.1	Anwendung und Überprüfung auf unterschiedlichen Oberflächen	74
5.4.3.2	Untersuchung der Einbindung des Farbstoffs in den Bindemittelschaum	74
5.4.3.3	Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Oberflächen	76
5.5	Entwicklung der Verpackungstechnik	81
5.5.1	Vakuumschweißtechnik für Gelpads	81
5.5.2	Konservierungswirkung und Lagerstabilität	82
5.5.3	Verbesserte Vakuumschweißtechnik für Kombinationspads	83
5.6	Immobilisierung von Kontaminationen	87

6 Zusammenfassende Diskussion 90

6.1 Folgerungen für die Praxis 92

7 Literatur 95

8 Anhang 99

8.1 Eingesetzte Materialien und Bezugsadressen 99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kennzeichnung von Relationen 21
Abbildung 2: Potenzialverlauf eines negativ geladenen Teilchens in einem Elektrolyten 24
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines über Kapillaren haftenden Partikels auf einer glatten Oberfläche 25
Abbildung 4: Kontaktwinkel eines Flüssigkeitstropfens auf einer Oberfläche 26
Abbildung 5: Molekülstrukturen von Karminsäurerot und dem Zytostatikum Etoposid 33
Abbildung 6: Lichtmikroskopische Aufnahmen zur Bestimmung des Kontaktwinkels 35
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Einbindung hydrophober Partikel in eine Schaummatrix 37
Abbildung 8: Beispiele von Beschichtungen auf V2A-Platten 39
Abbildung 9: Kontaktwinkel von Gelatinelösungen (143 Bloom) in Abhängigkeit vom Emulgatorzusatz 41
Abbildung 10: Kontaktwinkel von Gelatinelösungen (243 Bloom) in Abhängigkeit vom Emulgatorzusatz 41
Abbildung 11: Vergleich der Viskosität unterschiedlicher Bindemittel und Gemische 42
Abbildung 12: Dynamische Viskosität unterschiedlicher Gelatinen und Gelatinegemische 42
Abbildung 13: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (143 Bloom) von einer Edelstahloberfläche 44
Abbildung 14: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (143 Bloom) von einer glatten Glasoberfläche 45
Abbildung 15: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (143 Bloom) von einer glatten Kunststoffoberfläche 45
Abbildung 16: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (294 Bloom) von einer V2A-Edelstahloberfläche 46
Abbildung 17: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (294 Bloom) von einer glatten Glasoberfläche 46
Abbildung 18: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (294 Bloom) von einer glatten Kunststoffoberfläche 47
Abbildung 19: Anteil an Wasserverlust eines Gelatinegels (294 Bloom) während der Lagerung auf einer V2A-Edelstahloberfläche 47
Abbildung 20: Beurteilung des Ablösens der MCG-Gele von einer Edelstahloberfläche 48

Abbildung 21: Beurteilung des Ablösens der JBKM/Carrageen-Gele von einer Edelstahloberfläche 49
Abbildung 22: Beurteilung des Ablösens der JBKM/Xanthan-Gele von einer Edelstahloberfläche 49
Abbildung 23: Beurteilung des Ablösens der Guarkernmehl/Xanthan-Gele auf V2A Edelstahloberflächen 50
Abbildung 24: Beurteilung des Ablösens der Guarkernmehl/Xanthan-Gele auf glatten Glasoberflächen 50
Abbildung 25: Beurteilung des Ablöseverhaltens der Gele von horizontalen Oberflächen 51
Abbildung 26: Beurteilung des Ablöseverhaltens der Gele von vertikalen Oberflächen 52
Abbildung 27: Beschichtete vertikale V2A-Edelstahloberfläche 52
Abbildung 28: Kalibrierkurve zur Bestimmung der Farbstoffkonzentration in unterschiedlichen Bindemitteln 53
Abbildung 29: Farbstoffversuche auf verschiedenen Oberflächen 54
Abbildung 30: Farbstoffkonzentration im Bindemittel-Gel (294 Bloom) 54
Abbildung 31: Farbstoffkonzentration im Bindemittel-Gel (143 Bloom) 55
Abbildung 32: Rückstände von Cyclophosphamid auf den verschiedenen Oberflächen 57
Abbildung 33: Zytostatikawiederfindung bei den unbehandelten Proben 59
Abbildung 34: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach der Gelatinebehandlung 59
Abbildung 35: Gelpad mit und ohne Lufteinschlüsse 62
Abbildung 36: Gelpad auf Glasoberfläche mit Lufteinschlüssen 62
Abbildung 37: Gelpad auf Glasoberfläche einer Sicherheitswerkbank und auf lackierter Oberfläche einer Laboreinrichtung 63
Abbildung 38: Gelpad beim Ablösen 64
Abbildung 39: Überprüfung mit Farbstoff 65
Abbildung 40: Rückstandsverhalten von Gelpads in Abhängigkeit von der Einwirkzeit auf Edelstahl 66
Abbildung 41: Reinigungswirkung eines großen Gelpads auf kunststoffbeschichteter Holzplatte 66
Abbildung 42: Padapplikation nach dem Wischen der kontaminierten Opferschicht 67
Abbildung 43: Pad und Filterpapier nach Einwirkung auf kontaminierter Opferschicht 68
Abbildung 44: Dotierte (rechts) und mit Gelpads (rechts) belegte Stahlplatten 68
Abbildung 45: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 1-minütiger Gelpadbehandlung 69

Abbildung 46: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Gelpadbehandlung 70
Abbildung 47: Darstellung einer Gelatineschaummatte 71
Abbildung 48: Schaumfestigkeit F_{max} und Feuchteverlust während der Lagerung der Gelatineschäume 72
Abbildung 49: Kombinationspad vor und beim Ablösen von der Edelstahloberfläche 74
Abbildung 50: Gelatineschaum nach der Reinigung einer V2A-Edelstahloberfläche 75
Abbildung 51: Rückstandsverhalten von Kombinationspads in Abhängigkeit von der Einwirkzeit auf Edelstahl 75
Abbildung 52: Vergleich des Rückstandsverhaltens von Kombinationspads und Gelpads in Abhängigkeit von der Einwirkzeit auf Edelstahl 76
Abbildung 53: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Gelatineschaumbehandlung (5 % Zucker) 78
Abbildung 54: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Gelatineschaumbehandlung (20 % Zucker) 78
Abbildung 55: Oberflächen Gelatineschaum und Pads 79
Abbildung 56: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 1-minütiger Kombinationsbehandlung 79
Abbildung 57: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Kombinationsbehandlung 80
Abbildung 58: Eingeschweißtes Gelpad 81
Abbildung 59: Gelpad nach 1-monatiger Lagerung im Gefrierschrank bei -18°C 82
Abbildung 60: Verwendetes Vakuumschweißsystem 84
Abbildung 61: Eingeschweißtes Kombinationspad mit Deformationen 85
Abbildung 62: Eingeschweißtes Kombinationspad ohne Deformationen 85
Abbildung 63: Eingeschweißtes Kombinationspad 86
Abbildung 64: Eingeschweißtes optimiertes Kombinationspad 86
Abbildung 65: Eingeschweißtes optimiertes Kombinationspad (Seitenansicht) 87
Abbildung 66: Sprühbild verschiedener Düsen 88
Abbildung 67: Filterelement mit Gelatinelösung besprüht 89
Abbildung 68: Gelatinefilm auf dem Filterelement 89
Abbildung 69: Inhalt eines Notfall- und Reinigungssets SpillKit XP der Firma Berner International 93
Abbildung 70: Handlungsanweisung im Falle von Zytostatikaunfällen 94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verwendete Emulgatoren	31
Tabelle 2:	Ausgewählte Zytostatika und deren toxisches Potenzial	34
Tabelle 3:	Übersicht der eingesetzten Bindemittel	38
Tabelle 4:	Bindemittel mit guter Eignung für die Beschichtung von Oberflächen und Einbindung von Partikeln	39
Tabelle 5:	Bindemittel, die für die Beschichtung von Oberflächen und Einbindung von Partikeln ungeeignet erscheinen	40
Tabelle 6:	Versuchsplan	44
Tabelle 7:	Versuchsablauf: Dekontamination der mit Cyclophosphamid belasteten Oberflächen	56
Tabelle 8:	Versuchsablauf: Dekontamination der mit verschiedenen Zytostatika belasteten Oberflächen mithilfe von flüssiger Gelatine	58
Tabelle 9:	Vorgehensweise zur Herstellung von Gelpads	61
Tabelle 10:	Einfluss der Entschäumerkonzentration	61
Tabelle 11:	Versuchsablauf: Dekontamination der mit verschiedenen Zytostatika belasteten Oberflächen mithilfe von Gelpads	69
Tabelle 12:	Vorgehensweise zur Herstellung von Schaumpads	73
Tabelle 13:	Vorgehensweise zur Herstellung von Kombinationspads	74
Tabelle 14:	Versuchsablauf: Dekontamination der mit verschiedenen Zytostatika belasteten Oberflächen mithilfe von Schäumen	77
Tabelle 15:	Funktionsprüfung der Gelpads nach bis zu 7-monatiger Lagerung bei 10 und 23°C	83
Tabelle 16:	Ergebnisse der Verpackungsversuche	84
Tabelle 17:	Übersicht Gesamtergebnis	91

1 Forschungsthema

Entwicklung eines Verfahrens zur physikalischen Einbindung von Zytostatika und anderen hochwirksamen Arzneimitteln mithilfe von Gelen und Schäumen zur Dekontamination und Beprobung von Oberflächen

2 Zusammenfassung

Der berufliche Umgang mit Zytostatika und anderen hochwirksamen Arzneimitteln unterliegt, insbesondere bei der Zubereitung, strengen Sicherheitsstandards. Trotz dieser umgesetzten Sicherheitsmaßnahmen belegen Studien zum Umgebungsmonitoring in Krankenhäusern und Apotheken rund um die Welt immer wieder deutliche Belastungen durch Zytostatika auf Oberflächen. Nach heutigem Stand des Wissens ist davon auszugehen, dass auch bei sehr sorgsamem Umgang mit Zytostatika eine Freisetzung und eine Verschleppung freigesetzter Substanzen stattfinden.
Daher ist ein zentraler Ansatzpunkt zur Vermeidung weiterer Kontaminationen und Verschleppungen die Reinigung und Dekontamination der belasteten Oberflächen. Die herkömmlichen Reinigungsverfahren erfüllen dieses Kriterium nicht.

In diesem Forschungsvorhaben wurden auf der Grundlage von Vorversuchen Bindemittel entwickelt, die in der Lage sind, die Schadstoffe von den belasteten Oberflächen durch Adsorption zu entfernen. Diese Bindemittel wurden derart weiterentwickelt, dass sie als flüssiges Gel, als Gelpad und als Schaumpad (Kombinationspad) eingesetzt werden können. Die Überprüfung dieser Entwicklungen erfolgte an Oberflächen wie sie typischerweise in einem Zubereitungslabor für Zytostatika vorkommen. Dazu wurden die Oberflächen mit einer Mixtur aus 8 ausgewählten Zytostatika kontaminiert und mithilfe der entwickelten Bindemittel dekontaminiert. Die danach auf den Oberflächen verbleibenden Rückstände an Zytostatika wurden vermessen. Das zusammengefasste Ergebnis ist Folgendes:

Bindemittel	Einwirkdauer	Dekontaminationseffektivität
Flüssiges Gel	10 min	**99,9 %**
Gelpad	10 min	**99,6 %**
Kombinationspad	10 min	**99,4 %**

Sowohl beim Gelpad als auch beim Kombinationspad wurden die obigen Dekontaminationsergebnisse mit 6 Monate gelagerten Pads erzielt. Die Langzeitstabilität ist somit gegeben.
Weiterhin wurde die Lagerstabilität und Verpackungstechnik derart weiterentwickelt, dass die Pads direkt in der Praxis einsetzbar sind. Diese können beispielsweise den

üblichen Zytostatika-Notfallsets beigelegt werden. Die gebrauchsfertigen Pads zeichnen sich durch folgende Eigenschaften aus:

- einfache Verpackung
- Lagerung bei Raumtemperatur über 6 Monate möglich
- sofortige Anwendbarkeit nach Entnahme aus der Verpackung
- Immobilisierung innerhalb von 10 min
- Eignung für verschiedene Oberflächen
- Aufnahme flüssiger und eingetrockneter Zytostatika.

Wichtigstes Ergebnis ist, dass mit diesem Dekontaminationsverfahren über 99 % der an den Oberflächen anhaftenden Zytostatikakontaminationen entfernt werden. Zusammen mit den vorgeschlagenen Handlungsanweisungen wird das Sicherheitsrisiko beim Umgang mit Zytostatika, insbesondere nach unbeabsichtigter Freisetzung, erheblich vermindert.

3 Wissenschaftlich-technische und wirtschaftliche Problemstellung

Zytostatika werden weit verbreitet zur Behandlung von Krebs sowie einigen anderen nicht neoplastischen Erkrankungen eingesetzt. Diese Art von Medikamenten weist eine hohe biologische Aktivität auf und wirkt während der Teilung der Tumorzellen, wodurch das Wachstum bösartiger Zellen verringert wird. Aufgrund der unspezifischen Wirkungsweise findet auch ein ungewollter Eingriff in die Teilung nicht entarteter Zellen statt. Die zur allgemeinen Toxizität hinzukommenden Nebenwirkungen wie Mutagenität und auch Kanzerogenität treten auch bei Nichtpatienten auf, soweit sie mit diesen Arzneimitteln in Kontakt kommen. Dies gilt insbesondere für das Personal, das mit der Zubereitung und Verabreichung befasst ist.
Für den Umgang mit Zytostatika sind weltweit zahlreiche Sicherheitsrichtlinien und Schutzmaßnahmen entwickelt worden. Gleiches gilt in gewissem Umfang auch für die Entsorgung von Filtern, Restmengen, Sicherheitswerkbänken und sonstigem kontaminierten Material. Ungeachtet dieser Anstrengungen und einer jahrzehntelangen intensiven Diskussion über sicheren Umgang mit Zytostatika belegen Studien zum Umgebungsmonitoring in Krankenhäusern und Apotheken rund um die Welt immer wieder deutliche Belastungen auf Oberflächen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich in Zubereitungsräumen offensichtlich auch Zytostatika-Depots bilden. Belegbare Außenkontamination von Primär- und Umverpackungen und in Untersuchungen nachgewiesene Kontaminationen von Arbeits- und Fußbodenflächen stellen ein Gefährdungspotenzial dar [1], [2], [3]. Vergleichbare gesundheitliche Risiken bestehen für das Personal beim Umgang mit Virustatika, Immunsuppressiva sowie mit Antibiotika, wobei letztere in weitaus größeren Mengen als Zytostatika und ohne vergleichbare Schutzvorkehrungen verwendet werden.
Nach heutigem Stand des Wissens ist davon auszugehen, dass auch bei sehr sorgsamem Umgang mit Zytostatika eine Freisetzung und eine Verschleppung freigesetzter Substanzen statt findet. Die Kontaminationsquellen und –ursachen sind im Prinzip bekannt, nicht jedoch ihre Beiträge zum Gesamtproblem sowie die Bedeutung von Kontaminationsdepots bzw. von Verschleppungen. Immobilisierungsmaßnahmen zur Reduzierung der Exposition von Personen, die beruflich mit diesen Substanzen umgehen, werden nicht durchgeführt. Daher besteht Bedarf an effektiven Immobilisierungs-, Dekontaminations- und verlässlichen Probenahmeverfahren für diese Substanzen. Die herkömmlichen Reinigungs- und Probenahmeverfahren erfüllen dieses Kriterium nicht. Insbesondere existieren weder verlässliche und einfach anzuwendende Bindemittel zur Immobilisierung und Dekontamination von unbeabsichtigt kontaminierten Oberflächen wie Arbeitsflächen, Mobiliar, Fußböden etc., noch über entsprechende Substanzen für die regelmäßige Reinigung von Oberflächen im Arbeitsbereich.

Bei der Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Flächen muss unterschieden werden zwischen der großflächigen Reinigung von sehr gering belasteten Bodenflächen in weitem Umkreis der Bereiche, in denen mit Zytostatika umgegangen wird und der Reinigung von deutlich höher belasteten Arbeitsflächen und -geräten sowie der Nachsorge von Flächen, die durch Verschütten etc. extrem hoch kontaminiert wurden. Der Bereich der großflächigen Reinigung wurde im AiF-Forschungsvorhaben 13711N „Entwicklung von Reinigungsverfahren zur sicheren und wirtschaftlichen Entfernung hochwirksamer Medikamente von Flächen in Krankenhäusern am Beispiel der Zytostatika“ behandelt [4]. Die Bereiche Arbeits- und Umweltschutz durch Immobilisierung und Dekontamination sowie der Bereich der Probenahme sind Gegenstand dieses Forschungsprojekts.
Im IUTA durchgeführte Untersuchungen zur Ermittlung von Wiederfindungsraten verschiedener Wischprobenverfahren mit unterschiedlichen Lösungsmitteln und Zytostatika erbrachten je nach Oberfläche, Lösemittel und Zytostatikum Ergebnisse von 5 bis 99 % Wiederfindung. Diese Resultate rücken die Problematik der Wischprobenahmeverfahren, aber auch der einer nasschemischen Dekontamination umso mehr in den Fokus.

3.1 Stand der Technik und der Forschung

Bindemittel für die Dekontamination und Beprobung von Oberflächen, die mit Zytostatika oder anderen hochwirksamen Medikamenten kontaminiert sind, standen bisher nicht zur Verfügung. Nachfolgend wird ein Überblick über bisher verfügbare Verfahren gegeben.

3.1.1 Immobilisierung und Dekontamination bei unbeabsichtigten Substanzfreisetzungen

Für die Bereiche Immobilisierung unmittelbar nach „Unfällen“ (Verschütten der Substanzen etc.), routinemäßige Reinigung und Dekontamination und Entsorgung hat sich bislang keine Methode als effektiv ausgezeichnet und als standardisiertes Verfahren etablieren können. Die Verwendung von persönlichen Schutzausrüstungen ist in der TRGS 525 [5] vorgeschrieben. Darüber hinaus haben sich verschiedene Verhaltensmaßnahmen durchgesetzt. So werden trockene Kontaminationen i. d. R. feucht und entsprechend feuchte Kontaminationen trocken aufgewischt. Eine Unterscheidung nach Art der Substanz oder der Oberflächenbeschaffenheit sowie eine Erfolgskontrolle erfolgen nicht. Verfahren und Bindemittel, wie sie in dem vorliegenden Forschungsvorhaben vorgeschlagen werden, existieren bislang nicht. Die Bedeutung und die Probleme der Auswahl der Lösungsmittel werden im nächsten Kapitel angedeutet.

3.1.2 Probenahme durch Wischproben

Im Rahmen des u. a. von der zuständigen Berufsgenossenschaft BGW empfohlenen Umgebungsmonitorings [6] erfolgt die Beprobung von Oberflächen zur Untersuchung von Kontaminationen durch Zytostatika und anderer hochwirksamer Arzneimittel mittels Wischproben. Mithilfe eines solchen Umgebungsmonitorings können Rückschlüsse auf ungewollte unsichtbare Verunreinigungen der Arbeitsumgebung durch Zytostatika, mögliche Belastung des Personals durch unpräzise Arbeitstechniken, Leckagen oder Störungen der Lüftungstechnik etc. aufgezeigt werden [6], [7]. Das Verfahren hat allerdings Mängel. Dazu zählt, dass es nicht validiert ist und es insbesondere an belastbaren Informationen über die Wiederfindungsraten mangelt.
Zur Beprobung wird eine vorher definierte Fläche von beispielsweise 10 cm x 10 cm i. d .R. zweimal mit je einem fusselfreien Tuch, das entsprechend dem Anwendungsfall und zu untersuchender Substanz mit 0,05 M Natronlauge, 0,1 M HCl, verschiedenen Alkoholen oder destilliertem Wasser angefeuchtet wird, sorgfältig abgewischt und dieses Tuch anschließend extrahiert und quantifiziert. Wischproben feuchter Kontaminationen werden mit trockenem Tuch aufgenommen [8], [9], [10].
Im IUTA durchgeführte Untersuchungen zur Ermittlung von Wiederfindungsraten unterschiedlicher Wischproben- oder Dekontaminationsverfahren (ein- und zweistufig) mit verschiedenen Lösungsmitteln anhand dreier Zytostatika (Fluorouracil, Methotrexat, Etoposid) ergaben Wiederfindungsraten von 5 bis 99 %. Bemerkenswert ist hier die fehlende Plausibilität zwischen der Löslichkeit der Substanz in dem Lösungsmittel und der Wiederfindungsrate bei Verwendung des entsprechenden Lösungsmittels. Beispielsweise wurden mit Ethanol bzw. mit Ethanol/Isopropanol die höchsten Wiederfindungsraten von dem in Alkohol nur schwer löslichen Etoposid erzielt (76 und 94 %). Somit reicht für die Auswahl eines Lösungsmittels die Betrachtung der Löslichkeit der entsprechenden Substanz in einem Lösungsmittel offenbar nicht aus, was die Problematik von Wischproben wie auch von nasschemischen Dekontaminationen aufzeigt, da in vielen Fällen der Probenahme und der Dekontamination nicht bekannt ist, welche der ca. 50 in Deutschland zugelassenen Zytostatika auf den jeweiligen Flächen zu erwarten sind. Bei einer quantitativen Probennahme kommt hinzu, dass viele Substanzen in einigen Lösemitteln nur begrenzt oder gar nicht stabil sind. Des Weiteren sind bei Wischproben Aussagen über die Einflüsse der „Parameter“ Wischdruck, -geschwindigkeit, Wischwiederholung etc. kaum möglich. Beispiele, die die Frage nach der Aussagefähigkeit von Wischproben und der Wirkungsweise von Dekontaminationen stellen, liefern Pethran et al., die auch vier Monate nach einer unbeabsichtigten Freisetzung von Ifosfamid an der selben Stelle nach mehrmaliger Beprobung und täglicher Reinigung noch 108 ng dieser Verbindung fanden [11].

3.1.3 Reinigungstechnik

Die Anwendung von Gelen und Schäumen zur Einbindung von Zytostatika wurde bisher nicht untersucht. Ein Hauptanwendungsgebiet von Schäumen und Pulvern in der Reinigungstechnik ist vor allem die Teppichreinigung. Herkömmliche Teppichschaumreiniger enthalten dabei neben Tensiden, speziellen Fettlösern, Komplexbildnern und Schaumstabilisatoren auch Polyacrylate zur Verbesserung des Schmutztragevermögens und zur Hemmung der Wiederanschmutzung. Diese auch als Shampoos bezeichneten Reiniger trocknen zu einem partikelförmigen Rückstand, der gut durch Absaugen zu entfernen ist. Die Wirkungsweise der Schäume liegt dabei in einer Lösung des Schmutzes von den Teppichfasern bzw. des Flors und einer Einhüllung der feinen Schmutzpartikel, die im Anschluss an den Trocknungsprozess abgesaugt werden können.
Ein Beispiel für Pulver sind die Teppichreinigungspulver, die aus einer Kombination von Trägersubstanzen und einer Wirkstofflösung bestehen. Als Trägermaterialien werden Holzmehle, Maiskolbenschrote, Polyurethanhartschaummehle oder andere saugfähige Spezialprodukte eingesetzt. Die Wirkstofflösungen bestehen aus Wasser, Lösungsmitteln (Alkohole) und Tensiden. Auch hier wird der Schmutz, der sich an der Trägersubstanz anlagert, nach dem Trocknen abgesaugt.
Gele finden dagegen insbesondere überall dort Einsatz, wo längere Einwirkzeiten von Reinigungs- oder Desinfektionsmitteln an senkrechten Oberflächen notwendig sind. Bekannteste Beispiele sind WC-Reiniger und Abbeizer. Hier wird allerdings nicht der Schmutz eingeschlossen, sondern dieser löst sich mit zunehmender Einwirkzeit mehr oder minder von der Oberfläche und läuft mit der Reinigungslösung ab. Im Anschluss daran wird der Schmutz samt Reinigungsmittel mit Wasser entfernt, bevor die gereinigte Oberfläche getrocknet wird.
Gemeinsam haben das IUTA und das wfk-Forschungsinstitut ein AiF-Forschungsprojekt durchgeführt, das sich mit der Reinigung von mit Zytostatika verunreinigten Flächen befasste (AiF-Nr. 13711 N) [4]. Zielsetzung dieses Projekts war die routinemäßige, großflächige Reinigung vornehmlich von Krankenhausfußböden mithilfe von modifizierten Polymerdispersions-Opferschichten zur Adsorption von Zytostatika. Durch die begrenzte Aufnahmefähigkeit der dünnen Opferschicht können jedoch nur relativ geringe Substanzmengen aufgenommen werden. Hier liegt die Nahtstelle zwischen dem AiF-Projekt 13711 N und dem vorliegenden Forschungsprojekt 99 ZN. Grundsätzlich können überall da, wo es beispielsweise durch Verschütten zu Freisetzungen größerer Substanzmengen kommt, diese mit den Bindemitteln aufgenommen werden. Es galt zu prüfen, in wie weit die Bindemittel in Ergänzung zu den Opferschichten eingesetzt werden können und wie sich der Einsatz auf die Polymerdispersionsschichten bzw. sich die Opferschicht auf die Einbindung auswirkt.

3.1.4 Entsorgung von Sicherheitswerkbänken

Entsprechend dem Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetz (KrW-/AbfG) und dem untergesetzlichen Regelwerk müssen seit 2001 „zytotoxische und zytostatische Arzneimittel“ und damit verunreinigte Materialien unter dem Abfallschlüssel 180108 entsorgt werden. Hierbei handelt es sich um besonders überwachungsbedürftigen Abfall, der bei Beseitigung einer Sonderabfallverbrennung zugeführt werden muss. Zu diesen Materialien zählen u. a. Sicherheitswerkbänke, Einrichtungen der Be- und Entlüftung usw. Nach heutigem Kenntnisstand wurden bislang lediglich ca. 80 Werkbänke einer "Dekontamination" unterzogen. Die Effektivität der eingesetzten Methoden wurde bislang weder überprüft, noch wurde die Entsorgung, insbesondere die Dekontamination, standardisiert.
Bislang wurden und werden Sicherheitswerkbänke für Zytostatika im Allgemeinen ohne vorherige Dekontamination als Elektronikschrott im Sinne des Kreislaufwirtschafts- und Abfallgesetzes entsorgt. Zuvor werden i. d. R. lediglich die Filter entnommen und getrennt entsorgt.
Nach Aussage der Landesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit des Landes Nordrhein-Westfalen existieren ca. 2500 Zubereitungsstätten für Zytostatika in Deutschland, etwa 4500 Sicherheitswerkbänke sind im Einsatz (Zahlen von 1996). Nach den „Anforderungen an den Betrieb von Sicherheitswerkbänken mit Luftrückführung für Arbeiten mit krebserzeugenden oder erbgutverändernden Zytostatika“ müssen neue Zytostatikawerkbänke heute nach DIN 12980 [12] typgeprüft sein [13]. Nur fünf aktuelle Hersteller bieten Werkbänke an, die diesen Anforderungen genügen (Stand 2000) [14]. Von den im Betrieb befindlichen Werkbänken entspricht ein nicht genau zu beziffernder Anteil nicht den heutigen Vorschriften, insbesondere die vor dem Inkrafttreten der DIN 12980 in 1996 installierten Werkbänke.

4 Forschungsziel

Das angestrebte Forschungsziel war die Erhöhung der Arbeitssicherheit und des Umweltschutzes durch die Entwicklung einer Immobilisierungs- und Dekontaminationsmethode sowie die Verbesserung des Umgebungsmonitorings durch eine verbesserte Probenahmemethode.
Konkret sollten die Entwicklung eines Bindemittels, mit dem auf Oberflächen partikuläre Zytostatika und Kontaminationen anderer hochwirksamer Arzneimittel immobilisiert, Oberflächen dekontaminiert und repräsentative Proben von Oberflächen entnommen werden können, im Fokus der FuE-Arbeiten stehen. Es sollten Schäume, Gele und filmbildende Systeme aus verschiedenen Grundsubstanzen und Promotoren entwickelt und erprobt werden, die folgenden Anforderungen genügen:

- Vollständige Benetzung der Oberflächen durch Einstellung der Grenzflächenspannung,
- Immobilisierung der Kontaminationen durch deren Einbindung in eine Gel-/Schaummatrix,
- rückstandsfreies Ablösen der die Kontaminationen einbindenden Gel-/Schaummatrix.

Die Entwicklung sollte die Selektion geeigneter Substanzen sowie die Erprobung und Optimierung von Auftragungs- und Ablösungsverfahren umfassen.
In einer anschließenden Projektphase sollten konkrete Methoden für den Einsatz der Bindemittel in der Praxis entwickelt und zur Dekontaminierung beispielsweise von Sicherheitswerkbänken, zur Nachsorge von Unfällen (unbeabsichtigte Freisetzungen größerer Arzneimittelmengen) und zur quantitativen Probenahme eingesetzt werden. Die Methodenvalidierung sollte in dieser Phase parallel im Labor erfolgen.
Es sollten biologische Bindemittel entwickelt und deren Anwendung auf die Dekontamination und Probenahme von hochwirksamen partikulären Arzneimitteln überprüft werden. Die Bindemittel bilden nach der Auftragung stabile dreidimensionale Strukturen aus, in denen die Kontaminationen verlässlich und nicht selektiv physikalisch eingebunden werden. Die Einbindung von kanzerogenen oder toxischen partikulären Substanzen im medizinischen oder pharmazeutischen Bereich mithilfe von Gelen oder Schäumen ist der ein Erfolg versprechender innovativer Ansatz. Entsprechende Agenzien aus anderen Bereichen der Reinigungstechnik stehen nicht zur Verfügung, sondern sollten im Rahmen des Projektes entwickelt und erprobt werden. Es wurden Erkenntnisse über die Einbindung, Immobilisierung und Wiederfindung von pharmazeutischen Kontaminationen erwartet. Die Entwicklungsarbeiten sollten sich somit nicht nur auf die Optimierung der Bindemittelrezepturen im Hinblick auf eine gute Verarbeitbarkeit und effektive Auftragung konzentrieren, sondern auch auf eine rück-

standsfreie Ablösung der Gele und Schäume sowie eine vollständige Einbindung der Kontaminationen.

Dies sollte durch folgende Arbeitsschritte erreicht werden:

- Festlegung der Grundsubstanzen,
- Entwicklung der Bindemittel,
- Überprüfung und Weiterentwicklung der Bindemittel,
- Anwendung und Überprüfung der Bindemittel,
- Entwicklung des Verarbeitungs- und Auftragsverfahrens,
- Untersuchung des Ablöseverhaltens der Bindemittel,
- Überprüfung der Einbindung von Zytostatika,
- Überprüfung der Anwendungseignung.

5 Ergebnisse des FuE-Vorhabens

5.1 Grundlagen

5.1.1 Sichtbarkeit, Größe und Wirkung von Kontaminationen

Kontaminationen durch Einzelpartikel sind mit menschlichem Auge ohne Hilfsmittel gerade noch erkennbar, wenn ihr Durchmesser nicht kleiner als 100 µm ist. Als Aerosol in hoher Anzahldichte sind diese Kontaminanten über deren Lichtstreuung noch bis ca. 2 µm erkennbar.
Für die Wirkung von Partikeln sind maßgebend:

- die Menge an Wirksubstanz, gegebenenfalls deren Konzentration, und die Oberfläche,
- die Menge bzw. Masse für die chemische oder biochemische Reaktion,
- die Oberfläche für den Stoffübergang an eine Oberfläche, sei sie inertes Material oder ein Biofilm.

Für die Ausbreitung von Partikeln in der Raumluft, z. B. mit der Strömung, der Sedimentation und der Abscheidung in Filtern, ist, bei bekannter Dichte, das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen bedeutsam. Oberfläche und Volumen sind über die Potenz 2/3 miteinander verknüpft. Im einfachsten Fall von Partikeln in Kugelform ist, bei bekannter Dichte, deren Masse leicht auszurechnen. In Relation zu Wasser mit der Dichte ~1000 kg/m³ liegt die Dichte von löslichen Substanzen (Salzen) oft ähnlich, in einigen Fällen im Bereich des bis zu 4–fachen, je nach Substanz und Kristallwasseranteil.
Ein Partikel an der Sichtbarkeitsgrenze von 100 µm hat beispielsweise eine Masse von ca. 523 ng und ein nicht mehr sichtbares Partikel von 10 µm ca. 0,5 ng (Dichte s. o.). Übertragen auf ein realistisches Beispiel: Ein Tropfen mit 0,1 % gelöstem Salz-

anteil (Annahme: Dichte ~1000 kg/m³) und einem Durchmesser von 1 mm fällt auf eine Oberfläche. Es enthält an gelöster Substanz 523 ng. Der Tropfen zerplatzt beim Auftreffen in 1000 kleine Tröpfchen mit jeweils 100 µm (=0,1 mm) Durchmesser. Diese sollten als Partikel gerade noch erkennbar sein, wenn sich, je nach Untergrund, ein vergrößerter Lösungsfleck bildet.
Diese Tröpfchen schrumpfen durch Verdunstung des Wasseranteils, schließlich wird die Löslichkeitsgrenze z. B. des enthaltenen Salzes überschritten und durch fortschreitende Kristallisation bilden sich Partikel mit einem Durchmesser von etwa 10 µm. Diese sind mit bloßem Auge nicht mehr wahrnehmbar.

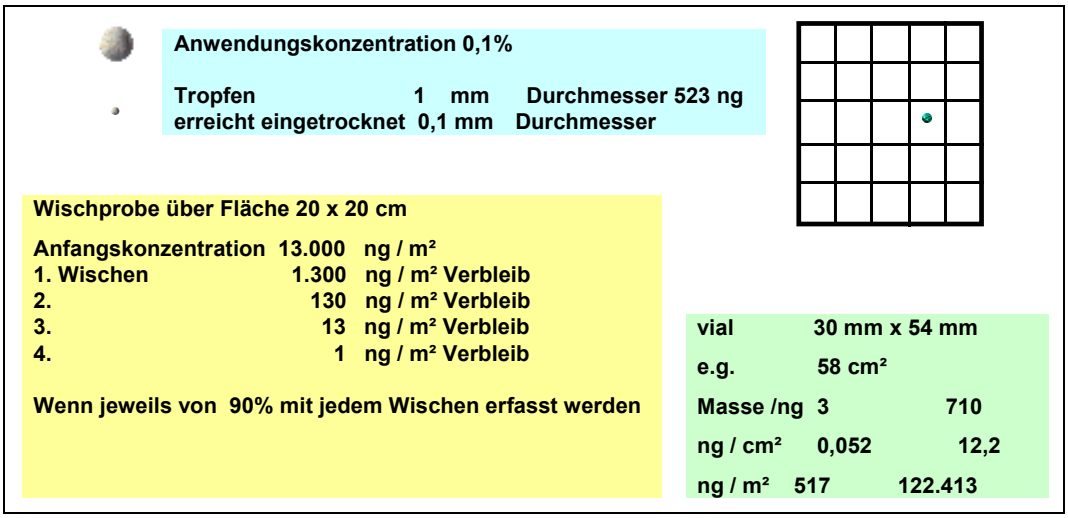

Abbildung 1: Kennzeichnung von Relationen

Wenn bei einer anschließenden Reinigung der betreffenden Oberfläche mit einem Reinigungserfolg von 90 % gereinigt wird, dann sind von den auf der Oberfläche anhaftenden (teil-)kristallinen Rückständen von insgesamt 523 ng noch 10 % der Masse auf der Wischfläche verteilt, das sind immerhin noch 52 ng. Weitere Reinigungen würden die Kontamination nach der Verdünnungsreihe sukzessive weiter vermindern. Um in den unteren ng-Bereich zu kommen, wären dann zumindest fünf solcher Reinigungsschritte notwendig.

Wischtests erfassen beim Wischen eine vorgegebene Fläche. Die analytische Bestimmung ergibt eine absolute Menge, die auf die gewischte Fläche bezogen wird. Im zuvor genannten Beispiel eines beim Wischen erfassten, dann in Fragmente zerteilten 1 mm Tröpfchens ergibt sich eine von der Größe der Wischfläche abhängige Flächenbelastung. Hierbei ist zu beachten, dass bei großflächigen Wisch-Monitorings der Belastungswert und nach der Reinigung auch der Reinigungserfolg auf die beprobte, d. h. gewischte Fläche bezogen wird. Das Beispiel der Tropfen bzw. Tröpfchen zeigt hierbei sehr eindringlich, dass die Beladung der Oberfläche mit Tröpfchen durchaus ungleichmäßig sein kann. Im „worst case“ würde ein singuläres Depositi-

onsereignis (ein oder wenige Tröpfchen) je nach Bezugsfläche zu sehr unterschiedlichen Beladungskonzentrationen und –bewertungen führen.

5.1.2 Beschreibung der Haftmechanismen

Die Kontamination einer Oberfläche setzt die Ablagerung und damit die Adsorption von Partikeln auf einer Oberfläche voraus. Damit sich diese Ablagerung aufbaut, muss die bei der Adsorption wirksame Haftkraft größer sein als die der Haftung entgegenwirkenden Kräfte.
Bei Partikeln mit einem Durchmesser größer als 100 µm dominiert die Gewichtskraft als Haftkraft [15]. Reduziert sich der Durchmesser der Partikel, nimmt der Einfluss der Gewichtskraft in der dritten Potenz des Partikeldurchmessers ab. Die Anziehungskräfte zwischen den Stoffen nehmen bei geringen Abständen in der ersten bis zweiten Potenz des Partikeldurchmessers zu. So hat beispielsweise ein Partikel mit 1 µm Durchmesser eine um 10^6 höhere Anziehungskraft als die Gewichtskraft des Partikels [16]. Als wesentliche Adhäsionskräfte sind für Partikeldurchmesser kleiner als 100 µm die van-der-Waals-Kraft, die Elektrostatik und die Kapillarkraft zu nennen, [17].

5.1.2.1 Van-der-Waals-Kräfte

Die Größe der van-der-Waals-Haftkraft wird durch die Materialien der Haftpartner, den Partikeldurchmesser, den Abstand der Partikel zur Oberfläche und das Zwischenmedium bestimmt. Die Haftkraft errechnet sich nach der mikroskopischen Theorie von Hamaker [18] für absolut glatte Oberflächen unter Vernachlässigung der elastischen Verformung zu:

$$F_{vdw}\left(d_p, H_{12}\right) = k \cdot \frac{H_{12}}{12} \cdot \frac{d_p}{a_0^2} \tag{5.1}$$

mit H_{12} Hamaker Konstante,
d_p Partikeldurchmesser,
a_0 Adhäsionsabstand,
k Adhäsionsfaktor

und ist gültig für $a_0 << d_P$. Der Adhäsionsfaktor von k=1 beschreibt näherungsweise das Haftsystem Kugel – Platte und k=1/2 das Haftsystem Kugel – Kugel [19].
Die Haftkraft kann aus einem Material- und einem Geometrieanteil zusammengesetzt werden. Den Materialanteil beschreibt die Hamakerkonstante:

$$H_{12}\left(\Delta\gamma\right) \approx 12 \cdot \Delta\gamma \cdot \pi \cdot a_0^2 \tag{5.2}$$

$\Delta\gamma$ freie Oberflächenenergie

Die Oberflächenenergie beeinflusst damit direkt die Adhäsion. Die Oberflächenenergie von Festkörpern ist eine thermodynamische Größe, die nicht direkt gemessen werden kann. Die indirekte Charakterisierung erfolgt über die Kontaktwinkelmessung bei der Benetzung von Oberflächen.
Der Geometriefaktor ist von dem Partikeldurchmesser und der Rauheit der Oberfläche abhängig. Im Allgemeinen geht die Rauigkeit über den Mittelwert R_a einer Strecke in die Berechnung ein.
Um bei der Berechnung der Adhäsionskraft den Einfluss der Rauheit zu beachten, wurden verschiedene Modelle aufgestellt [31]. Rumpf erarbeitete ein Modell, welches die Oberflächenrauheit auf eine einzelne halbkugelförmige Erhebung d_R in der Oberflächenmitte reduziert:

$$F_{vdw}\left(d_p, H_{12}, d_R\right) = \frac{H_{12}}{12} \cdot \left[\frac{d_p}{\frac{d_R}{2} + a_0^2} + \frac{d_R}{a_0^2} \right]. \tag{5.3}$$

Rabinovich [32], [33] benutzt in einem weiterführenden Modell zur rauigkeitsabhängigen van der Waals Kraft den Effektivwert der Rauheit. Weitere Modelle wurden von Johnson, Kendall und Roberts (JKR) [34] sowie von Derjaguin, Muller und Toporov (DMT) [35] aufgestellt.
Der Einfluss der Rauheit wurde in diesem Forschungsprojekt nicht näher untersucht.

5.1.2.2 Elektrostatische Kräfte

Für die Anziehung von Einzelteilchen aufgrund von Ladungsunterschieden sind elektrische Kräfte verantwortlich. Bei der elektrischen Anziehung zwischen Partikel und Wand in einer Flüssigkeit gelten nicht die Abhängigkeiten der Coulomb-Formel. Die Abhängigkeiten lassen sich mit der Modellvorstellung der elektrischen Doppelschicht beschreiben. Der Potenzialverlauf eines negativ geladenen Teilchens kann nach Abbildung 2 wie folgt beschrieben werden. An der fest-flüssig Phasengrenze einer Suspension bildet sich eine elektrochemische Doppelschicht, die aus einer starren und einer diffusen Ionenschicht aufgebaut ist. Die Potenzialdifferenz zwischen der äußeren (diffusen) Doppelschicht und der reinen Flüssigkeit wird als elektrokinetisches Potenzial (Zeta-Potenzial) bezeichnet [20].
Diese Überlegungen lassen sich analog auf Ladungsvorgänge an Oberflächen übertragen [21]. Hier wirkt ein elektrochemisches Potenzial der Oberfläche auf Ionen der Umgebung. Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Potenzialdifferenz ist dabei der pH-Wert des Mediums [22], [23]. Durch Messung des Zeta-Potenzials in Abhängigkeit vom pH-Wert oder der Konzentration der Flüssigkeit kann die Stärke der Abstoßung/Anziehung des Systems charakterisiert werden.

Ein in diesem Zusammenhang interessierender Effekt ist die Elektrokapillarität [24], [25]. Sie beschreibt die Abhängigkeit des Kontaktwinkels von Potenzialunterschied zwischen Flüssigkeit und Oberfläche.
Die Betrachtung der gleichzeitigen Wirkung von van der Waals Kräften und elektrostatischen Wechselwirkungen erfolgt in de DLVO Theorie[1] [26], [27].

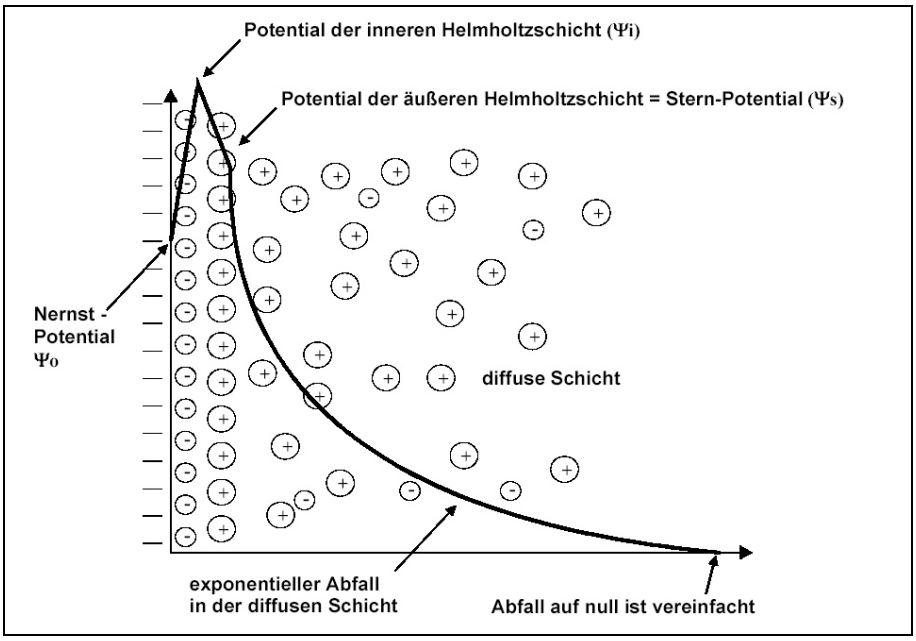

Abbildung 2: Potenzialverlauf eines negativ geladenen Teilchens in einem Elektrolyten [20]

5.1.2.3 Kapillarkräfte

Kapillarkräfte treten auf, wenn sich Flüssigkeit zwischen zwei Festkörperoberflächen befindet (Dreiphasenkontakt, siehe Abbildung 3). Die Kräfte werden zwischen hydrophilen Oberflächen aufgrund des Laplace Druckunterschieds zwischen dem Flüssigkeitsinneren und dem umgebenden Fluid sowie der Oberflächenspannung der Flüssigkeit wirksam. Das Partikel haftet auf der Oberfläche durch den entstandenen kapillaren Unterdruck. Aufgrund der Oberflächenspannung gibt es eine Anziehungskraft zwischen benetzten Partikeln, die Partikel zusammenhalten kann [17].
Wesentliche Ursache für das Auftreten von Kapillarkräften in Luft ist das in der Lücke zwischen den haftendem Partikel und der Oberfläche kondensierende Wasser. Die Flüssigkeitskondensation wird dabei von der Geometrie, von den Materialeigenschaften der beteiligten Haftpartner und der relativen Luftfeuchtigkeit beeinflusst [28].

[1] Die DLVO-Theorie (benannt nach Derjaguin, Landau, Verwey, Overbeek) ist eine theoretische Beschreibung, die sich mit der Stabilität kolloidaler Systeme auf der Grundlage von attraktiven und repulsiven, z. B. sterischen, elektrostatischen oder van der Waalsschen Wechselwirkungen zwischen den dispergierten Teilchen beschäftigt.

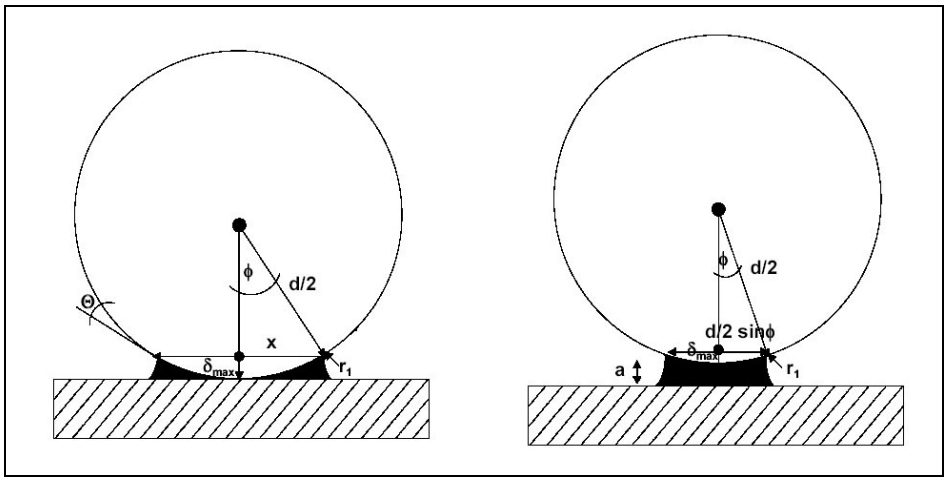

Abbildung 3: Schematische Darstellung eines über Kapillaren haftenden Partikels auf einer glatten Oberfläche [17], [29]

Flüssigkeiten, die eine Oberfläche benetzen und dabei einen kleinen Kontaktwinkel Θ zur Oberfläche bilden, kondensieren spontan aus Dampf und bilden bei ausreichender Dicke der Flüssigkeitsschicht Menisken. Im Gleichgewichtszustand hängt die Krümmung des Flüssigkeitsmeniskus r_1 und r_2 (in Abbildung 3 als d/2 bezeichnet) nach der Kelvin-Gleichung vom relativen Dampfdruck ab:

$$\left(\frac{1}{r_1}+\frac{1}{r_2}\right)^{-1} = \frac{\gamma_l \cdot V_m}{\mathrm{R}\cdot T \cdot \ln\left(\frac{p}{p_s}\right)} \tag{5.4}$$

mit r_1, r_2 Hauptkrümmungsradien der freien Flüssigkeitsoberfläche,

γ_l Oberflächenspannung,

V_m molare Volumen der Flüssigkeit,

R universelle Gaskonstante,

T absolute Temperatur

p, p_S Druck bzw. Sättigungsdampfdruck der Flüssigkeit.

Der Kapillardruck p_{Kap} in der Flüssigkeit lässt sich nach der Laplace-Gleichung bestimmen:

$$p_{Kap} = \gamma_l \cdot \left(\frac{1}{r_1}+\frac{1}{r_2}\right) \tag{5.5}$$

Die Kapillarkraft F_{Kap} für ein Kugel-Platte-System im Abstand a=0 wird berechnet zu:

$$F_{Kap} = 4 \cdot \pi \cdot R \cdot \gamma \cdot \cos(\theta) \tag{5.6}$$

mit R Kugelradius

θ Benetzungswinkel.

Das Partikel haftet auf der Oberfläche durch den entstandenen kapillaren Unterdruck. Aufgrund der Oberflächenspannung gibt es eine Anziehungskraft zwischen benetzten Partikeln. Für hydrophile Oberflächen wird die Kapillarkraft groß, das bedeutet, dass für eine Minimierung der Kapillarkräfte die Oberflächen möglichst hydrophob sein sollten.

5.1.2.4 Benetzung

Die Benetzung eines Festkörpers ist die Folge der Adhäsion zwischen den Molekülen der Flüssigkeit und den Atomen des Festkörpers. Aus dem Zusammenhang von Adhäsions- und Kohäsionskräften stellt sich ein spezifischer Kontaktwinkel Θ ein. Dabei verweist ein geringer Kontaktwinkel Θ auf größere Adhäsionskräfte gegenüber den Kohäsionskräften. Bei dem theoretischen Kontaktwinkel Θ=180° (Ausbildung einer Kugel) würden keine Adhäsionskräfte auftreten.

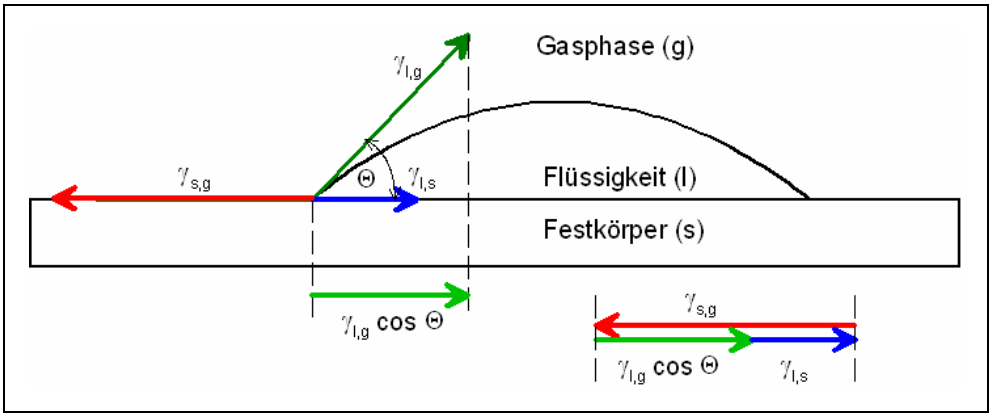

Abbildung 4: Kontaktwinkel eines Flüssigkeitstropfens auf einer Oberfläche [30]

Die vereinfachte Energiebilanz der wirkenden Grenzflächenenergien nach Young lautet [19]:

$$\gamma_{s,g} = \gamma_{l,s} + \gamma_{l,g} \cos(\Theta) \tag{5.7}$$

mit $\gamma_{s,g}$ Grenzflächenenergie Feststoff – Gas

$\lambda_{l,s}$ Grenzflächenenergie Feststoff – Flüssigkeit

$\gamma_{l,s}$ Grenzflächenenergie Flüssigkeit – Gas

Die Young-Gleichung bildet die Grundlage für die Auswertung der Benetzungsexperimente und zur Bestimmung der Oberflächenenergiewerte. Phänomenologisch unterscheidet man Dispersionswechselwirkungen und polare Wechselwirkungen. Die Grenzflächenenergie kann ebenfalls in diese Anteile aufgeteilt werden:

$$\gamma_{s,g} = \gamma_i^{dispers} + \gamma_i^{polar} \tag{5.8}$$

Es reagieren nur disperse mit dispersen Anteilen und polare mit polaren Anteilen.

Das Benetzungsverhalten einer Oberfläche ist nicht nur von der chemischen Zusammensetzung (Oberflächenenergie) abhängig, sondern auch von ihrer Rauigkeit. Wenzel stellte eine einfache Gleichung auf, mit welcher der Einfluss der Rauigkeit auf das Benetzungsverhalten charakterisiert werden kann:

$$\cos(\Theta_r) = \frac{\textit{Fläche}\text{ der rauhen Oberfläche}}{\textit{Fläche}\text{ der glatten Oberfläche}} \cdot \cos(\Theta)\,. \tag{5.9}$$

Über das mittlere Verhältnis von Projektfläche zur tatsächlichen Oberfläche findet die Rauigkeit Berücksichtigung [36]. Aus dieser Gleichung (5.9) kann abgeleitet werden, dass für makroskopisch glatte hydrophobe Oberflächen bei Mikrostrukturierung der Kontaktwinkel steigt. Bei hydrophilen Oberflächen verbessert sich das Benetzungsverhalten.

5.2 Bindemittelgrundsubstanzen, Diskussion und Festlegung

Folgende Bindemittel-Mischungen standen zur Diskussion: Schäume auf Tensid- oder Hydrokolloidbasis (Gelatine, Carboxymethylcellulose, Alginat, Carrageen und Pektin), Gele auf Basis von Hydrokolloiden (Gelatine, Stärke, Alginat) und filmbildende Substanzen auf Basis von Hydrokolloiden (Gelatine, Stärke), Wachsen, Paraffin oder polymerisierendem Silikonkautschuk. Aus dem Bereich der Wasch- und Reinigungsmittel standen eine Reihe von Tensiden zur Verfügung, die unterschiedliche Adsorptionseigenschaften aufzeigen.
Hydrokolloide weisen die Eigenschaft auf, mit Wasser mehr oder weniger viskose Lösungen zu bilden. Sie werden eingesetzt zur Erhöhung der Viskosität, zur Verbesserung des Haftvermögens von Substanzen untereinander und zur Stabilisierung von Mehrphasensystemen. In Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Bindemittel, deren Konzentration, dem Zusatz an Begleitstoffen und der Beschaffenheit des umgebenden Milieus sind einige Bindemittel in der Lage Gele auszubilden. Als Gelbildung bezeichnet man den Übergang einer viskosen Lösung in Wasser mit evtl. anderen Begleitstoffen in einen quasifesten Zustand. Die Gelbildung vollzieht sich in mindestens zwei Reaktionsschritten. Zunächst erfolgt die Lösung der Makromoleküle, die sich erst im zweiten Schritt aneinander anlagern und das Gel ausbilden. Dieser Übergang vom Sol- in den Gel- Zustand wird im Allgemeinen durch ein Herunterkühlen oder durch Reaktion mit einem Vernetzungsmittel ausgelöst. Die Festigkeit der

Verbindungszonen der Makromoleküle sowie deren Anzahl bedingen die Festigkeit des Gels und bestimmen, ob das Gel reversibel ist oder nicht.
Aufgrund der dargestellten Problemstellung sind als Voraussetzung für den Einsatz zur Einbindung von Zytostatika oder anderen hochwirksamen Medikamenten folgende Anforderungen an die Bindemittel zu stellen:

- möglichst einfache Zubereitung der Bindemittellösung,
- geringe Viskosität der Lösung (im flüssigen Zustand),
- stabile Schaummatrix (im geschäumten Zustand),
- gute benetzende Eigenschaften,
- möglichst schnelle und dauerhafte Einbindung der Kontaminationen,
- Ausbildung eines festen Gels oder Schaums mit hoher Elastizität.

5.2.1 Beschreibung der Bindemittel

Nach entsprechenden Vorversuchen wurde eine Auswahl in Frage kommender Bindemittel getroffen. Es wurden in erster Linie Stoffe ausgewählt, die entweder direkt, in Kombination mit entsprechenden Begleitstoffen oder Reaktionsmitteln oder durch entsprechende Mischungen unterschiedlicher Quellstoffe in der Lage sind, Gele zu bilden. Diese sind nachfolgend hinsichtlich ihrer funktionellen Eigenschaften beschrieben.

5.2.1.1 Gelatine

Die Gewinnung von Gelatine erfolgt durch partielle Hydrolyse von Kollagen, das in Häuten, Bindegeweben und Knochen von Tieren enthalten ist. Gelatine besteht somit aus Aminosäuren, die untereinander durch Peptidbindungen verknüpft sind. Die Aminosäurenzusammensetzung entspricht weitgehend der des Kollagens, aus dem sie gewonnen wurde, und umfasst mit Ausnahme des Tryptophans und Methionins alle essentiellen Aminosäuren, Leitaminosäure ist Hydroxyprolin. Gelatine enthält 84-90 % Eiweiß und 2-4 % Mineralstoffe, der Rest besteht aus Wasser. Gelatine quillt in kaltem Wasser und kann das 5-10-fache ihres Volumens an Wasser aufnehmen. Bei Erwärmung der gequollenen Gelatine auf 50-60°C löst sie sich auf und bildet eine als Sol bezeichnete Lösung, die beim Herunterkühlen zu einem Gel erstarrt. Dieser Übergang vom Sol in den Gel-Zustand ist reversibel und kann wiederholt stattfinden. Als Polymer mit hohem Molekulargewicht liefert Gelatine Lösungen mit einer Viskosität von ca. 1,5 bis 7,5 mPas, wobei die Viskosität abhängig ist von der Konzentration, der Temperatur und dem pH-Wert. Sie nimmt mit abnehmender Temperatur und steigender Konzentration zu. Die in Bloom ausgedrückte Gelierkraft der Gelatine ist der entscheidende Parameter in Zusammenhang mit der Festigkeit des Gels. Die

Festigkeit wird mit einem Gelometer (Texture Analyzer) bestimmt und als Bloom-Zahl[2] angeben.

5.2.1.2 Pektine

Die industrielle Pektingewinnung erfolgt ausgehend von den Abfallprodukten der Fruchtsaftherstellung. Hierbei handelt es sich im Wesentlichen um Apfeltrester und Schalen von Zitrusfrüchten. Hergestellt werden Pektine durch saure Hydrolyse des Protopektins, die im erhitzten Milieu stattfindet und zur Freisetzung der löslichen Pektinsäure als Vorstufe des Pektins führt. Die mit dieser Technik gewonnenen Pektine zeichnen sich durch einen hohen Veresterungsgrad aus. Die schwach bzw. niedrig veresterten Pektine werden durch Entesterung der hochveresterten Pektine hergestellt. Pektine zeigen eine höhere Löslichkeit, je höher der Veresterungsgrad ist. Generell müssen Pektine unter hoher Scherung dispergiert und bei Temperaturen > 80°C gelöst werden. Die Viskosität der Lösung hängt ab von der Konzentration, der Temperatur, dem Molekulargewicht, dem Veresterungsgrad, dem Vorliegen von Elektrolyten im Milieu und von der Härte des Wassers. Hinsichtlich der Gelbildungseigenschaften unterscheiden sich hoch und nieder veresterte Pektine deutlich. Hochveresterte Pektine bilden in einem Milieu mit einer Trockenmasse von mehr als 60% und einem pH- Wert von 2,5 bis 4 ein Gel von kurzer und fester Textur aus, welches nicht thermoreversibel ist. Niederveresterte Pektine bilden durch Interaktionen mit dem vorliegenden Calcium ein so genanntes thermoreversibles Gel. Zuckergehalte und pH-Werte sind hierbei sekundäre Faktoren, welche einen Einfluss auf die Geliergeschwindigkeit und Geliertemperatur sowie auf die Endtextur des Gels haben.

5.2.1.3 Alginat

Alginate werden vorwiegend aus Braunalgen gewonnen, die Alginat in der Zellwand und im intrazellulären Raum beinhalten. Bei der Alginsäure handelt es sich um ein Polyuronid, welches durch die Verkettung von zwei Hexuronsäuren entsteht, der β-D-Mannuronsäure und der α-L-Guluronsäure. Die Haupteigenschaft des Alginats besteht darin, mit Calcium Gele zu bilden. Ein Alginatgel besteht aus einer festen Phase und einer Phase, die sich in Lösung befindet. Das Wasser ist in der Gelmatrix eingebunden, aber nicht fest gebunden, sodass es durch mechanische Beanspruchung freigesetzt werden kann. Die Gelstärke des Alginats hängt von der Molekül-

[2] Qualitätsbewertung von Gelatine: Um die Qualität einer Gelatine bestimmen zu können, ist es notwendig, die Gelierkraft festzustellen. Dabei hat man sich unter den Gelatineherstellern auf folgende Standardmessmethode (nach dem Amerikaner Bloom) geeinigt: Eine Gelatinelösung, die 6 2/3 Gew.-% luftgetrocknete Gelatine enthält, wird vor der Messung 18 Stunden in einem Wasserbad bei 10°C gehalten. Anschließend wird in einem Bloom-Gelometer ein Stempel von 0,5 Zoll Durchmesser 4 mm in die entstandene Gallerte gedrückt. Die Einheit dieser Messung ist die Bloomzahl, die beschreibt, welche Kraft auf den in die Gallerte eingedrückten Stempel wirkt.

länge ab. Alginate sind in kaltem Wasser löslich. Die Viskosität fällt mit steigender Temperatur und ist abhängig vom Polymerisationsgrad. Die Viskosität kann durch Salzzugabe erhöht werden. Durch Zugabe von Calcium bildet sich ein Gel aus. Weiterhin ist Alginat fähig zur Filmbildung.

5.2.1.4 Carrageen

Carrageen wird aus Rotalgen gewonnen, die das Carrageen in den Zellwänden beinhalten. Es ist ein aus verzweigten Fadenmolekülen bestehendes Polysaccharid und vorwiegend aus d-Galaktose aufgebaut. Carrageen ist in heißem Wasser löslich und besitzt die Fähigkeit bei entsprechenden Konzentrationen Gele zu bilden.

5.2.1.5 Guarkernmehl und Johannisbrotkernmehl (JBKM)

Guarkernmehl oder Guar Gum ist das im Endosperm des Samens gespeicherte Reserve-Polysaccharid der Guar-Pflanze. Chemisch gesehen ist es ein Galaktomannan mit einer sehr spezifischen Konfiguration. Es besteht aus einer langen Kette aus β-1,4 glycosidisch gebundenen Mannose-Einheiten, die im statistischen Durchschnitt an jeder zweiten Mannose eine α-1,6 gebundene Galactose als eingliedrige Verzweigung tragen. Johannisbrotkernmehl unterscheidet sich vom Guarkernmehl im Verhältnis von Galactose zu Mannose-Einheiten. Hier trägt die Mannose-Einheit an jeder vierten Einheit eine α-1,6 gebundene Galactose. Es werden unterschiedliche Typen mit verschiedenen Lösungsgeschwindigkeiten hergestellt. Guarkernmehl ist bereits in kaltem, Johannisbrotkernmehl in warmem Wassern löslich. Beim Lösen werden hochviskose Lösungen gebildet. Guarkernmehl und Johannisbrotkernmehl bilden kein Gel aus, besitzen jedoch eine synergistische Wirkung mit Xanthan, wodurch es zur Gelbildung kommen kann.

5.2.1.6 Xanthan

Xanthan wird biosynthetisch von Mikroorganismen produziert. Xanthan kann chemisch gesehen als Cellulosederivat angesehen werden, da die Hauptkette wie bei Cellulose aus linear β-1,4 verknüpfter D-Glucose besteht. An jedem zweiten Glucosemolekül befindet sich eine angelagerte Seitenkette, die sich aus zwei Mannosemonomeren sowie einem Glucoronsäuremolekül zusammensetzt. Diese Seitenketten sind spiralförmig um die Hauptkette gedreht. Xanthan ist in kaltem und in warmem Wasser gleich gut löslich. Bei Scherung verhält sich Xanthan strukturviskos, jedoch ist die Relaxationszeit sehr kurz.

5.2.1.7 Stärke

Stärke ist in fast allen Pflanzen zu finden und gehört zu den Reservekohlenhydraten. Die wichtigsten Stärkelieferanten sind Getreidearten, wie Mais, Weizen und Reis. Die Eigenschaften der Stärken lassen sich durch physikalische und chemische Maßnahmen weitgehend verändern. Ziel der Modifizierung von Stärken ist es, die Eigenschaften der nativen Stärken oder der Stärkekleister den unterschiedlichen technologischen Eigenschaften anzupassen. Stärke besteht aus Amylose und Amylopektin. Amylose besteht aus α-1,4 gebundenen Glucosemolekülen, Amylopektin besteht aus α–1,4 und α-1,6 gebundenen Glucosemolekülen und ist deshalb verzweigtkettig. Stärke ist unlöslich in kaltem Wasser. Sie bildet hochviskose Lösungen und bildet ein Gel nach der Abkühlung. Stärken eignen sich weiterhin zur Filmbildung.

5.2.2 Beschreibung der Zusatzstoffe

Weiterhin erfolgte der Zusatz von Säuren zur pH-Wert Regulierung, die Zugabe von Entschäumern und/oder Tensiden, von Zuckern zur Erhöhung der Trockenmasse, zur Verbesserung der Dispergierbarkeit und zur besseren Bindung der Fasern sowie der Zusatz von $CaCl_2$ zur Unterstützung der Gelbildung. Nach entsprechenden Vorversuchen erfolgten bereits eine Auswahl einzelner Bindemittel und eine Einschränkung bezüglich der einsetzbaren Konzentrationen.

5.2.2.1 Emulgatoren

Für die Entwicklung der Bindemittel wurden folgende Emulgatoren verwendet und getestet:

Bezeichnung	Chemische Bezeichnung	HLB-Wert
Span 20	Sorbitan monolaurate	8,6
Span 60	Sorbitan monostearate	4,7
Tween 80	Polyoxyethylene sorbitan nonooleate	15,0

Tabelle 1: Verwendete Emulgatoren

Der HLB-Wert beschreibt den hydrophilen und lipophilen Anteil einer chemischen Verbindung.

HLB ca. 1 – 3,5: Entschäumer
HLB ca. 3,5 - 8: Wasser-in-Öl Emulgator
HLB ca. 7 - 9: Benetzungsmittel
HLB ca. 8 - 16: Öl-in-Wasser Emulgator

HLB ca. 13 - 16: Reinigunsmittel
HLB ca. 15 - 40: Lösungsverbesserer

5.2.2.2 Konservierungsmittel

Konservierungsmittel hemmen über einen längeren Zeitraum lediglich Wachstum und Vermehrung der Mikroorganismen. Sie wirken in den üblicherweise angewandten Konzentrationen eher mikrobiostatisch. Ein Konservierungsmittel kann jedoch bei ausreichender Dosierung die vorhandenen Mikroorganismen unter Umständen innerhalb weniger Tage abtöten, wenn der Keimgehalt im Lebensmittel niedrig und eine nachträgliche Kontamination mit Mikroorganismen ausgeschlossen ist. Das Auskeimen von Bakteriensporen und die Bildung von Mykotoxinen durch Schimmelpilze können durch Konservierungsmittel ebenfalls unterdrückt werden. Die meisten Konservierungsmittel sind u. a. gegen Hefen und Schimmelpilze (fungistatisch) wirksam, nur wenige lassen sich wirkungsvoll gegen Bakterien (bakteriostatisch) einsetzen [37].
Für die Untersuchungen wurde 2-Phenoxyethanol als Konservierungsmittel eingesetzt. Dieser Konservierungsstoff dient häufig zur Konservierung von Kosmetika.

5.2.2.3 Entschäumer

Entschäumer wirken dadurch, dass sie an der Grenzfläche flüssiger/gasförmiger Medien einen geschlossenen Film bilden. Dadurch ermöglichen sie dem zu entgasenden/-schäumenden Medium in sehr kurzer Zeit unter Zerstörung der Gasbläschen das Erreichen der kleinsten Oberfläche und damit den energieärmsten Zustand. Entschäumer werden unter anderem in Wasch- oder Reinigungsmitteln eingesetzt. Hier sind es oberflächenaktive Verbindungen, die in der tensidischen Lösung nur schwach löslich sind [38].
Für die Untersuchungen wurde der Entschäumer L von der Lanxess Deutschland GmbH, Leverkusen und Antispumin AT von der Stockhausen GmbH, Krefeld, eingesetzt.

5.2.2.4 Schaumstabilisierungsmittel

Zur Stabilisierung der Gelatineschäume wurde Haushaltszucker in feiner Körnung in verschiedenen Konzentrationen eingesetzt.

5.2.3 Modellsubstanz

Zur schnellen und einfachen Ermittlung geeigneter Bindemittel sowie zum präventiven Arbeitsschutz sollte für die ersten Untersuchungen eine repräsentative Modell-

substanz als Ersatzstoff für die Zytostatika eingesetzt werden. Voraussetzung zur Auswahl der Modellsubstanz ist, dass sie in Bezug auf die Fragestellung, solche chemischen, physikalisch-chemischen oder physikalischen Eigenschaften besitzt, wie die Mehrheit der Verbindungen aus der Zielgruppe.
Als Modellsubstanz wurde der natürliche rote Farbstoff Karminsäure (Natural Red 4; C. I. 75470) ausgewählt.
Karminsäurerot (7-Glucopyranosyl-3,5,6,8-tetrahydroxy-1- methylanthrachinon- 2-carbonsäure) ist ein Anthrachinonderivat mit einem System aus drei kondensierten substituierten Benzolringen (Abbildung 5, links). Das Zytostatikum Etoposid (Freiname, chemische Bezeichnung: 4'-Desmethylepipodophyllotoxin-(4,6-o-ethyliden- glucosid) besitzt im Grundgerüst ähnliche Geometrie (Abbildung 5, rechts) [39]. Beide sind in Wasser löslich und stabil. Die Karminsäure mit einer Gehaltsspezifikation von 70-90 % wurde von der Firma Acros bezogen.

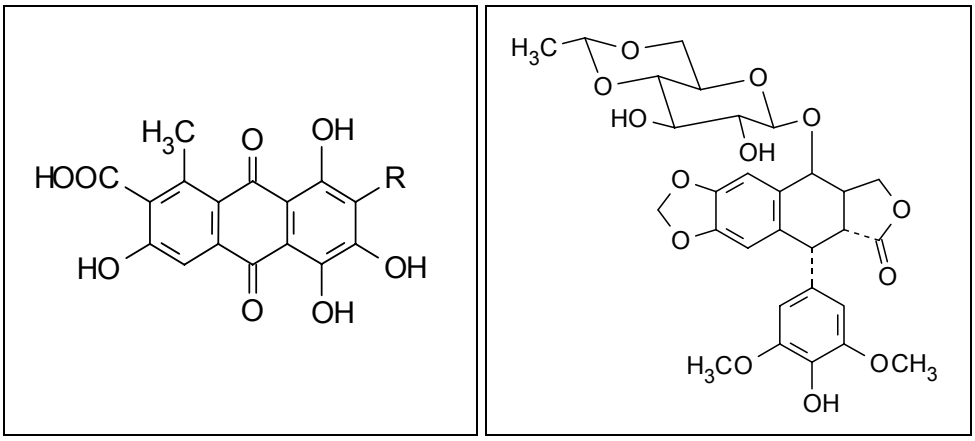

Abbildung 5: Molekülstrukturen von Karminsäurerot (links) und dem Zytostatikum Etoposid [39]

5.2.4 Auswahl der verwendeten Zytostatika

Aus den ca. 60 derzeit in Deutschland eingesetzten Zytostatika [40] wurden entsprechend den Verbrauchsmengen [41], des toxischen Potenzials sowie der relevanten physikalisch-chemischen Eigenschaften folgende Substanzen für die Dekontaminationsuntersuchungen ausgewählt:

Zytostatikum	Substanzklasse	Typ	Toxisches Potenzial [43]
5-Fluorouracil	Antimetabolit	Uracilderivat	IARC-Gruppe[3] 3, nicht klassifizierbar
Chlorambucil	Alkylans	Stickstofflostderivat	IARC-Gruppe 1, erwiesenermaßen kanzerogen beim Menschen
Cyclophosphamid	Alkylans	Stickstofflostderivat	IARC-Gruppe 1, erwiesenermaßen kanzerogen beim Menschen
Cytarabin	Antimetabolit	Cytidinderivat	Bisher nicht von IARC behandelt
Etoposid	Pflanzenalkaloid	Epidophyllotoxin	IARC-Gruppe 2A[4], wahrscheinlich kanzerogen beim Menschen
Gemcitabin	Antimetabolit		Bisher nicht von IARC behandelt
Ifosfamid	Alkylans	Stickstofflostderivat	IARC-Gruppe 1, erwiesenermaßen kanzerogen beim Menschen
Methotrexat	Antimetabolit	Folsäurederivat	IARC-Gruppe 3, nicht klassifizierbar

Tabelle 2: Ausgewählte Zytostatika und deren toxisches Potenzial

5.3 Methoden zur Charakterisierung der physikalischen Eigenschaften ausgewählter Bindemittel

Für die Entwicklung geeigneter Rezepturen erfolgte die physikalische Charakterisierung der beschriebenen Hydrokolloid- bzw. Stärkeprodukte. Es wurden folgende Methoden eingesetzt:

- Bestimmung des Kontaktwinkels zur Berechnung der Grenzflächenspannung zwischen Bindemittel-System und Werkstoffoberfläche
- Bestimmung der Viskosität in Abhängigkeit von der Konzentration und der Temperatur mittels Rotationsrheometer
- Charakterisierung der viskosen und elastischen Eigenschaften der Gele mittels Oszillationstest

[3] IARC: International Agency for Research on Cancer; Eingruppierung von toxischen Stoffen aufgrund ihrer kanzerogenen Wirkung
[4] In Kombination mit cis-Pt und Bleomycin IARC-Gruppe 1: erwiesenermaßen kanzerogen beim Menschen

5.3.1 Kontaktwinkel

Zur Bestimmung des Kontaktwinkels werden die Bindemittel in unterschiedlichen Konzentrationen und Mischungsverhältnissen sowie mit unterschiedlichen Zusätzen hergestellt. Eine definierte Menge von 75 µl wird mittels Pipette auf die Werkstoffoberfläche (V2A, Werkstoff-Nr.: 1.4301; 320er Feinschliff, Mittenrauwert R_a=1,6 µm) gegeben und lichtmikroskopisch aufgenommen. Der Kontaktwinkel wird anschließend mit einem Auswerteprogramm (DIL) bestimmt, siehe Kapitel 5.1.2.4 . In Abbildung 6 sind beispielhaft zwei Aufnahmen von Gelatinelösungen mit Zusatz von Span 20 in Konzentrationen von 0,05 und 0,1% gezeigt.

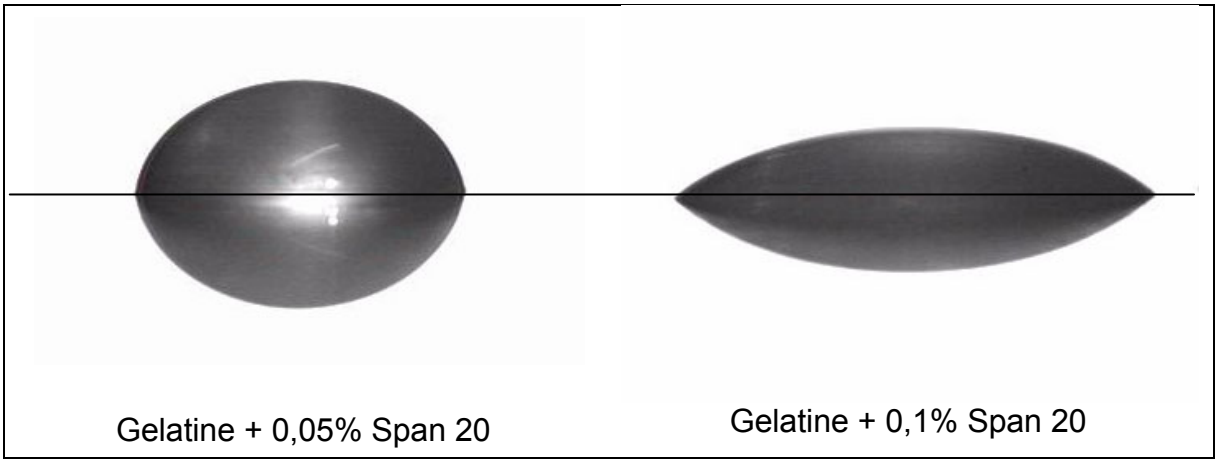

Abbildung 6: Lichtmikroskopische Aufnahmen zur Bestimmung des Kontaktwinkels

5.3.2 Viskosität

Die Bestimmung der rheologischen Eigenschaften der Bindemittel erfolgte direkt nach der Herstellung der Lösungen mithilfe des Rotationsversuches (CSL 200, TA-Instruments) unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen:

Geometrie:	Kegel/Platte-Spalt
Kegel:	d=4 cm, α=4°
Schergeschwindigkeit:	0,1 bis 500 s^{-1}
Temperatur:	20 bis 40°C (abhängig vom Bindemittel)

5.3.3 Rheologische Eigenschaften der Gele

Die Bestimmung der rheologischen Eigenschaften der Gele erfolgte mittels Oszillationsrheometer (CSL 200, TA-Instruments) unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen:

Frequenztest:

Geometrie:	Kegel/Platte-Spalt

Kegel:	d=4 cm, α=4°
Drehmoment:	50 µNm
Frequenz:	0,1 – 10 Hz
Temperatur:	20°C

5.3.4 Rheologische Eigenschaften der Gele während der Gelierung

Die Bestimmung der rheologischen Eigenschaften während der Gelbildung in Abhängigkeit von der Zeit und der Temperatur erfolgte mithilfe des Oszillationsrheometers (AR 2000, TA-Instruments) unter den nachfolgend aufgeführten Bedingungen:

Frequenztest:

Geometrie:	Platte/Platte
Kegel:	d=5 cm
Auslenkung:	0,025 rad
Frequenz:	1 Hz
Temperatur:	Temperaturrampe von 50-20°C in 5 min Temperatur bei 20°C für weitere 10 min gehalten

5.4 Entwicklung der Bindemittel

Der Einsatz von Gelen und filmbildenden Substanzen wurde untersucht, da diese Substanzen vor der Gel- bzw. Filmbildung flächendeckend auf die Oberflächen aufgebracht werden können und dort aufgrund der erhöhten Viskosität auch auf Seiten- und Deckenwänden haften. Dabei wurde untersucht, inwieweit durch die Zusammensetzung der Ausgangsstoffe und durch den Einsatz von Zusätzen die Gel- bzw. Filmbildungseigenschaften derart eingestellt werden können, dass nach vollständiger Benetzung der verunreinigten Oberflächen zunächst ein Anlösen der ggf. verkrusteten Partikel und anschließend deren Immobilisierung durch Einbindung in das Gel bzw. in den Film erfolgt. Der ausgebildete Film sollte eine ausreichende Elastizität und Festigkeit aufweisen, um diesen in möglichst großen Teilstücken rückstandsfrei von der Oberfläche entfernen zu können. Das geforderte Verhalten der eingesetzten Gele konnte nur durch gezielte Einstellung der rheologischen Eigenschaften erreicht werden. Um eine gute Benetzung der Partikel zu erzielen, musste strukturviskoses Verhalten der Lösung eingestellt werden. Aufgrund des Fließverhaltens bei mechanischer Beanspruchung während des Auftragens konnte damit eine gute Einbindung der Partikel erwartet werden. Bei ausbleibender mechanischer Belastung steigt die Viskosität an und der Gelierprozess kann somit in der zähen Lösung einsetzen, ohne dass es zum Verlaufen der Flüssigkeit kommt.

Der Einsatz von Schäumen wurde untersucht, da aufgrund der enthaltenen oberflächenaktiven Komponenten (Tenside, Proteine) eine verbesserte Benetzung der zu behandelnden Oberflächen erwartet wurde. Weiterhin wurde untersucht, inwieweit neben der Einbindung hydrophiler Komponenten in der kontinuierlichen Phase die Sorption hydrophober Partikel an die Phasengrenzfläche zur Luft genutzt werden kann (Abbildung 7). Um die geforderte Wirkung der Schäume zu erreichen, mussten die Phasengrenzflächen definiert gestaltet werden. Im Schaum sind stabile Strukturen aufzubauen, um die Koaleszenz der Blasen und die parallel ablaufenden Drainagevorgänge zu verhindern, die der angestrebten Immobilisierung der Partikel entgegenwirken. Weiterhin musste die Lamellenstruktur im Schaum genügend Festigkeit aufweisen, um das Ablösen von den Oberflächen zu ermöglichen. Die Eigenschaften der Schäume wurden durch die Methoden der Verschäumung beeinflusst. Der Energieeintrag und die verfahrenstechnischen Parameter bestimmen wesentlich die notwendige feine Verteilung der Gasblasen in der kontinuierlichen Phase.

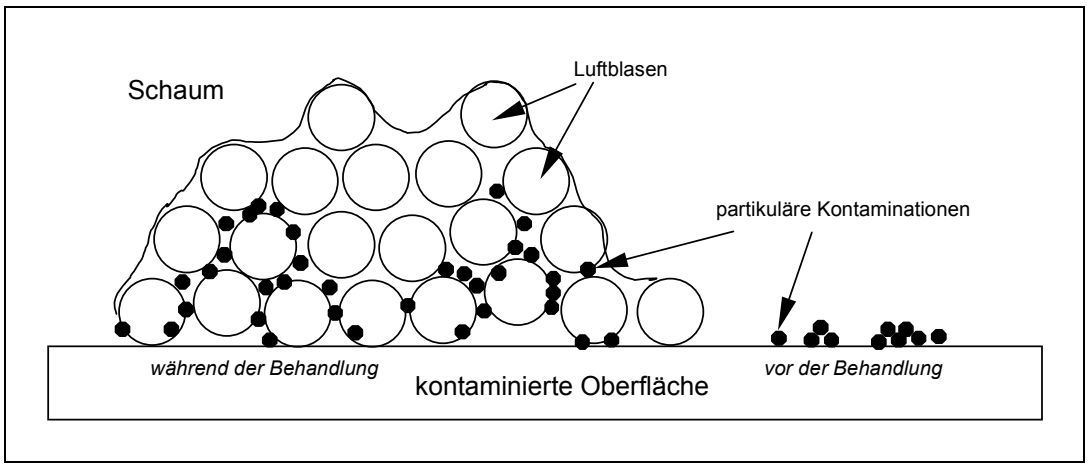

Abbildung 7: Schematische Darstellung der Einbindung hydrophober Partikel in eine Schaummatrix

5.4.1 Flüssiges Bindemittel

Es wurden in erster Linie Bindemittel ausgewählt, die entweder direkt, in Kombination mit entsprechenden Begleitstoffen oder durch Mischungen unterschiedlicher Bindemittel in der Lage sind, Gele zu bilden. Diese sind in Tabelle 3 zusammengefasst.
Für die Auswahl geeigneter Bindemittel erfolgte die Charakterisierung der Grenzflächen- und rheologischen Eigenschaften. Neben dem Einsatz der reinen Bindemittel und Bindemittelgemische erfolgten Untersuchungen zur Verbesserung der Benetzung durch Zusatz von Tensiden und zur Unterstützung der Gelbildung von Alginat und Carrageen durch Zusatz von $CaCl_2$. Zudem wurde eine Variation der Trockenmasse durch Zusatz von Saccharose vorgenommen und der Einfluss auf die Gelbildung und Verschäumungseigenschaften sowie auf den Verlauf der Trocknung unter-

sucht. Die Beurteilung des Benetzungsverhaltens, der Haftung, des Ablöseverhaltens sowie des Vermögens, partikuläre Verunreinigungen aufzunehmen, erfolgte an unterschiedlichen Werkstoffen im Labormaßstab.

DIL – Nr.	Bindemittel	Lieferant
LT 948	Gelatine (294 Bloom)	Gelita
LT 949	Gelatine (234 Bloom)	Gelita
LT 950	Gelatine (143 Bloom)	Gelita
LT 951	Native Maisstärke	Cerestar
LT 952	Mikrokristalline Cellulose Gel	J. Rettenmaier & Söhne
LT 1095	Alginat	Degussa
LT 1097	Carrageen	Degussa
LT 1098	Xanthan	Degussa
LT 1099	Johannisbrotkernmehl	Degussa
LT 1100	Guarkernmehl	Degussa

Tabelle 3: Übersicht der eingesetzten Bindemittel

Für die Einbindung von Partikeln auf Oberflächen wurden zunächst Voruntersuchungen unter Einsatz der in Kapitel 5.2.1 beschriebenen Komponenten durchgeführt. Die Bewertung erfolgte durch Aufbringen der Systeme auf V2A-Edelstahloberflächen mit anschließender Beurteilung des Ablöseverhaltens. In Tabelle 4 sind die Systeme aufgeführt, die die beste Eignung zeigten und für die weiteren Untersuchungen berücksichtigt wurden.
Gelatine erwies sich für eine langfristige Einbindung von Partikeln als auch für die Reinigung von Oberflächen als am besten geeignet. Für die langfristige Einbindung von Partikeln waren Gelatinekonzentrationen von ca. 10 % ausreichend. Die Haftung auf der Oberfläche konnte durch Zuckerzusatz oder durch Verschäumung erhöht werden. Das beste Ablöseverhalten wurde bei Gelatinekonzentrationen von 20 % erreicht, wobei die Geschwindigkeit der Gelbildung abhängig von der Bloom-Zahl war.
Native Maisstärke wurde aufgrund der Ausbildung eines sehr weichen Gels in den Hauptversuchen nicht mehr berücksichtigt.
Kolloidale Mikrokristalline Cellulose (MCG) erwies sich in den Laborversuchen für die Reinigung der Oberflächen als geeignet. Der Vorteil gegenüber Gelatine ist, dass MCG kalt dispergierbar ist und unter Scherung feste Gele ausbildet. Das Gel löste sich sehr leicht von der Oberfläche, eine langfristige Einbindung von Partikeln ist somit nicht möglich. In Abbildung 8 rechts ist beispielhaft ein abgelöstes MCG-Gel auf einer Platte gezeigt.

Bindemittel	Konzentration	Zusätze	Bemerkung
Gelatine	10-20 Gew.%	ohne	niedrige Viskosität im heißen Zustand, hohe Gelfestigkeit, leicht ablösbar
Gelatine	10-20 Gew.%	Zucker und Emulgator	niedrige Viskosität im heißen Zustand, hohe Gelfestigkeit, gute Haftung auf Oberfläche
native Maisstärke	> 5 Gew.%	ohne	weiches Gel, leicht ablösbar
JBKM/Xanthan	1 Gew.%/ 1 Gew.%	ohne	weiches Gel mit hoher Stabilität, leicht ablösbar
JBKM/Carrageen	1 Gew.%/ 1 Gew.%	ohne	weiches Gel mit hoher Stabilität, leicht ablösbar
Alginat	2 Gew.%	$CaCl_2$	weiches Gel mit hoher Stabilität, leicht ablösbar
MCG	5 Gew.%	ohne	Gel mit hoher Stabilität, leicht ablösbar

Tabelle 4: Bindemittel mit guter Eignung für die Beschichtung von Oberflächen und Einbindung von Partikeln

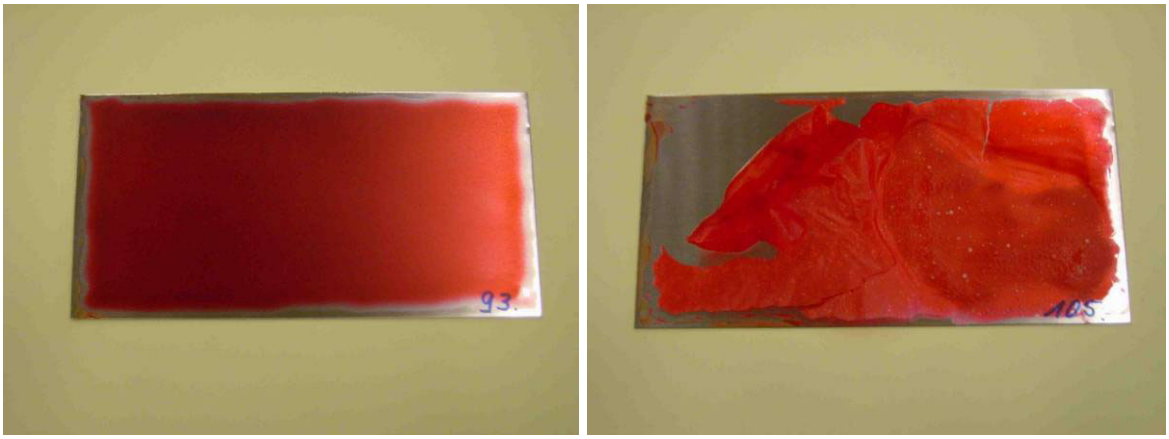

Abbildung 8: Beispiele von Beschichtungen auf V2A-Platten (Rotfärbung durch Karminsäurerot)
links: JBKM/Carrageen (1 Gew%/1 Gew%), feste Einbindung von Partikeln
rechts: Mikrokristalline Cellulose Gel (3 Gew%) MCG, gut ablösbar

Gele aus Johannisbrotkernmehl, Xanthan oder Carrageen sind nicht für die Reinigung von Oberflächen geeignet, da die Gele keine ausreichende Gelstärke und Festigkeit aufweisen. Eine langfristige Einbindung von Partikeln ist ab Konzentrationen von ca. 2 % möglich.
Durch Mischung von Johannisbrotkernmehl und Xanthan oder Johannisbrotkernmehl und Carrageen werden feste Gele mit einer ausreichenden Stabilität erreicht, so dass diese für eine Reinigung von Oberflächen bedingt geeignet erscheinen.

Durch Einsatz von Alginat in Kombination mit $CaCl_2$ werden ebenso feste Gele mit einer ausreichenden Stabilität erreicht.

Bindemittel	Bemerkung
native Maisstärke	hohe Temperaturen zur Gelbildung notwendig, hohe Viskosität im verkleisterten Zustand, lange Trocknungszeiten
Carrageen	heißlöslich, als Einzelkomponente geringe Gelfestigkeit, nicht geeignet zur Einbindung und Entfernung von Partikeln, in Konzentrationen bis 2 % bedingt geeignet zur Einbindung von Partikeln, hohe Rohstoffkosten
Xanthan	heißlöslich, als Einzelkomponente geringe Gelfestigkeit, nicht geeignet zur Einbindung und Entfernung von Partikeln, in Konzentrationen bis 2 % bedingt geeignet zur Einbindung von Partikeln, hohe Rohstoffkosten
JBKM	heißlöslich, als Einzelkomponente geringe Gelfestigkeit, nicht geeignet zur Einbindung und Entfernung von Partikeln, in Konzentrationen bis 2 % bedingt geeignet zur Einbindung von Partikeln, hohe Rohstoffkosten
Alginat	als Einzelkomponente geringe Gelfestigkeit
Pektin, hochverestert	hohe Temperaturen für die Dispergierung und Gelbildung notwendig, Gelbildung nur bei Trockensubstanzgehalten > 60 %
Pektin, niederverestert	Gelbildung nur bei Anwesenheit von Ca-Ionen

Tabelle 5: Bindemittel, die für die Beschichtung von Oberflächen und Einbindung von Partikeln ungeeignet erscheinen

5.4.1.1 Physikalische Charakterisierung der Bindemittel

Die physikalische Charakterisierung der Bindemittel erfolgte durch die in 5.3 beschriebenen Methoden. Zur Bewertung der Benetzungseigenschaften von Gelatinelösungen sowie des Einflusses von Emulgatoren wurde der Kontaktwinkel bestimmt. In Abbildung 9 und Abbildung 10 sind die Ergebnisse für 2 Gelatinemuster (143 und 234 Bloom) dargestellt. Es wurden drei Emulgatoren mit unterschiedlichen HLB-Werten und Konzentrationen von 0,05; 0,1 und 0,2 % eingesetzt.
In Abbildung 9 ist eine deutliche Abnahme des Kontaktwinkels für die Gelatine mit 143 Bloom durch den Zusatz der Emulgatoren zu sehen, wobei Span 20 eindeutig den größten Effekt bewirkt. Bei Einsatz von Gelatine mit einer höheren Bloom-Zahl von 234 wurde ein niedrigerer Kontaktwinkel gemessen, so dass kein signifikanter Einfluss der Emulgatoren festzustellen war.

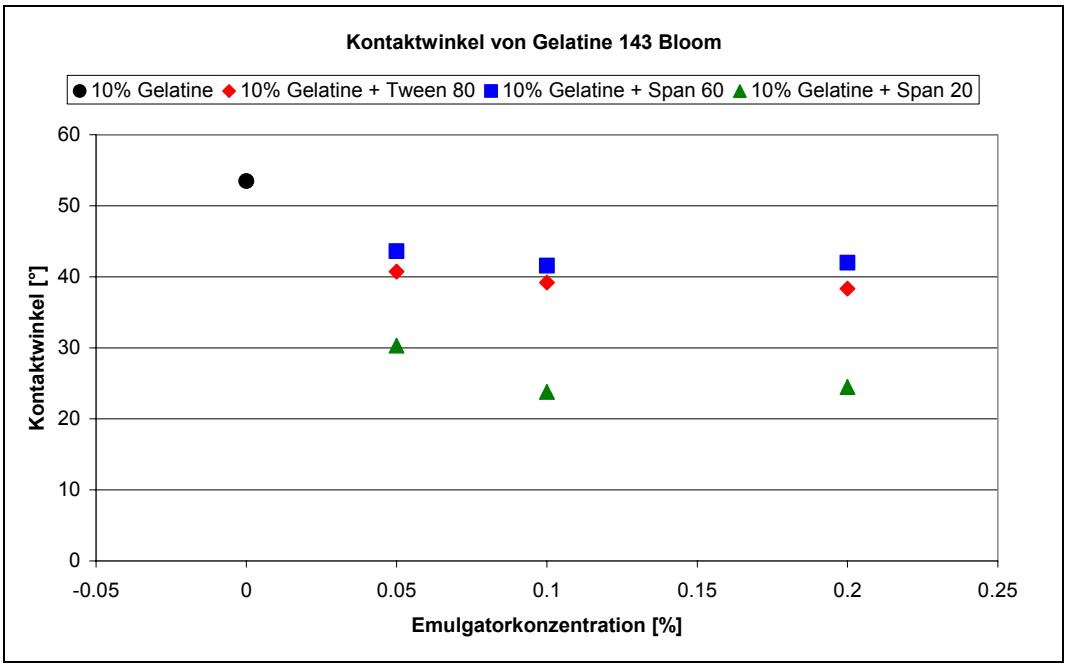

Abbildung 9: Kontaktwinkel von Gelatinelösungen (143 Bloom) in Abhängigkeit vom Emulgatorzusatz

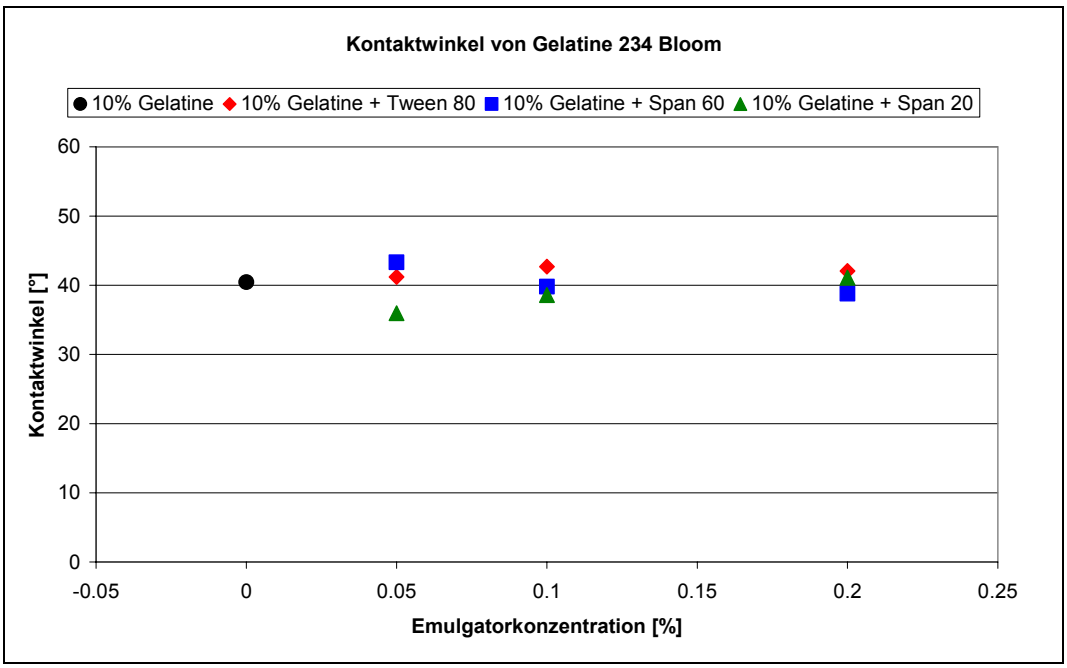

Abbildung 10: Kontaktwinkel von Gelatinelösungen (243 Bloom) in Abhängigkeit vom Emulgatorzusatz

Zur Beschreibung der rheologischen Eigenschaften der Bindemittel wurde das Fließverhalten der Lösungen mittels Rotationstest bestimmt. Die Charakterisierung der Gelbildung erfolgte durch den Oszillationstest. In Abbildung 11 sind die Viskositäten ausgewählter Bindemittel und Mischungen in Abhängigkeit von der Schergeschwindigkeit dargestellt.

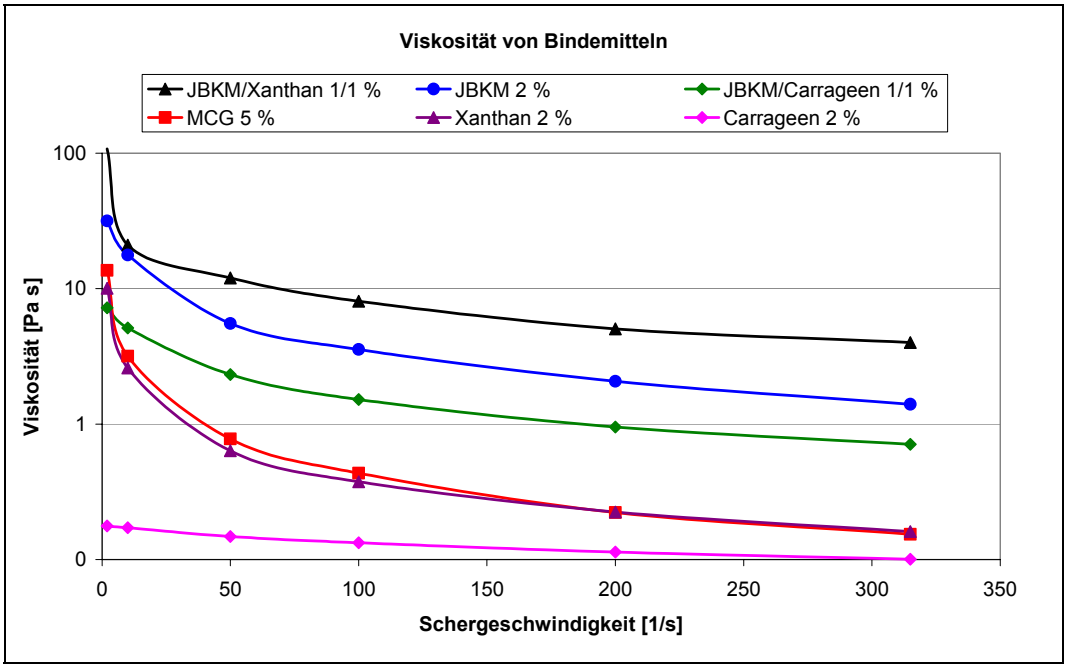

Abbildung 11: Vergleich der Viskosität unterschiedlicher Bindemittel und Gemische

In der Abbildung 12 ist die gemessene dynamische Viskosität von Gelatine mit unterschiedlichen Bloom-Zahlen sowie mit Zusatz von JBKM/Xanthan in Abhängigkeit von der Gelierzeit aufgetragen.

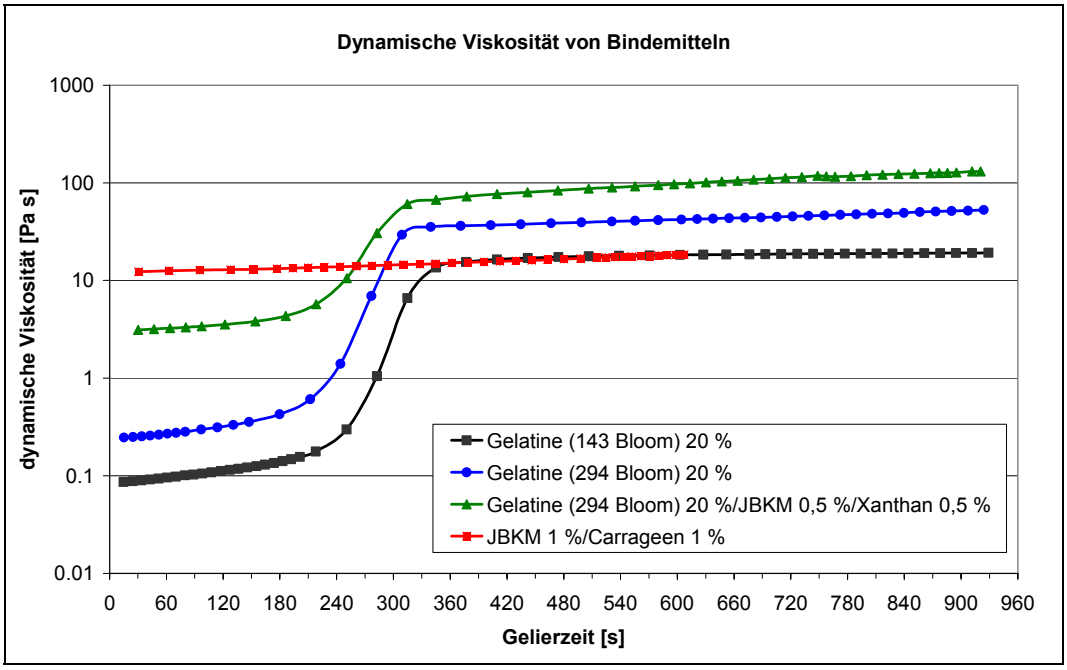

Abbildung 12: Dynamische Viskosität unterschiedlicher Gelatinen und Gelatinegemische

Die Viskosität der Gelatinelösung nimmt sowohl im flüssigen, als auch im Gelzustand mit erhöhter Bloomzahl zu. Durch Zusatz eines Gemischs aus Johannisbrotkernmehl und Xanthan (jeweils 0,5 %) wird eine deutliche Viskositätserhöhung hervorgerufen. Es zeigt sich ebenfalls, dass Gelatine mit einer Bloomzahl von 294 sowie Gelatine mit einem JBKM/Xanthan-Zusatz eine leicht verkürzte Gelierzeit aufweist. Im Vergleich dazu sind die entsprechenden Ergebnisse eines Gemischs aus JBKM und Carrageen (jeweils 1 %) dargestellt, wobei deutlich zu erkennen ist, dass die Ausbildung des Gels bei diesen Systemen nicht zeitabhängig ist und bereits während der Herstellung der Gemische eintritt. Für den angestrebten Einsatz bedeutet dies, dass derartige Gemische nicht mehr versprüht werden könnten, sondern als weiches Gel aufgetragen werden müssten.

5.4.1.2 Anwendung und Überprüfung auf unterschiedlichen Oberflächen

Für die Bewertung der Bindemittel wurden zwei unterschiedliche Anwendungen berücksichtigt:

- eine dauerhafte Einbindung der Verunreinigungen und
- eine möglichst schnelle Einbindung von Partikel, schnelle Gelbildung und rückstandsfreie Ablösbarkeit.

Die Haftung der Bindemittel und die Einbindung von partikulären Verunreinigungen wurde an folgenden Oberflächen beurteilt:

- V2A, Werkstoff-Nr.: 1.4301, 320er-Feinschliff, Mittenrauwert R_a = 1,6 µm,
- glatte Glasoberfläche,
- glatte Kunststoffoberfläche.

Die Versuche zur Beurteilung der Haftung auf den genannten Oberflächen und zur Einbindung von Verunreinigungen wurden nach folgendem Schema durchgeführt:
Es wurde eine definierte Farbstoffmenge (siehe Tabelle 6) mithilfe einer Pipette auf eine abgegrenzte Fläche der Oberfläche aufgebracht und diese anschließend bei Raumtemperatur getrocknet. Im Anschluss daran wurde eine genau definierte Menge an Bindemittel (siehe Tabelle 6) bei einer Temperatur von 40°C und mithilfe einer 50 ml Spritze auf die eingefärbte, getrocknete Oberfläche aufgegeben. Dieses Bindemittel wurde bis zum selbstständigen Ablösen von der Oberfläche getrocknet.
Zur Beurteilung des Trocknungsverlaufes der Gele und des Ablöseverhaltens wurde in regelmäßigen Zeitintervallen die Masse an Bindemittel durch Auswiegen der beschichteten Platten gravimetrisch bestimmt und das Ablöseverhalten sensorisch bewertet. In den nachfolgenden Abbildungen sind die aufgetragenen Massen der Bindemittel in Abhängigkeit der Lagerzeit (Trocknungskurven) aufgetragen. Zusätzlich wurde markiert, ob ein selbstständiges Ablösen der Gele von der Oberfläche erzielt werden konnte.

Versuch	Aufgetragenes Farbstoffvolumen (1 %ige Lösung) in µl	Bedeckte Fläche des Farbstoffs in cm²	Aufgetragene Masse des Bindemittels in g	Bedeckte Fläche des Bindemittels in cm²
a	250	50	5	84/50
b	250	50	10	84/50
c	250	50	15	84/50
d	250	50	20	84/50
e	250	50	25	84/50
f	250	50	30	84/50

Tabelle 6: Versuchsplan

5.4.1.2.1 Gelatine 143 Bloom

Der Abbildung 13 ist zu entnehmen, dass ab einer Lagerzeit von ca. 48 Stunden und einer aufgetragenen Masse an Gelatine (143 Bloom) von 0,25 g/cm² ein leichtes und vollständiges Ablösen des Bindemittels von einer V2A-Edelstahloberfläche möglich war. Bei einer glatten Glasoberfläche sowie bei einer glatten Kunststoffoberfläche wurde ein vollständiges und rückstandfreies Ablösen des Gels schon nach 24 Stunden Lagerung beobachtet (siehe Abbildung 14 und Abbildung 15). Visuell konnten keine Rückstände des getrockneten Farbstoffs an den Oberflächen festgestellt werden.

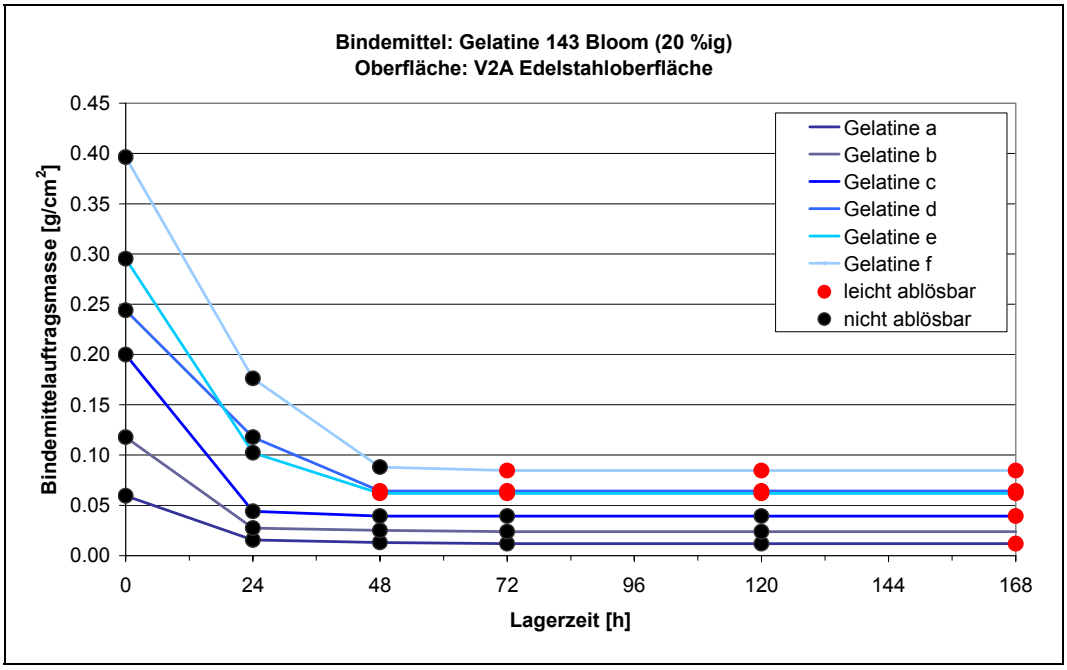

Abbildung 13: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (143 Bloom) von einer Edelstahloberfläche

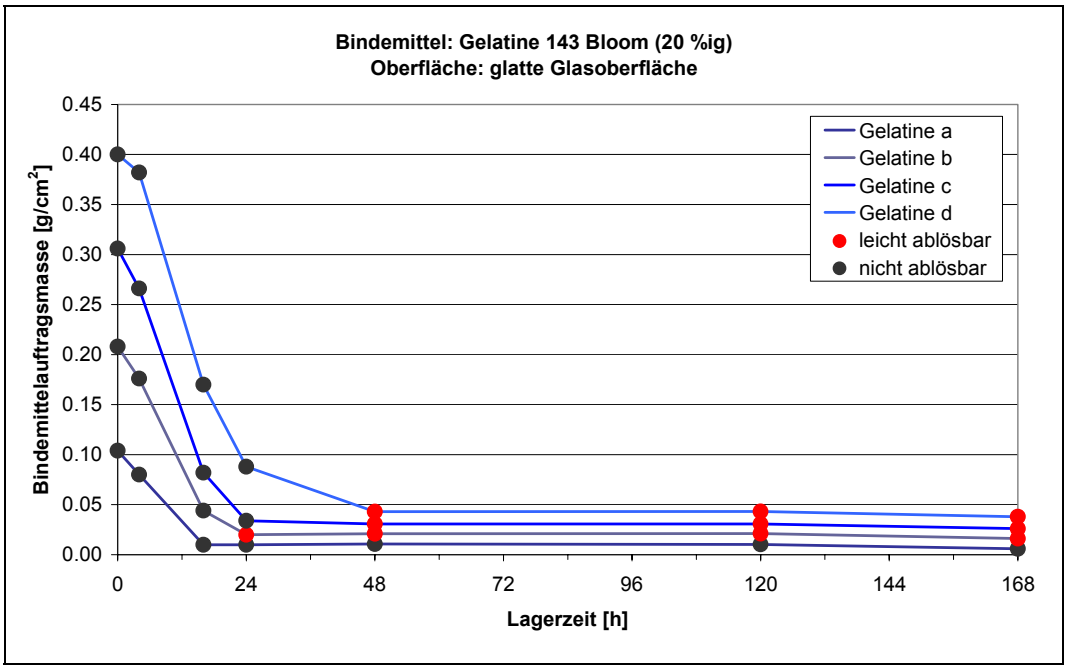

Abbildung 14: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (143 Bloom) von einer glatten Glasoberfläche

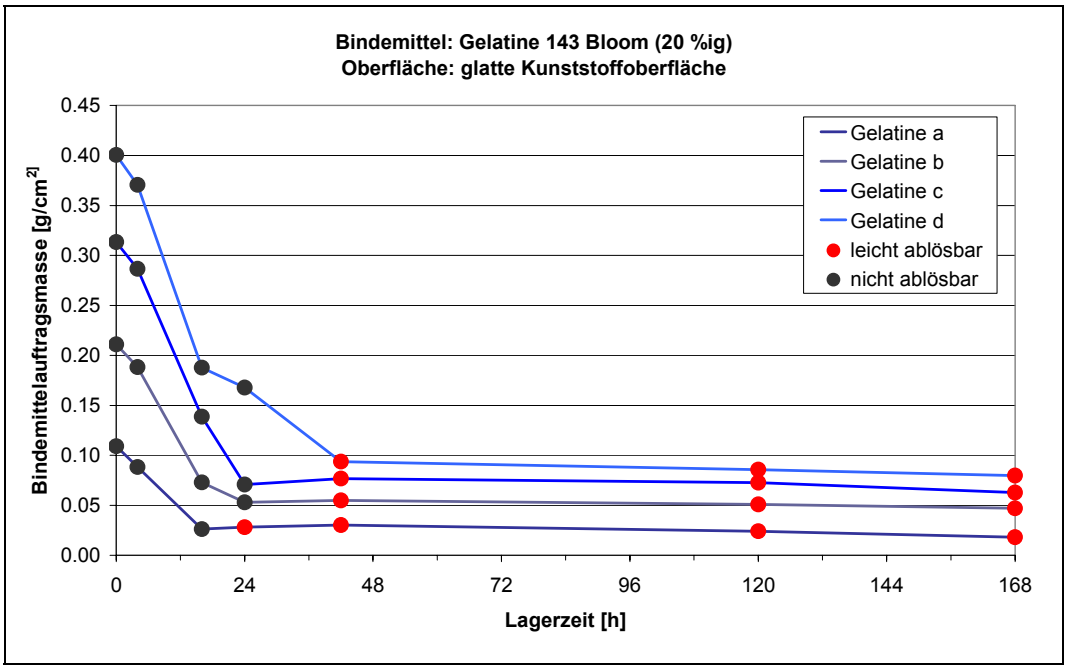

Abbildung 15: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (143 Bloom) von einer glatten Kunststoffoberfläche

5.4.1.2.2 Gelatine 294 Bloom

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen, dass bei einer kurzen Lagerzeit und unabhängig von der aufgetragenen Masse an Gelatine (294 Bloom) ein leichtes und vollständiges und rückstandfreies Ablösen des Bindemittels von einer V2A-Edelstahloberfläche sowie von einer glatten Glasoberfläche und einer glatten Kunststoffober-

fläche beobachtet wurde. Visuell konnten keine Rückstände des getrockneten Farbstoffs an den Oberflächen festgestellt werden. Die Ergebnisse zur Bestimmung des Wasserverlustes während der Lagerung zeigten, dass ab einer Lagerung von 48 Stunden das Wasser vollständig aus den Gelen getrocknet ist und diese sich selbstständig von der Oberfläche ablösen (Abbildung 19).

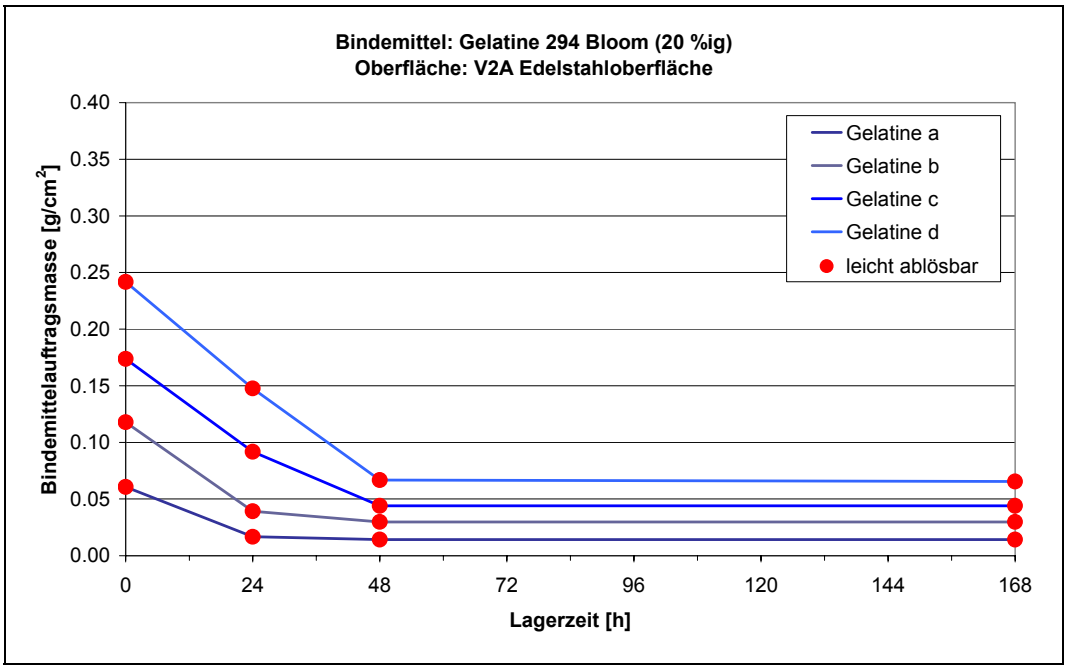

Abbildung 16: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (294 Bloom) von einer V2A-Edelstahloberfläche

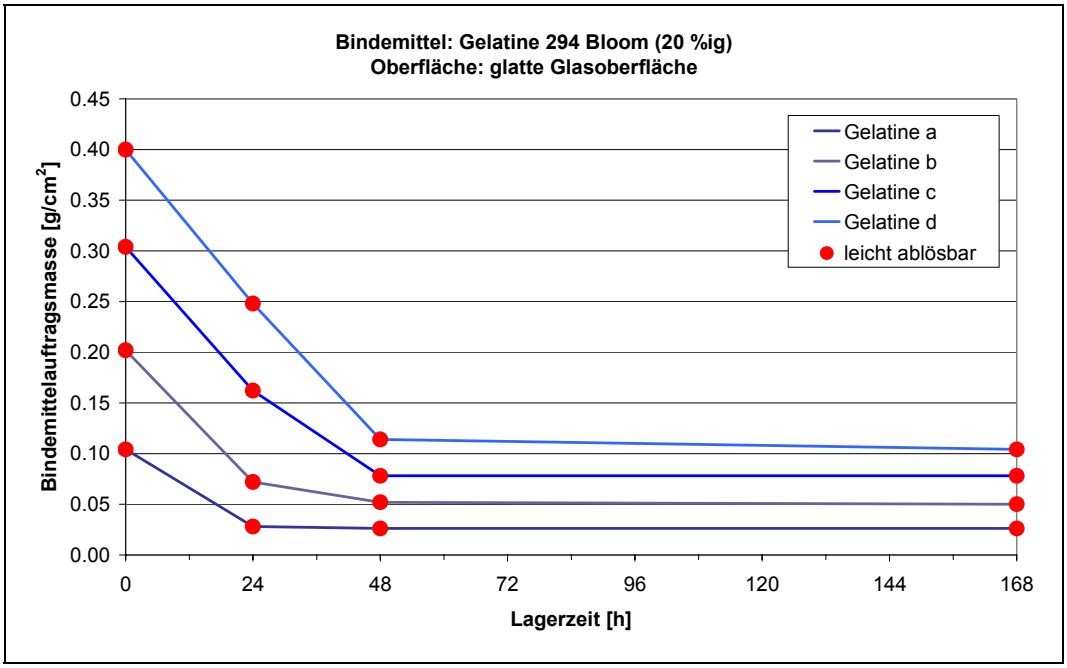

Abbildung 17: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (294 Bloom) von einer glatten Glasoberfläche

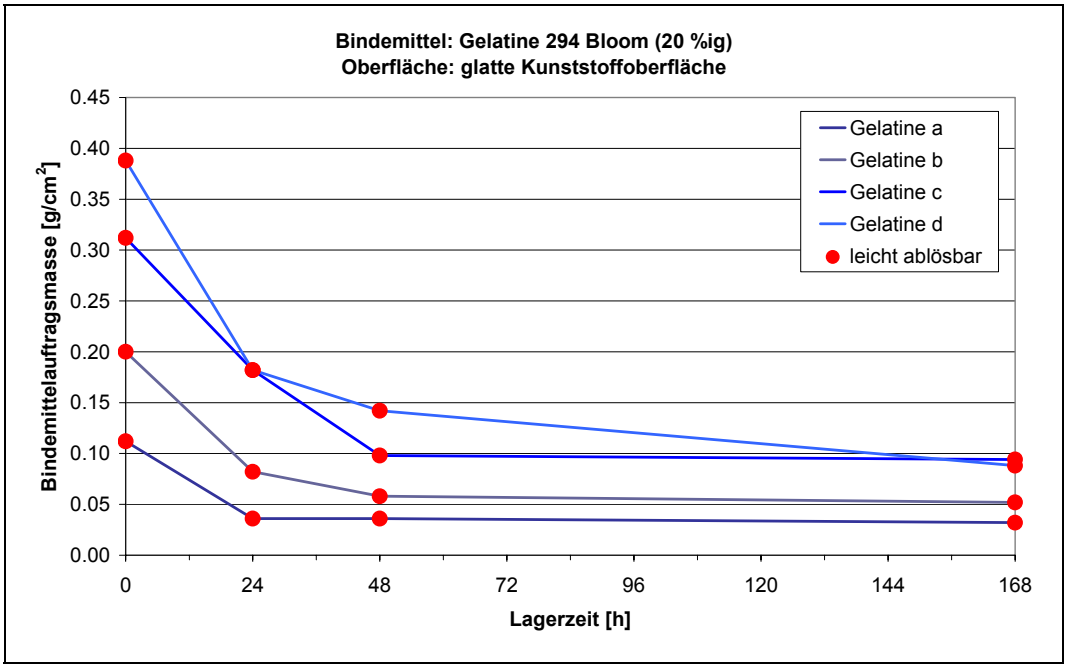

Abbildung 18: Beurteilung des Ablösens eines getrockneten Gelatinegels (294 Bloom) von einer glatten Kunststoffoberfläche

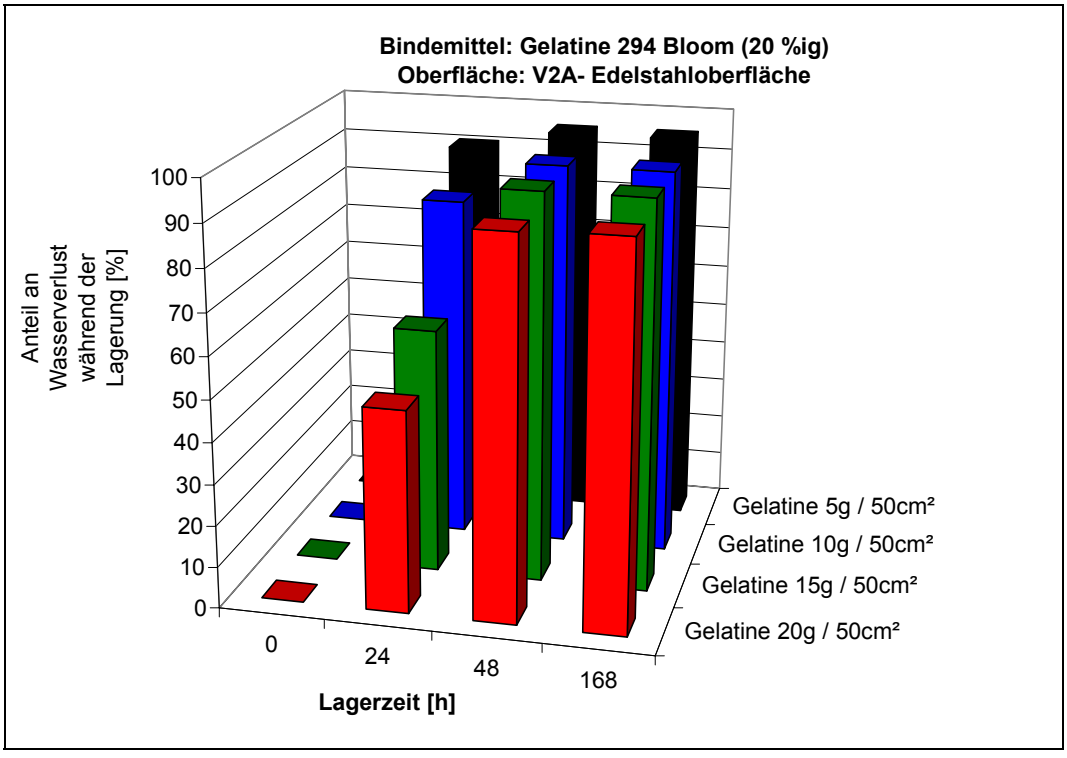

Abbildung 19: Anteil an Wasserverlust eines Gelatinegels (294 Bloom) während der Lagerung auf einer V2A-Edelstahloberfläche

5.4.1.2.3 MCG

Bei der Beurteilung des Ablösens getrockneter MCG-Gele von unterschiedlichen Oberflächen zeigte sich, dass nach ca. 4 Stunden ein getrocknetes Gel mit der aufgetragenen Masse von ca. 0,18 g/cm² vollständig und rückstandsfrei von der Oberfläche abgelöst werden kann (Abbildung 20).

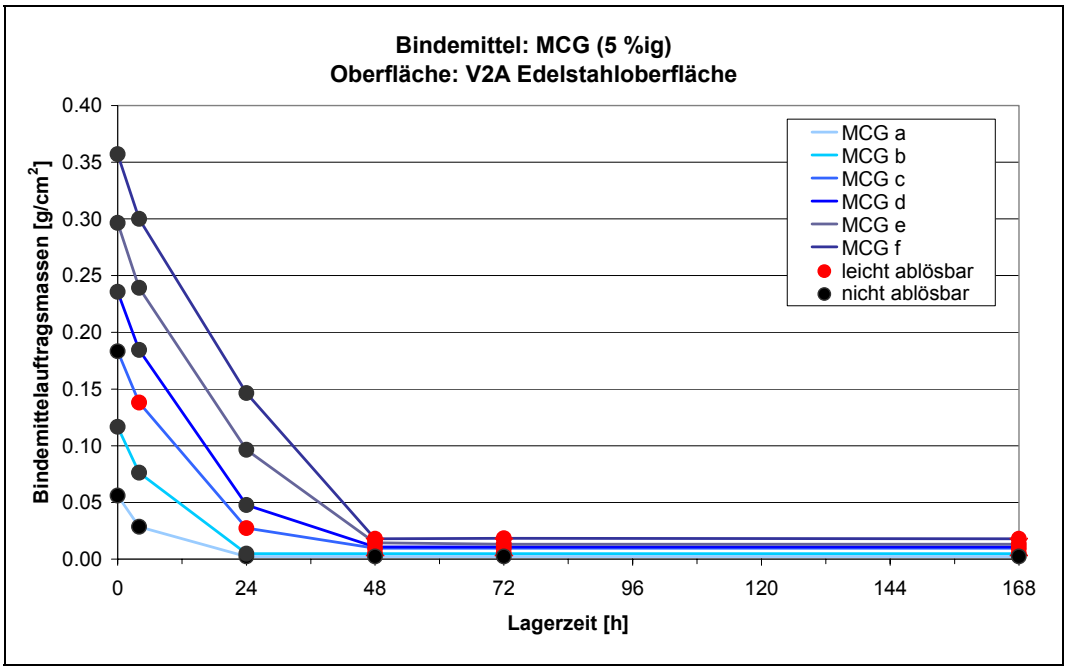

Abbildung 20: Beurteilung des Ablösens der MCG-Gele von einer Edelstahloberfläche

5.4.1.2.4 Gemische aus Johannisbrotkernmehl/Carrageen oder Xanthan

Anders verhält sich ein Gemisch aus Johannisbrotkernmehl und Carrageen sowie Johannisbrotkernmehl und Xanthan. Hier ist nur eine bedingte Ablösbarkeit nach einer Trocknung von ca. 48 Stunden und einer aufgetragenen Masse von 0,18–0,35 g/cm² möglich. Das getrocknete Gel löst sich nicht selbstständig ab. Die Abbildung 21 und Abbildung 22 zeigen die Ablösbarkeit eines JBKM/Carrageen- bzw. JBKM/Xanthan-Gemischs. Bei einer weiteren Verlängerung der Lagerzeit trocknet das Gel vollständig auf der Oberfläche an.

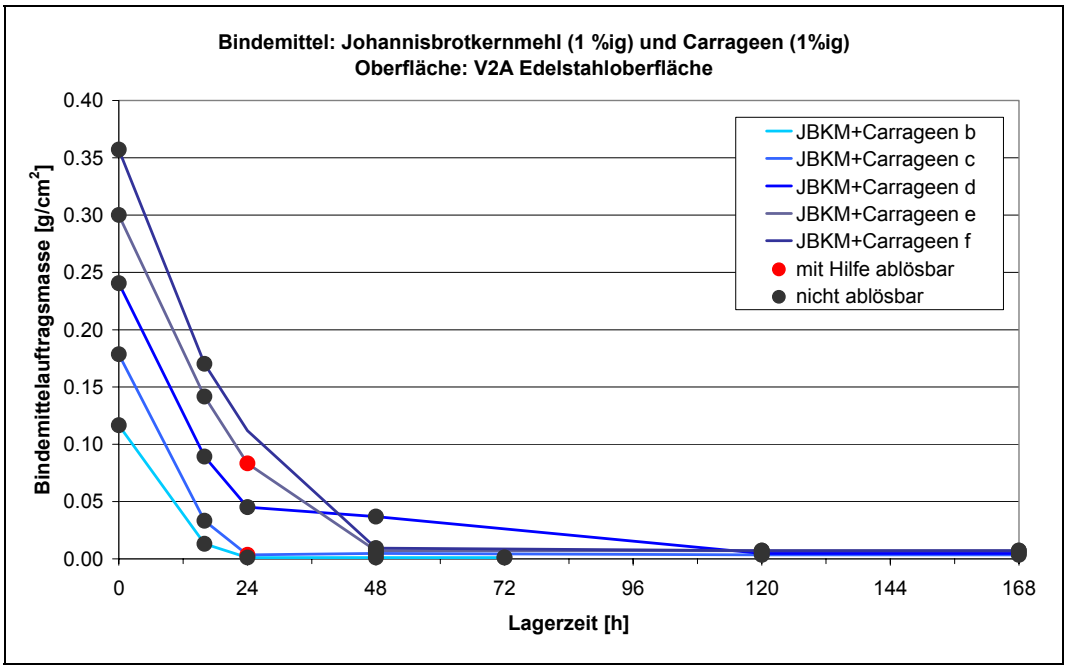

Abbildung 21: Beurteilung des Ablösens der JBKM/Carrageen-Gele von einer Edelstahloberfläche

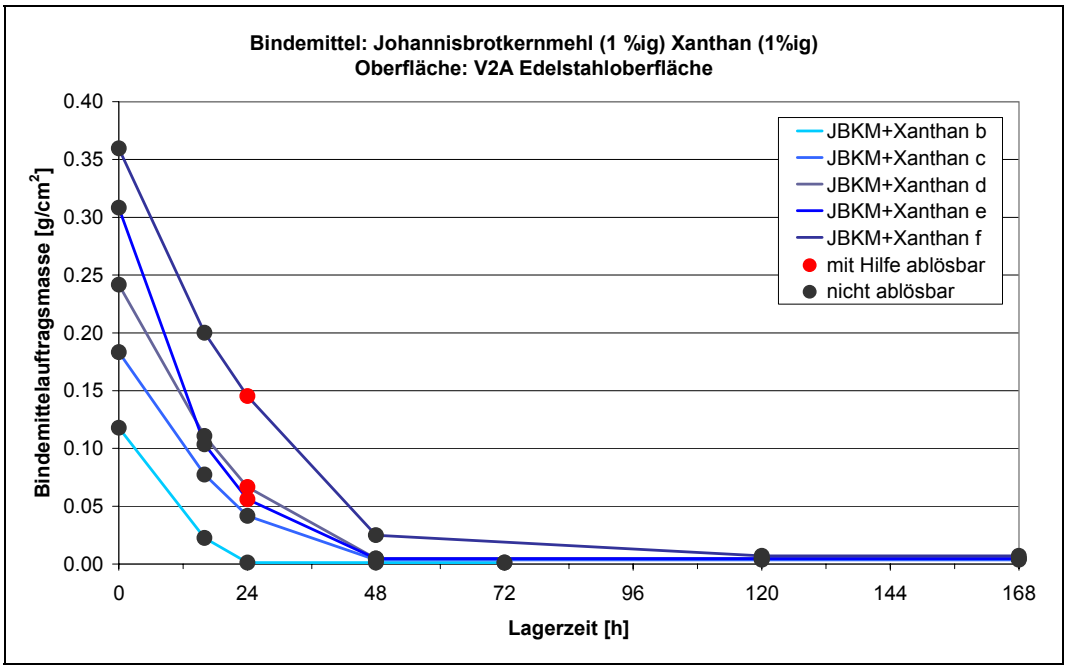

Abbildung 22: Beurteilung des Ablösens der JBKM/Xanthan-Gele von einer Edelstahloberfläche

5.4.1.2.5 Gemische aus Guarkernmehl/Xanthan

Bei der Beurteilung des Ablösens des Gels aus dem Gemisch Guarkernmehl und Xanthan (Abbildung 24 und Abbildung 25) zeigte sich, dass sich das Gel nicht von der Oberfläche ablöste und somit eine dauerhafte Einbindung der Partikel verursacht.

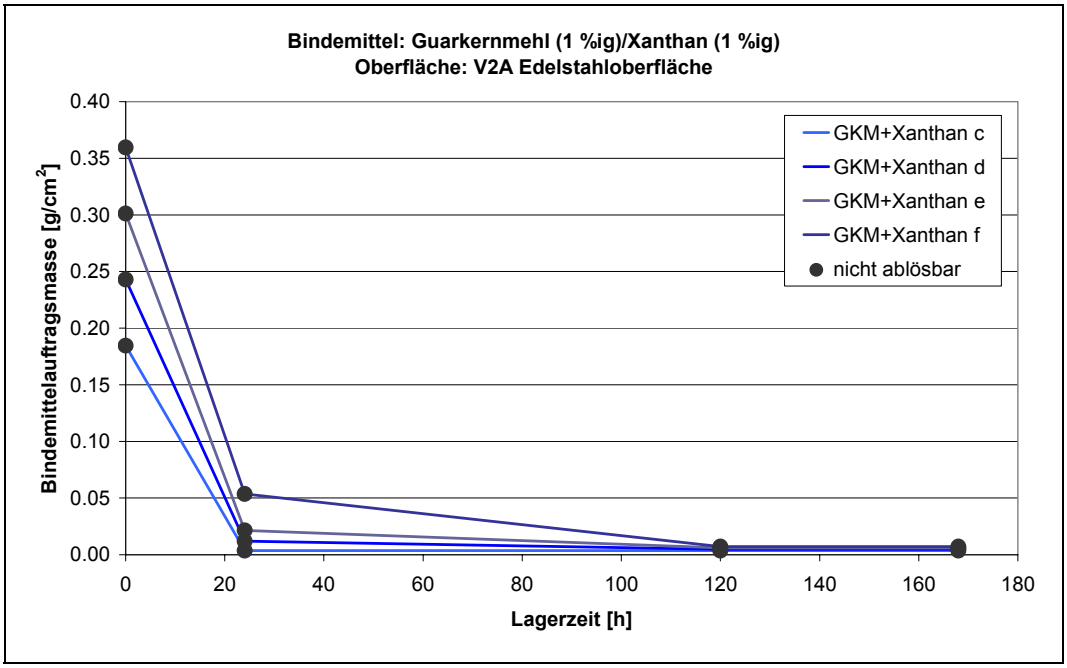

Abbildung 23: Beurteilung des Ablösens der Guarkernmehl/Xanthan-Gele auf V2A Edelstahloberflächen

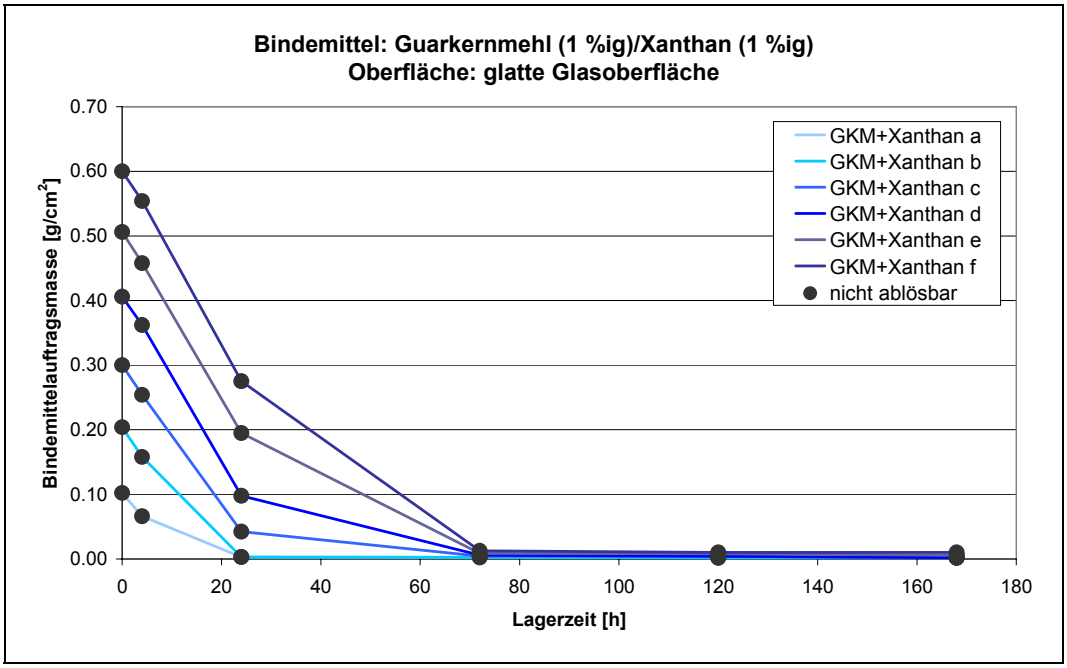

Abbildung 24: Beurteilung des Ablösens der Guarkernmehl/Xanthan-Gele auf glatten Glasoberflächen

5.4.1.2.6 Beurteilung des Ablöseverhaltens an vertikalen und horizontalen Flächen

Bei den Untersuchungen einer qualitativ hochwertigeren Gelatine mit Bloomzahl 294 zeigte sich eine sehr schnelle Gelbildung, so dass sich diese nach einer kurzen Gelierzeit von den Oberflächen ablösen ließ. Für die Anwendung zur möglichst schnellen Einbindung von Verunreinigungen wurde die Gelierzeit bis zur Ablösung des kompletten Gels von den unterschiedlichen Oberflächen bestimmt. Abbildung 25 zeigt die Gelierzeit der Gelatine (20 %ig, 294 Bloom) in Abhängigkeit von der aufgetragenen Masse des Bindemittels. Innerhalb der Versuchsreihen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den Oberflächen. Die Zeit bis zur ausreichenden Gelierung lag zwischen 3,5 min und 5 min.

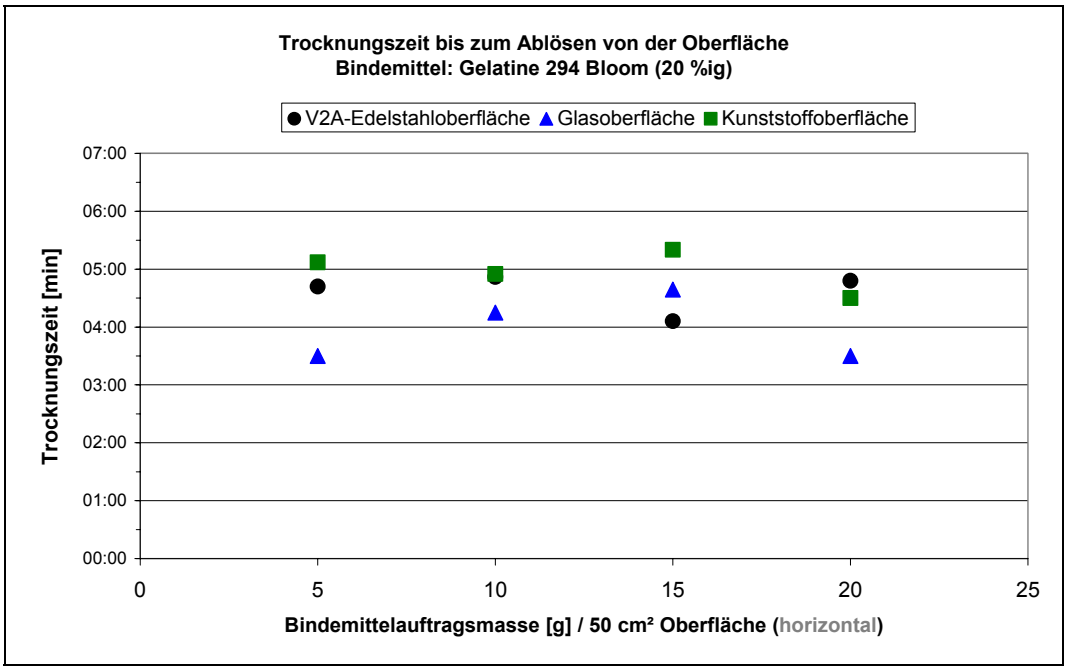

Abbildung 25: Beurteilung des Ablöseverhaltens der Gele von horizontalen Oberflächen

Bei der Beurteilung der Haftung und des Ablösens der Gele von vertikalen Oberflächen wurden der Gelatine (294 Bloom) Johannisbrotkernmehl und Xanthan (jeweils 0,5 %) zugefügt. Es wurde somit eine deutliche Erhöhung der Viskosität erreicht und das Herunterfließen der Lösungen an vertikalen Flächen verringert.

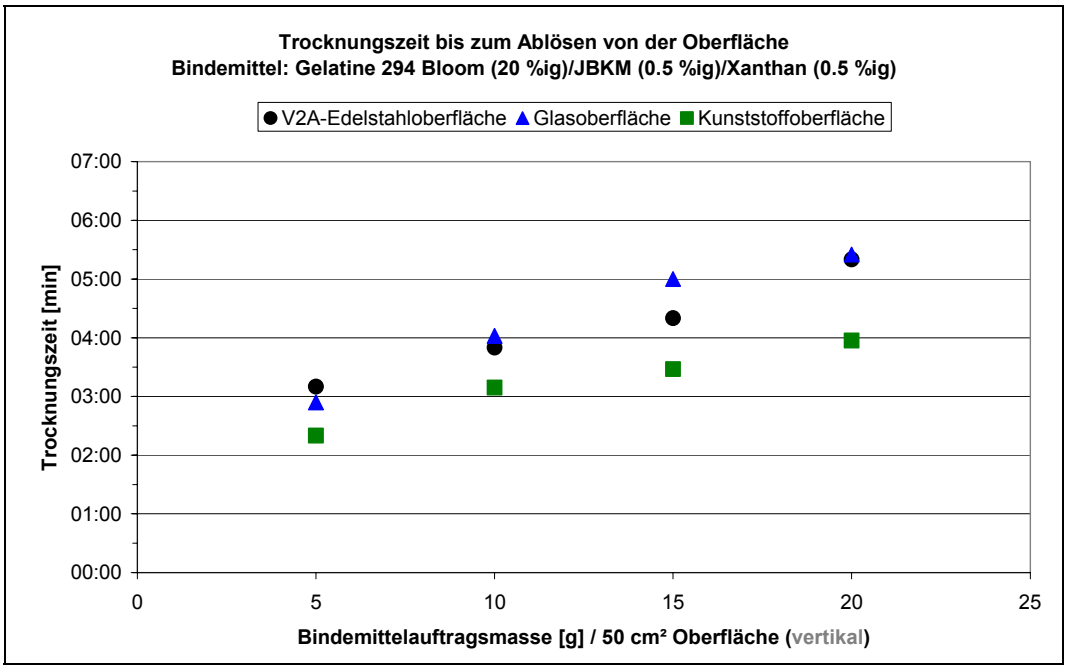

Abbildung 26: Beurteilung des Ablöseverhaltens der Gele von vertikalen Oberflächen

In Abbildung 26 ist die Zeit bis zum kompletten Ablösen von der Oberfläche in Abhängigkeit der aufgetragenen Masse an vertikalen Flächen dargestellt. Anhand der Ergebnisse zeigt sich deutlich, dass bei Zunahme der aufgetragenen Masse die Gelierzeit ansteigt. Bei einem Vergleich der unterschiedlichen Oberflächen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. In der Abbildung 27 ist beispielhaft eine vertikale V2A-Edelstahloberfläche abgebildet.

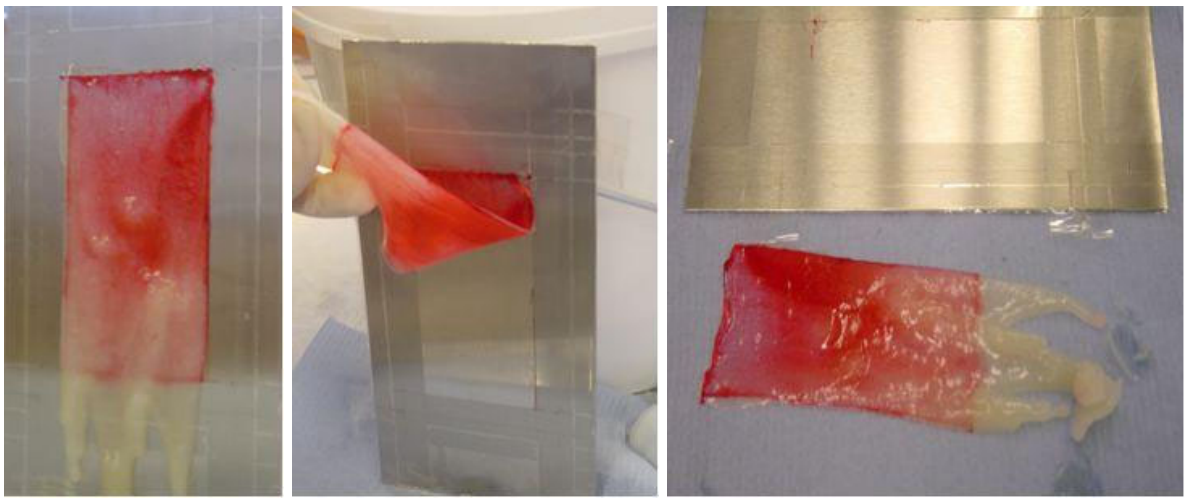

Abbildung 27: Beschichtete vertikale V2A-Edelstahloberfläche

5.4.1.3 Untersuchung der Einbindung des Farbstoffs in das flüssige Bindemittel

Um Aussagen über die Einbindung des Farbstoffs in die gelartigen Bindemittel zu treffen und somit Auskünfte über den Reinigungseffekt der Bindemittel zu bekommen, wurde die Farbstoffkonzentration im Bindemittel analysiert. Die Methode beruht auf folgendem Prinzip: Der wasserlösliche Farbstoff wird aus der sauren Probenextraktlösung an Polyamidpulver adsorbiert und anschließend in ammoniakalischer Lösung wieder desorbiert und photometrisch gemessen. Bei der verwendeten Methode wurde zuerst das farbstoffhaltige Gel in heißem destilliertem Wasser gelöst und anschließend mit einer $KHSO_4$-Lösung angesäuert, um die eventuelle Karamellisierung der Kohlenhydrate zu verhindern. Für die Trennung des Farbstoffs wurde Polyamid-Pulver zu der Lösung gegeben und diese bis zum Sieden erhitzt. Der Farbstoff aus der Lösung adsorbiert während der Erhitzung an das Polyamid. Zur Entfernung der Begleitstoffe sowie zur Desorption des Farbstoffs wurde die Gelatine/Farbstoff-Lösung mit dem Polyamid über eine mit Seesand und Quarzwolle gefüllte Säule gegeben und mit heißem Wasser und Methanol gewaschen. Nach der Entfernung der Begleitstoffe wurde der Farbstoff mithilfe einer methanolischen Ammoniaklösung von dem Polyamidpulver desorbiert und photometrisch bei einer Wellenlänge von 507 nm gemessen. Für jedes Bindemittel bzw. Bindemittelgemisch wurden Kalibrierkurven erstellt, die in der Abbildung 28 dargestellt sind.

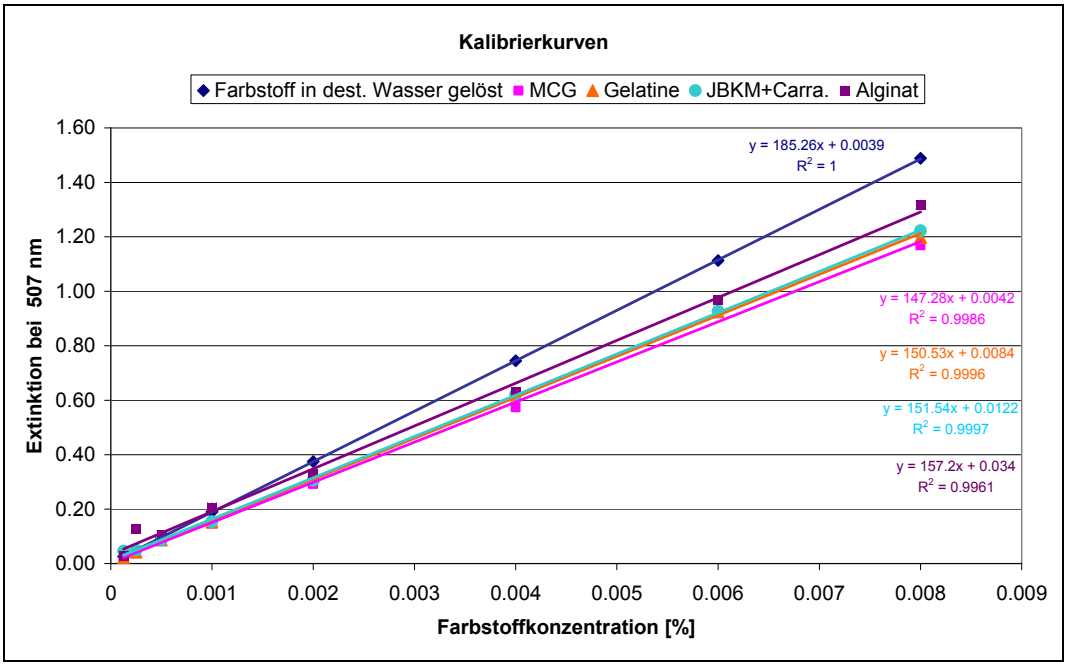

Abbildung 28: Kalibrierkurve zur Bestimmung der Farbstoffkonzentration in unterschiedlichen Bindemitteln

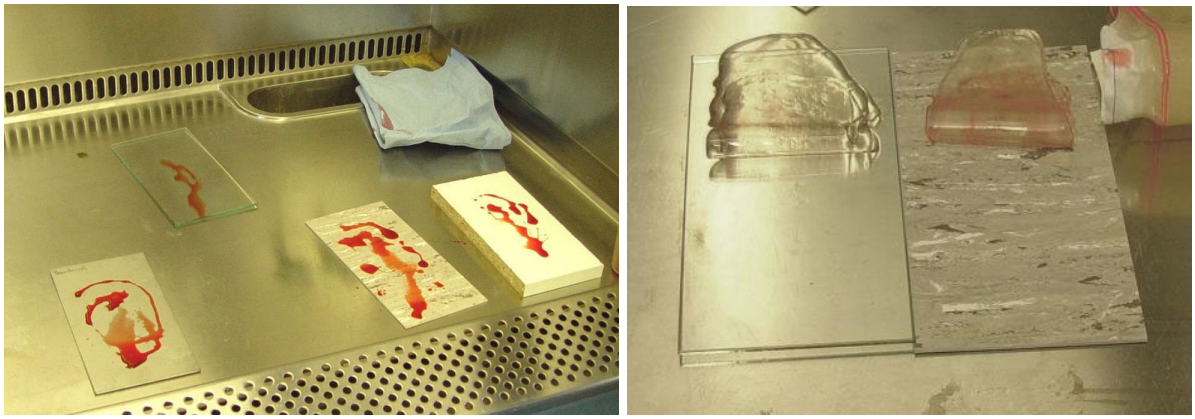

Abbildung 29: Farbstoffversuche auf verschiedenen Oberflächen

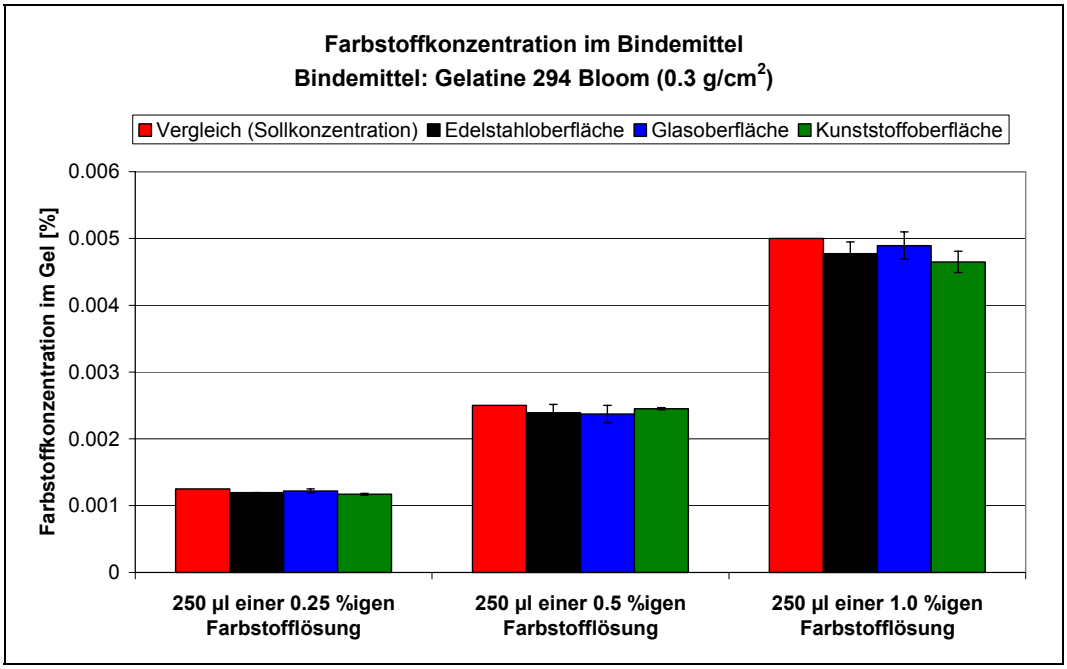

Abbildung 30: Farbstoffkonzentration im Bindemittel-Gel (294 Bloom)

Bei den Versuchen zur Beurteilung der Einbindung des Farbstoffs wurden unterschiedliche Farbstoffkonzentrationen auf die Oberflächen aufgetragen. Es wurden jeweils 250 µl einer 0,25 % Farbstofflösung, einer 0,5 % Farbstofflösung sowie einer 1,0 % Farbstofflösung verwendet. Die Ergebnisse der Gelatinegele sowie der Gelatinegemische zeigten eine vollständige Einbindung des Farbstoffs von der Oberfläche. In Abbildung 30 und Abbildung 31 sind beispielhaft die Ergebnisse der Farbstoffbestimmungen der Gelatinegele mit 294 Bloom und 143 Bloom dargestellt. Die Diagramme zeigen, dass die aufgetragenen Farbstoffkonzentrationen im Gel wieder gefunden wurden. Die leichten Abweichungen können durch die Verluste beim Auftragen des Farbstoffs auf die Oberfläche hervorgerufen werden.

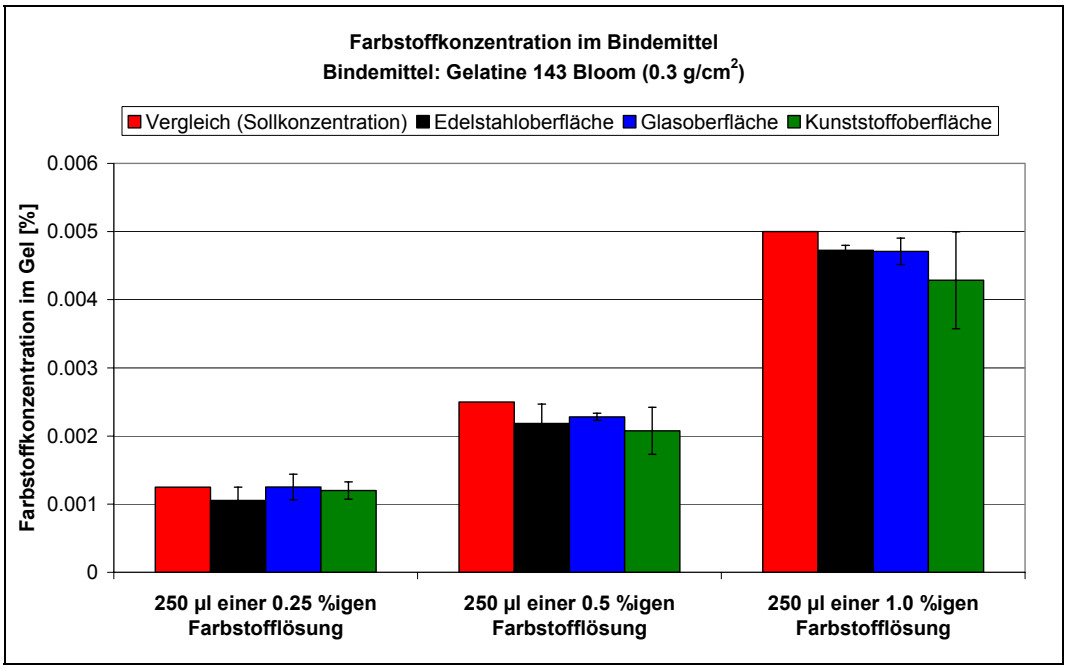

Abbildung 31: Farbstoffkonzentration im Bindemittel-Gel (143 Bloom)

5.4.1.4 Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Oberflächen

Die Reinigungsleistung der Gelatinemethode wurde mit einem Farbstoff Karminsäurerot, welcher zur Simulation der Zytostatika diente, schon mehrfach überprüft (siehe Kapitel 5.4.1.3, 5.4.2.3, 5.4.3.2).
Um die Wirksamkeit der Entfernung und Einbindung von Schadstoffen von den Oberflächen nachzuweisen, ist es nötig, nach Ablösung der Gele, die verbleibende Schadstoffmenge auf den zu beprobenden Oberflächen nachzuweisen. Der Nachweis erfolgte zunächst mithilfe von Wischtests, die nach einer Gelbehandlung auf den beprobten Flächen durchgeführt wurden. Über die verbleibenden Rückstände auf den Oberflächen konnte dann auf die Dekontaminationsleistung geschlossen werden. Als zu beprobende Oberflächen wurden, laut PA-Sitzung, Edelstahl, Glas, pulverbeschichtete Metalle, melaminbeschichtete Holzplatten und PVC ausgewählt.
In ersten Versuchen wurden leicht nachzuweisende Stoffe eingesetzt. Beispielsweise wurden Edelstahlplatten mit jeweils 20 µg Koffein (gelöst in 1 ml H_2O-Ethanol-Gemisch) kontaminiert, mit 10 Gew.-% Gelatinelösung (Gelatine 280 Bloom und Gelatine 130 Bloom) übergossen und 24 Stunden trocknen gelassen. Nach der rückstandsfreien Ablösung der Gelatine konnten durch Wischtests nur noch zwischen 0,03 und 0,12 µg Koffein nachgewiesen werden. Dies lässt auf eine Einbindung von über 99 % des Koffeins in die Gelmatrix schließen. Dabei konnten keine nennenswerten Unterschiede zwischen der Gelatine 280 Bloom und Gelatine 130 Bloom festgestellt werden.

Um nun die Reinigungswirksamkeit der Dekontaminationsmethode mit realen Schadstoffen, wie sie in Krankenhäusern oder Apotheken anfallen werden, zu prüfen, wurden Zytostatika als Kontaminanten eingesetzt. Es wurden verschiedene Plattenoberflächen mit den Zytostatikum Cyclophosphamid kontaminiert und mittels Gelbehandlung gereinigt. Die Dekontaminationseffektivität wurde zunächst mithilfe des Wischtests überprüft. Zur Analyse des extrahierten Wischtücherrückstands wurde die im Rahmen des AiF-Forschungsvorhabens 13147N „Entwicklung eines Verfahrens zur oxidativen Behandlung von Krankenhausabwasser-Teilströmen – insbesondere zur Eliminierung von Zytostatika im Abwasser“ [42] entwickelte LC/MS/MS-Kombinationsmethode eingesetzt. Der Versuchsablauf bei diesen Experimenten war Folgender:

Versuchsablauf	Experiment mit Cyclophosphamid
Oberflächen: Kontaminant: Gellösung	Edelstahl-, kunststoffbeschichtete Holz-, PVC- und Glasplatten Cyclophosphamid (CP) 20 % Gelatine (294 Bloom), 80 % Wasser
Schritt 1	Platten mit 100 µg Cyclophosphamid-Lösung kontaminieren (typische Infusionslösung 1g/50 ml, verdünnt mit Methanol 1:100).
Schritt 2	Getrocknete Platten mit der Gelatinelösung übergießen.
Schritt 3	Gelatinefilm nach der Antrocknungszeit (< 10 min) entfernen.
Schritt 4	Jede Platte nach dem Wischtestverfahren 3-mal wischen.
Schritt 5	Die Wischtücher mit 20 ml dest. Wasser extrahieren.
Schritt 6	CP-Konzentrationsbestimmung mittels LC/MS/MS
Schritt 7	Unbehandelte Proben: Gleicher Ablauf, aber ohne eine Gelatineanwendung.

Tabelle 7: Versuchsablauf: Dekontamination der mit Cyclophosphamid belasteten Oberflächen

In der nachfolgenden Abbildung 32 sind die Ergebnisse des Wischtests zusammengefasst dargestellt. Wie aus dem Diagramm zu erkennen ist, konnten auf den Testoberflächen verbleibende Rückstände von Cyclophosphamid nicht oder nur in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden.

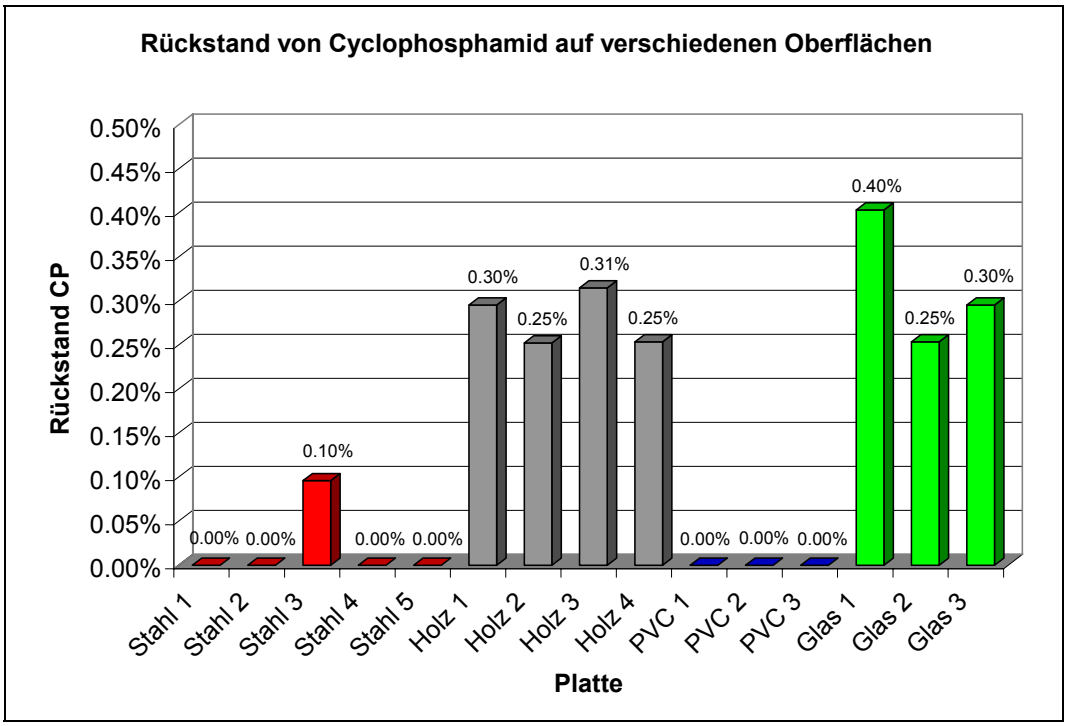

Abbildung 32: Rückstände von Cyclophosphamid auf den verschiedenen Oberflächen

Dabei wurde allerdings auch festgestellt, dass die Wiederfindungsraten des Cyclophosphamids auf den gleichzeitig durchgeführten unbehandelten Proben (also ohne Gelatinebehandlung, Tabelle 7, Schritt 7) starken Schwankungen unterlagen. Es wurden Wiederfindungsraten zwischen 5 und 99 % analysiert. Wenn jetzt im schlechtesten Fall von einer Wiederfindung von 5 % des CP auf den behandelten Platten ausgegangen wird, ergibt sich aber immer noch eine Reinigungseffektivität von 92 % bis 100 %. In diesem Fall ist eine Quantifizierung mit großen Unsicherheiten verbunden.

Um sicherere Aussagen über die Dekontaminationsleistung zu erhalten, ist die Nachweismethode der verbleibenden Schadstoffe auf der Oberfläche geändert worden. Es wurde dazu übergegangen, die gesamte Testplatte zu extrahieren und den Rückstand zu vermessen.

Als Schadstoffe wurde ein Mix aus verschiedenen Zytostatika verwendet, siehe Kapitel 5.2.4. Dieses Gemisch bestand zu gleichen Teilen aus:

- 5-Fluorouracil (5-FU),
- Chlorambucil,
- Cyclophosphamid (CP),
- Cytarabin,
- Etoposid,
- Gemcitabin,
- Ifosfamid (IF),
- Methotrexat.

Als zu beprobende Oberflächen wurden Edelstahlplatten verwendet. Die verwendete Rezeptur zur Gelatinelösung war: 20 % Gelatine (294 Boom), 2 % Konservierungsstoff (2-Phenoxyethanol), 78 % Wasser. Der Versuchsablauf bei diesen Experimenten war dabei Folgender:

Versuchsablauf	Experiment mit Zytostatikamix und flüssiger Gelatine
Oberflächen: Kontaminant: Gellösung:	Edelstahlplatten 5-FU, Chlorambucil, CP, Cytarabin, Etoposid, Gemcitabin, IF, Methotrexat 20 % Gelatine (294 Bloom), 2 % 2-Phenoxyethanol 78 % Wasser
Schritt 1	Stahlplatten mit dem Zytostatikamix dotieren, wobei die Sollkontamination bei 2000 ng/Platte lag (13,33 ng/cm^2).
Schritt 2	Abgetrocknete Platten mit der 20 %igen Gelatinelösung durch vorsichtiges Aufgießen überschichten.
Schritt 3	Nach einer Antrocknungszeit von etwa 10 min Gelatinefilm vorsichtig abziehen und entsorgen.
Schritt 4	Stahlplatten in einer Glasschale mit 20 ml destilliertem Wasser mit pH-Wert 3 extrahieren.
Schritt 5	1 ml dieses Extrakts in HPLC-Vials überführen.
Schritt 6	Konzentrationsbestimmung mittels LC/MS/MS.
Schritt 7	Gleichzeitig unbehandelte Proben durchführen mit identischem Dotierungs- und Vermessungsablauf, aber ohne Gelatinebehandlung

Tabelle 8: Versuchsablauf: Dekontamination der mit verschiedenen Zytostatika belasteten Oberflächen mithilfe von flüssiger Gelatine

Die Sollkonzentration pro Platte betrug 2000 ng. Dies ergibt bei einer zu beprobenden Fläche von 10 x 15 cm^2 eine Flächenkontamination von 13,33 ng/cm^2.
Nach dem Vermessen der unbehandelten Proben konnte festgestellt werden, dass die Wiederfindungsraten mit der Extrahierungsmethode signifikant besser als beim Wischtest waren. In der nachfolgenden Abbildung 33 sind beispielhaft die Wiederfindungsraten bei den unbehandelten Proben dargestellt.
Das Diagramm verdeutlicht, dass bei den Proben ohne eine Gelatinebehandlung die einzelnen Zytostatika zwischen 91 % und 100 % nachgewiesen werden konnten und somit eine sehr gute Wiederfindungsrate vorlag.

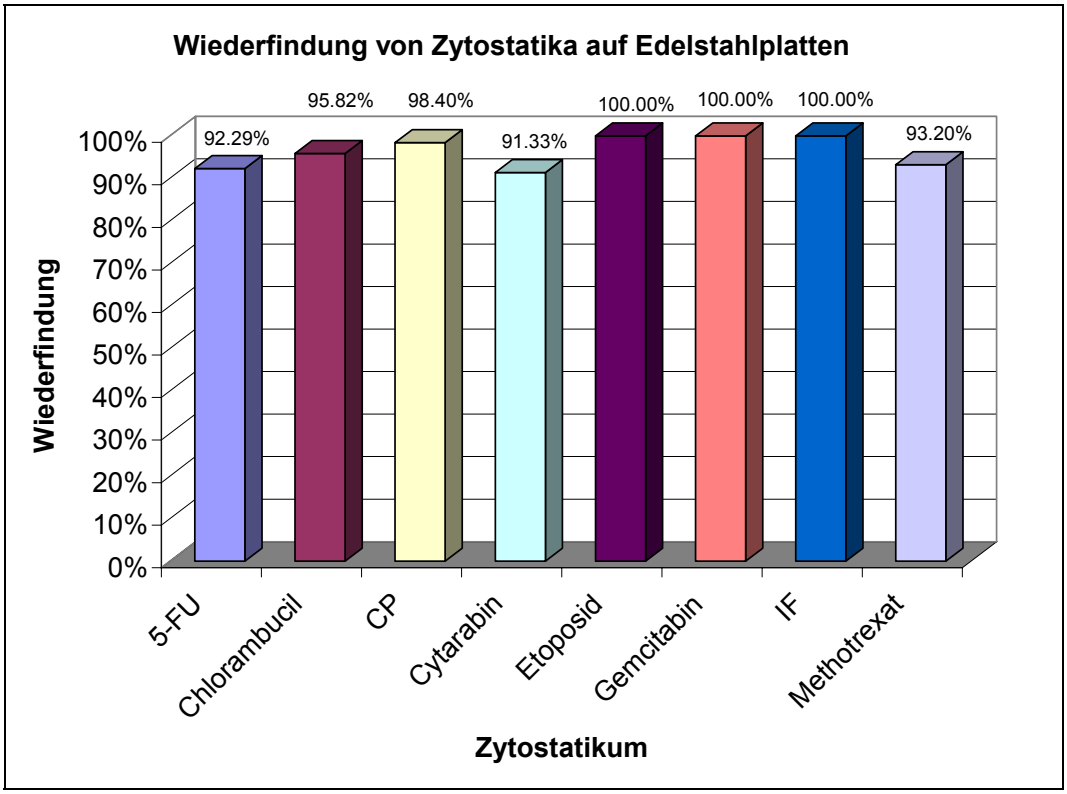

Abbildung 33: Zytostatikawiederfindung bei den unbehandelten Proben

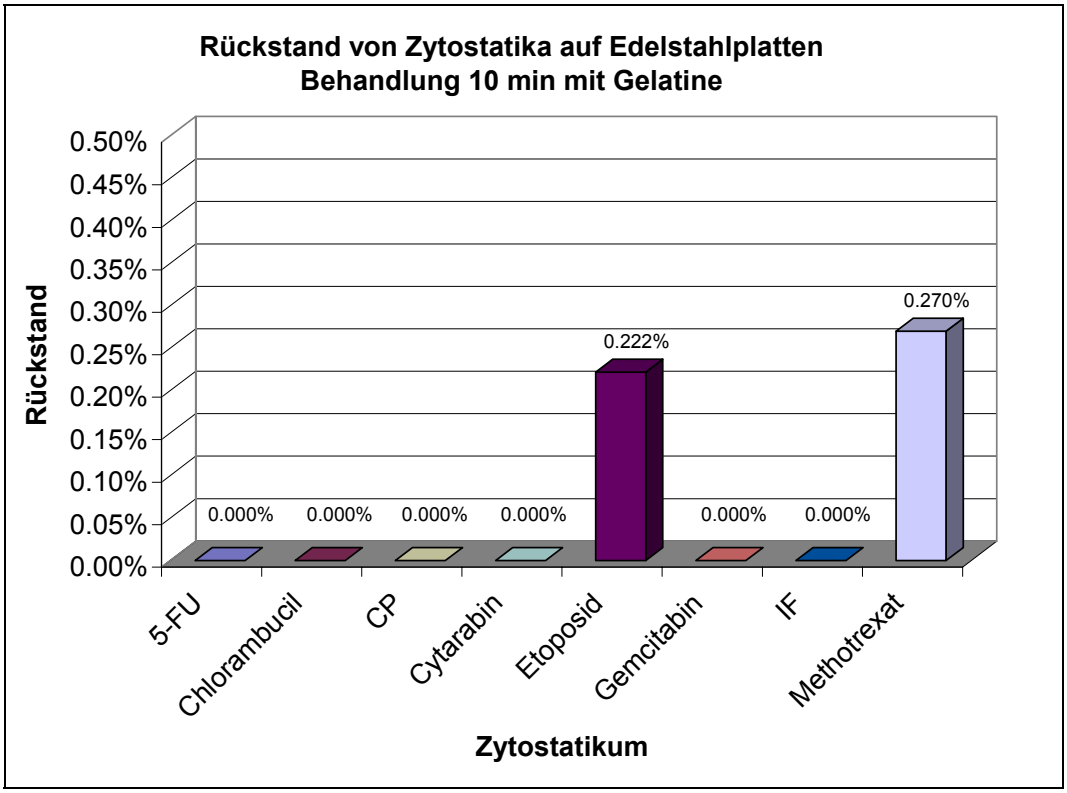

Abbildung 34: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach der Gelatinebehandlung

Die Ergebnisse der gemessenen Rückstände auf den Edelstahlplatten nach der Gelatinebehandlung sind in Abbildung 34 aufgezeichnet. Bei diesen Versuchen konnte ein sehr guter Dekontaminationseffekt durch die Gelatine und keine oder nur sehr geringe Zytostatikareste nachgewiesen werden.
Die messbaren Rückstände auf den einzelnen Versuchsplatten lagen zwischen 0 % und 0,27 %.
Diese jeweils angegebenen Rückstände in Abbildung 34 und den Diagrammen in den nachfolgenden Kapiteln 5.4.2.5 und 5.4.3.3 beziehen sich nur auf die Einzelsubstanzen, die jeweils nur 1/8 (12,5 %) der Gesamtkontamination ausmachten.
Zur Berechnung des Gesamtwirkungsgrads wurden folgende Formeln verwendet:

$$\eta = \left(1 - \frac{1}{C} \cdot \sum \frac{R_i}{W_i}\right) \cdot 100\ \% \tag{5.10}$$

$$\text{bzw. } \eta = 100\ \% - \frac{100\ \%}{8} \sum \frac{R_i\ [\%]}{W_i\ [\%]} \tag{5.11}$$

mit C Aufgegebene Gesamtkonzentration
R_i Rückstände der Einzelsubstanzen
W_i Wiederfindung der Einzelsubstanzen

Wenn die jeweilige Zytostatikawiederfindung zu Grunde gelegt wird, liegt der durchschnittliche **Dekontaminationswirkungsgrad der mit 2000 ng kontaminierten Platten bei**

$$\eta = 100\ \% - \frac{100\ \%}{8} \cdot \left(\frac{0{,}222\ \%}{100\ \%} + \frac{0{,}270\ \%}{93{,}2\ \%}\right) = \mathbf{99{,}94\ \%}$$

5.4.2 Bindemittelpflaster (Gelpad)

Im Rahmen des Forschungsprojekts wurden bei der Forschungsstelle 3 Gelatinepflaster oder -pads entwickelt. Zur Stabilisierung wurde in die Heftpflaster ein Gewebe eingearbeitet. Durch das Gewebe können die Gelpflaster sicherer gehandhabt werden. Um die Lagerstabilität der Heftpflaster zu erhöhen, wurden alle Gerätschaften, die zur Herstellung dienten, vor Gebrauch autoklaviert. In den Untersuchungen zur Erarbeitung der geeigneten Gelpflaster zeigte sich die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise als erfolgreich.

Vorgehensweise	Gelansatz für Gelpads
Einwaagen	20 g Gelatine (294 g Bloom) 2 g 2-Phenoxyethanol mit H_2O auf 100 g auffüllen
Schritt 1	• Nach Abschluss der Einwaagen (Laborwaage, Sartorius Modell BP 2100 S, max. 2100 g) Quellen lassen der Gelatine ohne Rühren bis sich weiße feste Gelmasse bildet. • Erwärmen der Gelmasse (im Gefäß) ohne Kontakt zum Heizgefäßboden (Abstand z. B. mit Korkplättchen herstellen) im Wasserbad (wegen Schaumbildung wenn möglich nicht, oder nur leicht rühren) bis sich die Gelmasse vollständig löst. • Entstandenen Schaum abschöpfen.
Schritt 2	Zum Gelieren das Gel in eine Edelstahlschale gießen.
Schritt 3	Nach kurzem Gelieren des Gels (etwa 15 min) vorbereiteten Textilstreifen auf das Gel aufbringen und glatt streichen.
Schritt 4	Gießen von gelöster Gelatine über das gelierte Gelpad mit dem aufliegenden Textilstreifen.

Tabelle 9: Vorgehensweise zur Herstellung von Gelpads

Nach dem vollständigen Gelieren ist das Gelpad einsatzbereit. Zur Lagerung wird es analog Kapitel 5.5 in Folie eingeschweißt.

5.4.2.1 Untersuchungen zur Entschäumungswirkung und Padstabilität

Da in das Pad eingeschlossene Luftblasen die effektive Berührungsfläche zwischen Pad und zu behandelnder Oberfläche reduzieren, wurden zur Feststellung der aufgetretenen Lufteinschlüsse die Gelpads mittels Auflichtmikroskop (Leica MZ 6, Leica Microsystems, Heebugg, Schweiz; Kamera CANON Power Shot 50, CANON GmbH, Wien) visuell untersucht. Um die Blasenbildung zu verhindern, wurde der Rezeptur ein Entschäumer beigemischt.

Entschäumerkonzentration [Gew%], bezogen auf tr. Gelatine	Beurteilung
0,1	Kaum Blasen beim Padgießen, Pad wird trüber
0,3	Pad enthält wenige Blasen, Pad wird trüber
0,5	Keine Blasen beim Padgießen

Tabelle 10: Einfluss der Entschäumerkonzentration

Allerdings konnte der Herstellungsprozess derart optimiert werden, dass ursprünglich vorhandene starke unregelmäßig angeordnete Lufteinschlüsse (Abbildung 35, links) durch eine geeignete Herstellungstechnik vermieden wurden (Abbildung 35, rechts). Somit konnte auf die Zugabe von Entschäumer verzichtet werden.

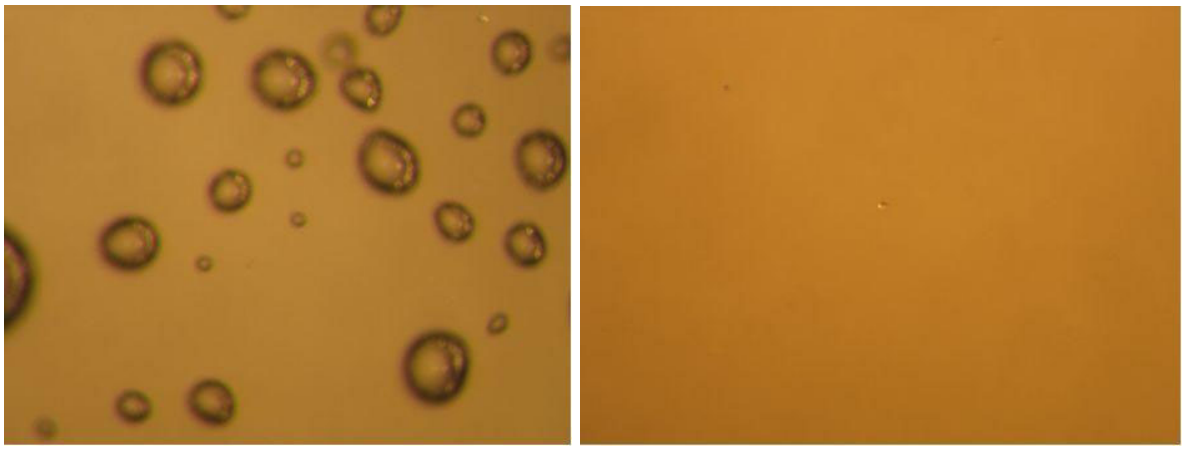

Abbildung 35: Gelpad mit und ohne Lufteinschlüsse

5.4.2.2 Anwendung und Überprüfung auf unterschiedlichen Oberflächen

Zur erleichterten Beurteilung der Benetzung der Oberfläche durch das Bindemittel auf der Padunterseite wurden diese auf eine senkrechte Glasfläche appliziert. Die nachfolgende Abbildung 36 zeigt ein Gelpad mit Lufteinschlüssen auf der Glasoberfläche.

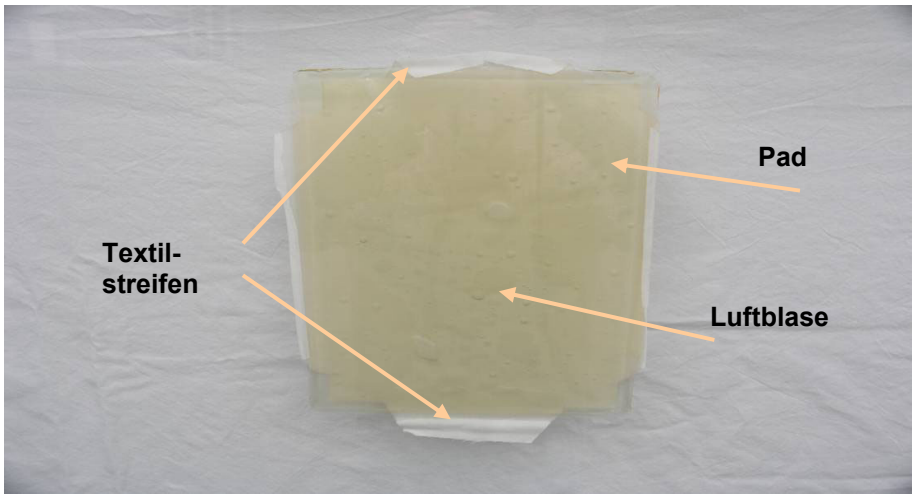

Abbildung 36: Gelpad auf Glasoberfläche mit Lufteinschlüssen

Untersuchungen mit verschiedener Anpresstechnik ergaben, dass zur Vermeidung von Lufteinschlüssen zwischen Pad und Oberfläche das Pad mit dem Handballen auf die Oberfläche abrollend aufgebracht werden muss.
Durch eine anwendungsfertige Verpackung (siehe Kapitel 5.5.3) der Pads in einem Zytostatika-Notfallset können die Pads im Falle einer ungewollten Zytostatikafreiset-

zung unverzüglich eingesetzt werden. Die Pads müssen lediglich der Lagerverpackung entnommen werden und unter Vermeidung von Lufteinschlüssen auf die jeweilige kontaminierte Oberfläche appliziert werden. Hierzu wird das Pad von der Seite beginnend langsam mit dem Handballen auf die markierte kontaminierte Stelle gepresst. Nach einer Einwirkzeit wird es abgenommen und der Entsorgung zugeführt.

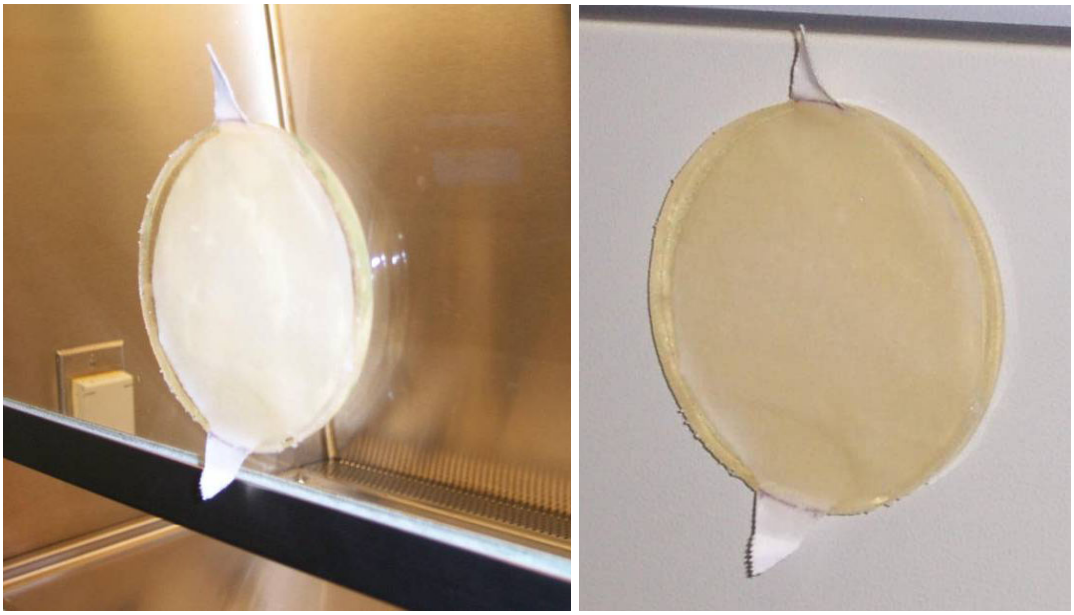

Abbildung 37: Gelpad auf Glasoberfläche einer Sicherheitswerkbank (links) und auf lackierter Oberfläche einer Laboreinrichtung (rechts)

Die Abbildung 37 zeigt exemplarisch die an Glas und lackierter Oberfläche haftenden Gelpads. Durch das entwickelte Auftragsverfahren wurde an allen untersuchten Oberflächen (Glas, Metall, lackiertes Stahlblech, PP, PVC, PA, PE) eine Haftzeit des Gelpads von mindestens 24 Stunden erreicht.
Das Ablöseverhalten der Bindemittel von den Oberflächen wurde ebenfalls optimiert. Ziel der Entwicklung war das Erreichen einer kompletten Ablösung des Bindemittels von der Oberfläche ohne Rückstandsbildung. Die Abbildung 38 zeigt beispielhaft das Ablöseverhalten eines Gelpads. Dazu wurde das Pad auf eine Edelstahloberfläche appliziert und mit dem Handballen angepresst. Nach einer 10-minütigen Einwirkzeit wurde das Gelpad von der Oberfläche von Hand abgelöst. Zum leichteren Ablösen und zur Erhöhung der Stabilität wurde ein Textilstreifen mit Abziehlaschen in das Gel eingearbeitet. Wie dem Foto in der Abbildung zu entnehmen ist, war das Bindemittel vollständig und ohne Rückstandsbildung von der Oberfläche zu lösen.

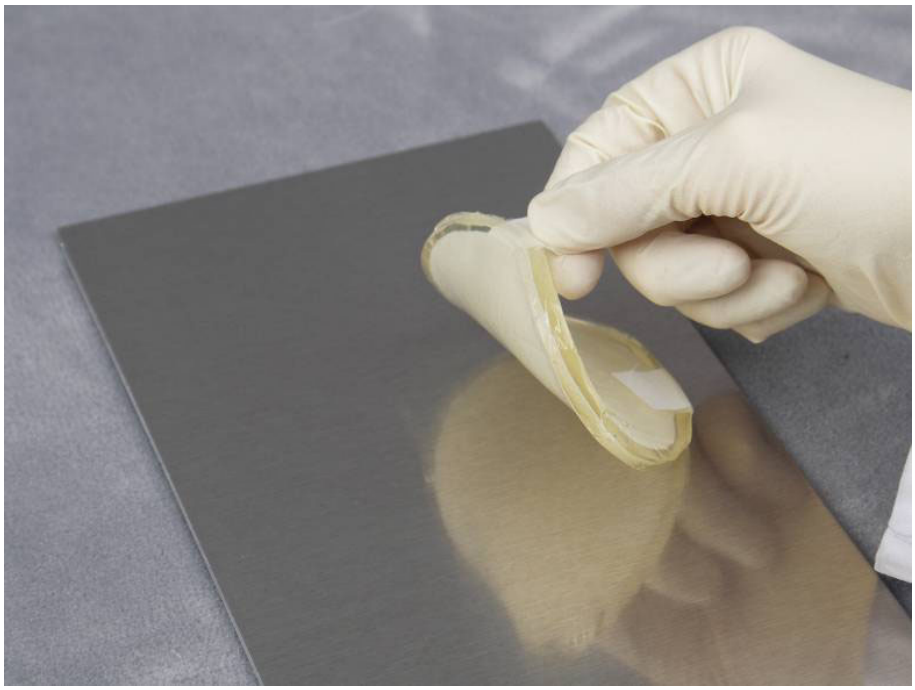

Abbildung 38: Gelpad beim Ablösen

5.4.2.3 Untersuchung der Einbindung des Farbstoffs in das Bindemittelpflaster

Als Ersatzstoff für Zytostatika wurde der Farbstoff Karminsäurerot verwendet (siehe Kapitel 5.2.3) Um den Marker reproduzierbar auf die zu untersuchende Oberfläche aufzubringen und um eine definierte Auflage bzw. Bindemittelwirkung des Pads zu erreichen, wurde die in [4] erarbeitete Methode weiterentwickelt. Der Ablauf dieser Methode war folgender:

- Behandeln der Edelstahloberfläche mit Isopropanol
- Schütteln der 1 %igen Karminsäurerotlösung zur Vermeidung von Farbstoffsedimentationen in der Lösung
- Mittiges Pipettieren von 50 µl der Farbstofflösung in der zweiteiligen Schablone, siehe Abbildung 39, oben links
- Entnahme des inneren Schablonenteils, Abbildung 39, oben rechts
- Platzieren des Pads im Schabloneninneren und leichtes Andrücken von Hand, Abbildung 39, unten links
- Vorsichtige Abnahme des Pads nach gewünschter Einwirkzeit mittels seitlich herausragender Textilstreifen
- Überprüfung des nicht vom Pad aufgenommenen Farbstoffs mit weißem Filterpapier durch manuelles Abwischen der Oberfläche, Abbildung 39, unten rechts.

Die Bewertung der Bindemittelwirksamkeit erfolgte visuell über die verbliebenen Rückstände der Farbstofflösung nach der Padanwendung auf der behandelten Ober-

fläche. Zeigte das weiße Filterpapier, das über die Farbstoff behandelte Oberfläche gewischt wurde, keine Farbspuren, wurde davon ausgegangen, dass die gesamte Farblösung vom Pad aufgenommen wurde.

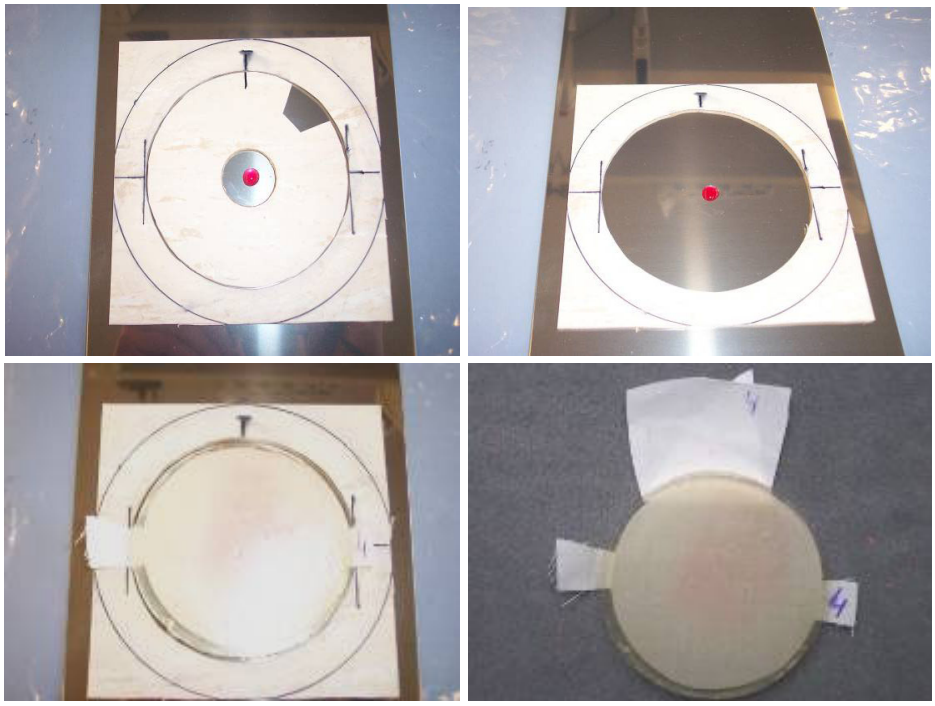

Abbildung 39: Überprüfung mit Farbstoff: Mittiges Pipettieren in die Schablone (oben links), Entnahme der inneren Schablone (oben rechts) und Platzieren des Gelpads (unten links), Gelpad mit adsorbierter Farblösung und Filterpapier nach dem Wischtest (unten rechts)

Zur Optimierung der Dekontaminationswirkung der Bindemittel wurden die Pads bei Einwirkzeiten zwischen 5 und 60 min mit der zuvor beschriebenen Methode mit Farbstoff überprüft. Beurteilt wurde visuell das Auftreten eines deutlichen, leichten oder keines Rückstands auf der Edelstahloberfläche.

Die Abbildung 40 zeigt das Ergebnis der auf einer Edelstahloberfläche erhaltenen Farbrückstände bei einer Variation der Einwirkzeit von Gelpads. Danach zeigt sich nach dem Aufbringen von 50 µl Karminsäurerotlösung bei den Gelpads bei 10 min Einwirkzeit noch ein deutlicher Rückstand. Erst ab 45 min Einwirkzeit ist die Farblösung völlig von der Oberfläche entfernt. Demzufolge ist für den Einsatz der Gelpads eine Einwirkzeit von 45 min vorgesehen.

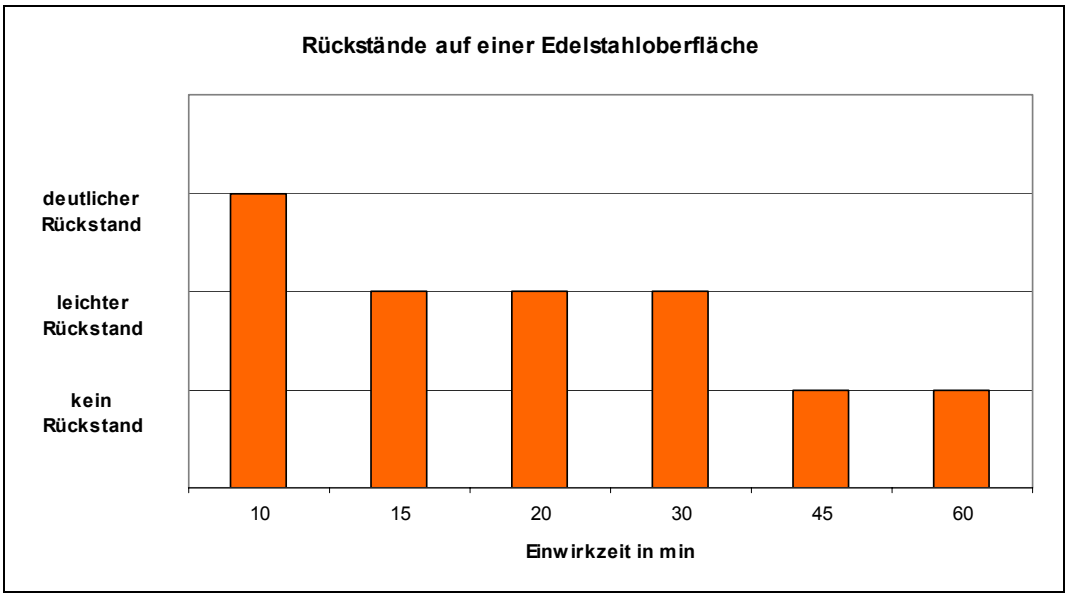

Abbildung 40: Rückstandsverhalten von Gelpads in Abhängigkeit von der Einwirkzeit auf Edelstahl

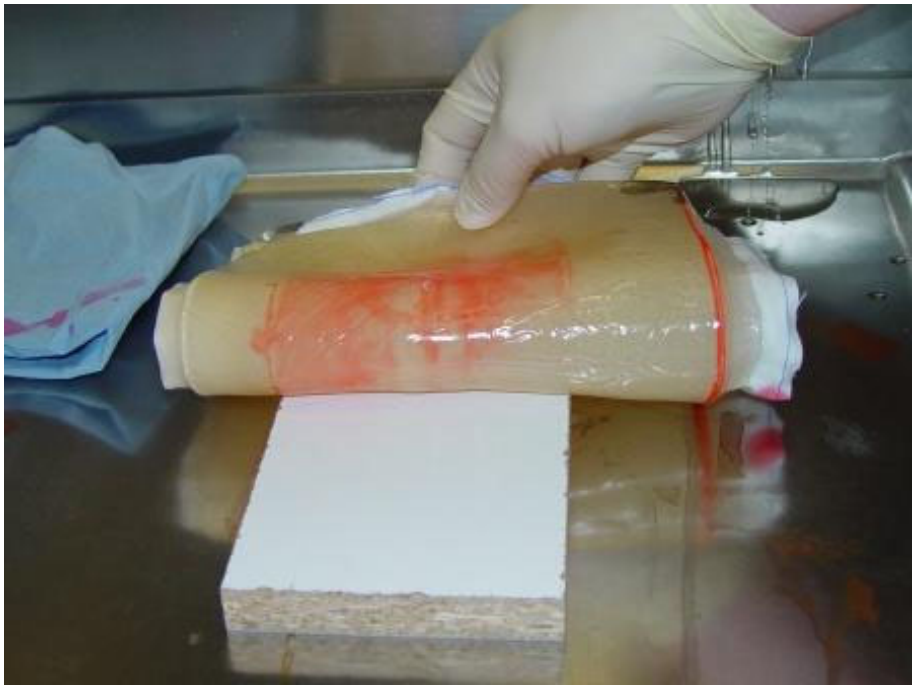

Abbildung 41: Reinigungswirkung eines großen Gelpads auf kunststoffbeschichteter Holzplatte

5.4.2.4 Einsatz der Bindemittel auf modifizierten Opferschichten

Zur Überprüfung der entwickelten Bindemittel (Gelpads) auf den im AiF-Forschungsvorhaben 13711N „Entwicklung von Reinigungsverfahren zur sicheren und wirtschaftlichen Entfernung hochwirksamer Medikamente von Flächen am Beispiel von Zytostatika“ [4] erarbeiteten modifizierten Opferschichten wurde der im letzten Kapitel beschriebene Farbfunktionstest angewandt.
Nach dem mittigen Pipettieren von 50 µl Karminsäurerotlösung in die zentrale Öffnung der Schablone wurde mit einem gelben Spontex-Haushaltstuch die Flüssigkeit aufgenommen, um den ersten Reinigungsschritt mit einem Wischmittel aus dem Zytostatika-Notfallset nachzustellen. Danach wurde ein kleines Gelpad in die Schablone gepresst und nach 5 min Einwirkzeit abgelöst, siehe Abbildung 42. Anschließend wurde mit weißem Filterpapier nachgewischt und der Farbrückstand im Filterpapier beurteilt.
Das Gelpad zeigt eine rötliche Färbung, das Filterpapier bleibt weiß und die modifizierte Opferschicht zeigt nach der Padapplikation keine rötliche Färbung mehr.
Es ist daher davon auszugehen, dass durch die Padanwendung auch die Farbstofflösung aus der modifizierten Opferschicht in das Pad adsorbiert wird.

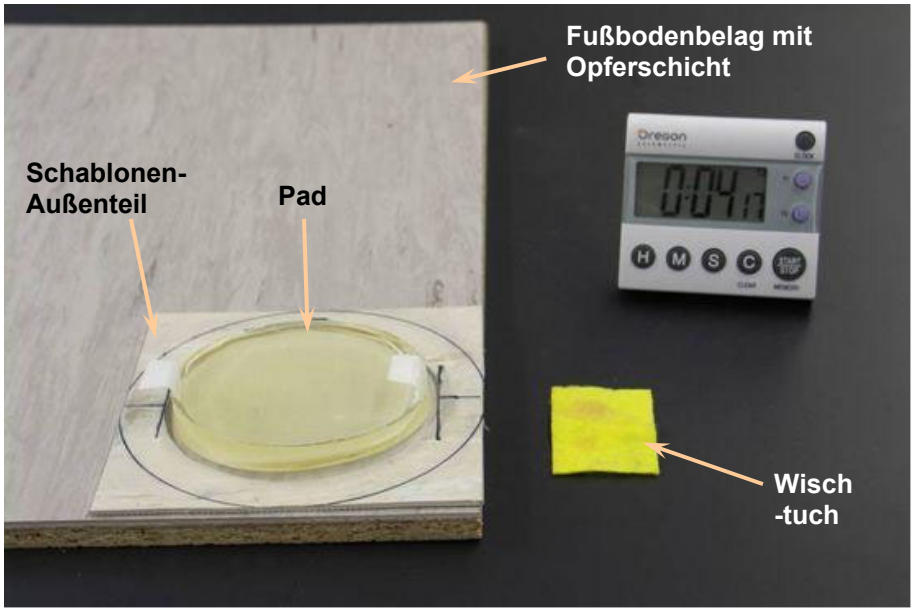

Abbildung 42: Padapplikation nach dem Wischen der kontaminierten Opferschicht

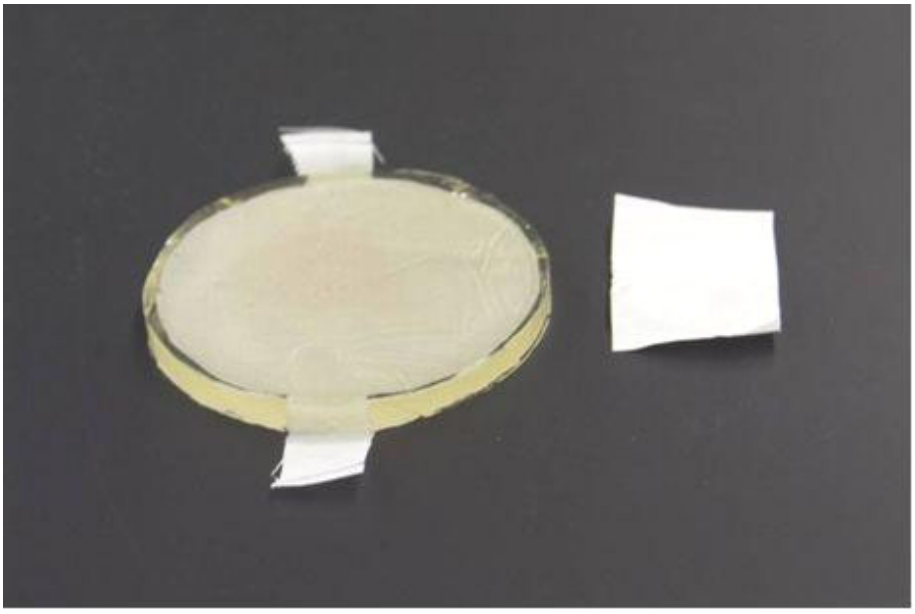

Abbildung 43: Pad und Filterpapier nach Einwirkung auf kontaminierter Opferschicht

5.4.2.5 Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Oberflächen

Mit diesen entwickelten Gelpads wurden Versuche zur Dekontaminationswirksamkeit durchgeführt. Die Gelpads wurden zuvor unter den in Kapitel 5.5.2 beschriebenen Bedingungen bei Raumtemperatur 6 Monate gelagert. Als Kontaminaten wurde wiederum der Zytostatikamix (siehe Kapitel 5.4.1.4) verwendet. Weil bei den Versuchen mit der flüssigen Gelatine die Rückstände auf den Platten sehr gering waren, wurden bei den Versuchen mit den Gelpads die Platten wesentlich höher mit dem Zytostatikamix dotiert, Abbildung 44 links. Die Schadstoffkonzentration (Zytostatikamix) betrug dabei 10.000 ng/Platte auf einer runden Fläche mit einem Durchmesser von 8,5 cm. Damit ergab sich eine Flächenbelastung von 176,23 ng/cm^2.

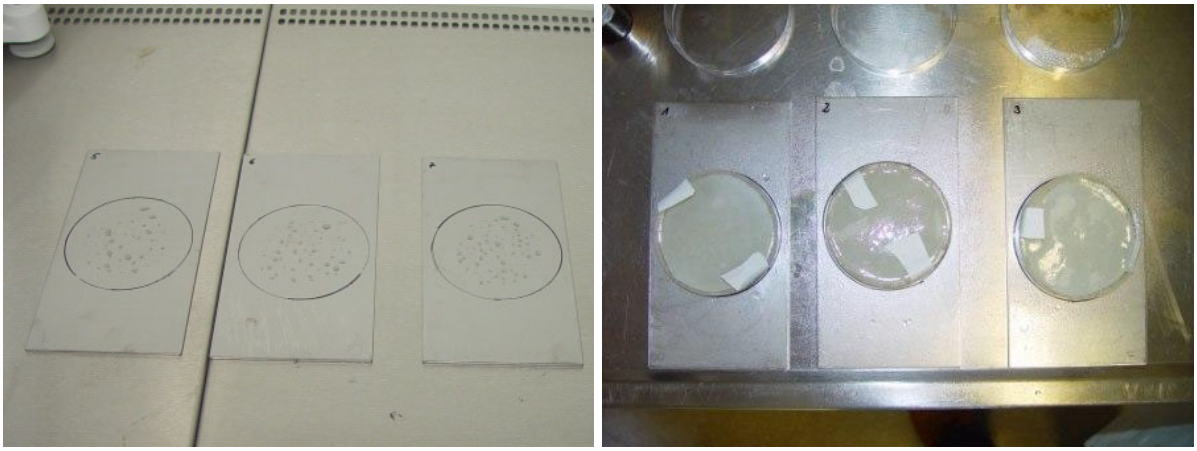

Abbildung 44: Dotierte (links) und mit Gelpads (rechts) belegte Stahlplatten

Der Versuchsablauf war Folgender:

Versuchsablauf	Experiment mit Zytostatikamix und Gelpads
Oberflächen: Kontaminant: Gellösung:	Edelstahlplatten 5-FU, Chlorambucil, CP, Cytarabin, Etoposid, Gemcitabin, IF, Methotrexat Gelpads (Lagerzeit 6 Monate)
Schritt 1	Stahlplatten mit dem Zytostatikamix dotieren, wobei die Sollkontamination bei 10.000 ng/Platte lag (176,23 ng/cm^2).
Schritt 2	Abgetrocknete Platten mit den Gelpads behandeln.
Schritt 3	Gelpads nach 1 bzw. 10 min abziehen.
Schritt 4	Stahlplatten in einer Glasschale mit destilliertem Wasser mit pH-Wert 3 extrahieren.
Schritt 5	Extrakt in HPLC-Vials überführen.
Schritt 6	Konzentrationsbestimmung mittels LC/MS/MS.
Schritt 7	Gleichzeitig unbehandelte Proben durchführen mit identischem Dotierungs- und Vermessungsablauf, aber ohne Gelpadbehandlung

Tabelle 11: Versuchsablauf: Dekontamination der mit verschiedenen Zytostatika belasteten Oberflächen mithilfe von Gelpads

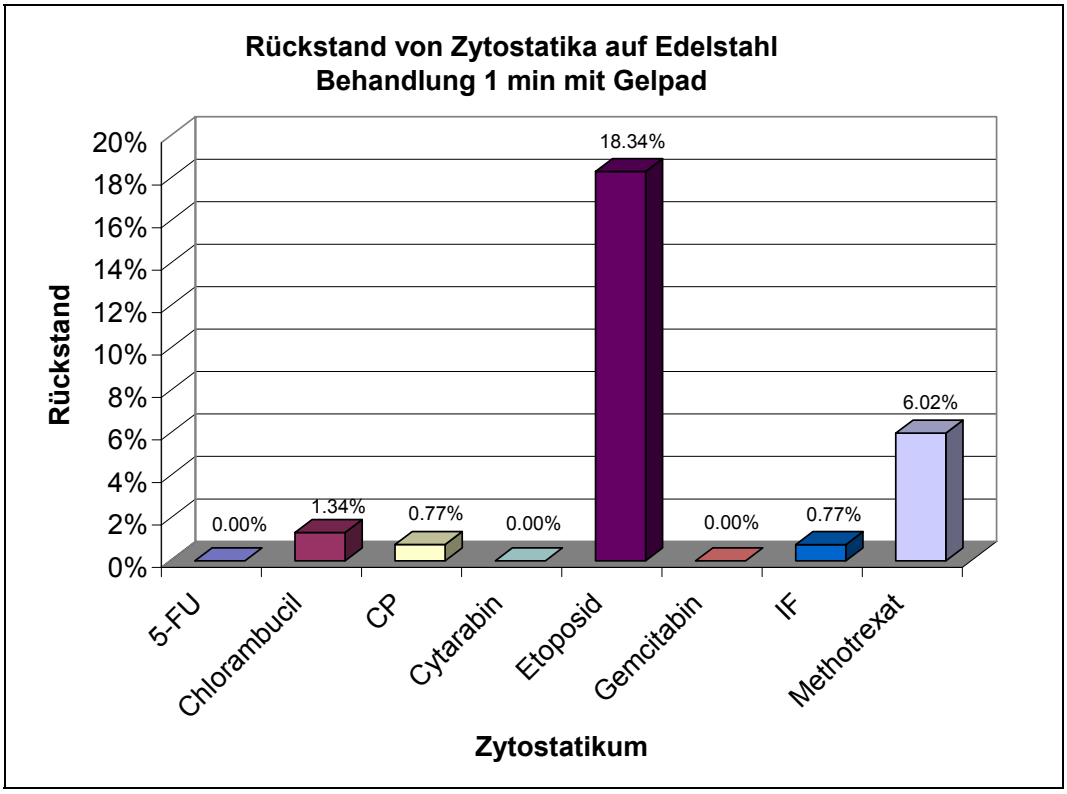

Abbildung 45: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 1-minütiger Gelpadbehandlung

Die Wiederfindungsraten von den unbehandelten Proben waren wieder ähnlich wie in Kapitel 5.4.1.4, Abbildung 33 dargestellt.
Die Ergebnisse der gemessenen Rückstände auf den Edelstahlplatten nach den Gelpadbehandlungen sind in Abbildung 45 und Abbildung 46 dargestellt.

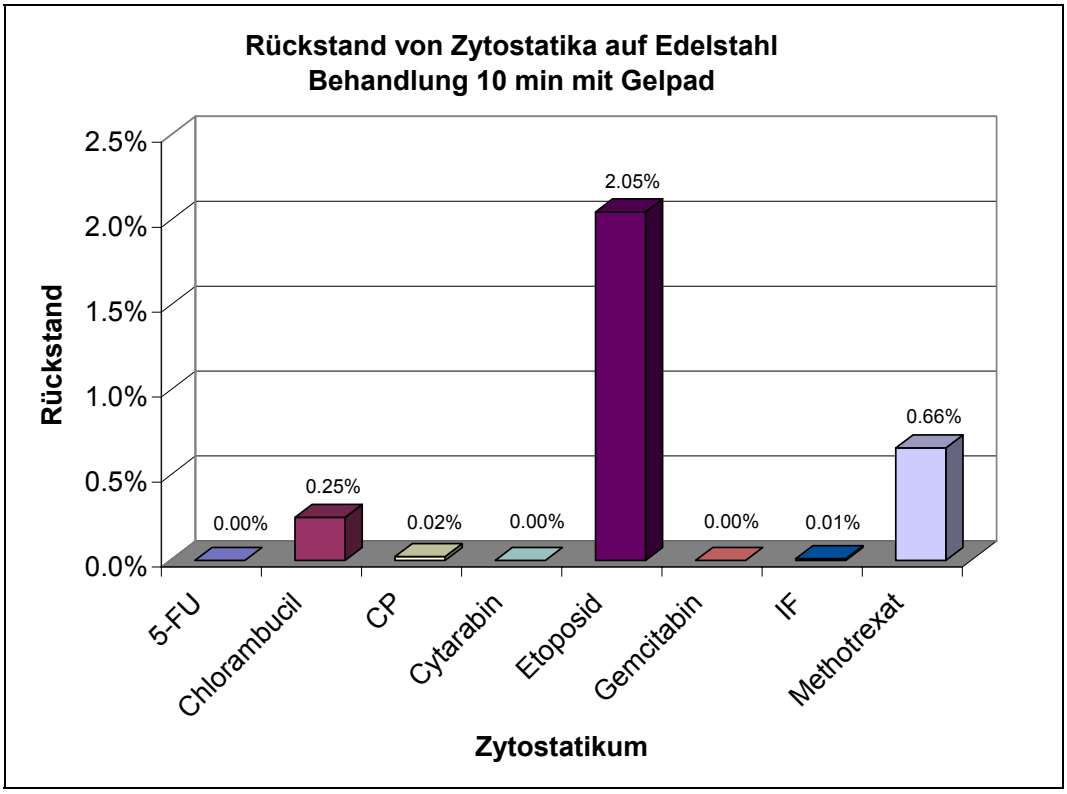

Abbildung 46: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Gelpadbehandlung

Die Berechnungen der Wirkungsgrade der Reinigungen wurden wieder mit den Gleichungen (5.1) und (5.2) durchgeführt.
Während die Gelpadbehandlungen von nur **1 min** schon eine **Gesamtreinigungswirkung von 96,6 %** verzeichneten, allerdings mit Einzelsubstanzrückständen von 18,3 % des aufgegebenen Etoposids (absolut 2,29 %) und 6,0 % des aufgegebenen Methorexats (absolut 0,75 %), verbesserte sich der **Gesamtreinigungseffekt bei den 10-minütigen Gelpadbehandlungen auf 99,6 %**. Einige Substanzen lagen nach der 10 min Behandlung schon unterhalb der Nachweisgrenzen.

5.4.3 Bindemittelschaum (Schaum- oder Kombinationspad)

Für die Versuche zur Entwicklung eines Bindemittelschaums wurde als Grundlage eine 20 %ige Gelatinelösung mit einem Zusatz von Zucker verwendet. Die Zuckerkonzentration wurde zwischen 5–20 % variiert. Um die Haltbarkeit der Schäume zu verbessern wurde zusätzlich das Konservierungsmittel 2-Phenoxyethanol mit einer

Konzentration von 2 % hinzugefügt. Die Lösungen wurden bei einer Temperatur von 40°C mithilfe eines Haushaltshandmixers auf der höchsten Stufe für 1 min aufgeschlagen. Die hergestellten Schäume wurden auf Baumwollstoff aufgetragen und luftdicht in einer Folie verpackt und bei Raumtemperatur gelagert. Die Laborversuche zeigten, dass die hergestellten Schäume die Verunreinigung bzw. den Farbstoff vollständig von der Oberfläche aufnahmen. Bei der Variation der Zuckerkonzentration konnten keine Unterschiede festgestellt werden.
Anhand der ermittelten Ergebnisse der Laborversuche wurden Verschäumungen von Gelatinelösungen im Technikumsmaßstab durchgeführt. Bei diesen Versuchen erfolgte der Aufschlag des Bindemittels mithilfe eines Rotor/Stator–Systems mit einer gezielten Lufteinbringung. Als Grundlage wurden bei diesen Verschäumungsversuchen ebenfalls eine 20 %ige Gelatinelösung mit einem Zusatz von Zucker (Variation der Zuckerkonzentrationen: 5 und 20 %) verwendet. Zur Konservierung der gebildeten Schäume wurde ebenso das Konservierungsmittel 2-Phenoxyethanol mit einer Konzentration von 2 % zugefügt.
Die Gelatinelösung wurde mithilfe einer Pumpe in das Rotor/Stator–System geleitet. Der Aufschlag erfolgte bei einer Temperatur von 45°C und einer Drehzahl des Rotors von 750 1/min. Es wurde ein Aufschlag (Overrun) von 250 % eingestellt. Im Anschluss an das Rotor/Stator–System wurde ein Schlauch geschaltet, an dessen Ende eine gleichmäßige Auftragung des Schaums auf den Baumwollstoff mit einer Schichtdicke von ca. 10 mm erfolgte. Der aufgetragene Schaum wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet und anschließend abgedunkelt bei Raumtemperatur für ca. 12 Monate gelagert. Es wurden Gelatineschäume mit 5 % und 20 % Zuckerkonzentration hergestellt. In Abbildung 47 ist beispielhaft eine Gelatineschaummatte dargestellt.

Abbildung 47: Darstellung einer Gelatineschaummatte

Während der Lagerung erfolgten in bestimmten Abständen optische, physikalische wie auch funktionelle Charakterisierungen der Gelatine-Schäume.
Zur physikalischen Charakterisierung erfolgten Messungen zur Schaumfestigkeit F_{max} mittels Texture-Analyser TAXT 2. Als Eindringkörper wurde der zylindrische Kunst-

stoff-Messstempel SMS-Code A/DSC verwendet. Die Messbedingungen waren Folgende: Messgeschwindigkeit 0,5 mm/s; Rückgeschwindigkeit 0,5 mm/s; Messweg 5 mm.
Die Ergebnisse zeigten, dass während einer Lagerzeit von bis zu 12 Monaten keine optischen Veränderungen der Gelatineschäume eingetreten sind. Anhand der Messungen der Schichtdicke der Schäume wurden ebenso keine signifikanten Unterschiede festgestellt.
Die Ergebnisse zur Messung der Schaumfestigkeit in Abhängigkeit von der Lagerzeit sind in Abbildung 48 dargestellt. Es zeigte sich, dass der Schaum mit der 20 %igen Zuckerkonzentration (TV-Zyto-2) ein weicheres Gel ausbildet, welches sich während der Lagerung jedoch verändert. Innerhalb der ersten 4 Monate sind keine deutlichen Veränderungen der Schaumfestigkeit beider Schäume eingetreten. Nach einer Lagerung von 6 Monaten war eine leichte Erhöhung der Festigkeit des Schaums zu erkennen, dich sich nach einer Lagerung von 12 Monaten deutlicher ausgeprägte. Dieses ist auf den Feuchteverlust des Schaums während der Lagerung zurückzuführen. (TV-Zyto-1: Schaum mit 5 % Zuckerzusatz, TV-Zyto-2: Schaum mit 20 % Zuckerzusatz)

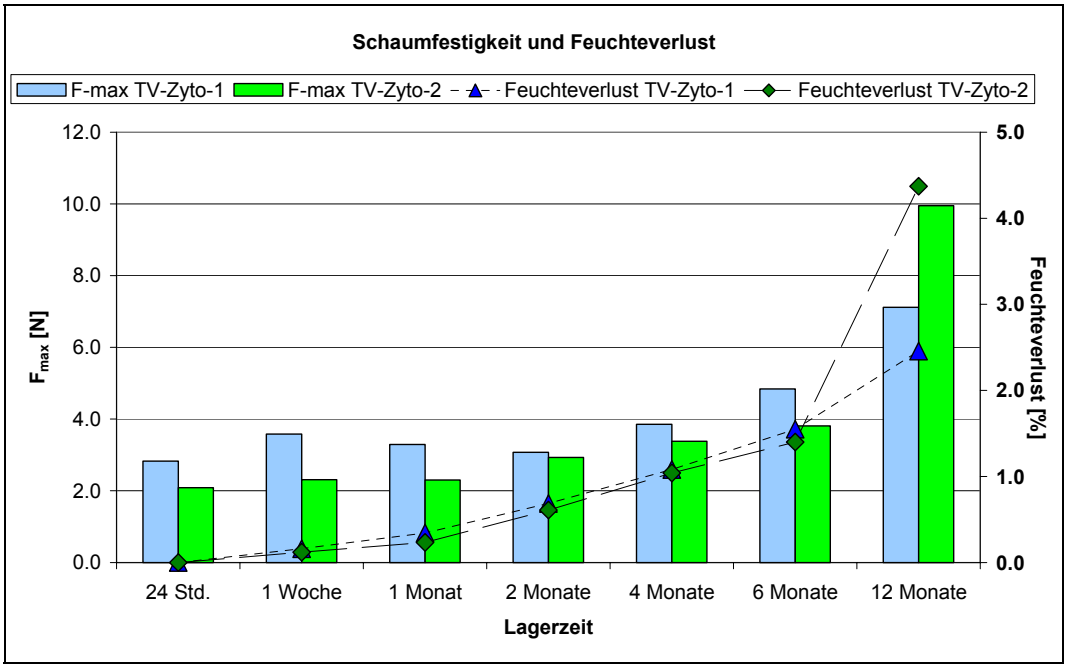

Abbildung 48: Schaumfestigkeit F_{max} und Feuchteverlust während der Lagerung der Gelatineschäume

Nach den viel versprechenden Versuchen und Ergebnissen mit dem Gelatineschaum wurden wieder Pads entwickelt, die sofort einsatzbereit und anwenderfreundlich gestaltet wurden. Zur Herstellung geeigneter Schaumpads zeigte sich die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise als erfolgreich:

Vorgehensweise	Schaumansatz für Schaumpads
Einwaagen	20 g Gelatine (294 g Bloom) 5 g Zucker 2 g 2-Phenoxyethanol mit H_2O auf 100 g auffüllen
Schritt 1	Nach dem Einwiegen die Gelatinemischung unter gelegentlichem Umrühren von Hand quellen lassen, bis sich weiße Gelmasse bildet.
Schritt 2	Erwärmen der Gelmasse im Wasserbad bei etwa 55°C bis zum vollständigen Lösen der Gelmasse (dunkelgelb-zähflüssig).
Schritt 3	Aufschäumen der zähflüssigen Masse im Becherglas mit hoher Form mit einem Dispergierstab (Braun Dispergierstab Multiquick MR 5000 M, 600 W, 10.400 min^{-1}, Braun GmbH, Kronberg) bis sich ein weißer, zähflüssiger Schaum bildet (etwa 5 min).
Schritt 4	Überführen des Schaums in eine Edelstahlschale zum Aushärten.
Schritt 5	Nach kurzem Gelieren des Schaums (etwa 15 min) Aufbringen eines vorbereiteten Textilstreifens auf den Schaum und glatt streichen.
Schritt 6	Gießen eines weiteren Ansatzes der Gelatineschaummasse auf den Textilstreifen

Tabelle 12: Vorgehensweise zur Herstellung von Schaumpads

Nach dem Aushärten war das Schaumpad einsatzbereit. Es hat sich jedoch im Laufe der Untersuchungen gezeigt, dass diese so hergestellten Pads keine ausreichende Stabilität aufwiesen. Aus diesem Grund wurde das Kominationspad entwickelt, welches nach dem Einlegen des Textilstreifens noch mit einer Gelmasse übergossen wurde.

Vorgehensweise	Kombinationspad Schaumansatz:	 Gelansatz:
Einwaagen	20 g Gelatine (294 g Bloom) 5 g Zucker 2 g 2-Phenoxyethanol mit H_2O auf 100 g auffüllen	20 g Gelatine (294 g Bloom) 2 g 2-Phenoxyethanol mit H_2O auf 100 g auffüllen
Schritt 1 bis Schritt 5	Siehe Tabelle 12: Vorgehensweise zur Herstellung von Schaumpads	
Schritt 6	Vorbereiten des Gelatineansatzes, Tabelle 9	
Schritt 7	Gießen der gelösten Gelatine über den angetrockneten Schaum	

	mit aufliegendem Textilstreifen
Schritt 8	Nach vollständiger Gelierung Entnehmen des Kombinationspads aus der Edelstahlschale

Tabelle 13: Vorgehensweise zur Herstellung von Kombinationspads

5.4.3.1 Anwendung und Überprüfung auf unterschiedlichen Oberflächen

Da bei den entwickelten Schaum- und Kombinationspads die gleiche Kombination von Werkstoff und Pad vorliegt, wurden Untersuchungen zum Ablöseverhalten der Bindemittel lediglich mit den Kombinationspad durchgeführt.
Das Kombinationspad wurde analog zu Kapitel 5.4.2.2 auf die zu untersuchende Oberfläche appliziert, angepresst und nach 10 min Einwirkzeit abgelöst. Abbildung 49 zeigt das Ablösen des Kombinationspads von einer Edelstahloberfläche. Das Bindemittel war mit der entwickelten Ablösetechnik komplett und ohne Rückstandsbildung von der Oberfläche zu lösen.

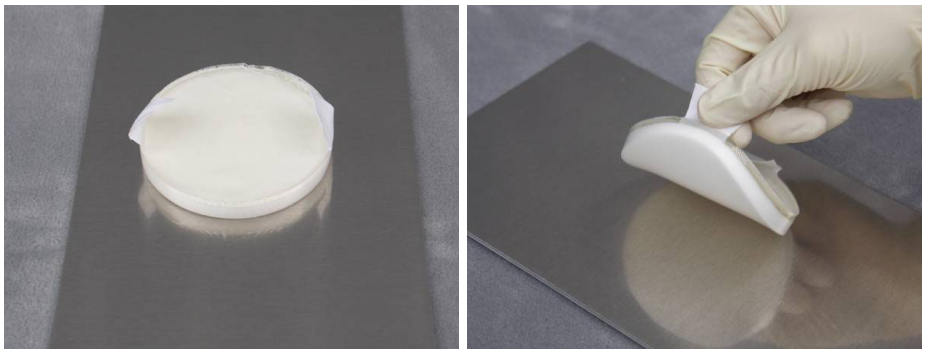

Abbildung 49: Kombinationspad vor (links) und beim Ablösen (rechts) von der Edelstahloberfläche

5.4.3.2 Untersuchung der Einbindung des Farbstoffs in den Bindemittelschaum

Bei der funktionellen Charakterisierung der Gelatineschäume wurde ebenfalls eine V2A-Edelstahloberfläche mit der Farbstofflösung verunreinigt. Die ersten Versuche zeigten, dass der hergestellte Bindemittelschaum die Verunreinigung bzw. den Farbstoff vollständig von einer Stahloberfläche aufnimmt, siehe Abbildung 50 links. Aber auch nach einer Lagerung von 12 Monaten hatte der Schaum seine Funktionsfähigkeit nicht verloren und konnte den Farbstoff von der Oberfläche vollständig aufnehmen (Abbildung 50).

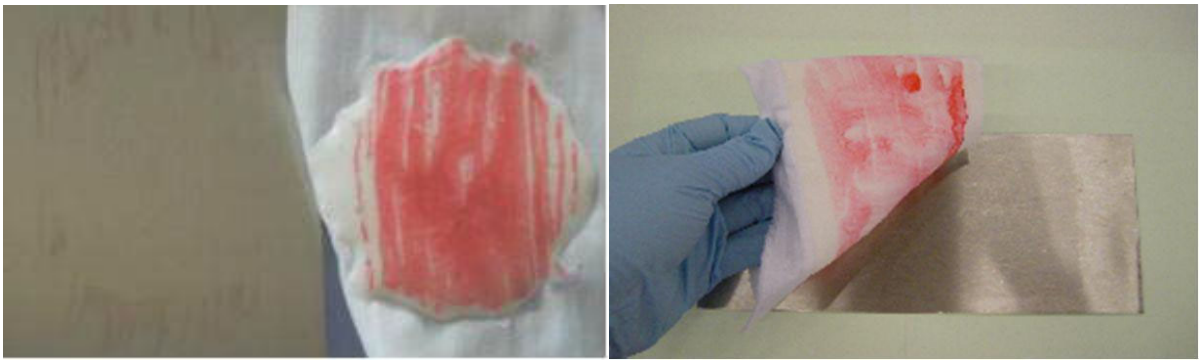

Abbildung 50: Gelatineschaum nach der Reinigung einer V2A-Edelstahloberfläche links: Reinigung mit frischem Schaum, rechts: Reinigung mit 12 Monate gelagertem Schaum

Zur Optimierung der Dekontaminationswirkung der Kombinationspads wurden die Pads mit der in Kapitel 5.4.1.3 beschriebenen Methode mit Farbstoff bei Einwirkzeiten zwischen 5 und 60 min überprüft. Beurteilt wurde wieder visuell das Auftreten eines deutlichen, leichten oder keines Rückstands auf der Edelstahloberfläche. Die nächste Abbildung 51 zeigt das Ergebnis der auf einer Edelstahloberfläche erhaltenen Farbrückstände bei einer Variation der Einwirkzeit von Kombinationspads. Bei diesen Pads zeigte sich nach 5 min nur noch ein leichter Farbrückstand auf der Edelstahloberfläche. Ab 10 min Einwirkzeit zeigte sich nach dem Wischtest mit Filterpapier kein Rückstand mehr auf der Oberfläche.

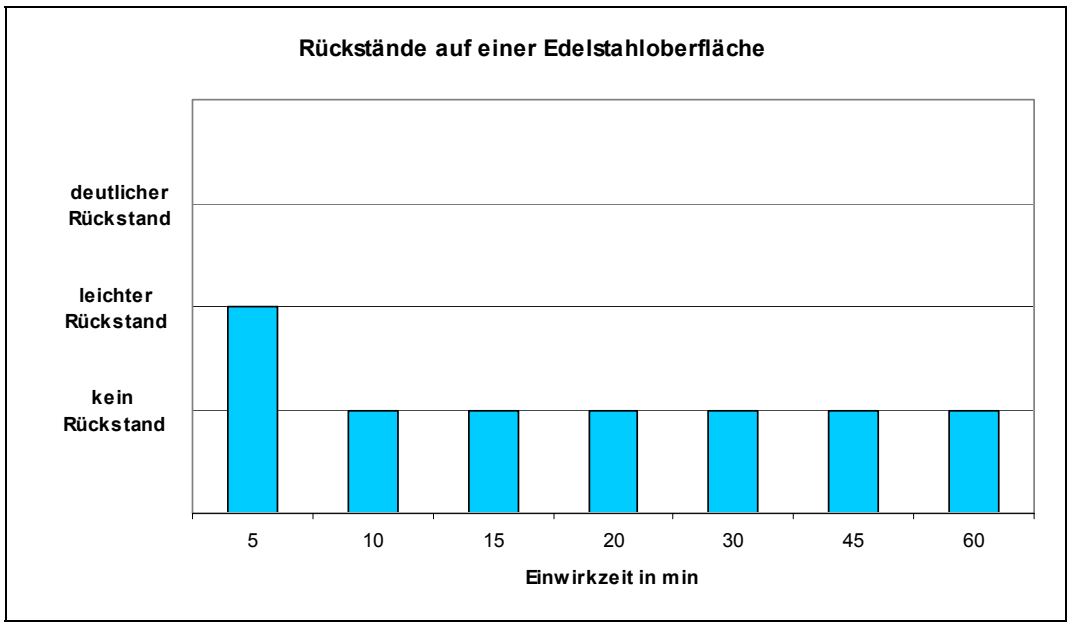

Abbildung 51: Rückstandsverhalten von Kombinationspads in Abhängigkeit von der Einwirkzeit auf Edelstahl

In Abbildung 52 ist eine Gegenüberstellung von Gel- und Kombinationspads bezüglich der Einwirkzeiten zur Aufnahme der Farbstofflösung dargestellt. Hier zeigt sich

der Vorteil des Schaumeinsatzes für die werkstoffberührende Padoberfläche. Bereits nach 10 min Einwirkzeit des Kombinationspads kann visuell keine Kontamination der Edelstahloberfläche mit Farbstofflösung nachgewiesen werden. Die erzeugten kleinen Blasen wirken sich positiv aus. Sie erhöhen die Padoberfläche mit der Wirkung größerer effektiver Kontaktfläche und verkürzen somit die Einwirkzeit des Bindemittels.

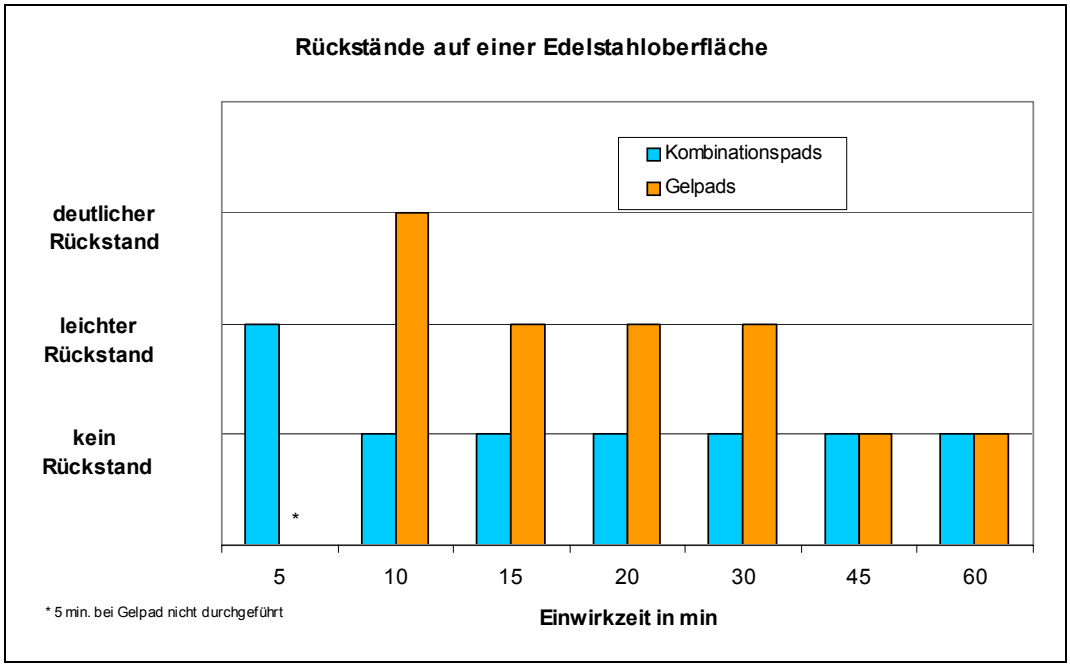

Abbildung 52: Vergleich des Rückstandsverhaltens von Kombinationspads und Gelpads in Abhängigkeit von der Einwirkzeit auf Edelstahl

5.4.3.3 Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Oberflächen

Mit den entwickelten Schäumen und Kombinationspads wurden wieder Versuche zur Dekontaminationswirksamkeit durchgeführt. Zuvor wurden die Schäume und Pads bei Raumtemperatur 9 bzw. 6 Monate gelagert. Als Kontaminanten wurde wiederum die Mixtur aus 8 verschiedenen Zytostatika (siehe Kapitel 5.4.1.4) verwendet. Die Schadstoffkonzentration (Zytostatikamix) betrug dabei wieder 10.000 ng/Platte auf einer runden Fläche mit einem Durchmesser von 8,5 cm. Damit ergab sich eine Flächenbelastung von 176,23 ng/cm^2.
Der Versuchsablauf war Folgender:

Versuchsablauf	Experiment mit Zytostatikamix und Bindemittelschaum
Oberflächen: Kontaminant: Gellösung:	Edelstahlplatten 5-FU, Chlorambucil, CP, Cytarabin, Etoposid, Gemcitabin, IF, Methotrexat Gelschaum (Lagerzeit 9 Monate) und Kombinationspads (Lagerzeit 6 Monate)
Schritt 1	Stahlplatten mit dem Zytostatikamix dotieren, wobei die Sollkontamination bei 10.000 ng/Platte lag (176,23 ng/cm^2).
Schritt 2	Abgetrocknete Platten mit dem Gelschaum bzw. Kombinationspads behandeln.
Schritt 3	Schäume bzw. Pads nach 1 bzw. 10 min abziehen.
Schritt 4	Stahlplatten in einer Glasschale mit destilliertem Wasser mit pH-Wert 3 extrahieren.
Schritt 5	Extrakt in HPLC-Vials überführen.
Schritt 6	Konzentrationsbestimmung mittels LC/MS/MS.
Schritt 7	Gleichzeitig unbehandelte Proben durchführen mit identischem Dotierungs- und Vermessungsablauf, aber ohne Gelpadbehandlung

Tabelle 14: Versuchsablauf: Dekontamination der mit verschiedenen Zytostatika belasteten Oberflächen mithilfe von Schäumen

Die Wiederfindungsraten von den unbehandelten Proben waren wieder ähnlich wie in Kapitel 5.4.1.4, Abbildung 33 dargestellt.
Zunächst sind die Ergebnisse der gemessenen Rückstände auf den Edelstahlplatten nach den Schaumbehandlungen in Abbildung 53 und Abbildung 54 dargestellt.
Die Berechnungen der Wirkungsgrade der Reinigungen wurden wieder mit den Gleichungen (5.1) und (5.2) durchgeführt.
Zu erkennen ist, dass selbst nach einer Behandlungszeit von 10 min im Vergleich zu den Gelpads (siehe Kapitel 5.4.2.5) noch relativ hohe Rückstände einzelner Substanzen zu finden waren. Nach der Gelatineschaumbehandlung mit einem 5 %igem Zuckerzusatz waren beispielsweise vom aufgegebenem Etoposid noch 8,9 % nachzuweisen (absolut 1,11 % der Gesamtkontamination) und beim 20 %igem Zuckerzusatz über 22 % (absolut 2,79 % der Gesamtkontamination). Dies ergibt eine Gesamtreinigungsleistung von 98,2 % beim Gelatineschaum mit 5 % Zuckerzusatz bzw. 96,8 % beim Gelatineschaum mit 20 % Zuckerzusatz.

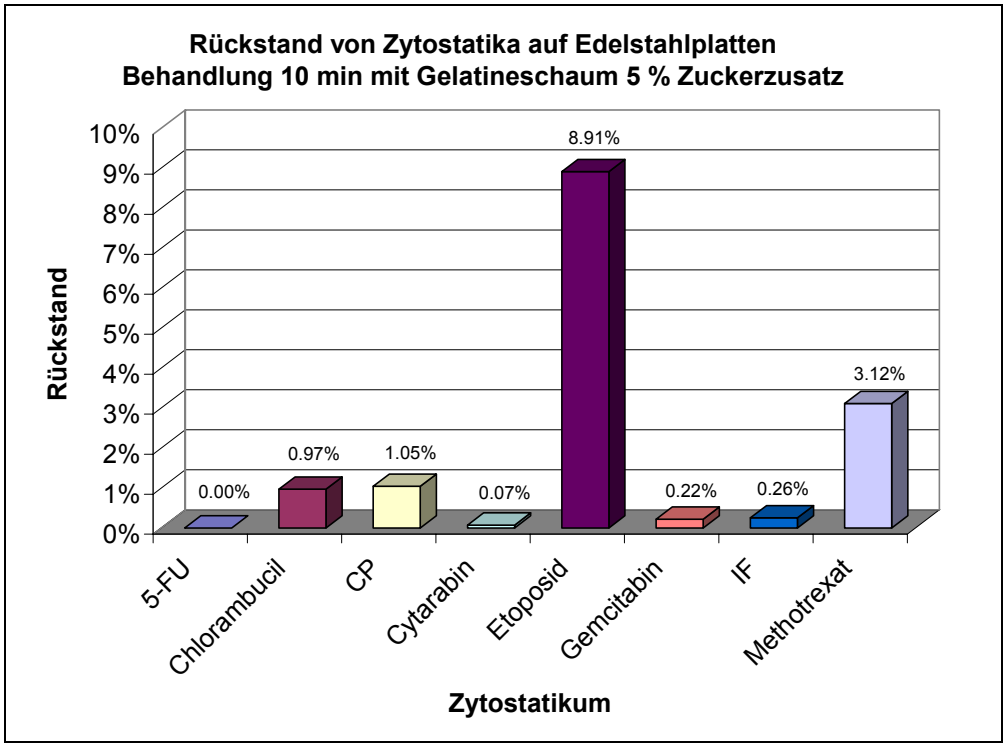

Abbildung 53: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Gelatineschaumbehandlung (5 % Zucker)

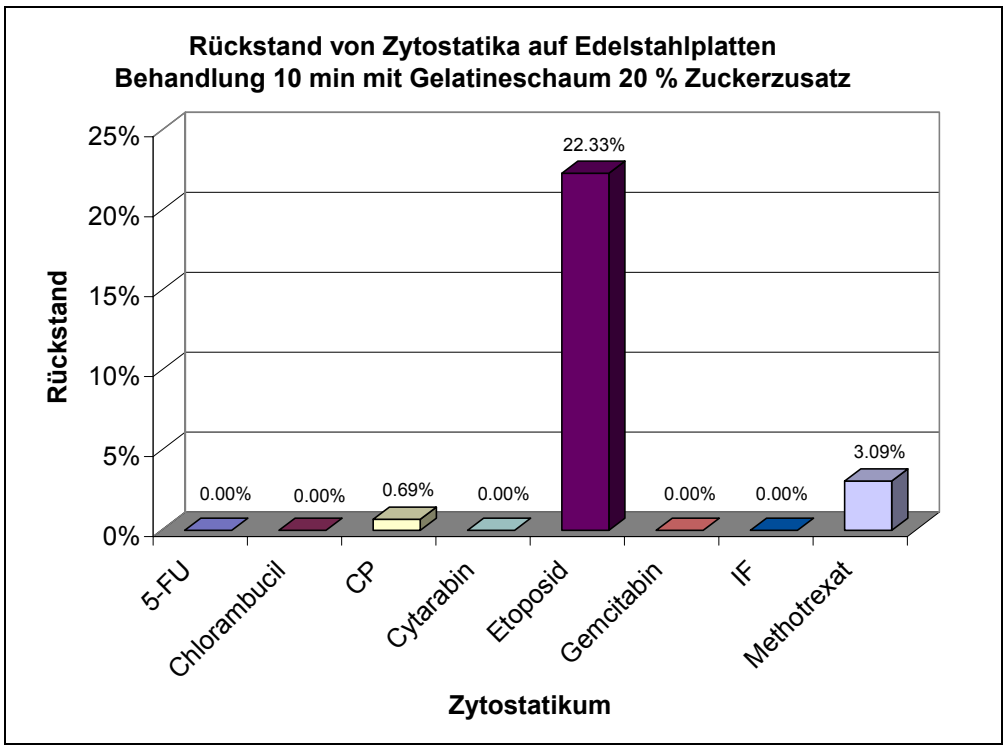

Abbildung 54: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Gelatineschaumbehandlung (20 % Zucker)

Abbildung 55: Oberflächen Gelatineschaum (links) und Pads (rechts)

Die Rückstände waren auf die Kontaktoberflächen des Gelatineschaums zurückzuführen. Da der hergestellte Gelatineschaum zur Lagerung zusammengerollt war (siehe Abbildung 47, Seite 71), wies er bei den Anwendungen keine plane Oberfläche auf und konnte somit die zu beprobenden Oberflächen nicht vollständig benetzen. In Abbildung 55 (links) ist der auseinander gerollte Gelatineschaum dargestellt. Sehr gut erkennbar ist die geriffelte Oberfläche. Auf der rechten Seite der Abbildung sind die weiterentwickelten Gel- und Kombinationspads mit den sehr planen Oberflächen zu sehen, die eine gute Benetzung der Kontaktoberfläche garantieren.

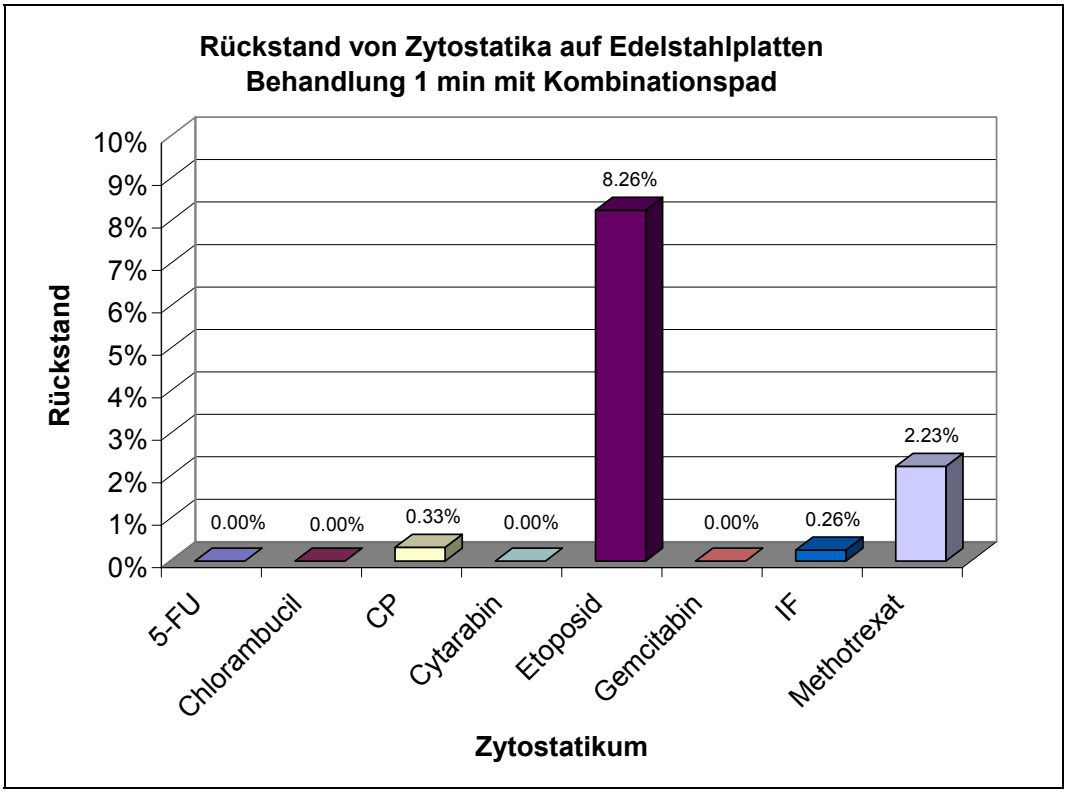

Abbildung 56: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 1-minütiger Kombinationsbehandlung

In Abbildung 56 und Abbildung 57 sind die Ergebnisse der Oberflächendekontamination mit dem Kombinationspad aufgezeichnet. Der Versuchsablauf war wie zuvor in Tabelle 14 beschrieben. Die Dekontaminationswirkung war ähnlich gut wie bei den Gelpads. Nach einer 1-minütigen Behandlung mit den Kombinationspads konnten vom aufgegebenen Zytostatikum Etoposid noch 8,3 % (absolut 1,03 % der Gesamtkontamination) und vom aufgegebenen Methotrexat noch 2,23 % (absolut 0,28 % der Gesamtkontamination) als Rückstand auf den Stahlplatten nachgewiesen werden. Insgesamt entsprach das einem Gesamtdekontaminationsgrad von 98,6 %.

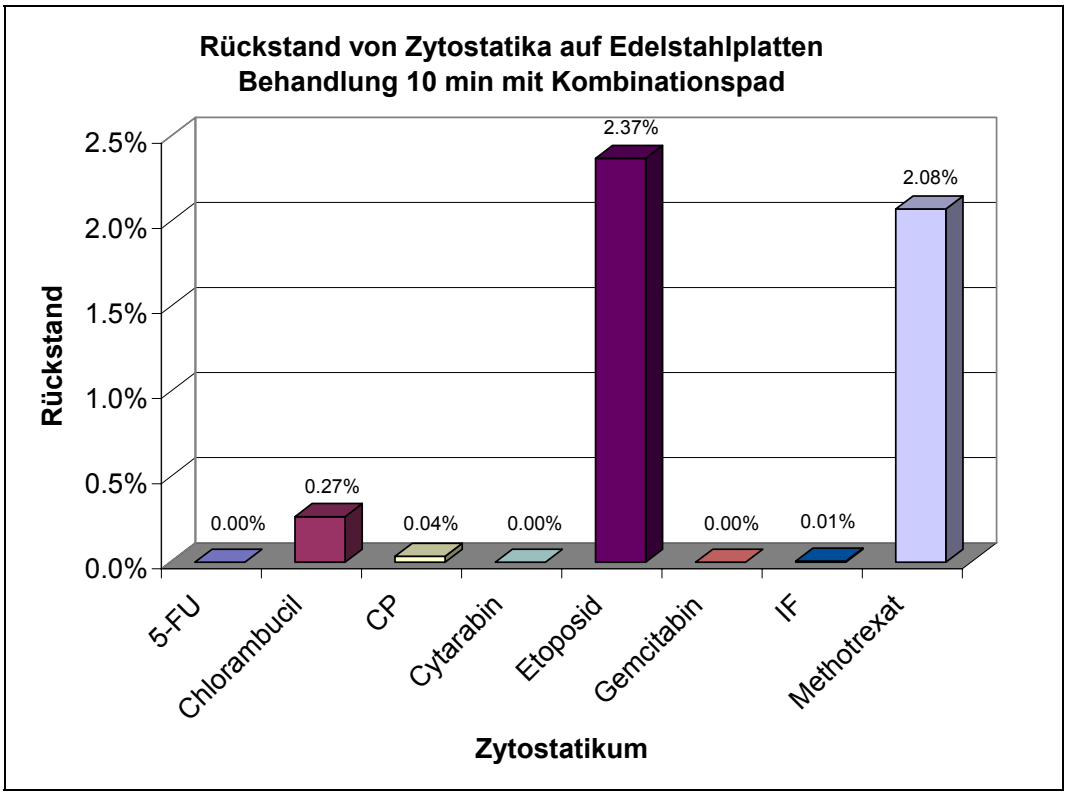

Abbildung 57: Zytostatikarückstände auf den Stahlplatten nach 10-minütiger Kombinationsbehandlung

Nach der 10-minütigen Behandlung mit den Kombinationspads konnten vom aufgegebenen Zytostatikum Etoposid noch 2,4 % (absolut 0,30 % der Gesamtkontamination) und vom aufgegebenen Methotrexat noch 2,1 % (absolut 0,26 % der Gesamtkontamination) als Rückstand nachgewiesen werden.
Damit wiesen die Kombinationspads (Schaumpads) nach einer 10-minütigen Behaltung der kontaminierten Oberfläche mit einem Gesamtreinigungseffekt von 99,4 % einen ähnlich guten Wirkungsgrad wie die Gelpads mit 99,6 % auf.

5.5 Entwicklung der Verpackungstechnik

Damit die entwickelten Bindemittelpads gelagert werden können und während der Lagerungszeit ihre Funktionsfähigkeit nicht verlieren, wurde eine Verpackungsform entwickelt, die

- eine Deformation der Bindemittel,
- ein Entweichen der Feuchtigkeit aus dem Bindemittel und
- einen mikrobiellen Bewuchs verhindert.

5.5.1 Vakuumschweißtechnik für Gelpads

Für die Beurteilung der Lagerstabilität und der Konservierungswirkung wurden die Gelpads zur Lagerung mit einem Laborschweißsystem (Laborfolienschweißgerät FS 3602, 150 W, Roth, Karlsruhe) in handelübliche PE-Folie verpackt.

Abbildung 58: Eingeschweißtes Gelpad

Dieses Verpackungssystem zeigte sich jedoch während der weiteren Untersuchungen als ungeeignet, da das Vakuum sehr schnell abgebaut wurde und die Pads teilweise die Textur der Folienbeutel übernahmen. Aus diesem Grund wurden abschließende Untersuchungen mit einem Kammer-Vakuumschweißsystem durchgeführt.

5.5.2 Konservierungswirkung und Lagerstabilität

Zur Beurteilung der Konservierungswirkung und der Lagerstabilität wurden die Gelpads sofort nach der Herstellung bei -18 ± 2°C, 10 ± 2°C und 23 ± 2 °C bis zu 7 Monate gelagert.
Die Lagerung im Gefrierschrank bei -18 ± 2°C erwies sich bereits nach einem Monat als ungeeignet und wurde daher abgebrochen. Erkennbar sind in Abbildung 59 brüchige Stellen und Veränderungen in der Gelstruktur. Des Weiteren bildete sich die Struktur der verwendeten Folie nach einer Lagerung über einen Monat in der Padoberfläche ab.

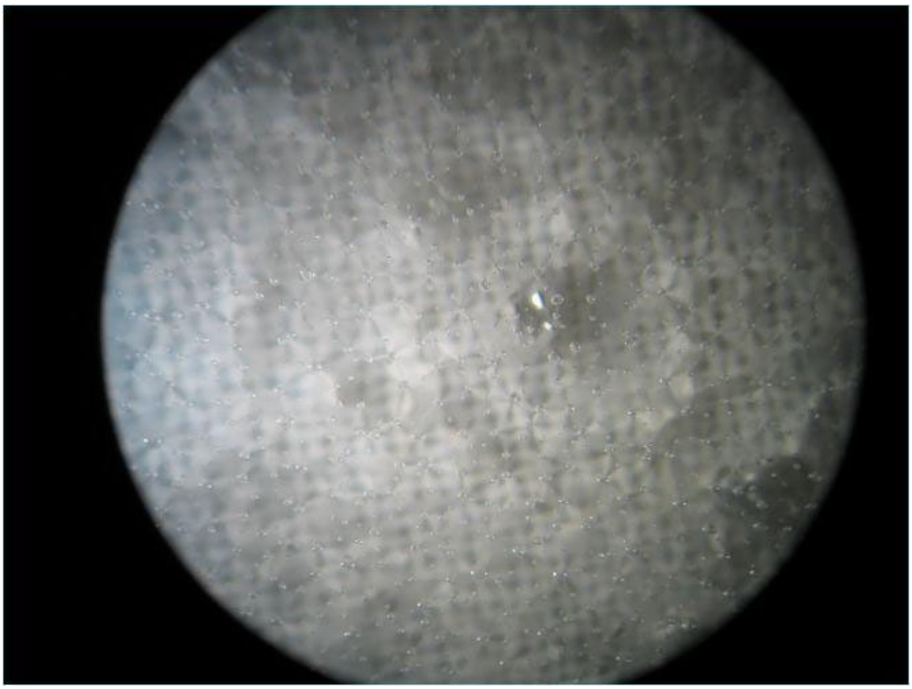

Abbildung 59: Gelpad nach 1-monatiger Lagerung im Gefrierschrank bei -18°C

Die bei 10 und 23°C gelagerten Pads zeigten keine äußerlich erkennbaren Veränderungen nach einer Lagerung bis zu 7 Monaten.
Die Gelpads, bei denen eine Lagerung bei 10°C im Kühlschrank stattfand, wurden nach verschieden langen Lagerzeiten auf Raumtemperatur erwärmt und zusammen mit den bei 23°C gelagerten Pads einem Funktionstest mit Farbstofflösung (siehe Kapitel 5.4.2.3) unterzogen. Des Weiteren wurden die Pads visuell hinsichtlich vorhandenen mikrobiellen Bewuchses beurteilt. Die Pads wurden mit „in Ordnung“ beurteilt, wenn die Farbstofflösung unverändert aufgenommen wurde und kein mikrobieller Bewuchs vorlag.
Tabelle 15 zeigt das zusammengefasste Ergebnis der Lagerstabilitätsuntersuchungen. Es zeigte sich, dass durch die Lagerung bei 10°C und 23°C keine sichtbaren Veränderungen der Padoberfläche auftraten, kein mikrobieller Bewuchs festgestellt

wurde und die Funktion bezüglich der Aufnahmefähigkeit für die Farbstofflösung auch nach 7-monatiger Lagerzeit gegeben war.
Eine Lagerung der Gelpads bis zu einem halben Jahr kann somit ohne Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit gewährleistet werden.

Lagerungsdauer in Monaten	Ergebnis Funktionstest	
	Raumtemperatur 23 ± 2 °C	Kühlschrank 10 ± 2 °C
1	in Ordnung	in Ordnung
2	in Ordnung	in Ordnung
3	in Ordnung	in Ordnung
4	in Ordnung	in Ordnung
5	in Ordnung	in Ordnung
6	in Ordnung	in Ordnung
7	in Ordnung	in Ordnung

Tabelle 15: Funktionsprüfung der Gelpads nach bis zu 7-monatiger Lagerung bei 10 und 23°C

5.5.3 Verbesserte Vakuumschweißtechnik für Kombinationspads

Da in den Versuchsreihen zum Einschweißen der Gelpads mit einem Laborschweißsystem aufgrund unzureichenden Unterdrucks keine ausreichend eng anliegende Verpackung erzielt werden konnte, wurden weitere Untersuchungen für die entwickelten Kombinationspads in einem Vakuumschweißgerät mit Vakuumkammer (AUDIOVAC VM 303, Audion Elektro GmbH, Kleve) durchgeführt.
Zur Stabilisierung der Padform wurden zusätzlich PE-Kunststoffplatten auf die Unterseite des Pads (Schaumseite) gebracht, um eine plane Padoberfläche auch nach längerer Lagerung zu gewährleisten. Durch die plane Oberfläche wird zusätzlich die vollständige Aufnahme der Kontaminationen von den zu beprobenden Oberflächen erleichtert.
Bei dem eingesetzten Vakuumschweißsystem konnte die Vakuumzeit und die Schweißzeit variiert werden. Des Weiteren wurde die Verpackungsgröße (Beutel) variiert. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle 16 wiedergegeben.

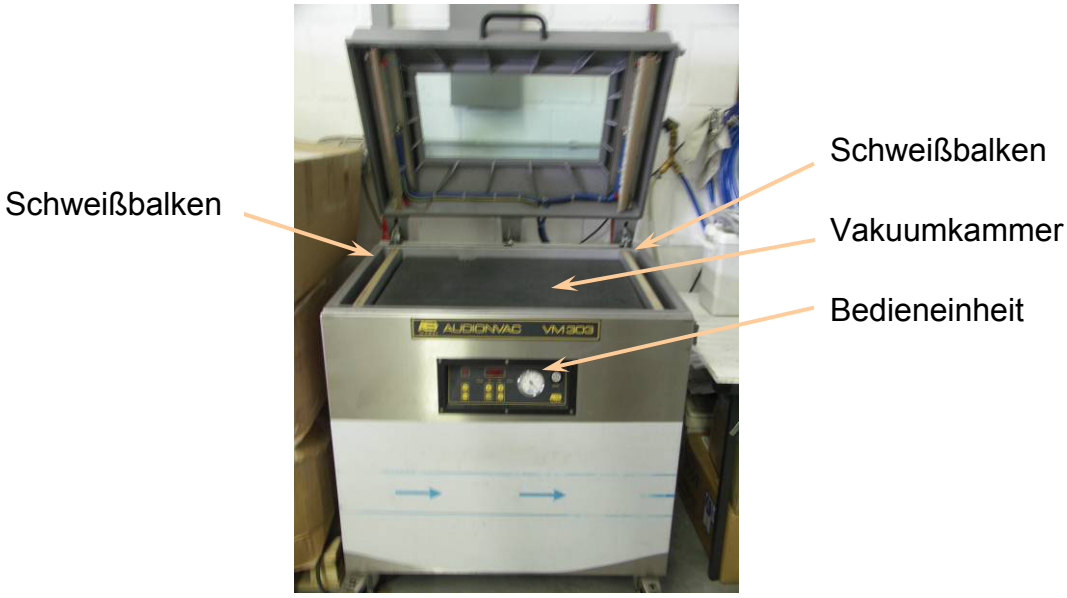

Abbildung 60: Verwendetes Vakuumschweißsystem

Vakuumzeit in s	Schweißzeit in s	sonstige Variationen	Beurteilung
30	3	-	Schweißnaht defekt
20	2,5	-	Pad deformiert
15	2,5	-	Pad deformiert
15	2,5	zwischen 2 Kunststoff-platten eingeschweißt	i. O.
13	2,5	-	Ablösen des Padrandes
13	2,5	-	Pad deformiert
13	2,5	Pad umgekehrt eingelegt	i. O.
13	2	Pad umgekehrt in kleinen Beutel eingeschweißt	i. O.
13	2	Pad zwischen zwei Platten	i. O.

Tabelle 16: Ergebnisse der Verpackungsversuche bei unterschiedlicher Vakuumzeit, Schweißzeit, Beutelgröße und Anordnung des Pads in Folie

Danach führt eine zu lange Schweißzeit über 2 s in Kombination mit langer Vakuumzeit von 15 s beim Einsatz zu großer Beutel zu deformierten Pads. Als Beispiel dazu ist in Abbildung 61 ein eingeschweißtes Kombinationspad mit Deformationen dargestellt. Die Vakuumzeit betrug dabei 20 s, die Schweißzeit 2,5 s, und es wurde ein großer Beutel verwendet.
Abbildung 62 zeigt die optimierte Verpackung am Beispiel eines Kombinationspads ohne Deformationen der Padoberfläche. Erzielt wurde dies bei der Vakuumzeit von 13 s und der Schweißzeit von 2 s. Zusätzlich wurde das Pad im PE-Schweißbeutel

auf den Boden der Vakuumkammer und eine PE-Platte (im Foto schwarz) zur Stabilisierung darüber gelegt.

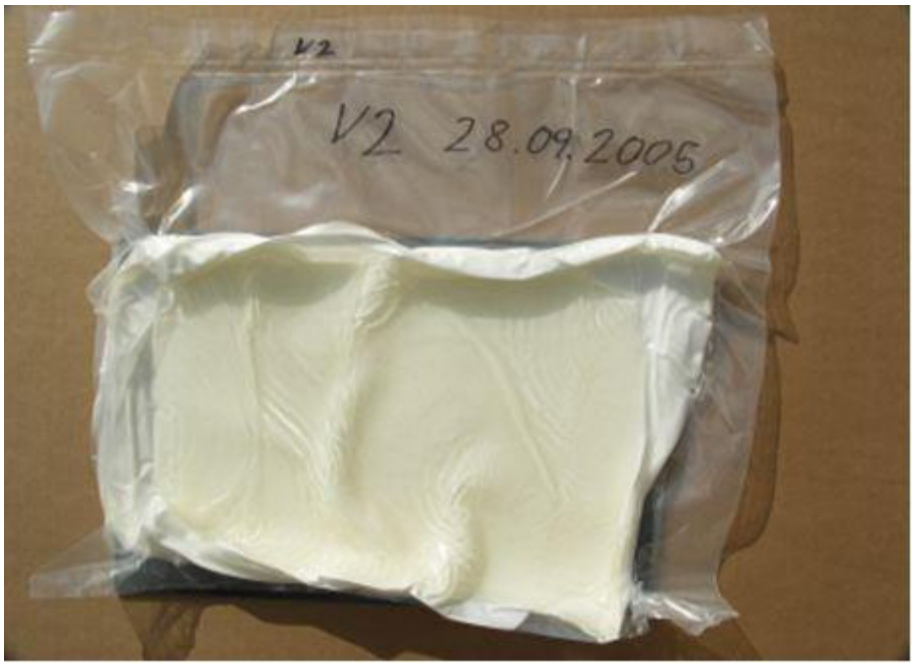

Abbildung 61: Eingeschweißtes Kombinationspad mit Deformationen

Abbildung 62: Eingeschweißtes Kombinationspad ohne Deformationen

Die Deformierung kann durch Einlegen des Pads zwischen zwei PE-Platten, also PE-Platten über und unter dem Kombinationspad noch wirkungsvoller verhindert werden,

siehe Abbildung 63. Diese Verpackung verursacht allerdings höhere Verpackungskosten.

Abbildung 63: Eingeschweißtes Kombinationspad (Vakuumzeit 13 s, Schweißzeit 2 s, Pad in kleinem Beutel zwischen 2 Platten eingeschweißt)

Die optimierte Version des Bindemittels, ein Kombinationspad, eingeschweißt in PE-Folie, zeigen die beiden nachfolgenden Abbildungen.

Abbildung 64: Eingeschweißtes optimiertes Kombinationspad

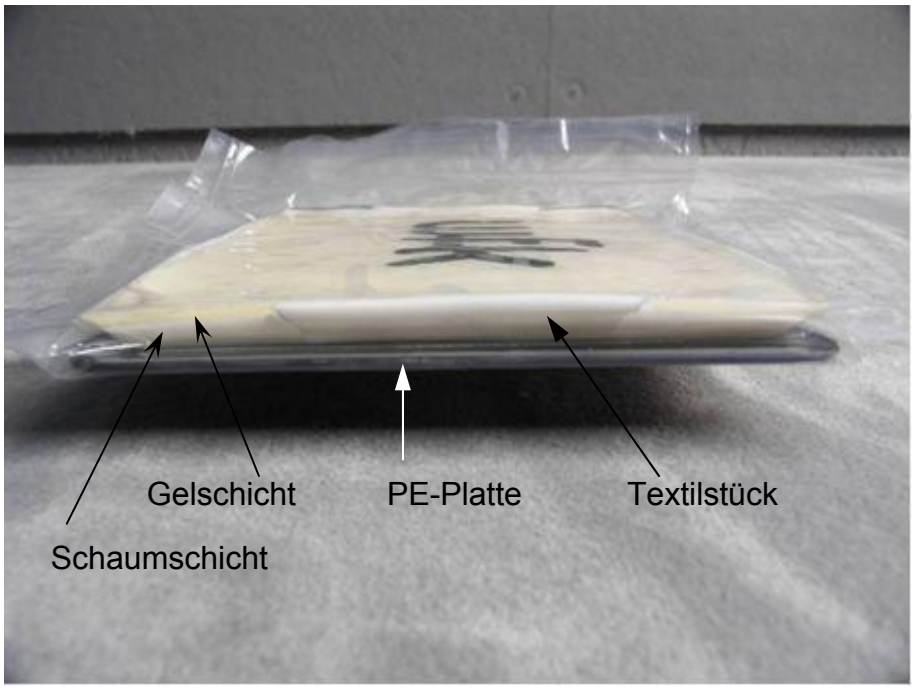

Abbildung 65: Eingeschweißtes optimiertes Kombinationspad (Seitenansicht)

Hierzu wurden die Gelatine- und Schaummassen gemäß Kapitel 5.4.3, Tabelle 13 hergestellt. Auf das Einlagetextil wurde das Logo mit einer Schablone aufgebracht. Diese Vorgehensweise ermöglicht eine Kennzeichnung der Pads. Außerdem können auf diese Weise z. B. Hinweise zur Verwendung und Entsorgung und die maximale Lagerzeit aufgedruckt werden. Für die Verpackung wurden abgerundete PE-Platten eingesetzt, um die PE-Beutel beim Transport nicht zu beschädigen. Die Schweißnähte wurden zur Erhöhung der Sicherheit außerdem doppelt ausgeführt.

5.6 Immobilisierung von Kontaminationen

Zur Immobilisierung von Kontaminationen auf großen Flächen, zur Entsorgung von kontaminiertem Abfall oder zur Entsorgungsvorbereitung von Zubereitungswerkbänken wurde als Auftragsverfahren das Airless-Spritzen getestet. Für kleinere Flächen sind Handsprühgeräte sehr geeignet, für große Auftragsmengen sind Airless-Geräte geeigneter.
Im Gegensatz zu den Druckluftzerstäubungsverfahren, bei denen das Spritzgut durch die Vermischung mit Druckluft fein dispergiert wird und der Transport der entstehenden Tröpfchen (Aerosole) über den Luftstrom erfolgt, wird beim Airless-Verfahren das Spritzgut durch einen hohen Materialdruck (ca. 1 bis 195 bar) beim Austritt aus einer kleinen Hartmetalldüse durch hohe Scherkräfte in feinste Tröpfchen zerteilt. Vorteilhaft ist dabei die geringe Auftreffgeschwindigkeit der Tröpfchen auf die

zu besprühende Oberfläche, da nahezu die gesamte Druckenergie des Fluids zum Zerstäuben benötigt wird.
Eine Veränderung der Ausbringungsmenge lässt sich dabei hauptsächlich durch einen Düsenwechsel erzielen. Zusätzlich kann die Ausbringungsmenge noch über eine Änderung des Flüssigkeitsdrucks reguliert werden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass bei zu geringem Druck die Tröpfchen nicht fein genug zerrissen werden und die Konturen des Sprühs unscharf sind, bei zu hohem Druck verstärkt sich dagegen die Nebelbildung. Beispielhaft sind dazu in der nachfolgenden Abbildung 66 die Sprühbilder von drei verschiedenen Düsen dargestellt.

Abbildung 66: Sprühbild verschiedener Düsen

Der Fluiddruck bei diesen Sprühbildaufnahmen betrug jeweils 50 bar. Links ist die Düse PJ 10 mit einer Durchsatzrate von 0,274 l/min zu sehen. Erkennbar ist der sehr feine Sprüh und Ansätze zur Nebelbildung. In der Mitte ist die Düse PJ 20 mit einer Durchsatzrate von 1,08 l/min zu sehen und rechts die Düse Ultra 500 mit einer Durchsatzleistung von 1,8 l/min.
Für die Beschichtungsversuche wurde eine Gelatinerezeptur nach Kapitel 5.4.1 verwendet. Die Rezeptur bestand aus 15 % Gelatine (180 Bloom), 2 % Zucker, 0,5 % Konservierungsstoff und 82,5 % Wasser. In der nachfolgenden Abbildung 67 ist exemplarisch dazu ein Filterelement zu sehen, welches mit einer Gelatinelösung im Airless-Verfahren beschichtet wurde.
An der porösen Oberfläche des Filtermaterials haftete der Gelatinefilm ausgezeichnet und bildete einen lackartigen Überzug. Er zeigte auch keinerlei Bruchstellen am Filtermaterial und ist sehr gut dazu geeignet, Kontaminationen dauerhaft einzubinden. Selbst an den sehr glatten Oberflächen des Filterrahmens (Kunststoff) zeigten sich eine Woche nach dem Beschichten keine Bruch- und Ablösungsstellen des Gelatinefilms, siehe dazu Abbildung 68. Dies ist durch einen hinreichend dünn aufgesprühten Gelatinefilm zu erreichen. Nach Kapitel 5.4.1.2 sollte die aufgesprühte Masse an Gelatinelösung für eine unlösbare Verbindung 0,2 g/cm^2 nicht überschreiten, dies entspricht 2 Liter Gelatinelösung pro m^2. Wird eine Lösbarkeit des Gelatineüberzugs gewünscht, sollte der Gelatinefilm entsprechend dick sein, was durch eine Aufsprühung von mehr als 2,5 l/m^2 erreicht werden kann.

Abbildung 67: Filterelement mit Gelatinelösung besprüht

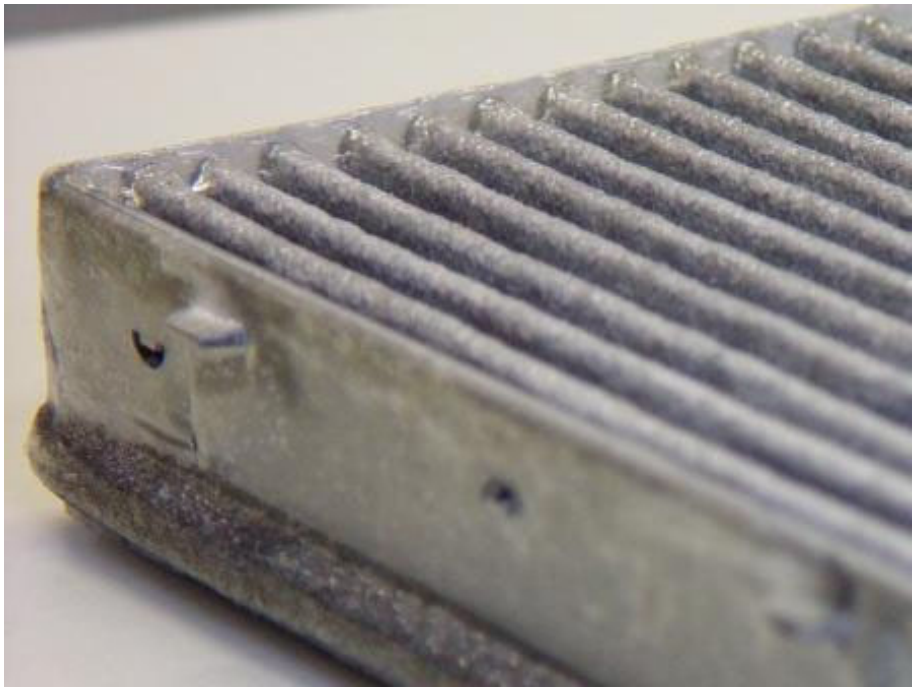

Abbildung 68: Gelatinefilm auf dem Filterelement

6 Zusammenfassende Diskussion

Für den Umgang mit Zytostatika sind weltweit zahlreiche Sicherheitsrichtlinien und Schutzmaßnahmen entwickelt worden. Trotz dieser Anstrengungen belegen Studien zum Umgebungsmonitoring in Krankenhäusern und Apotheken immer wieder deutliche Belastungen von Zytostatika auf Oberflächen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich in Zubereitungsräumen offensichtlich auch Zytostatika-Depots bilden.

Ziel dieses Forschungsprojekts war daher die Entwicklung arzneimitteladsorbierender Bindemittel sowie geeigneter Verfahren zum Einsatz im Klinikbereich nach einer unbeabsichtigten Freisetzung von Zytostatika. Zusätzlich sollten diese neuen Materialien und Prozesse die Expositionsgefahr gegenüber toxischen Pharmazeutika mit vertretbarem technischem Aufwand signifikant senken.

Zur Erreichung des Forschungsziels wurden verschiedene Bindemittel entwickelt und an den Forschungsstellen erprobt. Zur raschen Ermittlung der Adsorptionswirkung der entwickelten Bindemittel wurde der farbige Marker Karminsäurerot ausgewählt. Dieser ist toxikologisch völlig unbedenklich und chemisch einigen Zytostatika sehr ähnlich und konnte somit als repräsentative Modellsubstanz eingesetzt werden.
Um den Marker reproduzierbar auf die zu untersuchende Oberfläche aufzubringen und eine definierte Auflage bzw. der Bindemittelwirkung zu erreichen, wurde eine bestehende Methode vom wfk weiterentwickelt.

Auf Basis der entwickelten Gelatinegelrezepturen wurden Bindemittel als

- flüssige Bindemittel (Gele),
- Gelpads und
- Schaumpads

weiterentwickelt.

Da sich die reine Gelrezeptur aufgrund von aufgetretenem mikrobiellen Bewuchs für eine längere Lagerung als ungeeignet erwies, wurden Untersuchungen zur Konservierung der Gelpads durchgeführt. Als geeignetes Konservierungsmittel konnte 2-Phenoxyethanol in einer Konzentration von 2 Gew. % erarbeitet werden.
Weitere Schwerpunkte der Bindemittelentwicklung waren Untersuchungen zur Findung geeigneter Verarbeitungsverfahren und Verfahren zur Aufbringung des Bindemittels auf die zu behandelnde Oberfläche. Die entwickelten Verarbeitungsverfahren zeichnen sich durch weitgehende Blasenfreiheit der Gelpads und gleichmäßige Blasenverteilung der Schaumpads aus. Beides ermöglicht eine ausreichend hohe Benetzung der zu behandelnden Oberfläche mit der Folge effektiver Aufnahme der Kontaminationen. In Untersuchungen zur Haftung der entwickelten Bindemittel, auch

an vertikalen Oberflächen, wurde eine Mindesthaftdauer von einer halben Stunde eingehalten. Weiterhin können die Gele und Pads vollständig und ohne Rückstandsbildung von der behandelten Oberfläche abgelöst werden.
Zur Verkürzung des Herstellprozesses und zur Stabilität des reinen Schaumpads wurde in einem fortgeschritteneren Entwicklungsstadium nur noch die Kontaktschicht des Pads aus Gelatine-Schaum hergestellt. Die der zu behandelnden Oberfläche abgewandte Seite wurde aus Gelatinegel erzeugt (Kombinationspads*)*.
Die entwickelten Bindemittel wurden auf Zytostatika kontaminierten Oberflächen getestet und die verbleibenden Rückstände auf den Oberflächen mittels LC/MS/MS vermessen. Aus den nachweisbaren Rückständen konnte somit die Reinigungseffektivität ermittelt werden. Dies führte zu folgenden Ergebnissen:

Bindemittel	Einwirkdauer	Dekontaminationseffektivität
Flüssiges Gel	10 min	**99,9 %**
Gelpad	1 min	96,6 %
Gelpad	10 min	**99,6 %**
Gelschaum 5 % Zucker	1 min	92,6 %
Gelschaum 5 % Zucker	10 min	98,2 %
Gelschaum 20 % Zucker	1 min	91,1 %
Gelschaum 20 % Zucker	10min	96,8 %
Kombinationspad	1 min	98,6 %
Kombinationspad	10 min	**99,4 %**

Tabelle 17: Übersicht Gesamtergebnis

Die Ergebnisse zeigen, dass mit allen entwickelten Bindemitteln eine effektive Reinigung der kontaminierten Oberflächen möglich ist. Die Viskosität konnte so eingestellt werden, dass das flüssige Gel auch in feine Risse eindringen kann. Aber auch die entwickelten Gel- und Kombinationspads zeigen hocheffektive Reinigungsleistungen mit kaum nachweisbaren Rückständen.

Für die Untersuchungen zur Lagerung wurden die Pads in PE-Folie eingeschweißt, um in monatlichen Abständen die Lagerstabilität und die Konservierungswirkung zu bewerten. Die entwickelten Pads gewährleisten ausreichende Lagerstabilität und Schadstoffaufnahme bis zu mindestens sechs Monaten.
Zur weiteren Optimierung der Lagerung der Kombinationspads bei ausreichender Bindemittelstabilität und größtmöglicher Kontaktfläche zwischen Bindemittel und zu behandelnder Oberfläche wurde eine Verpackung entwickelt, die aus einem PE-Beutel besteht. Geeignet erwies sich das Einschweißen unter Vakuum bei 13 s Vakuumzeit und 2 s Schweißzeit. Durch eine über das Pad gelegte PE-Platte werden

mögliche Deformierungen der Padoberfläche während der Lagerung und des Transports vermieden.
Die optimierte Endversion des entwickelten Bindemittels besteht aus einem in PE-Folie eingeschweißten Kombinationspad, bestehend aus einer Gelatine- und Schaumschicht in etwa DIN-A4 Größe. Die Herstellung des sofort einsetzbaren Kombinationspads ist in Kapitel 5.4.3 ausführlich aufgezeigt.

Die im Antrag formulierte Zielsetzung bezogen auf die Verfahrensentwicklung wurde erfüllt. In der Detailplanung und in der zeitlichen Abfolge wurde die Vorgehensweise im Sinne des FuE-Vorhabens angepasst. Es wurde ein Verfahren entwickelt, mit dem es möglich ist, kontaminierte Oberflächen zu dekontaminieren.

Durch gemeinsame Versuchstage im Zytostatikalabor des IUTA konnte die Anwendbarkeit und Wirkung der Bindemittel überprüft und verbessert werden. Eine weitere Überprüfung der Anwendbarkeit der Bindemittel fand in verschiedenen Zubereitungslabors des Universitätsklinikums Münster statt.

6.1 Folgerungen für die Praxis

Die im Rahmen des Forschungsprojekts entwickelten Bindemittel sind zur Immobilisierung und Dekontamination von mit Zytostatika belasteten Oberflächen hervorragend geeignet.
Da die Bindemittel bereits während des Projekts als anwendungsfertige Schaum- und Gelpads entwickelt wurden, können diese sofort zur Ergänzung marktüblicher Zytostatika-Notfallsets zur wirksamen Verringerung der Zytostatika-Kontaminationen nach unbeabsichtigter Freisetzung eingesetzt werden. Die Bindemittel zeichnen sich durch folgende Eigenschaften aus:

- einfache Anwendung,
- Eignung für horizontale und vertikale Oberflächen,
- sofortiger Einsatz nach der Entnahme aus der Lagerverpackung,
- Aufnahme flüssiger und eingetrockneter Zytostatika,
- Immobilisierung und Dekontamination innerhalb weniger Minuten,
- einfache Verpackung, die mit herkömmlichen Vakuum-Einschweißgeräten zu realisieren ist,
- Lagerung bei Raumtemperatur,
- Funktionsfähigkeit für mindestens 6 Monate.

Da mit den im Notfallset (siehe Abbildung 69) enthaltenen Wischtüchern nur ein Teil der Zytostatika-Kontaminationen nach einer unbeabsichtigten Freisetzung der Substanzen aufgenommen werden kann (siehe dazu Kapitel 5.1.1), ist es möglich, durch die zusätzliche Anwendung der entwickelten Bindemittel eine nahezu vollständige Aufnahme von Zytostatika-Kontaminationen zu erreichen.

Abbildung 69: Inhalt eines Notfall- und Reinigungssets SpillKit XP der Firma Berner International [44]

Für die Anwendung des Notfallsets mit Kombinationspad sollte allerdings die Handlungsanweisung erweitert werden. Als Beispiel ist eine Handlungsanweisung [45] in Abbildung 70 dargestellt. Diese sollte im Punkt 5 angepasst werden.

- Glasbruch mit Schaufel und Schieber bzw. Zange beseitigen
- Flüssige Kontaminationen mit Saug- und Wischtüchern aufnehmen
- Pulverförmige Kontaminationen mit feuchten Wischtüchern beseitigen
- Reinigungsrichtung von außen nach innen
- Keinen Handfeger o. ä. verwenden
- Kombinationspad mit PE-Platte aus dem PE-Folienbeutel entnehmen
- Die Schaumseite des Kombinationspads mit dem Handballen langsam auf die kontaminierte Fläche aufpressen und nach 10 min Einwirkzeit abnehmen
- Bei größerer kontaminierter Fläche erneutes überlappendes Aufpressen eines Pads, dabei Einwirkzeit von 10 min einhalten
- Vorgang wiederholen bis die gesamte Kontaminationsfläche behandelt wurde

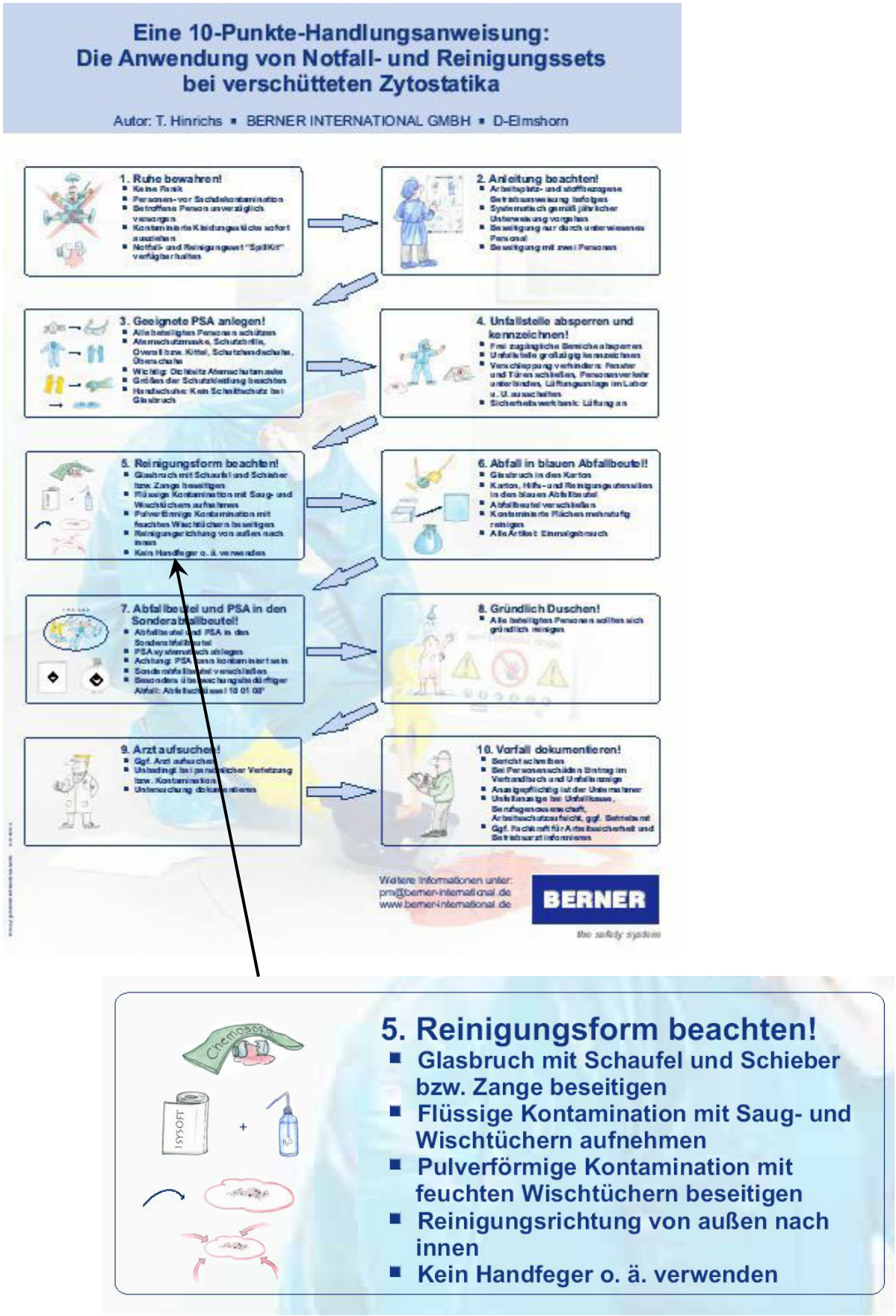

Abbildung 70: Handlungsanweisung im Falle von Zytostatikaunfällen [45]

7 Literatur

[1] Hepp, R., Gentschew, G.: Untersuchung zur Außenkontamination der Primärverpackung von Zytostatika, Krankenhauspharmazie, 19. Jahrgang, Nr. 1, 1998

[2] Kiffmeyer, T. et al.: External Contamination of Cytotoxic Drugs Packing. Safe Handling and Cleaning Procedures; 7th International Symposium on Oncology Pharmacy Practice, Prague, April 5th-8th, 2000, Conference Abstracts, Journal of Oncology Pharmacy Practice, Vol. 6, No 1; March 2000; P. 13

[3] Kiffmeyer, T.: Die Tastatur war am höchsten belastet; Krankenhaus Technik; Ausgabe 1-2 Jan./Feb. 2000; S. 54–56

[4] AiF-Forschungsbericht 13711N: Entwicklung von Reinigungsverfahren zur sicheren und wirtschaftlichen Entfernung hochwirksamer Medikamente von Flächen am Beispiel von Zytostatika, 2005

[5] Technische Regeln für Gefahrstoffe TRGS 525:- Umgang mit Gefahrstoffen in Einrichtungen zur humanmedizinischen Versorgung, Bekanntmachung des BMA vom 02.04.98; BArbBl. 05/1998, S. 99

[6] Merkblatt M 620: Sichere Handhabung von Zytostatika, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Stand April 2000

[7] Haamann, F.: Arbeitsschutz beim Umgang mit Zytostatika, Arbeitsmedizinische und sicherheitstechnische Betreuung von zytostatikaexponiertem Personal, Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 34 (1999), S. 166-170

[8] Pethran, A. et al.: Untersuchungen einer möglichen Gesundheitsgefährdung durch berufliche Exposition gegenüber Zytostatika (UGEZ); Schlussbericht, Forschungsvorhaben gefördert durch das BMBF sowie der BGW und Bundesunfallkasse Förder-Kz.: 01HP694; Juni 1998

[9] Paul, H., Baumann, I., Artelt, S., Kock, H.: Umgebungskontrolle auf Kontamination mit Zytostatika; Krankenhauspharmazie, Nr. 4, 1998

[10] Bischoff, S.: Biomonitoring und Umgebungskontrolle auf Zytostatikakontamination, Interner Bericht Klinikum Buch, 13125 Berlin

[11] Pethran, A., Schierl, R., Schmaus, G.: Wischproben an Arbeitsplätzen mit Zytostatika-Exposition, Krankenhauspharmazie, Nr. 1, 2001

[12] DIN 12980: Laboreinrichtungen-Zytostatika-Werkbänke Normenausschuss Laborgeräte und Laboreinrichtungen, Ausgabe Juni 2005

[13] Anforderungen an den Betrieb von Sicherheitswerkbänken mit Luftrückführung für Arbeiten mit krebserzeugenden oder erbgutverändernden Zytostatika, Behördlich und berufsgenossenschaftlich anerkanntes Verfahren nach § 36, Abs. 2 GefStoffV, Bundesarbeitsblatt 7-8 (1998), S. 69

[14] Marxer, N.: Zytostatika-Werkbänke nach DIN 12980 – eine Übersicht, PZ Prisma, 7. Jahrgang 2000, Nr. 1, S. 38ff

[15] Reed, J.: The Adhesion of Small Particles to a Surface, in: Mittel, K. l.: Particles on Surfaces 2, Detection, Adhesion, and Removal, New York, Plenum Press, 1988

[16] Rimai, D. S., Demejo, L. P., Bowen, R.: Mechanics of Particle Adhesion, Journal of Adhesion Science Technology 8 (1994), No 11, pp 1333-1355

[17] Weigl, B.: Trennkräfte zwischen Mikroorganismen, Partikeln und Oberflächen, Dissertation, Technische Universität München, 2004

[18] Hamaker, H. C.: The London-van der Waals Attraction between Spherical Particles, Physica IV (1937), No 10, pp 1058-1072

[19] Stroppe, H.: Physik für Studenten der Natur- und Ingenieurwissenschaften, Fachbuchverlag Leipzig im Carl Hauser Verlag, 2003

[20] Müller, R. H.: Zetapotenzial und Partikelladung in der Laborpraxis, Einführung in die Theorie, praktische Messdurchführung, Dateninterpolation, Band 37, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1996

[21] Nassauer, J.: Adsorption und Haftung an Oberflächen und Membranen, Eigenverlag Technische Universität München, Freising-Weihenstephan, 1985

[22] Turkowsky, A.: Einfluss von Umgebungsfaktoren auf Oberflächeneigenschaften und Adsorptionsverhalten von Mikroorganismen, Dissertation, Technische Universität Carolo-Wilhelmina, Braunschweig, 1993

[23] Visser, J.: Particle Adhesion of Colloidal Polystyrene Particles to Cellophane as a Function of pH an Ionic Strengh, Journal of Colloid and Interface Science 55 (1976), No 3, pp 664-677

[24] Janocha, B., Oehr, C., Bauser, H., Brunner, H., Göppel, W.: Competitive electrowetting of polymer surfaces by water and decan, Langmuir 16(7), pp. 3349-3354, 2000

[25] Quilliet, C., Berge, B.: Electrowetting – a recent outbreak, Current opinion in Colloid and Interface Science 6, 2001

[26] Deryaguin, B. V., Landau, L.: Acta Phys. Chem. USSR 1941, 14, pp. 633-662

[27] Verwey, E. J. W., Overbeek, J. T. G.: Theory of the Stability of Lyophobic Colloids, Elsevier, New York, 1965

[28] Podczeck, F., Newton, J. M. James, M. B.: Adhesion and Friction between Powders and Polymer or Aluminium Surfaces Determined by a Centrifuge Technique, Powder Technology 83 (1995), pp 201-209

[29] Israelachvili, J.: Intermolecular and Surface Forces , 2. Aufl., Academic Press, London, 1998

[30] Tabor, D.: Surface Forces and Surface Interactions, Journal of Colloid and Interface Science 58 (1977), No 1, pp 2-13

[31] Hein, K., Hucke, T., Stintz, M., Rippberger, S.: Analysis of adhesion forces between particles and wall based on the vibration method, Part. System Charact. 19, 2002, pp. 269-276

[32] Rabinovich, Y. I., Adler, J. J., Ata, A., Singh, R. K., Mougil, B. M.: Adhesion between Nanoscale Rough Surfaces, I. Role of Asperity Geometry, Journal of Colloid and Interface Science 232 (2000), No 1, pp 10-16

[33] Rabinovich, Y. I., Adler, J. J., Ata, A., Singh, R. K., Mougil, B. M.: Adhesion between Nanoscale Rough Surfaces, II. Measurement and Comparison with Theory, Journal of Colloid and Interface Science 232 (2000), No 1, pp 17-24

[34] Johnson, K. L., Kendall, K., Roberts, A. D.: Surface Energy and the Contact of Elastic Solids, Proceedings of the Royal Society London 324 (1971), pp 301-313

[35] Derjaguin, B. V., Muller, V. M., Toporov, Y. R.: Effect of Contact Deformations on the Adhesion of Particles, Journal of Colloid and Interface Science 53 (1975), No 2, pp 314-326

[36] Palzer, S.: Einfluss der Rauigkeit einer Festkörperoberfläche auf den Kontaktwinkel, Chemie Ingenieur Technik 8, 2001

[37] Römpp Online, Dokumentkennung RD-11-01780, Letzte Aktualisierung: Mai 2004, Georg Thieme Verlag, 2005

[38] Römpp Online, Dokumentkennung RD-05-01244, Letzte Aktualisierung: November 2004, Georg Thieme Verlag, 2005

[39] Römpp Chemie Lexikon, 9. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1990

[40] Rote Liste, Service GmbH, ECV Editio Cantor Verlag, 2001

[41] Schwabe, U. (Hrsg.): Arzneiverordnungsreport 2001, Fischer-Verlag, Stuttgart, 2001

[42] AiF-Forschungsbericht 13147N: Entwicklung eines Verfahrens zur oxidativen Behandlung von Krankenhausabwasser-Teilströmen – insbesondere zur Eliminierung von Zytostatika im Abwasser, 2004

[43] International Agency for Research on Cancer: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol. 26, 9, 66, 50, 10, 4, 19, Lyon, France, 1978-1996

[44] Notfall- und Reinigungsset Berner Spillkit XP, Zuverlässiger Rundum-Schutz zur sicheren Beseitigung von Zytostatika, Produktprospekt, Berner International GmbH, Elmshorn, 12/2004

[45] Hinrichs, T.: Eine 10-Punkte-Handlungsanweisung: Die Anwendung von Notfall- und Reinigungssets bei verschütteten Zytostatika, Berner International GmbH, Elmshorn, 2005

[46] AiF-Forschungsbericht 9768: Entwicklung eines Verfahrens zur verbesserten Entsorgung von leicht gebundenen Asbest-Fasern und Stäuben durch Einsatz biologischer Quellstoffe, 1996

[47] Huet van, A., Schmidt, K. G. Haep, S.: Neues Verfahren zur Asbestsanierung - Die Gel-Methode; DECHEMA-Veranstaltungsband II (1998), S. 119

[48] Huet van, A.: Asbest im Gelmantel; AiF-Aktuell Nr. 9 (1999), S. 8

[49] IUTA-Fortbildungsveranstaltung: Sicherer Umgang mit Zytostatika, jährlich stattfindende Fortbildungsveranstaltung, IUTA, BGW Berufsgenossenschaft für Gesundheit und Wohlfahrtspflege, Duisburg, Dresden, zuletzt 4./5.10.2005

8 Anhang

8.1 Eingesetzte Materialien und Bezugsadressen

Beschreibung	Eigenschaft	Verwendung	Hersteller/Bezugsquelle
Gelatine Imagel AP Typ 71763	294 Bloom	Bindemittel	Gelita Deutschland GmbH 69412 Eberbach/Baden
Gelatine Imagel MA Typ 71765	234 Bloom	Bindemittel	Gelita Deutschland GmbH 69412 Eberbach/Baden
Gelatine Photographic Typ 18925	143 Bloom	Bindemittel	Gelita Deutschland GmbH 69412 Eberbach/Baden
Microkristalline Cellulose Gel (MCG)		Bindemittel	Rettenmaier & Söhne GmbH, 73494 Rosenberg
Carrageen		Bindemittel	Degussa, Stockhausen GmbH, 47805 Krefeld
Xanthan		Bindemittel	Degussa, Stockhausen GmbH, 47805 Krefeld
Johannisbrotkernmehl (JBKM)		Bindemittel	Degussa, Stockhausen GmbH, 47805 Krefeld
Guarkernmehl		Bindemittel	Degussa, Stockhausen GmbH, 47805 Krefeld
2-Phenoxyethanol		Konservierungsmittel	Sigma Aldrich Chemie GmbH, 9471 Buchs SG, CH
Antispumin AT		Entschäumer	Degussa, Stockhausen GmbH, 47805 Krefeld
Entschäumer L		Entschäumer	Lanxess Deutschland GmbH, 51369 Leverkusen
Diamant Zucker, fein		Schaumstabilisierung	Pfeifer & Langen KG, 50933 Köln
Karminsäurerot		Modellsubstanz	Firma Acros Organics, 2440 Geel, Belgien
Edelstahl		Testoberfläche	Gruner Feinblechbau GmbH & Co. KG 47918 Tönisvorst
Polyethylen		Testoberfläche	Duelplast Tech. Kunststoffe GmbH, 46446 Emmerich
Foatglas		Testoberfläche	Van Treeck-Büter, 47839 Krefeld-Hüls
Folienschweißgerät FS 3602	150 W	Laborfolienschweißgerät	Roth GmbH & Co., 76185 Karlsruhe

Audionvac VM 303		Vakuum-schweißsys-tem	Audion Elektro GmbH, 47511 Kleve
Leica MZ 6		Mikroskop	Leica Microsystems, 8152 Glattbrugg, Schweiz
Canon Power Shot		Kamera	Canon GmbH, 1230 Wien, Österreich
Multiquick MR 5000 M	600 W	Dispergierstab	Braun GmbH, 61476 Kronberg
Spillkit XP		Notfall- und Reinigungsset	Berner International GmbH, 25337 Elmshorn
Gardena Drucksprüher	1,25 l	Airless-Sprühen	Gardena AG 89079 Ulm
Graco Ultra 500	0-195 bar 1,9 l/min	Airless-Sprühen	Graco GmbH 41464 Neuss