

› Verbesserte systemische Verfügbarkeit von Arzneimitteln in der Pflege:

Das Adapplicator-System als neue Darreichungsform

KLAUS-DIETER BELLER

Die Gabe von Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen gewinnt in der Langzeitpflege und der Geriatrie zunehmend an Bedeutung. Arzneimittel, besonders Spurenelemente und Mineralstoffe, können dabei unter anderem oral oder auch mithilfe von Injektionskanülen in das Körperinnere injiziert werden. Eine sinnvolle und leicht anwendbare Alternative stellt das Adapplicator-System dar.



Foto: Braunform GmbH

Der Applikationsort, die Applikationsart und die Arzneiform richten sich dabei nach

- den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs
- dem gewünschten Wirkungseintritt und der gewünschten Wirkungsdauer
- dem Ort, an dem das Pharmakon wirken soll
- dem Zustand des Patienten.

Soll der Wirkungseintritt rasch erfolgen, muss eine Applikationsart gewählt werden, bei der durch Wegfall der Resorption die Latenz zwischen Applikation und Wirkungseintritt kurz ist (intravenös). Wird dagegen eine verzögerte Wirkung angestrebt, kommen in der Regel solche Applikationen in Betracht, bei denen das Pharmakon erst nach der Resorption wirksam wird (oral).

Applikation und Altersveränderung von Organen

Arzneimittel werden zumeist oral zugeführt. Nicht selten muss bei der Wahl der Applikationsart auch auf den Zustand oder das Alter des Patienten Rücksicht genommen werden. Bewusstlose Menschen beispielsweise dürfen keine Medikamente oral verabfolgt bekommen (As-

pirationsgefahr). Auch bei Patienten mit Magenstörungen oder eingeschränkter Darmfunktion ist eine orale Applikation häufig wenig geeignet.

Die orale Applikation setzt eine funktionierende Digestion, Resorption und Metabolisierung voraus. Im Alter sind diese Voraussetzungen nicht mehr unbedingt gegeben (Tab.). Bei ängstlichen Patienten oder bei Kindern wird man versuchen, Injektionen zu umgehen. Nachteilig bei der parenteralen Applikation ist darüber hinaus der höhere Aufwand und das erhöhte Risiko bei versehentlich paravenöser Injektion, Gefäßverletzungen, zu rascher Injektion, Keimverschleppung und weiteren Risikoquellen.

Die intravenöse Gabe zur Umgehung des enterohepatischen Kreislaufs ist nicht immer angezeigt, erwünscht und in der Dauerpflege oft problematisch, da einfach zu erreichende Injektionsorte limitiert sind und die Venenqualität häufig zu wünschen übrig lässt.

Ein Stiefkind der Pharmakotherapie ist die Resorption bei mucodermaler Applikation (Resorption über die Schleimhaut, zum Beispiel buccal, sublingual, nasal), obwohl die Schleimhaut trotz relativ kleiner Oberfläche bei sehr guter Durchblutung ein nahezu idealer Ab-

sorptionsort für Arzneistoffe darstellt. Die gefäßreiche Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle und der Nase besitzt für lipophile und/oder nicht-ionisierte Stoffe besonders gute Resorptionseigenschaften. So ist zum Beispiel das Zink in Unizink-Ampullen als Aspartat nicht-ionisiert. Die Erfahrung zeigt, dass auch ionisierte und damit in hydrophiler Form vorliegende Arzneistoffe ebenso resorbiert werden. Procain und Lophakomp-B12 Depot sind zum Beispiel ionisierte Stoffe, die für die Pflege von hohem Stellenwert sind. Günstig ist bei der mucodermalen Applikation der rasche Wirkungseintritt, außerdem entfällt die Einwirkung von Verdauungssäften des Magen-Darm-Kanals, und der Arzneistoff muss nicht unmittelbar nach der Resorption die Leber passieren (Abb. 1). Wegen der geringen Resorptionsfläche und der relativ kurzen Kontaktzeit kommt die buccale, sublinguale und nasale Applikation bisher nur bei wenigen Substanzen in Betracht. Die nasale Therapie erstreckt sich im Wesentlichen auf die lokale Wirkung zur Schleimhautabschwellung bei Schnupfen und Allergie. Bewusst ausgenutzt wird die Resorption über die Nasenschleimhaut bei der Anwendung von Desmopressin zur Therapie des Diabetes insipidus sowie von Gonadoliberin-Analogen zur Behandlung von Prostatakarzinomen. Sonderformen der mucodermalen Applikation sind die Inhalation zur Asthmatherapie, die rektale Applikation von Suppositorien und die vaginale Anwendung von Tampons und Schäumen (Goodmann 1996, Bauer 1986).

Die in Dosierung und Volumina exakt definierte mucodermale Applikation von Ampulleninhalten ist Neuland. Mit dem Ampoule-Direct-Application-System, kurz Adapplicator-System genannt, eröffnet sich eine neue Darreichungsform für die systemische Verfügbarkeit von Mineralstoffen, Spurenelementen und Kohlenhydraten. Gerade im Bereich Geriatrie, Diätetik und Sportmedizin

dürfte diese Form der Applikation seine Indikation finden. Der Adapplicator ist für Ampullengrößen eins, zwei und zehn Milliliter erhältlich.

Biopharmazie der mucodermalen Resorption

Mehrschichtiges unverhorntes Plattenepithel kleidet Mundhöhle, Speiseröhre, Anus und Vagina aus. Diese Schleimhaut erscheint rötlich, da hier die Blutkapillaren nahe der Oberfläche liegen, was die Resorption begünstigt. Der Stofftransport kann transzellulär, aber auch interzellulär stattfinden.

Die eigentliche Resorptionsbarriere ist die Oberflächenmembran der Zellen. Den heutigen Vorstellungen über die Plasmamembran wird am ehesten das von Lenard und Singer vorgeschlagene Fluid-Mosaik-Modell gerecht. Danach besteht die Membran aus einer Lipiddoppelschicht (Abb. 2). Für den Stoffdurchtritt stehen zwei sich qualitativ prinzipiell unterscheidende Membranstrukturen zur Verfügung: Einmal die Lipidschicht für die Aufnahme lipophiler Stoffe und die wassergefüllten Poren für die Penetration hydrophiler Substanzen.

Die gut vaskularisierte Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle sowie der Nase verhält sich als eine derartige Lipidmembran. Die Schleimhaut ist gut durchlässig für lipophile Wirkstoffe in nicht-ionisiertem Zustand. In geringem Umfang ist die Schleimhaut durchlässig für hydrophile Wirkstoffe in ionisiertem Zustand. Bevorzugt werden basische Stoffe aus neutralen bis alkalischen Lösungen resorbiert. Da nach buccaler, sublingualer, nasaler und rektaler Applikation der First-Pass-Effekt fehlt (Umgehung der Leber), ist mit raschem Wirkungseintritt und hohen Plasmaspiegeln zu rechnen.

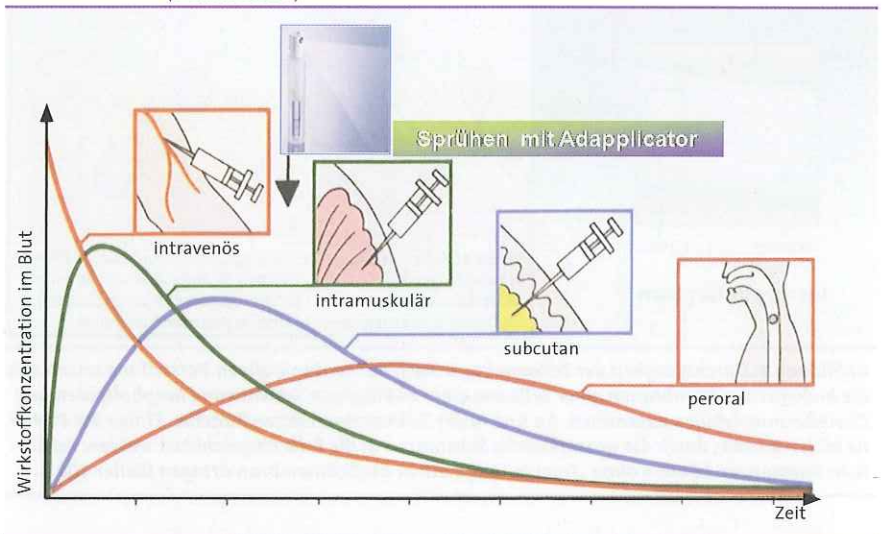
Mucodermale Applikation von Injektabilia

Mit dem Adapplicator wird die sublinguale, buccale und nasale Therapie alltagstauglich und vielen Indikationsgebieten zugänglich gemacht werden. Der Applikator ermöglicht es, den Inhalt von handelsüblichen Ampullen fein zu versprühen (Abb. auf der Seite 278). Dieser Zerstäubungsvorgang verbessert die Anwendung von Lösungen auf Schleimhäuten und Wundflächen.

Tabelle: Veränderung der Arzneimittelaufnahme im Alter

Resorption	<ul style="list-style-type: none"> • Säureproduktion im Magen ↓ • Oberfläche der GE-Schleimhaut ↓ • Blutfluss im Splanchnikusbereich ↓ • Magenentleerung ↓ • Peristaltik ↓
Bioverfügbarkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Lebermasse ↓ (circa 40 Prozent) • Leberdurchblutung ↓ (circa 50 Prozent) • Leberenzymaktivität ↓ • Leberenzyminduktion ↓

Abbildung 1: Applikationsart und Zeitverlauf der Wirkstoffkonzentrationen (Beller 2003)



Die Anwendung ist einfach und schnell. Nach Öffnen der Ampulle wird diese in den Ampullenträger gestellt. Der Sprühkopf mit Schlauch wird in die Ampulle eingeführt und mit dem Ampullenträger verriegelt. Das Versprühen der Flüssigkeit erfolgt nun durch Drücken der Pumpeinrichtung mit Daumen oder Zeigefinger. Die Dosierung richtet sich generell nach den Angaben des Therapeuten. Da Ampullen in der Regel zur Injektion in toto vorgesehen sind, gilt allgemein: Eine Ampulle injiziert entspricht einer Ampulle gesprüht. Ein Sprühhub mit dem Adapplicator entspricht einem definierten Sprühvolumen von 0,14 Milliliter pro Hub. Das bedeutet, dass eine 1ml-Ampulle mit sieben Pumpstößen zu entleeren ist. Durch das Versprühen wird eine Spreitung des Medikaments auf der Kontaktoberfläche erreicht. Das relativ kleine Volumen benetzt die gut durchblutete Oberfläche. Nach fünf bis zehn Sekunden Kontaktzeit werden die nächsten Hübe verabreicht. Bewährt haben sich drei Hübe hintereinander je einmal links und rechts buccal und einmal streng sublingual, danach fünf bis zehn Sekunden warten, dann Vorgang

wiederholen, bis die Ampulle leer ist. Bis zum Wechsel der nächsten Ampulle wird die leere Ampulle zum Schutz des Steigrohrs im System belassen.

Vorteile der mucodermalen Applikation

Patienten mit Spritzenangst, mit schlechten Venen, unruhige Patienten (Kinder, psychiatrische Patienten) und Patienten in akuter Gefahr, bei denen eine Injektion nicht möglich ist, können mit Injektabilia behandelt werden. Eine bisher zwingende orale Therapie mit Tabletten oder Tropfen kann so vermieden werden. Ist aus verschiedenen Gründen eine orale Applikation unerwünscht, undurchführbar oder kontraindiziert – zum Beispiel bei Patienten mit Alkoholproblemen, die keine alkoholhaltigen Tropfen einnehmen sollen – bietet die Sprühzubereitung von Injektabilia eine sinnvolle Alternative. Die schrittweise Applikation mit dem Adapplicator verhindert bei richtiger Anwendung das Abschlucken mit dem Speichel. Damit werden die Arzneistoffe nicht dem schädigenden sauren Milieu und der enzymatischen Wirkung des Magens un-

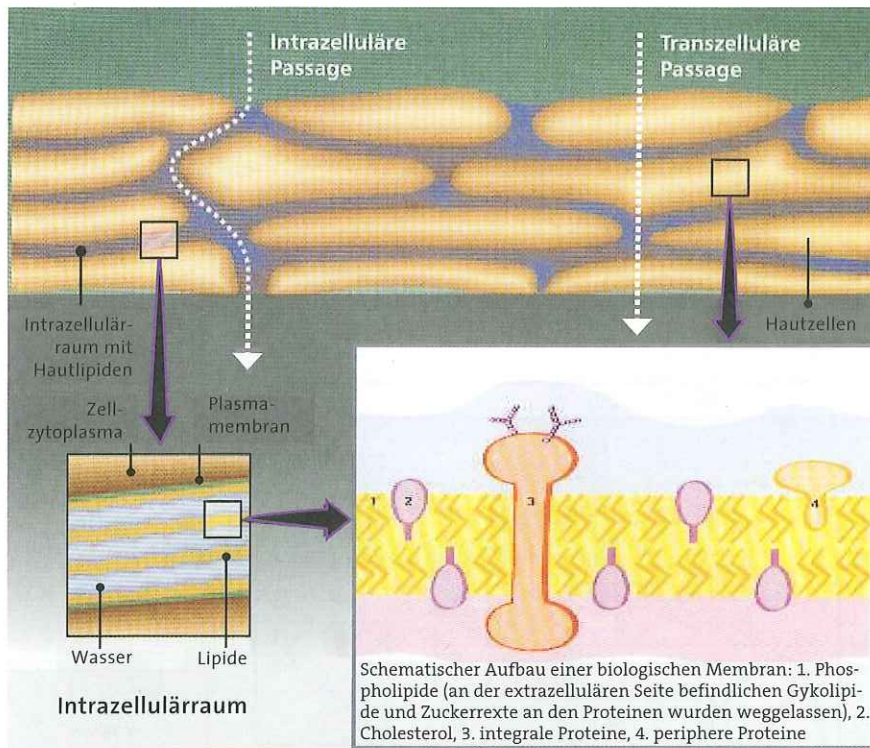


Abbildung 2: Durchlässigkeit der Zellmembran: Nach der heute gängigen Vorstellung setzen sich die biologischen Membranen einer Zelle aus einer zweilagigen Schicht von Phospholipiden und Cholesterinmolekülen zusammen. An und in der Zellmembran sitzen Proteine. Einige der Proteine bilden Kanäle, durch die wasserlösliche Substanzen in die Zelle eingeschleust werden. Fettlösliche Substanzen können ohne „fremde“ Hilfe durch die Zellmembran dringen (Beller 2003).

Die Folge der Mundtrockenheit ist das Gefühl, dass die Zunge am Gaumen klebt und das Kauen, Schlucken, Schmecken, Sprechen und den Schlaf beeinträchtigt. Xerostomie begünstigt Mangelernährung, Gewichtsverlust und Sekundärkomplikationen. Weil es den Betroffenen schwer fällt, Tabletten zu schlucken, kann sich der Krankheitsverlauf verschlimmern. Negative Einflüsse auf die Mundflora begünstigen sekundäre Infektionen. Die Empfindlichkeit von Gaumen und Mundschleimhaut gegenüber Verletzungen (zum Beispiel durch die Prothese) nimmt zu. Schleimhautgeschwüre, Mundpilz und Karies sind bei diesen Patienten vermehrt anzutreffen. Eigeninitiative wie häufiges Befeuchten des Mundes, Kauen von Kaugummi oder Karotten und Sellerie, bringt in einigen Fällen Linderung der Beschwerden. Alternativ hat sich der Adapplicator in Verbindung mit Trophicard®, Ca-EAP®, Natriumchlorid oder Natriumbicarbonat bei der Befeuchtung der Schleimhäute bestens bewährt. Der Adapplicator für die Zehn-Milliliter-Ampullen reicht für circa 70 Hübe und kann vom Patienten bei Bedarf angewendet werden.

Stomatitis

Eine Mundschleimhauterkrankung kann als Sekundärerkrankung auftreten, die Ursache ist in vielen Fällen nicht eindeutig zu ergründen. Als Symptome zeigen sich eine stark gerötete Schleimhaut, kleine weißlich aussehende Geschwüre, kombiniert mit starker Schmerzempfindung. Die jeweils befallenen Areale werden im täglichen Wechsel mit Trophicard® und Unizink® mittels Adapplicator-System besprüht. Die Behandlung erfolgt circa fünfmal täglich jeweils nach den Mahlzeiten und dem Zähneputzen. Danach sollen die Patienten für etwa 15 Minuten weder den Mund spülen noch essen oder trinken. In der Regel tritt nach fünf bis sechs Tagen eine deutliche Besserung oder auch komplette Abheilung ein. Die Behandlung wird für insgesamt zehn Tage angesetzt.

Bei starker Schmerzempfindung wird jeden zweiten Tag zusätzlich eine Ampulle Ca-EAP® eingesetzt. Die Substanz EAP ist ein effektives Wirkadditiv, das einerseits die Aufnahme essentieller Kationen fördert und andererseits wichtige Strukturelemente der Zellmembran beziehungsweise Myelinscheiden darstellt. Die Beurteilung durch die

terworfen (gastrointestinaler Abbau). Der First-pass-Effekt in der Leber wird ebenfalls vermieden (metabolischer Abbau). Diese Form der Applikation macht den Patienten unabhängig von physiologischen Interaktionen (Magenentleerung und Nahrung) und pathophysiologischen Interaktionen (Erbrechen, Störungen des Dünndarms).

Im Gegensatz zur intramuskulären, intracutanen und intravenösen Injektion bestehen bei der mucodermalen Applikation keine Risiken der Gefäßverletzung und der viralen oder mikrobiellen Kontamination durch die Injektion. Der Applikationsort ist leicht zugänglich. Die Compliance und Bereitschaft der Patienten für eine Therapie steigt, wenn statt wiederholter Injektionen der Einsatz des Adapplicators angeboten wird.

Parenteralia müssen mit besonderer Sorgfalt hergestellt werden und gelten als Standard für partikuläre und mikrobielle Reinheit. Mehr als bei anderen Darreichungsformen kommt dem Herstellungsverfahren eine besondere Bedeutung zu. Diese hohen Standards kommen dem Patienten bei der Schleimhautapplikation mittels Adapplicator zugute. Das wichtigste Lösungsmittel

bei Parenteralia ist Wasser und nicht Alkohol. Der Zusatz von Hilfsstoffen mit möglichem Allergiepotezial ist hinsichtlich Anzahl und Menge verschwindend gering (Bauer 1986, Pfeifer 1995).

Anwendungsbeispiele mit dem Adapplicator

Zahn- und Mundpflege in der Geriatrie
Der Speichel hat nicht nur die Aufgabe, den Mund feucht zu halten. Er sorgt auch für ein bakterienhemmendes Milieu im Mund und fördert die Mineralisierung der Zähne.

Mundtrockenheit entsteht im Allgemeinen, wenn die Produktion von Speichel durch die Speicheldrüsen vermindert oder ganz erloschen ist (Xerostomie). Ursache dieser Funktionsstörung der Speicheldrüsen sind häufig Medikamente (Psychopharmaka, Antiallergika, Antihypertensiva usw.), Chemotherapie oder Strahlentherapie (zum Beispiel im Rahmen einer Krebsbehandlung). Mehr als 400 Pharmaka können die Mundschleimhaut neural oder metabolisch austrocknen. Karies, die durch Mundtrockenheit nach einer Bestrahlung entsteht, wird als „Strahlenkaries“ bezeichnet.

Patienten ist einhellig gut. Auch am Shaare Zedek Medical Centre in Jerusalem zeigten Untersuchungen, dass die fünfmal täglich durchgeführte intensive Mundspülung mit Traumeel® S-Ampullen wirksam gegen die Stomatitis bei Krebspatienten ist. Dies war Anlass genug, Traumeel® S-Ampullen mit dem Adapplicator-System bei allgemeinen Entzündungen der Mundschleimhaut einzusetzen. In Einzelfällen konnte innerhalb von drei Tagen die Entzündung gebessert werden. Im Gegensatz zu den üblichen Pinselungen wird mit dem Adapplicator-System eine Kontaminierung verhindert.

Störungen des Geschmackssinnes

Bei zwei älteren Patienten mit Störungen des Geschmackssinnes ohne erkennbare Ursache waren die bisherigen Therapieversuche erfolglos. Angeregt durch eine entsprechende Publikation, die den Zusammenhang zwischen Zink und Geschmacks- und Geruchssinn herstellt, wird eine Zink-Therapie initiiert. Jeden zweiten Tag sprühen die Patienten eine Ampulle Unizink®. Nach drei Wochen klingen die über Monate bestehenden Geschmacksstörungen ab. Ein Wiederauftreten der Symptomatik wird mit weiteren fünf Ampullen Unizink® verhindert. Danach werden die Patienten mit Zink stabilisiert.

Chronisches Ekzem

Eine Patientin (34 Jahre) leidet seit mehreren Jahren an einem chronischen, allergischen Ekzem an beiden Handinnenflächen. Salben, auch cortisonhaltige Präparate, verträgt sie nicht mehr. Die Hände werden mehrmals täglich berührungs- und schmerzfrei mit wechselweise Trophicard® und Unizink® mittels Adapplicator-System besprüht und luftgetrocknet. Nach einer Woche erfolgt eine sichtbare Besserung, die Patientin bringt danach die Rhagaden mit Vitazell Creme und Vitazell-E 600 Kapseln – die aufgestochen und deren Flüssigkeit in die Handfläche einmassiert werden – zum Abheilen. Ähnlich erfolgreiche Resultate lassen sich von der Behandlung der Windeldermatitis berichten.

Diarrhö

Bei Durchfall ist oberste Maxime, den Verlust von Flüssigkeit und Elektrolyten möglichst rasch zu ersetzen. Dies gilt im besonderen Maße für Kleinkinder und pflegebedürftige Patienten. Mit der

Zusammenfassung

Besonderheiten der Therapie im höheren Lebensalter und in der Pflege sind sowohl durch altersbedingte physiologische Veränderungen als auch durch die im Alter oder im Pflegefall vermehrt auftretenden pathologischen Veränderungen zu erwarten. Mit zunehmendem Alter kommt es zu gastrointestinalen Veränderungen mit negativen Auswirkungen auf die Digestion und Absorption. Damit sind der Ernährungsstoffwechsel und der Pharmakastoffwechsel massiv beeinflusst. Die Wirkung von Pharmaka und Nährstoffen ist nicht kalkulierbar, und es kommt zu Defiziten und Wirkungsverlusten. Wünschenswert ist dann die parenterale Applikation. Die sublinguale und buccale (über die Wangenschleimhaut) Applikation umgeht, ebenso wie die i.v.-Gabe, den enterohepatischen Kreislauf. Diese Eigenschaft macht sich das Ampoule-Direct-Application-System, kurz Adapplicator genannt, zunutze, und es eröffnet sich eine neue Applikationsform für die systemische Verfügbarkeit als Option zur Injektion.

Schlüsselwörter: *Medikamentengabe, Applikationsform, Adapplicator-System*

mucodermalen Darreichungsform von Trophicard® im Wechsel mit Inzolen® kann eine effektive Substitution gerade bei diesen Problempatienten erreicht werden und die orale Rehydratation ersetzen bzw. unterstützen. Die ersten Erfahrungen lassen vermuten, dass eine genügend hohe Dosierung – bis zu drei Ampullen Trophicard® im Wechsel mit Inzolen® – die Durchfalldauer verkürzt. Bei Kindern reicht in der Regel eine Ampulle pro Tag.

Kleine Chirurgie

Daneben findet das Adapplicator-System Anwendung in der kleinen Chirurgie. Das berührungs- und schmerzfreie Besprühen mit Mineralstofflösung hilft beim Ablösen von Verbandsmaterial, keimfreien Abspülen von Eiter, Sekret und Zelldetritus. Die Wundheilung ist nach Besprühen mit Mineralstofflösungen aus der Ampulle – ohne Konservierungsstoffe – deutlich verbessert und beschleunigt.

Weitere wegweisende Einzelresultate konnten mit dem Adapplicator-System bei der akuten Intervention hypoglykämischer Zustände erzielt werden: Das sublinguale Verabreichen von zehn Milliliter Glucosteril 20 Prozent bringt eine Verbesserung des Allgemeinzustands innerhalb kürzester Zeit.

Fazit

Die mucodermale Sprühtechnik von mineralstoffhaltigen Parenteralia stellt dann eine Alternative dar, wenn eine Injektion nicht erwünscht oder undurchführbar ist und/oder eine orale Form bei Malabsorption, Kurzdarmsyndrom, Unverträglichkeit auf Trägerstoffe und bei

Alkoholproblemen (Tropfen) nicht sinnvoll bzw. problematisch ist (Beller 2003). Die definierte Spreitung des gelösten Arzneistoffs über die gut vaskularisierte Absorptionsfläche bei definiertem Volumen und vorgegebener Kontaktzeit wird mit dem Adapplicator-System erstmals praktiziert. Erste Erfahrungen mit Mineralstoff- und Glucoselösungen haben das Konzept bestätigt. Durch die aktive Einbindung des Patienten in die Therapie steigt die Compliance beträchtlich. <<



Literatur

BAUER K. (1986) *Pharmazeutische Technologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

BELLER K-D. (2002) *Verbesserte systemische Verfügbarkeit von Homöopathika und Phytotherapeutika*. *Arztezeitschrift für Naturheilverfahren* 43 (11) 708–712.

BELLER K-D. (2003) *Vereinfachte parenterale Applikation von Mineralstoffen und Spurenelemente mittels ADA-System*. *Naturheilpraxis* 9, 1280–1284.

BELLER K-D. (2005) *Mucodermale Applikation mit dem Adapplicator*. *Neue pharmazeutische Technologie*. *Biologische Medizin* 9 (3), 140–143.

GOODMAN A. (1996) *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7. Aufl. Macmillan Publishing Company.

PFEIFER S. (1995) *Biopharmazie*. Ullstein Mosby GmbH & Co. KG, Wiesbaden.

Autorenkontakt:

Dr. med. Dipl. Ing. Klaus-Dieter Beller, Arzt für Pharmakologie und Toxikologie, Praxisschwerpunkt: Biologische Medizin und Umweltmedizin.
Kontakt: Schulstrasse 18, 79341 Kenzingen. E-Mail: med-tec-beller@t-online.de. <http://www.med-tec-beller.de>.