

Mukodermale Applikation mit dem Adapplicator®: neue pharmazeutische Technologie

Zusammenfassung

Die mukosale Applikation zur lokalen und systemischen Therapie spielt in der medizinischen und in der naturheilkundlichen Praxis derzeit noch eine untergeordnete Rolle. Mit einer neuen pharmazeutischen Technologie - dem Adapplicator® - wird das Spektrum der sublingualen, buccalen und nasalen Therapie erweitert und als moderne therapeutische Option eingeführt. Die pharmazeutischen Hintergründe werden erklärt und erfolgreiche antihomotoxische Therapiebeispiele dargestellt.

Schlüsselwörter: Adapplicator, "sprühende Ampulle", Injektion, Schleimhautresorption, sublingual, buccal, nasal, Homotoxikologie

Die Möglichkeit, die Mund- und Nasenschleimhaut für eine schnelle systemische Applikation von Arzneistoffen zu nutzen, wird von Therapeuten gering geschätzt und selten eingesetzt, obwohl die Schleimhaut bei relativ kleiner Oberfläche mit sehr guter Durchblutung ein nahezu idealer Absorptionsort für Arzneistoffe ist. Die bekannteste Maßnahme dieser Art ist die sublinguale Verabreichung von Nitrolingual®. Verschiedene Untersuchungen belegen die gute Absorption auch von Peptiden und Proteinen bei bukkaler, sublingualer und nasaler Applikation (1). Die Plasmaspiegel nach sublingualer Gabe von Isosorbiddinitrat sind wesentlich höher als nach oraler

Gabe, was sich aus dem fehlenden First-Pass-Effekt erklärt (2). Wie die übrigen Schleimhäute des GE-Traktes und der Rektalschleimhaut verhält sich die sublinguale und bukkale Schleimhaut wie eine Phospholipidmembran (Fluid-Mosaik-Modell nach Lenard und Singer). Das Membranmodell geht davon aus, dass zwei qualitativ unterschiedliche Membranstrukturen für den Stoffdurchtritt zur Verfügung stehen: die Lipidschicht für die Aufnahme lipophiler Stoffe und die wassergefüllten Poren oder Kanäle für die Penetration hydrophiler Substanzen. Lipophile Arzneistoffe gelangen demnach hauptsächlich transzellulär durch die lipophilen Phospholipidmem-

branen der Zellen, während hydrophile Stoffe interzellulär diese Zellschicht permeieren. Die Resorptionsgeschwindigkeit hängt vom Gradienten der Konzentration, Lipophilie, Molekülmasse und Größe sowie der Dissoziationskonstante ab. Weiterhin wird die Resorptionsgeschwindigkeit von den Faktoren Kontaktzeit, Kontaktfläche, Gradient und Schichtdicke beeinflusst (2, 3, 13, 14). Anhand der Pharmakokinetik von mit Jod-123 markierten Allergenen bei sublingualer, oraler und nasaler Einnahme konnte gezeigt werden, dass auch großmolekulare Proteine unter bestimmten Anwendungskriterien über die nasale und sublinguale Schleimhaut effektiv resorbiert werden (6). Die WHO sowie verschiedene Fachgesellschaften (DGAI, ÄDA) bewerteten aufgrund kontrollierter klinischer Studien die nasale und die sublinguale spezifische Immuntherapie bei erwachsenen Allergikern als effektiv (1, 4, 6). Die Wirksamkeit der sublingualen Immuntherapie bei Patienten mit allergischer Rhinitis und Grippe ist heute gut belegt und wird häufig alternativ zur subkutanen spezifischen Immuntherapie angewandt (7, 8). Sie ist vor allem eine Option für Patienten, die Angst vor Nadelstichen haben. Auch das Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen wie anaphylaktische Reaktionen ist geringer. Statt subkutaner Injektion wird das Allergenextrakt sublingual platziert (9).

Der Vorteil der mukosalen Applikation besteht darin, dass bei der buccalen, sublingualen und nasalen Arzneistoffabsorption sofort der große Blutkreislauf erreicht und ein First-pass-Effekt in der Leber vermieden wird (Abb.1). Für diese Applikationsform ist deshalb Ampullenware - in der Regel ohne Trägerstoffe, Alkohol und Konservierungsstoffe - neu entdeckt worden.

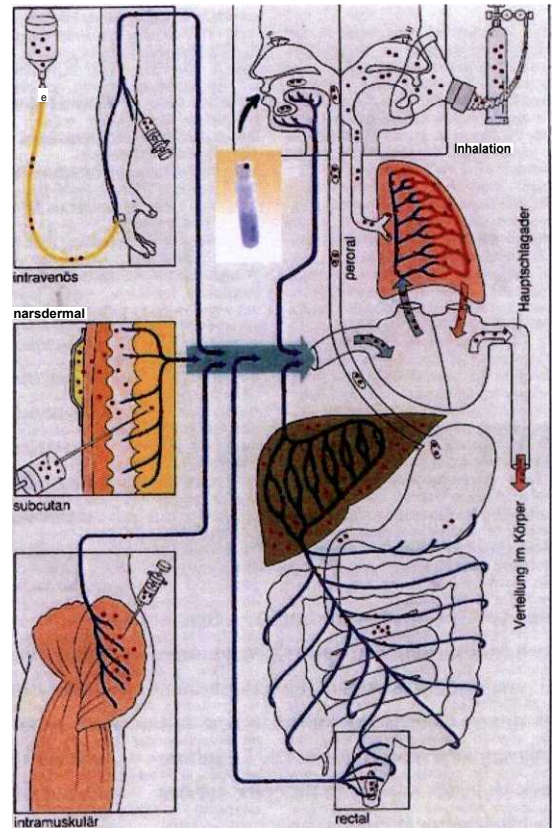
So funktioniert der Adapplicator®

- > Die Anwendung ist einfach und schnell : Die Ampulle wird geöffnet und in den Ampullenträger gestellt. Der Sprühkopf mit Steigrohr wird in die Ampulle eingeführt und mit dem Ampullenträger verriegelt. Das Versprühen der Flüssigkeit erfolgt durch Drücken der Pumpeinrichtung mit Daumen oder Zeigefinger. Das Volumen beträgt 0,09 ml/Hub. Die Dosierung erfolgt über die Anzahl der Sprühstöße.
- > Nach einigen Sekunden Kontaktzeit werden die nächsten Hübe sublingual, buccal oder nasal verabreicht. Hierdurch wird wenig Arzneistoff auf eine große Oberfläche aufgebracht. Die Resorptionsbedingungen sind optimal. Ein "Abschlucken" des Arzneistoffes wird verhindert.
- > Der Adapplicator® kann individuell und eigenverantwortlich mit verschiedenen Sprühköpfen bestückt werden (Abb. 3)

Hierzu wurde der Adapplicator entwickelt, eine vielversprechende Alternative

- **zur Injektion bei schlechten Venenverhältnissen und/oder Spritzenangst:** Häufig ist eine parenterale Verabreichung unerwünscht, undurchführbar oder kontraindiziert. Patienten mit Spritzenangst, schlechten Venen und unruhige Patienten können mit Ampullen behandelt werden. Im Gegensatz zur intramuskulären, intrakutanen und intravenösen Injektion besteht bei der mukodermalen Applikation nicht das Risiko der Gefäßverletzung und der viralen oder mikrobiellen Infektion. Der Applikationsort ist leicht zugänglich; Hilfspersonal oder der Patient selbst können die Anwendung selbst vornehmen.
- **zur Gabe alkoholhaltiger Tropfen:** Perorale Lösungen werden in erster Linie als Tropfen und Säfte eingesetzt. Korrigierende Hilfsstoffe sind Konservierungsmittel, Antioxidanzien, Puffersubstanzen, Lösungsvermittler, viskositätserhöhende Stoffe, Aromastoffe, zugelassene Süßstoffe und Farbstoffe. Häufig sind medizinische Tropfen (Guttæ) alkoholische Lösungen, wenn die Wirkstoffe nur schwer wasserlöslich sind. Für die Verabreichung bei Kindern sind alkoholfreie Rezepturen erforderlich. Tropfen werden üblicherweise in Enghals-Gewindeflaschen mit Tropfeinsatz abgefüllt. Tropfer verschiedener Konstruktionen bringen die Masse und das Volumen eines Tropfens in sehr unterschiedlicher Größe und Geschwindigkeit aus. Damit verändert sich die Dosierung. Bei falscher Haltung der Flasche kommt es zu erheblichen Dosierungsschwankungen bei Tropfen und Saftpräparaten. Tropfen werden zudem häufig vom Patienten mit Säften verdünnt oder auf Zucker eingenommen und ohne ausreichendes „Einspeicheln“ abgeschluckt.
- **zur Gabe von Tabletten und Dragees bei Schluckbeschwerden, Maldigestion, Malabsorption:** Die Pharmakodynamik bei oraler Gabe unterliegt einer großen Schwankungsbreite und das Erreichen geeigneter Wirkstoff-Plasmapiegel ist in vielen Fällen schwer einzu-

Ahh.1: Der Applikationsmodus bestimmt die Verteilung des Arzneistoffes. Die präsystemische Elimination wird vermieden, wenn die Resorption sublingual, buccal oder nasal erfolgt



schätzen. Störungen des GE-Traktes erschweren die Situation zusätzlich. Die mukodermale Applikation macht den Patienten unabhängig von physiologischen Faktoren wie Magenentleerung und Nahrung wie auch von pathophysiologischen Faktoren wie Erbrechen, Malabsorption und Maldigestion. Die Schleimhaut des Mundraumes ist leicht zugänglich und damit ist dieser Resorptionsweg auch bei Not- und Unfällen geeignet.

- **zur Gabe von Tabletten und Dragees bei Unverträglichkeiten und Allergien:** In zunehmenden Maße klagen Patienten über Unverträglichkeiten auf Träger- und Konservierungsstoffe in Tabletten und Dragees. Der Trägerstoff Milchsüßholz führt inzwischen häufig zu Problemen. Da Ampullenware in der Regel hypoallergen ist und kaum Konservierungsstoffe enthält, ist die mukodermale Applikation von Ampullen mittels Adapplicator eine gute Alternative bei diesen Patienten.

Die besondere Bedeutung der nasalen Applikation

Die nasale Route ist ein vielversprechender

Weg für die Applikation endogener Stoffe und gentechnischer Medikamente, die ansonsten nur intravenös oder intramuskulär verabreicht werden können (10). Umfassende Untersuchungen wurden im Zusammenhang mit der nasalen Insulinapplikation durchgeführt (11). Nicht nur Insulin ist ein Kandidat für die nasale Applikation - so ließen sich z. B. nach Applikation von Norethisteron-Nasentropfen an Rhesusaffen bei einer im Vergleich zur i.v.-Dosis fünfmal höheren Dosierung äquivalente Plasmaspiegel mit einem Maximum nach 20-30 min nachweisen (2). An Ratten wurde gezeigt, dass die Wirkspiegel von Sulfonamiden in der Cerebrospinal-Flüssigkeit nach intranasaler Gabe höher als nach l.v.-Gaben waren (2).

Auch für die Ganzheitsmedizin ist die nasale Route von besonderer Bedeutung (12). Über die nasale Route werden nicht nur Atemwege, Mund- und Nasenhöhlen, sondern auch das Gehirn erreicht (10, 11, Abb. 2). Beim nasalen Versprühen mit dem Adapplicator erreichen die Wirksubstanzen das Jacobson-Organ, ein spezielles briefmarkengroßes Sensorfeld, auf dem etwa 20

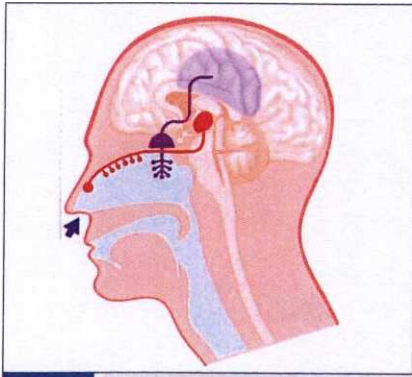


Abb. 2: Therapeutischer Zugang zum ZNS über die nasale Route. Das Jacobson - Organ liegt im unteren vorderen Teil der Nasenscheidewand

Millionen Geruchsrezeptoren liegen. Riachsinneszellen sind fingerförmige Ausstülpungen des Gehirns in die Nasenhöhle, auf deren Oberfläche Riechhärchen mit zahllosen Rezeptoren sitzen. Die Kopplung eines Moleküls mit einem Rezeptor auf der Riechzelle erzeugt einen schwachen Stromimpuls an der Zellmembran, der an den Riechkolben weitergegeben wird. Von hier ziehen Nervenleitungen direkt in das Gehirn - zunächst zum so genannten primären Riechhirn. Über den Hypothalamus erreicht die Information dann das Limbische System. Diese Region des Hirnes steuert Funktionen wie Sexualtrieb, Emotionen und Schmerz.

Durch den Adapplicator werden handelsübliche Injektabilia feinst zerstäubt und für die Schleimhaut resorptionsfähig gemacht. Die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosis ist beim Adapplicator durch ein definiertes Volumen von 0,09 ml/Hub gewährleistet. Der Adapplicator® berücksichtigt

die Funktionsparameter wie Kontaktfläche, Kontaktzeit und Konzentrationsgradient in optimaler Weise und nutzt effektiv die Eigenschaften der Phospholipidmembran. Gegenüber der oralen Applikation wird bei der sublingualen und nasalen Sprühapplikation das Arzneimittel:

- nicht dem schädigenden sauren Milieu des Magens ausgesetzt,
- nicht den enzymatischen Wirkung des Magen-Darm-Kanals unterworfen (gastrointestinalen Abbau),
- nicht dem First-pass-Effekt in der Leber unterworfen, da das venöse Blut aus der Mundschleimhaut direkt in die obere Hohlvene abfließt.

Neue Therapiekonzepte in der Biologischen Medizin

Die Einsatzmöglichkeiten des Adapplicators in der biologischen Medizin werden anhand der Ausleitungstherapie - der Basis einer erfolgreichen Matrixbehandlung - exemplarisch aufgezeigt. Die antihomotoxische Basis-Ausleitungsinfusion erfolgt mit Lymphomyosot N, Hepar comp. N, Solidago Injeel forte und Nux vomica-Injeel. Im Therapieschema sind 10 Infusionen, 2-mal pro Woche vorgesehen. Bei Spritzenangst und wegen der hohen Kosten kann man auf die Ausleitung mit Tropfen und Tabletten zurückgreifen. Alternativ werden die für die Infusion vorgesehenen Ampullen mit dem Adapplicator verabreicht. Im täglichen Wechsel wird je eine Ampulle versprüht. Bei je 10 Ampullen Lymphomyosot N, Hepar comp.N, Solidago virgaurea-Injeel und Nux vomica-Injeel ergibt sich eine Gesamtbehandlungsdauer von 40 Tagen. Der Patient begreift diese Art der Therapie als

„ambulante Kur“. Er fühlt sich aktiv in die Therapie eingebunden, was sich positiv auf die Compliance auswirkt. In diesen 40 Tagen lassen sich sehr gut weitere Therapiemaßnahmen „kurmäßig“ unterbringen. Bewährt hat sich eine begleitende Trinkkur mit Protokoll und die Lymphmassage. Es ist empfehlenswert, einige Ampullen Ubichinon comp. und Coenzyme comp. dazwischenschalten. Die Akzeptanz zur Wiederholung nach einmonatiger Pause ist sehr hoch. Infusionstherapien können in ihrer Wirksamkeit unterstützt werden, wenn im infusionsfreien Intervall und nach der Infusionstherapie indikationsbezogen einzelne Präparate mit dem Adapplicator weiter verabreicht werden. Auch nach homöosiniatrischen Anwendungen und in den therapiefreien Intervallen können therapieidentische Präparate mit dem Adapplicator weiter verabreicht werden.

Kurmäßige Anwendung

Oft ist es sinnvoll mehrere Ampullenpräparate zu verordnen. Selbstverständlich können täglich auch mehrere Ampullen gesprüht werden. In der täglichen Praxis hat sich eine kurmäßige Anwendung besonders bewährt.; Die Ampullen werden täglich wechselnd mit dem Adapplicator gesprüht. Da von jedem Präparat jeweils 10 Ampullen verordnet werden, täglich wechselnd jeweils eine Ampulle versprüht wird, dauert diese "Kur" je nach Anzahl der Präparate, 30, 40 oder mehr Tage.

Einsatz in der Pädiatrie

Besonders in der Kindersprechstunde bewährt sich der Adapplicator täglich. Alle Injele sind mit dem Adapplicator sprühfähig. Sie enthalten weder Alkohol noch Milchzucker. Das Hubvolumen von 0,09 ml ermöglicht eine genaue Dosierung, auch bei Säuglingen. Folgende Therapievor schläge für einige Kinderkrankheiten sind Anregungen und jederzeit modifizierbar.

- **Tonsillitis, Angina tonsillar:** Lymphomyosot und Belladonna-Homaccord hintereinander oder im täglichen Wechsel mit dem Adapplicator und langem Rüssel an die Tonsillen und entlang des Seitenstranges sprühen;

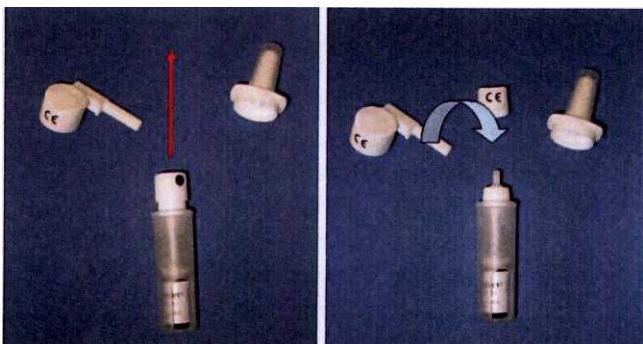


Abb. 3: Aufbau und Bedienung des Adapplicators: Der Originalsprühkopf kann abgezogen und durch einen Nasen -Sprühkopf (z. B. für Euphorbium comp. SN) oder Rachenrüssel (PZN: 1888200) ersetzt werden. Die allgemeine Handhabung bleibt dabei unverändert

- **Akutmittel der Nase und Nasennebenhöhlen:** Euphorbium comp. SN und Mucosa comp. hintereinander;
- **Akutmittel des Halses:** Lymphomyosot (N), Phosphor-Homaccord, Apis HA hintereinander;
- **Otitis:** Traumeel, Lymphomyosot N und Engystol. hintereinander mit dem Adapplicator in den äußeren Gehörgang sprühen;
- **Übelkeit und Erbrechen:** je eine Ampulle Nux vomica-Homaccord und Momordica compositum N hintereinander.

Weitere Indikationen für den Einsatz des Adapplicators

- **Chronische Sinusitis:** Bewährt haben sich Belladonna-Homaccord, Euphorbium comp. SN und Traumeel S hintereinander im täglichen Wechsel mit Colibigen Inject N. Zusätzlich können Mercurius-Heel S Tabletten, 3 x 1 Tbl., gegeben werden;
- **Grippale Infekte:** im täglichen Wechsel je eine Ampulle Engystol und Gripp-Heel hintereinander, mit der Kombination Traumeel S und Euphorbium comp. In vielen Fällen ist schon nach dem zweiten Tag eine deutliche Linderung spürbar;
- **Stomatitis bei Krebspatienten:** Nach einer klinischen Studie von Dr. Menachem Oberbaum am Medical Center in Jerusalem ist die fünfmal täglich intensive Mundspülung mit Traumeel S-Ampullen wirksam gegen Stomatitis bei Krebspatienten. Dies war Anlass, Traumeel S-Ampullen in Kombination mit Mucosa compositum Amp. mehrmals täglich mit dem Adapplicator bei allgemeinen Entzündungen der Mundschleimhaut einzusetzen. In vielen Fällen konnte innerhalb von wenigen Tagen die Entzündung zurückgedrängt werden. Demnach können Mundspülungen durch die berührungsfreie und schmerzfreie Sprühapplikation ersetzt werden. Besonders geeignet ist diese Therapieform bei Kindern. Oft empfiehlt es sich, zusätzlich Lymphomyosot in die Therapie mit einzubinden. Bei Stomatitis aphthosa haben sich Engystol, Euphorbium comp. SN und Herpes simplex-Nosode bewährt;

Fazit

- > **Der Adapplicator ist ein gute Alternative zur mukosalen Applikation von Ampullenpräparaten z. B. bei Spritzen- oder Nadelangst oder wenn andere Therapieformen wie Homöopathie, Neuraltherapie, Mesotherapie nicht eingesetzt werden können.**
- > **Die „sprühende Ampulle“ ist auch eine Alternative zur Gabe alkoholhaltiger Tropfen, Tabletten und Dragees bei Schluckbeschwerden, Maldigestion, Malabsorption und Unverträglichkeiten auf Trägerstoffe und Konservierungsstoffe.**
- > **Alle HEEL-Ampullen sind mit dem Adapplicator® versprühbar.**

- **Immunmodulation** (Einflussnahme auf die Reifung und Bildung von T-Lymphozyten): jeweils 10 Ampullen Echinacea comp. SN, Engystol, Coenzyme comp. und Lymphomyosot N werden kurmäßig (s. o.) über 40 Tage im täglichen Wechsel mit dem Adapplicator verabreicht;
- **Verbesserung der allergischen Diathese:** Engystol, Acidum formicum-Injeel und Histamin-Injeel werden mit dem Adapplicator im täglichen Wechsel gegeben;
- **Hauterkrankungen:** Lymphomyosot, Cutis comp. N, Coenzyme comp., Ubichinon comp. Amp., jeweils 10 Ampullen kurmäßig über 40 Tage im täglichen Wechsel mit dem Adapplicator;
- **Degenerative Wirbelsäulenveränderungen:** Discus compositum N mit Kalmia und Zeel comp. N hintereinander oder kurmäßig im täglichen Wechsel;
- **HWS-Syndrom:** Gelsemium-Homaccord, Spascupreel und Traumeel S hintereinander oder kurmäßig im täglichen Wechsel;
- **Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises:** Die antihomotoxische Basistherapie besteht aus Traumeel S,

Neuralgo-Rheum-Injeel, Rhododendron-Injeel (forte) und Bryonia-Injeel (forte) S. Je eine Ampulle dieser Medikamente werden im täglichen Wechsel mit dem Adapplicator verabreicht. Man erreicht eine kurmäßige Therapie von 50 Tagen bei sehr guter Compliance. Der Patient kann/sollte zwischendurch einbestellt werden. Nach einmonatiger Pause kann man die Therapie wiederholen.

- 1 WHO. Position Paper, Allergen immunotherapy; therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998;53(441):21-22
- 2 Dettli L et al. Biopharmazie - Theorie und Praxis in der Pharmakokinetik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1981
- 3 Voigt R. Pharmazeutische Technologie. Deutscher Apotheker Verlag 2000
- 4 Malling HJ et al. Position paper local immunotherapy. Allergy 1998;53:933-44
- 5 Bagnasco M et al. Absorption and distribution kinetics of the major part 1 allergen administered by noninjectable routes in healthy human beings. J Allergy Clin Immunol 1997;100:122-29
- 6 Klein-Tebbe J. Entwurf Positionspapier der GDAI und des ADA: die spezifische Immuntherapie mit Allergenen. Pädiatrie 2000;6
- 7 de Weck AL. Oral or sublingual immunotherapy? A topic deserving new evaluation. ACI International 1996;8/1,18-29
- 8 Hildebrandt JR. Spray-Grippeimpfung mit FluMiste. Pharm Ind 2005;67(2):194-98
- 9 Wiehl M. Hyposensibilisierung ohne Nadelstich. DAZ 2004;48:5480-81
- 10 Mathison Set al. Nasal route for direct delivery of solutes to the central nervous system: fact or fiction? J Drug Targ 1998;5(6):415-41
- 11 Heineman L et al. Alternative routes of administration as an approach to improve Insulin therapy: Update an dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. Curr Pharm Design 2001;7:1327-51
- 12 Bruins W et al. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient. Gastroenterology 1997;113:430-33
- 13 Beller KD. Verbesserte systemische Verfügbarkeit von Homöopathika und Phytotherapeutika. Ärztezeitung Naturheilverfahren 2002;43(11):708-12
- 14 Beller KD. Vereinfachte parenterale Applikation von Mineralstoffen und Spurenelementen mittels A.D.A-System. Naturheilpraxis 2003;19:1280-85

*Dr med. Dipl.-Ing. Klaus-Dieter Beller
Arzt für Pharmakologie und Toxikologie
Praxis für biologische Medizin
79341 Kenzingen, Schulstraße 18
www.molding-your-matrix.de*