

4 Gasförmige Systeme

Dieses Kapitel soll dem Leser vermitteln,

- welche Arten von Aerodispersionen in der Pharmazie Bedeutung haben.
- welche Treibgase als Alternative für die FCKW in Frage kommen.
- wie sich das Verbot von FCKW auf die Entwicklung von neuen Applikationshilfen ausgewirkt hat.

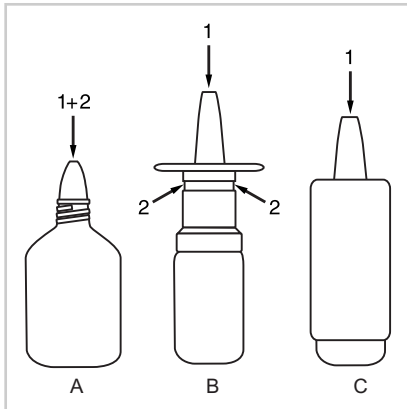
■ **DEFINITION** Gasförmige Systeme (Aerodispersionen) sind Verteilungen in einem gasförmigen Dispersionsmittel.

Als disperse Phase können Gase oder Dämpfe, aber auch Flüssigkeiten (z. B. Nebel) und Feststoffe (Rauch, Staub) auftreten.

Die Teilchengröße der dispergierten Phase kann sehr unterschiedlich sein. Dies lässt sich am einfachsten am Beispiel der Verteilung von Wasser in Luft zeigen. Durch Verdunsten oder Verdampfen des Wassers entsteht eine molekulardisperse Verteilung, der Wasserdampf. Wasserdampf ist wie jedes farblose Gas unsichtbar und steigt in der Luft aufgrund seiner geringeren Dichte nach oben. Kolloiddispers verteiltes Wasser schwebt dagegen als Dunst in der Luft und ist besonders bei Sonneneinstrahlung sichtbar (Tyndall-Effekt). Der wie Dunst durch Kondensation von Wasserdampf entstandene Nebel ist hingegen schon eine grobdisperse Verteilung und daher deutlich sichtbar. Feine Nebeltröpfchen werden von der Luft noch in der Schwebelage gehalten, größere sinken dagegen nach unten und benetzen den Boden. Mit Ausnahme der Inhalationsnarkotika (z. B. Ether) sind in der pharmazeutischen Praxis molekulardisperse Verteilungen (Gas/Gas oder Dampf/Gas) selten, da sie ja nur mit flüchtigen Stoffen möglich sind. Man sollte an dieser Stelle jedoch nicht vergessen, dass alle Geruchskorrigenzen durch Bildung eines solchen Systems erst ihren Zweck erfüllen können. Kolloid- bzw. grobdisperse Verteilungen von Flüssigkeiten und Feststoffen wurden dagegen schon im Altertum verwendet. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist der Einsatz verschiedener Räucherdrogen zur Inhalation. Das in diesem Sinne heute verbreitetste Inhalationsmittel ist der Tabak.

Daneben werden Dampfbäder mit wasserdampfvlüchtigen Wirkstoffen wie Campher, Menthol oder ätherischen Ölen bereitet. Der wirkstoffhaltige Dampf kondensiert und wird in Form feinsten Tröpfchen eingeatmet.

Durch die Verwendung von Zerstäubern, Verneblern und Druckgaserosolen ist eine feine Dispergierung von Flüssigkeiten und Feststoffen in Luft möglich. Die entstandenen Systeme werden meist als Aerosole bezeichnet, auch wenn sie nicht mehr kolloiddispers sind. Besonders bei grobdispersen Verteilungen in einer Gasphase wird daneben die Bezeichnung Spray verwendet.



○ **Abb. 4.1** Nasensprayfläschchen. A Quetschflasche: hohe Kontaminationsgefahr, B Dosierspray mit Kolbenpumpe: weniger Kontaminationsgefahr, C COMOD®-System: keine Kontaminationsgefahr, 1 Düse, 2 Ansaugöffnung

Ph. Eur. hat zwei Monographien zu Darreichungsformen dieser Art aufgeführt,

- Zubereitungen in Druckgasbehältnissen und
- Zubereitungen zur Inhalation,

wobei Erstere ebenfalls zur Inhalation, aber auch für einige andere Darreichungsformen (Nasenspray, Schäume) in Frage kommen. Das technologische Problem ist im Wesentlichen die Erzeugung einer geeigneten Aerodispersion.

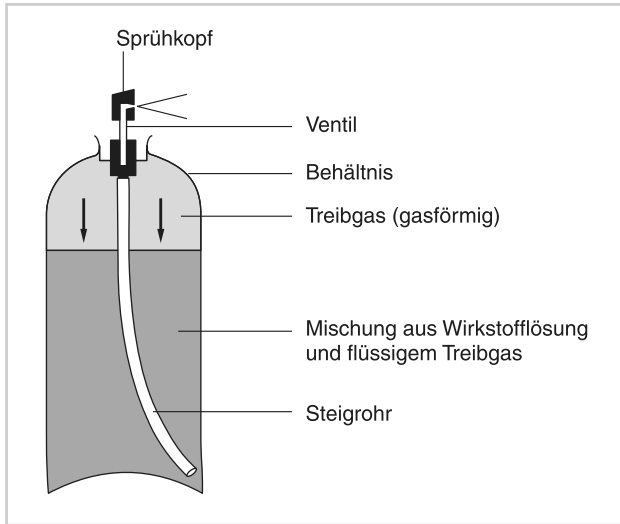
4.1 Erzeugung von Aerodispersionen

Das Dispergieren von Tröpfchen in der Gasphase setzt eine hohe Strömungsgeschwindigkeit des Gases voraus, die nur durch entsprechenden Überdruck erreicht werden kann. Dieser wird bei Pumpzerstäubern mit Hilfe einer Kolbenpumpe erzeugt, früher wurden auch Gummibällchen wie bei Parfümzerstäubern verwendet.

4.1.1 Pumpaerosole

Die Pumpaerosole erlebten durch das Verbot der halogenhaltigen Treibgase, die für das Ozonloch verantwortlich gemacht werden, eine Renaissance. Da die Behältnisse zunächst keinen Überdruck besitzen, muss dieser erst durch die Kolbenpumpe aufgebaut werden. Es kann auch nur immer eine bestimmte Menge an einem Stück versprüht werden, solange der Überdruck dazu reicht. Aus diesem Grund werden heute meist Dosierventile benutzt, die für eine genaue Abgabemenge sorgen. Je nach Verwendung sind Pumpaerosole mit einem Düsenkopf oder Nasenadapter ausgestattet. Die Flüssigkeit wird durch Betätigen der Kolbenpumpe über ein Steigrohr mit Ansaugventil angesaugt und aus dem Dosierkolben durch die Düse versprüht. Da die Teilchengröße über $10\ \mu\text{m}$ liegt, sind Pumpaerosole für die Inhalation ungeeignet. Ihrer Verwendung als Haut-, Rachen- und Nasensprays steht dagegen nichts im Wege.

Bei **Nasensprays** sind die Dosierpumpaerosole ein großer Fortschritt gegenüber den früher üblichen Quetschfläschchen, die eine Kontamination des Inhaltes mit Nasensekret geradezu herausforderten. Eine weitere Verbesserung bringen die neuen COMOD®-Mehrdosenbehältnisse, bei denen aufgrund eines flexiblen Innenbeutels als Behältnis für die Wirkstofflösung keine Luft mehr von außen die Lösung kontaminiert (○ Abb. 4.1).



● **Abb. 4.2** Funktionelle Bestandteile einer Zweiphasen-Aerosol-Packung

4.1.2 Druckgasaerosole

Druckgasaerosole sind eine Funktionseinheit eines Behälters mit einem komprimierten oder verflüssigten Treibgas und einem Sprühventil. Sie werden meist als **Sprays** bezeichnet. Die Verwendung von Sprays in den verschiedensten Bereichen ist auf eine Reihe von Vorteilen zurückzuführen:

- abgeschlossener Behälter schützt den Inhalt,
- bequeme und saubere Anwendung,
- sparsamer Verbrauch,
- Behandlung unzugänglicher Stellen.

● **Abb. 4.2** zeigt den Aufbau einer Spraydose aus Druckgasbehälter, Ventilsystem, Sprühkopf und Steigrohr.

Die Druckgasbehälter müssen dicht sein und dem inneren Druck widerstehen. Sie bestehen meist aus Metall (Weißblech oder Aluminium) und sind innen durch eine Speziallackierung gegen Korrosion geschützt. Daneben gibt es auch Glasflaschen, die zum Schutz gegen Splitter mit einem Kunststoffmantel überzogen sein müssen. Neben den normalen Ventilen, die durch Drücken des Sprühkopfs geöffnet und durch Loslassen geschlossen werden, werden auch solche verwendet, die bei Betätigung nur eine bestimmte Dosis freisetzen. Dosierventile werden gerade im pharmazeutischen Bereich häufig eingesetzt (Dosieraerosol).

Neben der zu dispergierenden Phase enthalten Spraydosen **Treibgase** als Hilfsstoffe (■ **Tab. 4.1**). Es handelt sich in der Regel um Verbindungen, die bei Raumtemperatur gasförmig sind, sich aber durch leichten Druck verflüssigen lassen. Unter Druck verflüssigte Treibgase haben den Vorteil, bis zur vollständigen Entleerung in der Spraydose den Druck nahezu konstant zu halten. Bei Verwendung nicht verflüssigbarer Gase (z. B. Stickstoff) nimmt der Druck beim Entleeren ab. Eine vollständige Entleerung ist nicht möglich.

Physiologisch unbedenkliche, nicht brennbare und als Luftgemisch nicht explosive Hilfsstoffe werden als Sicherheitstreibmittel bezeichnet. Als solche wurden früher fast

▣ Tab. 4.1 Treibgase

Einteilung	Beispiele	Verwendung
Druckverflüssigte Gase	Fluorierte Kohlenwasserstoffe, niedere gesättigte Kohlenwasserstoffe wie Propan und Butan	Inhalationsaerosole, feindisperse Sprays
Komprimierte Gase	Stickstoff, Kohlendioxid, Distickstoffmonoxid	Sprays, Schäume, Sprühsahne
Niedrigsiedende Flüssigkeiten	Dimethylether	Sprays

ausschließlich Mischungen von Halogenkohlenwasserstoffen eingesetzt. Besonders geeignet erwiesen sich Fluor-Chlor-Kohlenwasserstoffe (z. B. CCl_2F_2), die unter den Bezeichnungen Frigen[®] oder Freon[®] im Handel sind. Halogenkohlenwasserstoffe sind sehr stabile Verbindungen, die sich nur langsam abbauen. Diese für die Verwendung als Hilfsstoff positiv zu bewertende Eigenschaft beeinträchtigt jedoch stark ihre Umweltfreundlichkeit. Durch die weitverbreitete Verwendung erhöht sich laufend der Gehalt solcher Verbindungen in der Atmosphäre. Eine Folge ist die Zerstörung der Ozonschicht. Weltweite Verbote haben den Einsatz dieser Treibgase inzwischen drastisch eingeschränkt. Allerdings gibt es für viele Inhalationsaerosole bisher noch keine gleichwertige Alternative. Hoffnung setzt man in die chlorfreien Fluorkohlenwasserstoffe, von denen sich bereits einige in der Praxis bewährt haben. Abweichende Eigenschaften dieser neuentwickelten Hilfsstoffe machen allerdings Veränderungen der Rezepturen und der verwendeten Materialien erforderlich.

Das flüssige Treibmittel kann entweder direkt als Lösungsmittel für den Wirkstoff dienen oder wird zusätzlich zur Wirkstofflösung abgefüllt. Sind die beiden flüssigen Phasen mischbar (dies gilt in der Regel für Alkohol als Lösungsmittel), so entsteht ein Zweiphasenaerosol, im anderen Fall (Wasser als Lösungsmittel) ein Dreiphasenaerosol. Eine feine Verteilung ist nur mit Zweiphasenaerosolen möglich. Außerdem hängt der Zerteilungsgrad vom Mengenverhältnis Treibmittel/Wirkstoff ab. Für feindisperse Dispersionen beträgt das Verhältnis 95:5, für grobdisperse Sprays etwa 75:25. Die Grobdispersion erfolgt durch die Düse selbst, während die feine Zerteilung auf die starke Ausdehnung des Treibmittels zurückzuführen ist.

Feindisperse Aerosole (Tröpfchengröße nur wenige Mikrometer) werden vielfach als Insektizide und Raumsprays, in der Therapie als Inhalate eingesetzt.

Grobdisperse Sprays finden vor allem im kosmetischen Bereich (Haarspray, Deospray) breite Anwendung, begegnen uns aber zunehmend auch als echte Arzneiform. Beispiele hierfür sind verschiedene Dermatika, Nasen- und Mundsprays, Sprühpflaster usw.

Ph. Eur. hat die Zubereitungen in Druckbehältnissen in einer Monographie beschrieben. Darunter sind alle Zubereitungen zusammengefasst, die in speziellen Behältnissen unter dem Druck eines Gases stehen und mit Hilfe eines geeigneten Sprühventils aus dem Behältnis freigesetzt werden. Der Inhalt kann dabei nicht nur als Aerosol, sondern auch als Flüssigkeit oder Schaum freigesetzt werden. Die Lagerung darf nicht über 50 °C erfolgen (Explosionsgefahr!), muss aber auch vor Gefrieren geschützt sein.

Nasensprays, die in Druckbehältnissen in Verkehr gebracht werden, sind mit geeigneten Applikatoren, ohne oder mit Dosierventil, versehen. Sie müssen den Anforderungen

der Monographie *Zubereitungen in Druckbehältnissen* entsprechen. Die Teilchengröße der versprühten Zubereitung muss so beschaffen sein, dass ihre Ablagerung lokal in den Nasenhöhlen erfolgt. Einzeldosen, die für eine systemische Wirkung nach Absorption des Wirkstoffs durch die Nasenschleimhaut vorgesehen sind, müssen den Prüfungen auf *Gleichförmigkeit des Volumens, der Masse oder des Gehaltes* entsprechen.

4.2 Zubereitungen zur Inhalation (Inhalanda)

■ **DEFINITION** Zubereitungen zur Inhalation sind nach Ph. Eur. flüssige oder feste Darreichungsformen, die als Dampf, Aerosol oder Pulver angewendet werden, um in der Lunge eine lokale oder systemische Wirkung zu erzielen.

Die Zubereitungen enthalten einen oder mehrere Wirkstoffe, die in einem geeigneten Vehikel (Dispensionsmittel) gelöst oder dispergiert sind. In Abhängigkeit von der Art der Zubereitung können Treibmittel, Kosolvenzien (Lösungsmittel), Verdünnungsmittel, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisatoren und weitere Zusätze enthalten sein. Die Hilfsstoffe dürfen die Funktionen der Schleimhaut der Atemwege und ihrer Zilien nicht schädigen.

Zubereitungen zur Inhalation werden in Eindosis- oder Mehrdosenbehältnissen in Verkehr gebracht und je nach Zubereitungsart mit einem der folgenden Geräte verabreicht:

- Inhalator mit Zerstäuber,
- Druckgas-Dosierinhalator,
- Pulver-Inhalator.

Als Zubereitungen zur Inhalation unterscheidet Ph. Eur.:

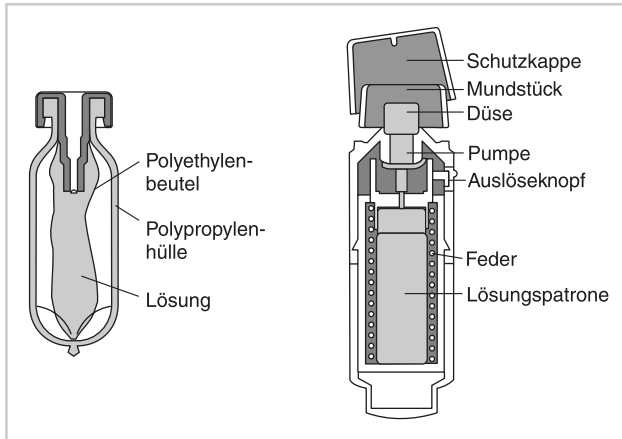
- flüssige Zubereitungen zur Inhalation,
 - Zubereitungen, die in Dampf überführt werden,
 - flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung,
 - flüssige Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren,
- Pulver zur Inhalation.

4.2.1 Erzeugung von Aerosolen zur Inhalation

Bei Aerosolen für die Inhalation liegt der Teilchendurchmesser zwischen 0,1 und 10 µm, d.h. teilweise sogar im kolloidalen Bereich, daher die Bezeichnung Sol. Partikel dieser Größenordnung schweben in der Gasphase. Eine Feststoffverteilung wird als Staubaerosol, eine Flüssigkeitsverteilung als Nebelaerosol bezeichnet. Die Herstellung von Nebelaerosolen ist grundsätzlich durch Kondensation von Dämpfen oder Dispersion von Flüssigkeiten möglich.

Zubereitungen, die in Dampf überführt werden, sind Lösungen, Dispersionen oder feste Zubereitungen. Sie werden in der Regel heißem Wasser zugesetzt, und der erzeugte Dampf wird inhaliert.

Flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung sind dazu bestimmt, durch Zerstäuber mit kontinuierlicher Abgabe oder Dosiervorrichtung in Aerosole verwandelt zu werden. Es



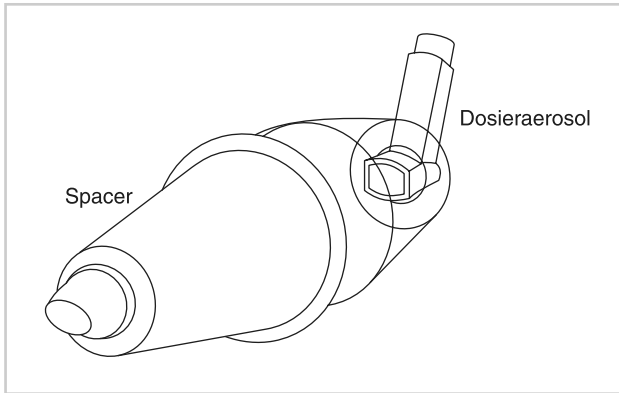
• Abb. 4.3 Respimat®:
Aufbau der Patrone und
der Gesamtheit

sind Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Zur Erhöhung der Löslichkeit können geeignete Kosolvenzien oder Lösungsvermittler verwendet werden.

Flüssige Zubereitungen zur Zerstäubung können auch aus Konzentraten oder auch Pulvern mit dem entsprechenden Lösungsmittel hergestellt werden. Der pH-Wert muss zwischen 3 und 8,5 liegen. Grobdisperse Systeme müssen durch Umschütteln leicht dispergierbar sein und die Abgabe einer genauen Dosis gewährleisten. Wässrige Zubereitungen in Mehrdosenbehältnissen, die nicht selbst schon ausreichende antimikrobielle Eigenschaften haben, können ein geeignetes Konservierungsmittel in angemessener Konzentration enthalten. Die Flüssigkeiten werden durch unter Druck stehende Gase, Ultraschallvibration oder andere Methoden in Aerosole überführt. Bei kontinuierlicher Abgabe muss die Dosis in geeigneter Geschwindigkeit und Partikelgröße inhaliert werden können. Zerstäuber mit Dosiervorrichtung müssen das zu zerstäubende Flüssigkeitsvolumen so bemessen, dass die Aerosoldosis mit einem Atemzug inhaliert werden kann.

Vernebler, die zur Inhalation in Kliniken und zu Hause sowie zur Luftbefeuchtung eingesetzt werden, arbeiten meist mit Druckluft oder Ultraschall. Sie können nur wässrige Wirkstofflösungen dispergieren. Daher ist besonders auf Hygiene zu achten. Durch die strengen gesetzlichen Vorschriften für die Treibgas-aerosole werden zunehmend bessere Techniken zum Zerstäuben von Flüssigkeiten entwickelt. Beim Respimat® befindet sich die Wirkstofflösung in einer 5 ml Patrone, die eine aseptische Abgabe ermöglicht (• Abb. 4.3). Die Dosierkammer des Inhalators wird durch Drehen des Unterteils mit einer Dosis von 15 µl gefüllt. Beim Betätigen des Auslöseknopfes wird das Aerosol durch eine Spezialdüse erzeugt, die aus einem in Glas eingebetteten, geätzten Siliciumchip besteht. Durch die besondere Konstruktion der Düse treffen zwei Flüssigkeitsstrahlen im spitzen Winkel aufeinander und erzeugen einen feinen Nebel, der eine relativ hohe Bioverfügbarkeit gewährleistet.

Flüssige Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren sind Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, die sich in Druckgaspackungen mit Dosierventil befinden. Sie werden durch geeignete Treibgase oder Mischungen verflüssigter Treibgase, die auch als Lösungsmittel dienen können, unter Druck gehalten. Kosolvenzien, Lösungsvermittler und Stabilisatoren können zugesetzt sein. Ph. Eur. lässt die Gleichförmigkeit der abgebenen Dosis, den Feinanteil der Dosis sowie die Anzahl der Sprühstöße je Inhalator überprüfen. Die Druckgas-Inhalatoren müssen eine Feinstverteilung der Wirkstofflösung



● Abb. 4.4 Spacer als Inhalationshilfe

oder -suspension ermöglichen. Dies gelingt nur mit einem sehr hohen Treibmittelanteil von über 80 % des Gesamtinhaltes, wofür wiederum nur nichtbrennbare Sicherheitstreibmittel in Frage kommen. Daher sind FCKW für diesen Anwendungsbereich bisher noch vom Verbot ausgenommen.

Durch die Verwendung von **Dosierventilen** wird eine genau bemessene Wirkstoffmenge über einen Applikator mit Mundstück inhaliert. Dabei ist die richtige Koordination zwischen Ventilbetätigung und Einatmen für die Wirksamkeit außerordentlich wichtig.

Als Inhalationshilfe können sogenannte **Spacer** dienen, durch die das vom Dosieraerosol erzeugte Inhalat über ein Einwegventil eingeatmet wird (● Abb. 4.4). Die Verwendung von Spacern bietet folgende Vorteile:

- es gibt keine Probleme mit der Koordination,
- es entsteht kein Kältereiz (Expansionskälte),
- Anwendung auch für Kleinkinder,
- bessere Wirkstoffverteilung in der Lunge,
- weniger Wirkstoff auf der Mundschleimhaut (lokale Nebenwirkungen),
- weniger verschluckter Wirkstoff.

Pulver zur Inhalation sind Pulver in Einzeldosis- oder Mehrdosenbehältnissen. Zur Erleichterung ihrer Anwendung können die Wirkstoffe mit einem geeigneten Trägerstoff kombiniert werden. Pulver werden im Allgemeinen mit Hilfe von Pulver-Inhalatoren verabreicht. Bei vordosierten Inhalatoren wird der Inhalator mit Pulvern beschickt, die in Kapseln oder anderen geeigneten Darreichungsformen vordosiert sind. Im Fall von mehrfach dosierenden Systemen mit Vorratsbehältern wird die Dosis mit Hilfe eines Dosiermechanismus im Inhalator abgemessen. Ph.Eur. lässt die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis, den Feinanteil der Dosis sowie die Anzahl der Pulverabgaben je mehrfach dosierendem System überprüfen.

Pulver-Inhalatoren sind eine Entwicklung auf dem Gebiet der umweltfreundlichen Inhalate. Dabei ist es zunächst einleuchtend, dass das Dispergieren von Pulvern mit entsprechender Teilchengröße (bis 5 µm) nur mit mikronisierten Wirkstoffteilchen möglich ist. Diese werden mit Milchzucker als Trägersubstanz verarbeitet und als Kapseln oder Blister in Einzeldosen vor Feuchtigkeit geschützt verpackt.

Die entsprechenden Inhalatoren ermöglichen die Einatmung der Wirkstoffzubereitung, indem sie das Pulver freisetzen und durch Verwirbelung in der Atemluft verteilen.

Die Art des Mechanismus wird häufig in der Bezeichnung zum Ausdruck gebracht, z. B. *Spinhaler*, *Turbohaler*, *Diskhaler* usw.

Wiederholungsfragen

1. Welche zwei Möglichkeiten bestehen, Aerodispersionen zu erzeugen?
2. Welche Treibmittel haben die günstigsten Eigenschaften für den Einsatz in Druckgaspackungen?
3. Was ist das entscheidende Kriterium für den Einsatz von Aerosolen als Inhalationsmittel?