

Vorwort

Zahlreiche innovative Arzneiformen, die seit der letzten Auflage in den Handel kamen, machten eine vollständige Überarbeitung des Buchinhalts erforderlich. Das Grundkonzept dieses Handbuchs blieb dabei jedoch unverändert: Die verfügbaren wissenschaftlichen Daten zur Aufbewahrung, Handhabung und Entsorgung der verschiedenen Arzneiformen sollen für die Bedürfnisse des ambulanten Patientenalltags aufbereitet werden. Die resultierenden Beratungshinweise und Anleitungen zu klinisch-pharmazeutischen Interventionen können damit unmittelbar bei der pharmazeutischen Betreuung des Patienten durch die öffentliche Apotheke genützt werden. Sie gehen in vielen Fällen deutlich über die Aussagen von Packungsbeilagen und Fachinformationen der Fertigarzneimittel hinaus.

Insbesondere Belange von pädiatrischen und geriatrischen Patienten sind auch Gegenstand des Buchinhalts. Sensorische, ergonomische und andere funktionale Schwächen sowie soziale Besonderheiten dieser Patientengruppen müssen bei der pharmazeutischen Betreuung erkannt und erforderlichenfalls durch Vari-

ieren der jeweiligen Anwendungsmethodik berücksichtigt werden. Damit kann die Präsenzapotheke entscheidend zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit beitragen.

Danken möchte ich allen Kolleginnen und Kollegen sowie Medizinerinnen und Medizinern, die mir wertvolle Verbesserungsvorschläge machten. Stellvertretend sei hier Herr Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für seine konstruktiven Hinweise sehr gedankt. Mein ganz besonderer Dank gilt aber wiederum meiner Frau, ohne deren Unterstützung ich diesem Buch nicht so viel Freizeit hätte widmen können. Ein weiteres Wort des Dankes geht an die Damen des Lektorats des Deutschen Apotheker Verlags, Frau Antje Piening und Frau Luise Keller, für ihre stets sehr angenehme und fruchtbare Zusammenarbeit.

Peißenberg, im Frühjahr 2016

Wolfgang Kircher

6.3.4 Trinkampullen

Neben Doppelspiß-Trinkampullen mit Deklaration ihrer Anwendung durch Trinken werden von Ärzten und Heilpraktikern auch Präparate in konventionelle Einspißampullen zur peroralen Anwendung verordnet. Diese Verwendung widerspricht unter Umständen den Anweisungen der Packungsbeilage und muss deshalb dem Patienten erläutert werden.

- **CAVE Beim Aufbrechen sämtlicher (Trink-) Ampullentypen aus Glas (anzuritzende Ampullen, Brechringampullen ohne/mit „Öffner“, Brechpunktampullen; ▶ Kap. 5.6.1) können Splitter entstehen [86–88].**

Bei anzufilehenden Ampullen ist die weitaus größte Zahl der Glassplitter auf den Anritzvorgang und nicht auf den Bruchvorgang zurückzuführen [87]. Am besten lassen sich angefeilte oder mit Sollbruchstellen versehene Ampullen durch gleichzeitiges, ruckartiges Biegen und Ziehen der Ampullenspitze öffnen.

Tipp für die Praxis

Man kann beim Aufbrechen einer Glasampulle zusätzlich ein Papiertaschentuch oder Ähnliches um den Ampullenspiß legen; dadurch werden die Finger geschützt, und Glassplitter bleiben meist am Tuch hängen.

Hält man die Ampullenspitze außerhalb des Einnahmeglasses, wird vermieden, dass eventuell doch herunterfallende Glassplitter in das Arzneimittel gelangen. Bei Einspißampullen lässt man vor dem Öffnen eventuell im Spiß befindliche Lösung durch Schütteln der Ampulle oder Klopfen gegen den Spiß in die Ampulle zurückfließen.

Probleme kann die vollständige Entleerung kleinvolumiger Einspißtrinkampullen (z. B. homöopathischer Präparate mit 1 ml Inhalt) bereiten, wenn diesen keine Trinkröhrchen beige packt sind. Ca. 5 cm lange, dünne Trinkröhrchen aus Glas werden in Packungen zu 100 Stück an Apotheken geliefert (▣ Tab. 6.1). Als Trinkrohrersatz können dicke Einmalkanülen oder dünne Trinkhalmstücke verwendet werden.

Spezielle Dosiersprühsysteme mit einer Halterung für geöffnete Ampullen ermöglichen das Sprühen des Ampulleninhalts in kleinen dosierten Portionen in den Mund (▶ Kap. 7.3.1).

6.3.5 Trockensäfte

Die Zubereitung von Trockensäften ist in Deutschland, im Gegensatz zu verschiedenen Ländern (z. B. Finnland, Großbritannien, USA), nicht ausschließlich durch die Apotheke, sondern auch durch den Anwender selbst vorzunehmen. Diese Präparate liegen in Form von Pulvern, von Granulaten oder von Pulver-Granulat-Mischungen

vor, die aus Stabilitätsgründen erst bei Behandlungsbeginn durch dosierte Zugabe einer Flüssigkeit, meist Trinkwasser, in eine gebrauchsfertige Suspension, manchmal auch eine Lösung, überführt werden (▣ Tab. 6.11). Trockenpräparate gehören daher zu den besonders erklärungsbedürftigen Arzneiformen.

- **CAVE Im Interesse der Arzneimitteltherapiesicherheit sollten Trockensäfte in der Regel in der Apotheke durch pharmazeutisches Personal zubereitet werden.**

In verschiedenen Fällen ist es besonders zu empfehlen, dass diese Rekonstitution durch die abgebende Apotheke als kostenlose Serviceleistung erfolgt, so etwa bei:

- einer Einschränkung des Anwenders in deutscher Sprache, Sehvermögen oder Feinmotorik,
- Präparaten mit relativ störanfälliger Zubereitungsprozedur,
- Präparaten, deren Zubereitung nicht Leitungswasser, sondern elektrolytfreies, also gereinigtes Wasser erfordert,
- Präparaten für Patienten, die in Haushalten mit chemisch behandeltem Trinkwasser leben.

Als Trockenpräparate mit relativ störanfälliger Zubereitung sind etwa Präparate einzustufen:

- ohne beige packte Dosierhilfe für die Wassermenge (z. B. Cellcept®, Humatin® pulvis, Zyvoxid®),
- mit Volumenmarkierung an der Flaschenwandung und gleichzeitig mit stabilem Schüttelschaum (z. B. Präparate in ▣ Tab. 6.11),
- mit hohem Schüttvolumen der Trockensubstanz (z. B. Cefaclorpräparate, manche Clarithromycinpräparate).

Dem Trinkwasser zugesetzte Stoffe, die mit Wirkstoffen Wechselwirkungen eingehen können und deshalb zu meiden sind, werden Haushalten entweder von außen zugeführt (z. B. antimikrobieller Chlorzusatz) oder aus sanitärtechnischen Gründen hausintern zudosiert (z. B. Rost umwandelnder Phosphatzusatz).

Hinsichtlich ihrer Zubereitungsprozedur, also dem Vorgehen des Anwenders bei der Rekonstitution lassen sich im Wesentlichen drei Varianten von Trockenpräparaten unterscheiden:

- Präparate, deren Flaschen bis zu einer Volumenmarkierung mit Trinkwasser aufzufüllen sind,
- Präparate, bei denen die zuzugebende Menge Trinkwasser mit einem beige packten Messbecher, mit der beige packten Dosierspritze oder mit einem externen Messzylinder (der Apotheke) abgeteilt wird und
- Präparate, bei denen das zuzugebende wässrige Lösungsmittel oder die organische Trägerflüssigkeit (z. B. mittelkettige Triglyceride) beige packt sind.

□ **Tab. 6.11** Daten von Trockenpräparaten (Auswahl)

Fertigarznei- mittel	Wirkstoff(e)	Vorgehensschritt zum Abteilen der zuzugebenden Flüssigkeit bzw. Mischen beider Komponenten	Arzneiform nach der Rekonstitu- tion	Schüttvolumen der Trockensub- stanz ¹	Volumen der zuzugebenden Flüssigkeit ²	Endvolumen des rekonstituierten Präparats	Beigepacktes Dosierhilfs- mittel	Aufbrauch- frist, Aufbe- wahrungs- temperatur
Amoxicillin acidus 5 % Saft	Amoxicillin-Trihydrat	Bis etwa einen Fingerbreit unter der Markierung mit Trinkwasser füllen, kräftig schütteln, Schaum absetzen lassen und bis zur Markierung mit Trinkwasser auffüllen	Suspension	Ca. 65 ml	67 ml	100 ml	Messlöffel	8 Tage bei KT
CEC® Trocken- saft	Cefaclor	Trockensubstanz vor der Flüssig- keitszugabe aufschütten; mit Was- ser bis zur ringförmigen Glasrille (erste Portion 0,5 cm über Markie- rung) auffüllen	Suspension	88 ml	63 ml	100 ml	Dosierspritze mit Fla- schenadapter	14 Tage bei KT
CellCept® Pul- ver zur Her- stellung einer Suspension	Mycophenolatmo- fetil	Trockensubstanz vor der Flüssig- keitszugabe aufschütten; abge- messene Menge gereinigten Was- sers (keine Messvorrichtung beige- packt) in 2 Portionen zugeben	Suspension	160 ml	94 ml	175 ml	Dosierspritze mit Fla- schenadapter	2 Monate bei RT
Ciprobay® Saft 5 %	Ciprofloxacin	Granulat aus kleinem Fläschchen in die Flasche mit lipohiler Flüssigkeit füllen	Suspension	11 ml	93 ml	100 ml	Messlöffel	14 Tage bei RT
Clarithromycin Hexal® 125 mg/5 ml	Clarithromycin	Mit Wasser zunächst bis zu Pfeil mit Markierung „ $\frac{2}{3}$ “, dann bis zum zweiten Pfeil auffüllen	Suspension	Ca. 60 ml	35 ml	60 ml	Messlöffel, Dosierspritze	14 Tage bei RT
Diarönt® mono Trockensaft	Colistinsulfat	Mit Wasser bis zu Glasnoppen auf der Flaschenwandung auffüllen	Lösung	25 ml	100 ml	100 ml	Messbecher	7 Tage bei KT
Grüncef® 500 mg/5 ml Trockensaft	Cefadroxil	Mit Wasser bis zur Markierung auf Etikett auffüllen oder angegebene Wassermenge zugeben	Suspension	35 ml	40 ml	60 ml	Messlöffel	7 Tage bei RT, 14 Tage bei KT
Humatin® pulvis Pulver zur Herstel- lung einer Lösung zum Einnehmen	Paromomycinsulfat	Abgemessene Menge (keine Mess- vorrichtung beigepackt) destill. Wasser, Kochsalz- oder Glucoselö- sung zugeben	Lösung	Ca. 2 ml	10 ml	10 ml	Kein Dosier- hilfsmittel beigepackt	24 h bei 4 °C
Isocillin® Saft	Phenoxymethylpe- nicillin-Kalium	Mit Wasser bis zum Markierungs- strich auf Etikett auffüllen	Lösung	50 ml	57 ml	75 ml	Messlöffel	10 Tage bei KT

□ **Tab. 6.1.1** Daten von Trockenpräparaten (Auswahl, Fortsetzung)

Fertigarznei- mittel	Wirkstoff(e)	Vorgehensschritt zum Abteilen der zuzugebenden Flüssigkeit bzw. Mischen beider Komponenten	Arzneiform nach der Rekonstitu- tion	Schüttvolumen der Trockensub- stanz ¹	Volumen der zuzugebenden Flüssigkeit ¹	Endvolumen des rekonstituierten Präparats	Beigepacktes Dosierhilfs- mittel	Aufbrauch- frist, Aufbe- wahrungstemp- eratur
Klacid® Saft	Clarithromycin	Mit Wasser bis zum Markierungs- strich auf Etikett auffüllen	Suspension	50 ml	31 ml	60 ml	Dosierspritze mit Fla- schenadapter	14 Tage bei RT
Panoral® Tro- ckensaft	Cefaclor	Mit Wasser bis zum oberen Etiket- tenrand auffüllen oder angegebene Wassermenge zugeben	Suspension	58 ml	60 ml	100 ml	Messlöffel	14 Tage bei KT
Polilevo spe- zial	Arginin, Ornithin, Vitamin B ₆	Durch Drehen der Verschlusskappe Abtrennung zwischen Stopfeninhalt und Fläschchen öffnen	Lösung	–	–	9 ml	–	Wenige Stunden bei KT
Sobelin® Gra- nulat	Clindamycinpalmi- tat-HCl	Mit beigepacktem Messbecher (30 ml Inhalt) calciumfreies/–armes Wasser zweimal abteilen und in die Flasche füllen	Lösung	45 ml	60 ml	80 ml	Messlöffel	14 Tage bei RT (nicht im Kühl- schrank)
Vitasprint® B 1:2 Lösung in Trinkfl.	Phosphoserin, Glutamin, Gynocobalamin	Durch Eindrücken des Stempels Abtrennung zwischen Stopfeninhalt und Fläschchen öffnen	Lösung	–	–	8 ml	–	12 h bei KT
Zerit® Pulver zur Herst. einer Lösung zum Einneh- men	Stavudin	Wasser bis zum oberen Etiketten- rand auffüllen oder angegebene Wassermenge zugeben	Lösung	20 ml	202 ml	202 ml	Messbecher	30 Tage bei KT
Zyvoxid® 100 mg/5 ml Granulat zur Herst. einer Susp. zum Ein- nehmen	Linezolid	Granulat aufschütteln, 123 ml Was- ser zugeben (keine Messvorrichtung beigepackt), Suspension herstellen	Suspension	Ca. 73 ml	123 ml	150 ml	Messlöffel	21 Tage bei RT

¹Die genannten Volumina beruhen teilweise auf Auskünften der pharmazeutischen Unternehmer, teilweise wurden sie an jeweils einer Stichprobe experimentell ermittelt; nicht alle Werte sind daher exakt und rechtsverbindlich; ggf. ist beim jeweiligen pharmazeutischen Unternehmer nachzufragen.
RT: Raumtemperatur (15–25 °C), KT: Kühlschranktemperatur (2–8 °C)

■ **MERKE** Bei Säften, die bis zu einer Volumenmarkierung mit Trinkwasser aufzufüllen sind, ist das Pulver oder Granulat zunächst durch Beklopfen der Flasche aufzulockern, bis es frei fließt, und dann das Wasser sukzessive in zwei Portionen dazu zuschütten. Dazwischen muss jeweils intensiv umgeschüttelt werden. In der Regel wird dabei zweimal bis zur gleichen Markierung aufgefüllt. Es gibt jedoch auch einige wenige Präparate, bei denen für die erste und die zweite Wasserzugabe getrennte Markierungen auf das Etikett gedruckt sind bzw. bei denen für die erste Wasserportion bis einige Millimeter ober- oder unterhalb der Markierung aufzufüllen ist (■ Tab. 6.11).

Bei Zugießen des Wassers in nur einer Portion besteht die Gefahr, dass infolge von Lufteinschlüssen in der Trockensubstanz oder langsamem Auflösen wasserlöslicher Pulver- oder Granulatbestandteile zu wenig Flüssigkeit zugegeben wird.

Tipp für die Praxis

Entgegen den Abbildungen in manchen Packungsbeilagen sollte man das Wasser nicht direkt aus dem Wasserhahn in die Flasche fließen lassen. Durch langsames Zugießen aus einem Gefäß in Augenhöhe lässt es sich korrekter dosieren.

■ **CAVE** Ein anderer Grund für eine Fehldosierung kann darin bestehen, dass der Patient den meist auftretenden Schaum in das Flüssigkeitsvolumen mit einbezieht [63].

Dieser Schaum ist bei manchen Präparaten relativ stabil; jedoch sollte erst, wenn er weitgehend gebrochen ist, endgültig bis zur Markierung aufgefüllt werden. Aus der Missachtung dieses Hinweises können Dosisabweichungen von 4–8 % der Sollmenge resultieren [89]. Selbst bei der Wasserzugabe durch pharmazeutisches Personal unter kontrollierten Laborbedingungen zeigten sich noch relative Standardabweichungen von über 1 % [90].

Bei den Flaschen dieser Präparate findet man folgende Varianten von Volumenmarkierungen (■ Tab. 6.11):

- eine Glasnappe, eine ringförmige Rille oder eine weiße Strichmarkierung in oder auf der Flaschenwandung,
- ein auf das Papieretikett gedruckter Strich oder andere graphische Elemente (z. B. Pfeile),
- der obere Rand des Etiketts.

■ **CAVE** Bei Strichmarkierungen darf der Anwender nicht Erhebungen im Glas oder Linien des Etikettenlayouts mit der Markierung verwechseln. Bei Verwendung des oberen Etikettenrands als Auffüllgrenze sollte die Apotheke kein zusätzliches Etikett (z. B. mit Gebrauchsanweisung, Patientennamen) außerhalb des bestehenden Etiketts auf die Flasche kleben.

Das zur Rekonstitution verwendete Wasser muss eine einwandfreie chemische und mikrobiologische Qualität (Trinkwasserqualität) aufweisen. Im Hinblick auf die sogenannten Wasser- oder Nasskeime sollte nur frisch der Leitung entnommenes Wasser benutzt werden. Zu diesen Nasskeimen gehören etwa Endotoxin bildende Pseudomonaden, die in praktisch jeder Wasserqualität wachsen und häufig am Abbau von Arzneistoffen beteiligt sind. Es wird empfohlen, den Strahl nach dem Öffnen des Wasserhahns zunächst laufen zu lassen und das Wasser erst nach einem spürbaren Temperaturabfall zu verwenden [91].

■ **CAVE** Wenige Präparate erfordern darüber hinaus ein Wasser mit sehr geringer Härte, also am besten gereinigtes Wasser, da enthaltene Erdalkalitionen mit Rezepturkomponenten Wechselwirkungen eingehen würden.

Beispielsweise ist für Clindamycinpalmitat-Trockensäfte wegen der Niederschlagsbildung des Wirkstoffanions mit Erdalkalitionen ein mineralarmes(-freies) Wasser zu verwenden. Auch Chlor- und andere chemische Trinkwasserzusätze sind wegen ihrer unter Umständen stabilitätsmindernden Eigenschaften bzw. Unverträglichkeiten bei allen Präparaten zu meiden [92].

Tipp für die Praxis

Steht nur ungeeignetes Haushaltswasser zur Verfügung und ist eine Zubereitung in der Apothekenrezeptur nicht möglich, muss der Anwender auf kohlenstoffsaures bzw. durch Abkochen von Kohlensäure befreites Mineralwasser oder auf gereinigtes Wasser aus Flaschen ausweichen. Nach dem Abkochen ist zu beachten, dass das Wasser wirklich erst nach Abkühlen auf mindestens Raumtemperatur verwendet wird.

Dies gilt nicht nur in Hinblick auf den sonst verminderten Wirkstoffgehalt, sondern auch wegen der beschleunigten Bildung von Abbauprodukten mit höherem allergenen Potenzial als der Wirkstoff (z. B. Penicillosäure aus Amoxicillin).

Vor allem bei verschiedenen Cephalosporinpräparaten liegen die Wirkstoffe und teilweise die Hilfsstoffe im Interesse einer raschen und guten Dispergierbarkeit mik-

ronisiert oder sprühgranuliert vor. Beide Verarbeitungstechniken führen zu hochvoluminösen Schüttgütern, weshalb die Pulver oder Granulate der entsprechenden Präparate **große Schüttvolumina** aufweisen und die Saftflaschen bis zu 90 % des Endvolumens füllen (▣ Tab. 6.11).

■ **MERKE** Solche hochvoluminöse Trockensubstanzen sind unbedingt schon vor der Flüssigkeitszugabe durch Umschütteln aufzulockern. Beim Zugießen der ersten Wasserportion muss bei einigen Präparaten laut Packungsbeilage etwa 5 mm über den Markierungsstrich aufgefüllt werden (z. B. CEC® Trockensaft). Manche pharmazeutische Firmen (z. B. Infectopharm) nennen in der Packungsbeilage oder einem Merkblatt für die Apotheke auch ein Volumen der ersten Wasserzugabe, das über der Strichmarkierung liegen kann. Beachtet der Patient diese Hinweise nicht, kann die erste, damit zu geringe Wassermenge in der verdichteten Trockensubstanz zu einer stabilen Verklumpung von Teilen des Pulvers oder Granulats führen.

Nach der zweiten Wasserzugabe ist deshalb bei allen Präparaten mit hohem Pulveranteil ein längeres und vor allem intensiveres Schütteln zum Homogenisieren erforderlich, als bei konventionellen Trockenpräparaten. Denn die im Präparat enthaltenen viskositäts erhöhenden Hilfsstoffe (beispielsweise Methylhydroxyethylcellulose) können zur Ausbildung einer hochviskosen, an der Flaschenwand haftenden Dispersion bzw. einer Hydrogelschicht führen. Diese umschließt unter Umständen Trockensubstanzreste relativ stabil.

In Einzelfällen kann es sogar vorkommen, dass sich dann trotz längeren intensiven Umschüttelns keine homogene Suspension herstellen lässt. Dabei ist es möglich, dass der Anwender die Inhomogenität der Suspension infolge der Braunfärbung der Flasche und eines großflächigen Etiketts nicht oder erst nach mehrtägiger Anwendung erkennt. Die bis dahin entnommenen Einzeldosen waren unterdosiert, die nach dem verspäteten Einarbeiten der an der Wandung haftenden Gel-Trockensubstanz-Dispersion entnommenen Dosen sind überdosiert.

Bei der Rekonstitution einiger Trockenpräparate entsteht eine klare Lösung (▣ Tab. 6.11). Trotz der guten Wasserlöslichkeit der in diesem Fall enthaltenen Wirkstoffe (beispielsweise Phenoxymethylpenicillin-Kalium) und intensiven Schüttelns kann es infolge hochkonzentriert vorliegender Hilfsstoffe einige Minuten bis zur Ausbildung einer völlig transparenten Lösung dauern.

Die Zubereitung von den wenigen im Handel befindlichen Präparaten, bei denen der Arzneistoff als Trockensubstanz in speziell gestalteten Flaschenstopfen eingesiegelt ist, erfordert meist eine Reihe

feinmotorisch anspruchsvoller Manipulationen. Diese müssen insbesondere fremdsprachigen sowie visuell oder manuell behinderten Kunden demonstriert werden.

■ **CAVE** Die Zubereitung als apothekerliche Serviceleistung ist bei separat gepackten Einzeldosen aufgrund kurzzeitiger Haltbarkeit der entstehenden Lösungen (▣ Tab. 6.11) meist nicht möglich.

Behälter mit Trockenmittel, die im Flaschenhals stecken (z. B. bei Orelox®, Podomexef® Saft und Generika), sind vor der Wasserzugabe bei der Zubereitung abzuziehen und zu verwerfen.

Tipp für die Praxis

Die Rekonstitution in der Apothekenrezeptur lässt sich wesentlich vereinfachen und beschleunigen, wenn ein dort vorliegendes Verzeichnis das zur Zubereitung erforderliche Wasservolumen bei häufig vorkommenden Präparaten auflistet. Die Liste nennt dabei die insgesamt zuzugebende Wassermenge und bei manchen Präparaten auch das Volumen der ersten Wasserportion.

Diese Wassermenge wird aus einer Mensur langsam in 2 Portionen zugesetzt und jeweils nachfolgend intensiv geschüttelt. Bei zu schnellem Eingießen kann es zu einem Austritt eines trockenen Pulveraerosols aus der Flasche kommen.

Sicherheitshalber sollte vor dem Zurückstecken der Flasche in den Umkarton das Endvolumen kontrolliert bzw. bei Vorliegen eines stabilen Schüttelschaums abgeschätzt werden [89].

Manche Packungsbeilagen nennen das insgesamt erforderliche Wasservolumen für die Rekonstitution, in den meisten Fällen muss es jedoch entsprechenden Tabellen entnommen [50] oder beim pharmazeutischen Unternehmer abgerufen werden.

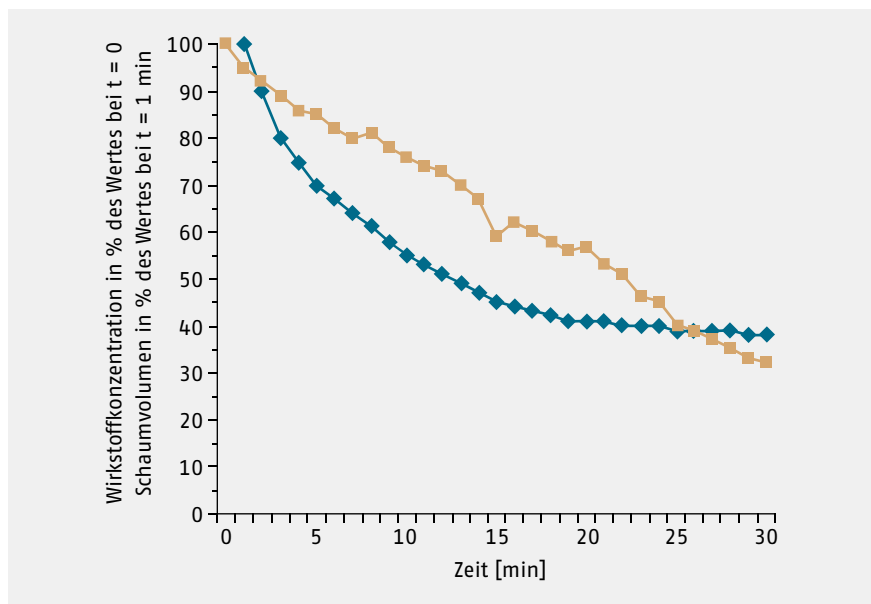
■ **MERKE** Liegt nach der Rekonstitution eine Suspension vor, ist der Anwender daran zu erinnern, vor jedem Gebrauch nicht nur flüchtig, sondern intensiv mehrere Sekunden lang zu schütteln.

Dabei ist zu beachten, dass auch bei einer optisch noch homogenen Suspension eine Wirkstoffsedimentation vorliegen kann und daher erneut umgeschüttelt werden muss [51]. Insbesondere bei älteren Patienten wurde eine zu geringe Schüttelintensität zum vollständigen Homogenisieren von Suspensionen aufgedeckt [93].

In sehr seltenen Fällen (z. B. Zyvoxid® Suspension) ordnet die Packungsbeilage vor dem Abteilen der Ein-

▣ **Tab. 6.12** Trockensaftsuspensionen, die hydrophile Tenside und keine schaubrechenden Substanzen enthalten (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Hydrophiles Tensid	Dosierhilfsmittel
Amoxicillin acis® 5 %	Amoxicillin	Polysorbat 60	Messlöffel
Amoxicillin AL	Amoxicillin	Polysorbat 60	Messlöffel
Amoxi-Lich® 5 %	Amoxicillin	Polysorbat 60	Messlöffel
Amoxicillin Stada	Amoxicillin	Polysorbat 60	Messlöffel
Eremfat®	Rifampicin	Polysorbat 80	Messlöffel
Eryhexal®, Eryhexal® forte	Erythromycinethylsuccinat	Macrogol(40)monostearat	Dosierspritze mit Flaschenadapter
Grüncef® 250/500 mg/5 ml	Cefadroxil	Polysorbat 40	Messlöffel



● **Abb. 6.6** Schaumvolumen und Wirkstoffverteilung bei einem gebrauchsfertigen, stark schäumenden Amoxicillin-Saft in Abhängigkeit der Standzeit nach Schütteln (maschinelles Schütteln, Dauer: 4 s, Frequenz: 5 s^{-1} , Amplitude: 8 cm) [95]. Blaue Kurve: Schaumvolumen in Prozent des Werts unmittelbar nach dem Schütteln. Orangefarbene Kurve: Wirkstoffkonzentration nach zeitabhängigem Ausgießen von 5-ml-Dosen (photometrische Bestimmung in exakt abgemessenen Teilmengen, Stichproben alternierend aus 5 Flaschen)

zeldosen kein Schütteln, sondern nur ein Kippen der Flasche an, um dadurch einen Schüttelschaum und damit verbundene Dosierungsfehler zu vermeiden. Die Ausbildung des stabilen Schaums ist hier nicht durch grenzflächenaktive Hilfsstoffe, sondern durch die Amphiphilie des Wirkstoffs und durch viskositäts erhöhende Rezepturkomponenten bedingt.

Einige Suspensionspräparate, die zur besseren Benetzung ihrer lipophilen Wirkstoffpartikel hydrophile Tenside wie Polysorbat 40, Polysorbat 60, Polysorbat 80 oder Macrogol(40)monostearat (HLB jeweils ca. 15) enthalten, aber gleichzeitig keine ausgeprägt schaubrechenden Substanzen etwa auf Silikonölbasis aufweisen (▣ Tab. 6.12), bilden infolge des intensiven Umschüttelns vor der Verabreichung einen relativ sta-

bilen Schaum aus [50, 94, 95]. Deren Packungsbeilagen leiten daher teilweise dazu an, vor dem Ausgießen der Suspension in den Dosierlöffel das vollständige Brechen des Schüttelschaums abzuwarten.

Das Schaumvolumen verringert sich jedoch in vielen Fällen erst nach etwa 10 min auf die Hälfte, deutliche Reste der Schaumkrone können sogar über mehrere Stunden erhalten bleiben. Während der 10–30-minütigen, eventuell noch längeren Wartezeit kommt es dann zu einer partiellen Sedimentation des Wirkstoffs und damit zu seinem therapierelevanten Konzentrationsabfall in der ausgegossenen Suspension (● Abb. 6.6).

Tipp für die Praxis

Um bei stabilen Schäumen relativ zügig dosieren zu können, bietet sich ein sehr vorsichtiges und damit schaumfreies Ausgießen oder besser, eine Entnahme mit einer Dosierspritze (► Kap. 6.3.2) an.

Beide Schritte sollten unmittelbar nach dem Umschütteln erfolgen [95]. Einigen Säften ist eine derartige Dosierspritze bereits herstellerseitig beige packt, das schaumbedingte Dosierungsproblem ist bei diesen Präparaten daher weniger ausgeprägt. Es ist jedoch zu beachten, dass auch hier der Saft unmittelbar nach dem Schütteln bzw. Aufstecken der Dosierspritze entnommen wird.

Zu beachten ist, dass auch Präparate ohne Tensidzusatz einen relativ stabilen Schüttelschaum bilden können, etwa infolge amphiphiler Eigenschaften des Wirkstoffs oder der suspensionsstabilisierenden Hilfsstoffe.

Das **Datum der Zubereitung**, besser noch der letzte Tag der Aufbrauchsfrist ist auf dem Umkarton zu **vermerken** und die Flasche im Karton inklusive weiterer Verabreichungsutensilien (z. B. Dosierspritze mit Zubehör) bei den in der Packungsbeilage beschriebenen Lagerbedingungen aufzubewahren.

■ **MERKE** Beispielsweise bleiben bei der Aufbewahrung im Kühlschrank (+2–8 °C) rekonstituierte Säfte mit Arzneistoffen aus der Cephalosporingruppe ca. 14 Tage, Erythromycin- und Phenoxymethylpenicillin-Säfte je nach Präparat 7–14 Tage verwendbar (► Tab. 6.11).

Zu beachten ist, dass für bioäquivalente Präparate unterschiedliche Aufbrauchsfristen und Aufbewahrungstemperaturen gelten können. So gilt etwa die zehntägige Aufbrauchsfrist identisch zusammen gesetzter Cefuroximsäfte präparateabhängig für Raumtemperatur oder für Kühlschranktemperatur.

Die **Kühllagerung** von Präparaten kann zur Folge haben, dass die zur Maskierung eines unangenehmen Wirkstoffgeschmacks enthaltenen Aromastoffe sich im Mund nicht ausreichend verflüchtigen, ihre sensorischen Eigenschaften also nur eingeschränkt entfalten. Der wirkstoffeigene Geschmack dominiert dann stärker als bei der auf Raumtemperatur erwärmten Zubereitung.

Tipp für die Praxis

Um den Geschmack zu verbessern, empfiehlt sich vor allem im pädiatrischen Einsatz in derartigen Fällen ein leichtes Temperieren der abgeteilten Einzeldosis, z. B. durch Umschließen der gefüllten Dosierspritze für einige Minuten mit der Hand.

Bezüglich weiterer Beratungspunkte zu geschmacklichen Aspekte der Trockenpräparate siehe ► Kap. 6.3.9.

Bei einigen gebrauchsfertigen Saftpräparaten fordert der pharmazeutische Unternehmer, sie nicht im Kühlschrank, sondern bei Temperaturen von 20–25 °C aufzubewahren. Neben dem genannten Geschmackseffekt wird hierdurch ein Viskositätsanstieg oder eine partielle Wirkstoffausfällung vermieden.

■ **CAVE** Kältegrade in der unteren Hälfte des Temperaturintervalls eines Kühlschranks (ca. 2–4 °C) können zu handhabungsrelevanten Viskositätssteigerungen von Säften z. B. auf der Basis einer Saccharose-/Poloxamer-Lösung oder mittelkettiger Triglyceride führen.

Ferner kann das Löslichkeitsprodukt von bei Raumtemperatur löslichen Wirkstoffen bei diesen Temperaturen im eingesetzten Milieu überschritten werden (z. B. Clindamycinpalmitat in Saccharoselösung).

Bei Clarithromycinsäften und einem Ciprofloxacin-saft wird der sehr **bittere Wirkstoffgeschmack** durch besondere technologische Maßnahmen kaschiert. Aus den vorliegenden Zubereitungsformen ergeben sich für den Anwender spezifische Handhabungshinweise. Im Fall der Clarithromycin-Trockensäfte wird das Wirkstoffkation ionisch an Carbomerpartikel gebunden und diese Teilchen befilmt man anschließend magensaftresistent präparateabhängig entweder mit Polymethacrylsäureethylester-Kopolymerisaten oder mit Hypromellosephthalat. Nach dem Auffüllen mit Wasser bleiben die suspendierten Partikel über die zweiwöchige Aufbrauchsfrist unverändert, erst bei Milieubedingungen des Dünndarms quillt der Film und der Wirkstoff wird vom ebenfalls aufquellenden Trägermaterial rasch freigesetzt [96]. Den Wirkstoff Ciprofloxacin formuliert man im Ciprobay® Saft mit Hypromellose zu Pellets, die mit einem magensaftlöslichen Polymethacrylatfilm lackiert werden. Nach dem Suspendieren in der mitgelieferten Trägerflüssigkeit (mittelkettige Triglyceride) bleiben die Partikel in der ebenfalls zweiwöchigen Aufbrauchsfrist stabil, in wässrigem Milieu geben sie den Wirkstoff mit geringer Verzögerung vollständig frei.

■ **CAVE** Bei diesen Präparaten ist ein Zerbeißen oder anderweitiges Beschädigen auch einzelner Trägerpartikel zu vermeiden, damit die extrem bitter schmeckenden Wirkstoffe nicht vor dem Verschlucken freigesetzt werden.

Im besonderen Maß gilt dies im Interesse der Compliance bei pädiatrischer Anwendung. Nach der Saftverabreichung gibt man Kindern am besten ihr Lieblingsgetränk, um restliche Wirkstoffpartikel aus dem Mund zu spülen.

Das Gewinde der Flasche ist vor dem Aufsetzen der Verschlusskappe sauber abzuwischen, damit anhaftende Partikel beim Zuschrauben nicht zerquetscht werden. Eine ggf. verwendete Dosierspritze ist nach jeder Anwendung mit Wasser und im Fall der öligen Zubereitung mit Spülmittelzusatz zu reinigen.

6.3.6 Flüssige Peroralia mit lichtempfindlichen Wirkstoffen

Saft- und Tropfenpräparate mit photoinstabilen Arzneistoffen (■ Tab. 6.13) erfordern meist Licht abhaltende Maßnahmen bei ihrer Aufbewahrung und Anwendung. So sind Primärpackmittel erst unmittelbar vor der Entnahme einer Dosis dem Umkarton oder der zusätzlichen Verpackung zu entnehmen und danach wieder dorthin zurückzustecken. In besonderem Maß gilt dies natürlich bei nicht eingefärbten Primärbehältnissen wie etwa weiß- oder klartransparenten Flaschen und Trinkampullen aus Plastik. Aber auch Behältnisse mit Lichtschutzfärbung sind so zu handhaben, da beispielsweise Braunglasflaschen nicht in allen Fällen einen ausreichenden Lichtschutz bieten [97]. Weiterhin sind die Arzneimittel sofort nach der Entnahme einzunehmen, weil bei hochempfindlichen Wirkstoffen bereits eine kurzzeitige Einwirkung von diffusem Tageslicht (z. B. ca. 1 min bei Nifedipinlösungen) therapierelevante Wirkstoffverluste bewirken kann [98, 99].

■ **MERKE** Arzneimittel mit photoinstabilen Wirkstoffen erfordern auch beim Verbraucher lichtschützende Maßnahmen.

Grundsätzlich lässt sich von Literaturangaben zur Photoinstabilität eines Wirkstoffs nur bedingt auf erforderliche Lichtschutzmaßnahmen beim entsprechenden Fertig- oder Rezepturarzneimittel schließen, da neben dem jeweiligen Packmittel auch die eingesetzten Hilfsstoffe die Geschwindigkeit der Photolyse und sogar die Art der Zersetzungsprodukte beeinflussen können. Dabei treten sowohl stabilisierende als auch destabilisierende Effekte auf [100].

6.3.7 Teepräparate

Erfahrungsgemäß verwenden die meisten Patienten die Abgabebehältnisse der Teedrogen auch gleichzeitig als Lagergefäße. Die **Aufbewahrung** von Tees, wie etwa rezepturmäßig hergestellten Drogenmischungen, darf jedoch nur für beschränkte Zeit in einfachen, nicht der Standardzulassungsvorschrift entsprechenden Papier-, Zellglas- oder Plastiktüten erfolgen.

■ **MERKE** Wenn der Patient die Teedrogen nicht kurzfristig vollständig aufbraucht, sollte er sie in dicht schließende Behälter umfüllen und licht- und wärme geschützt aufbewahren.

■ **Tab. 6.13** Saft- und Tropfenpräparate mit photoinstabilen Wirkstoffen (Auswahl)

Arzneimittel	Wirkstoff	Primärpackmittel
Bayotensin® akut Lösung	Nitrendipin	Weiß-opake Polyethyleneinzeldosisbehälter, jeweils in Blisterpackung mit rot-opaker Tiefziehfolie
Eremfat Sirup	Rifampicin	Braunglasflasche
Haloperidol-ratiopharm® Lösung mit Tropfeinsatz/- mit Pipette	Haloperidol	Braunglasflasche
Ka-Vit® Tropfen	Phytomenadion	Braunglasflasche
Konaktion® MM 2 mg oral	Phytomenadion	Braunglasampullen mit Dispenser
Nifehexal® Lösung	Nifedipin	Schwarz eingefärbte Glasflasche
Lasix® liquidum Lösung	Furosemid-Natrium	Braunglasflasche
Ölige Dronabinol-Tropfen 2,5 % (NRF 22.8.)	Dronabinol	Braunglasflasche
Ölige Phytomenadion-Tropfen 0,025/1 %	Phytomenadion	Braunglasflasche
Promethazin-neuraxpharm® Lösung	Promethazin-HCl	Braunglasflasche
Stangyl® Tropfen	Trimipraminmesilat	Braunglasflasche
Truxal® Saft	Chlorprothixen	Braunglasflasche
Vigantol® Oel	Colecalciferol	Braunglasflasche

7 Arzneiformen zur Anwendung in der Mundhöhle

7.1 Einführung

Damit Wirkstoffe aus (intra-)oral angewandten Arzneiformen zu einem wesentlich Teil über die Mundschleimhäute resorbiert werden oder im Mund-Rachenraum lokal wirken können, muss der Patient vor allem auf die richtige Platzierung und ausreichend lange Verweildauer der jeweiligen Darreichungsform in der Mundhöhle achten.

7.2 Der Mund-Rachen-Raum als Applikationsort

Die Mundhöhle wird nach oben vom Gaumen, nach hinten vom vorderen Gaumenbogen und nach unten vom Mundboden begrenzt (Abb. 7.1, Kap. 6.2). Die linke und die rechte Hälfte des vorderen Gaumenbogens stellen jeweils eine vom Gaumen zur Zunge ziehende Schleimhautfalte dar, die einen Muskel bedeckt.

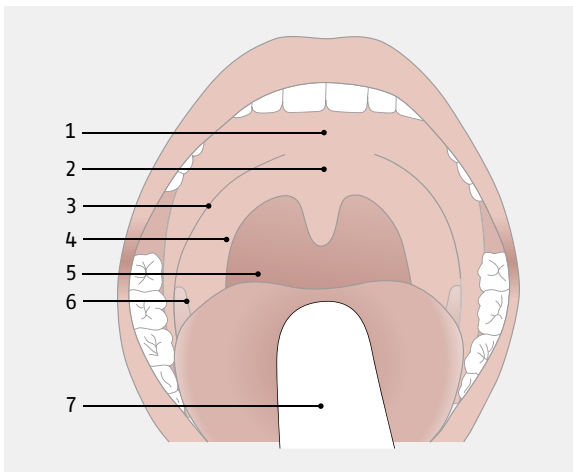


Abb. 7.1 Anatomie des Mund- und Rachenraums. 1 Harter Gaumen, 2 weicher Gaumen, 3 vorderer Rachenbogen, 4 hinterer Rachenbogen, 5 Rachenhinterwand, 6 Gaumenmandel, 7 Holzmundspatel zum Niederdrücken der Zunge

Der harte Gaumen geht im hinteren Bereich in den knochenfreien, weichen Gaumen über, der gehoben und gleichsam gespannt werden kann und daher als Gaumensegel bezeichnet wird. Sein freier Rand bildet einen vom Zäpfchen ausgehenden weiteren Bogen, den hinteren Gaumenbogen. Zwischen dem vorderen und dem hinteren Gaumenbogen, die von links und rechts kulissenartig in die Mundhöhle vorspringen, liegen jeweils die Gaumenmandeln (Tonsillae palatinae).

Gaumenbogen und Zungengrund bilden die Rachenenge, an die sich der Rachen (Pharynx), das ist ein mit Schleimhaut ausgekleideter Muskelschlauch, anschließt. Dieser gliedert sich in folgende drei Etagen (Abb. 6.2):

- Der **Nasenrachen** (Nasopharynx) wird nach oben durch die Schädelbasis, nach unten von einer durch das Gaumensegel gedachten Horizontalen begrenzt.
- Der **Mundrachen** (Oropharynx) erstreckt sich von der Gaumensegel-Horizontalen abwärts bis zum Kehldeckel.
- Der sich anschließende **Schlund** (Hypopharynx) reicht bis zum Übergang in die Speiseröhre.

Neben den drei großen paarig angelegten Speicheldrüsen (Ohr-, Unterzungen-, Unterkieferspeicheldrüse) finden sich im Mundraum viele kleine Speicheldrüsen, die zusammen pro Tag 0,5–0,6, im Einzelfall sogar bis ca. 1,5 l Speichel produzieren. Im Ruhezustand beträgt der Speichelfluss etwa 0,3–0,5 ml/min und steigt durch Stimulation auf bis zu 10 ml/min an. Die Regulation der Speichelsekretion erfolgt reflektorisch, z.B. über Geschmacksrezeptoren der Zunge, Berührungs- und Schmerzrezeptoren in der Mundhöhle sowie Geruchsrezeptoren. Die Innervation der Drüsen erfolgt auf sympathischem und parasympathischem Weg, wobei etwa eine Stimulation des Parasympathikus die reichliche Absonderung eines dünnflüssigen Speichels bewirkt [1–3].

Der Speichel setzt sich aus Wasser und Elektrolyten (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , HCO_3^-), aber auch aus verschiede-

nen Makromolekülen wie etwa Mucinen, Glykoproteinen, Lysozym, α -Amylase und Immunglobulin A zusammen. Sein pH-Wert bewegt sich von pH 6,5–7,2. Er nimmt damit sehr vielfältige Funktionen wahr, wie etwa die Befeuchtung und Wahrung des mikrobiellen Zustands des oberen Verdauungstrakts, die Remineralisierung des Zahnschmelzes, die Erhöhung der Gleitfähigkeit fester Nahrung und die Einleitung der Kohlenhydratverdauung.

Bei festen oralen Arzneiformen ist einerseits die permanente Anwesenheit von Speichel für die Wirkstofffreisetzung von Vorteil, da bei fast allen Solida der Arzneistoff erst gelöst werden muss. Andererseits transportiert der durch Berührungs- und evtl. Geschmacksreize verstärkte Speichelfluss die Wirkstoffe insbesondere bei der lokalen Anwendung rasch von der betroffenen Schleimhautstelle ab.

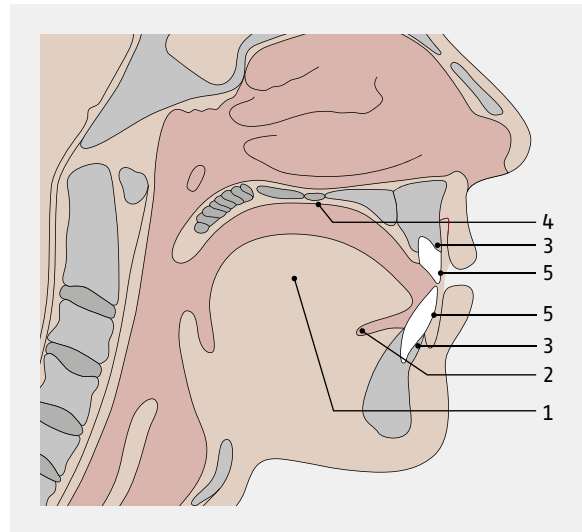
Folgende **Applikationsorte** bieten sich in der Mundhöhle für die verschiedenen oralen Arzneiformen an (Abb. 7.2):

- in der gesamten Mundhöhle (oromukosale Anwendung),
- in der Wangentasche (bukcale Anwendung),
- unter der Zunge bzw. am Mundboden (sublinguale Anwendung),
- am Zahnfleisch des Ober- oder Unterkiefers (gingivale Anwendung),
- am harten Gaumen (palatinale Anwendung),
- am Zahnschmelz (dentale Anwendung).

Eine strenge Differenzierung zwischen den einzelnen oralen Applikationsorten ist in der Praxis nicht immer möglich, nur mukoadhäsive Arzneiformen bzw. am Zahnschmelz haftende Formen erlauben ihre exakte Platzierung.

Durch **Spülen** und **Gurgeln** mit **Lösungen** lassen sich die Zähne, der Zungenrund und die weiteren Schleimhäute der Mundhöhle (Mundhöhle im o.g. engeren Sinn) benetzen. Die Gaumenmandeln, der hintere Gaumenbogen oder gar die Rachenhinterwand sowie der Schlund sind damit nicht sicher erreichbar. Der spätestens bei Kontakt mit dem vorderen Gaumenbogen auftretende Würgerreflex verhindert die vollständige Benetzung tieferer Schleimhautbezirke. Lediglich mit dem verschluckten Speichel gelangen geringe Reste gegurgelter Lösungen eventuell in diese Regionen. Das Benetzen der Gaumenmandeln, des hinteren Rachenbogens und dahinter gelegener Schleimhautbezirke ist jedoch mittels eingesprühter Lösungen möglich [4–7].

Das Zahnfleisch und der harte Gaumen, also mechanisch stärker belastete Bereiche der Mundhöhle, sind ähnlich der Epidermis der äußeren Haut keratinisiert, die Schleimhäute des weichen Gaumens und der Sublingualregion weisen im Allgemeinen keine keratinisierten Zellschichten auf. Die Durchlässigkeit der



● **Abb. 7.2** Applikationsorte von Arzneiformen in der Mundhöhle. 1 In der Wangentasche bzw. zwischen Wange und Zahnfleisch (bukcale Anwendung), 2 unter der Zunge bzw. am Mundboden (sublinguale Anwendung), 3 am Zahnfleisch des Ober- oder Unterkiefers (gingivale Anwendung), 4 am harten Gaumen (palatinale Anwendung), 5 am Zahnschmelz (dentale Anwendung), zu anatomischen Bezeichnungen vgl. ●Abb. 6.1

Mundschleimhaut gegenüber Wasser und Arzneistoffen ist höher als die der Epidermis der äußeren Haut und zwar wirkstoffabhängig um den Faktor 10–4000, aber niedriger als die der gastrointestinalen Schleimhaut. Die Permeabilität nimmt in der Reihenfolge Sublingualraum – Bukkalraum – Gaumen ab, was mit Aufbau und Dicke der jeweiligen Schleimhautbereiche korreliert. Der Blutfluss erreicht im Bukkalraum die höchsten Werte. Insgesamt gesehen ist die Mundschleimhaut damit ein geeignetes **Resorptionsorgan**, mit dem sich die Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt und die primäre Leberpassage umgehen lassen. Wegen ihrer kleinen Resorptionsfläche von nur ca. 200 cm² ist sie primär für die Verabreichung niedrig dosierter Wirkstoffe wie etwa Buprenorphin, Fentanyl oder Glyceroltrinitrat geeignet. Auch Hyposensibilisierung ist über diese Schleimhaut möglich [1–3].

7.3 Flüssige Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle

7.3.1 Flüssigkeiten zur systemischen Wirkstoffzufuhr

Oromukosale Flüssigkeiten zur systemischen Wirkstoffzufuhr, also Mundsprays oder -tropfen (Tab. 7.1), darf der Patient im Interesse einer langen Kontaktzeit mit den Mundschleimhäuten natürlich nicht sofort schlucken und nicht unmittelbar vor dem Essen oder Trinken zu sich nehmen.

■ **Tab. 7.1** Orale Flüssigkeiten zur systemischen Wirkstoffzufuhr (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoffe(e)	Applikationsort	Anwendungsrelevante Besonderheiten des Packmittels ¹
Buccolam® 2,5/5/7,5/10 mg Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle	Midazolam	Zwischen Wangeninnen-seite und Zahnfleisch	Orale Applikationsspritze mit Verschlusskappe enthält eine Einzeldosis
Isoket® Spray	Isosorbiddinitrat	Mundhöhle	–
Nicorette® Spray	Nicotin	Mundhöhle	–
Nitrangin® liquidum Lösung/Pumpspray	Glyceroltrinitrat	Mundhöhle	Sprühfläschchen weist Shrink-Sleeve-Verschluss auf
Nitrolingual® Spray/Pumpspray	Glyceroltrinitrat	Mundhöhle	–
Oralvac Compact Flasche	Allergenextrakte	Unter der Zunge	Beigepackte Dosierpumpen sind erst unmittelbar vor Gebrauch auf Fläschchen zu schrauben
Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle	Delta-9-Tetrahydrocannabinol, Cannabidiol	Unter der Zunge oder auf die Wangeninnenseiten	–
Staloral® Tropfen	Allergenextrakt	Unter der Zunge	Dosierpumpen sind getrennt beige packt

■ **MERKE** Bei flüssigen, halbfesten und festen Oralien muss der Patient bewusst eine möglichst lange Kontaktzeit mit den Mund-Rachen-Schleimhäuten einhalten. Sie dürfen daher nicht sofort verschluckt und nicht unmittelbar vor dem Essen oder Trinken auf die Schleimhaut aufgebracht werden.

Die Fläschchen sind bei der Anwendung senkrecht mit dem Sprühkopf nach oben und möglichst nahe an die Mundöffnung zu halten. Bei den meisten Pumpsprays sind analog den nasal oder kutan anzuwendenden Präparaten beim erstmaligen Gebrauch etwa drei Ansaughübe zum Füllen der Pumpe und des Steigrohrs erforderlich. Im Fall von stark wirksamen Arzneistoffen (z.B. Cannabinoiden) sind diese Initialhübe auf ein Einmaltaschentuch oder ähnliches zu sprühen.

Tipp für die Praxis

Es ist bei angehaltenem Atem in den Mund zu sprühen, wobei ggf. in der Packungsbeilage genannte Schleimhautareale zu berücksichtigen sind.

Zwischen jedem Sprühstoß sollte man den Mund etwa 30 s schließen, damit schwebende Aerosolpartikel nicht in- oder exhalieren, sondern sich auf der Mundschleimhaut niederschlagen und dort resorbiert werden. Bei manchen Präparaten ist zwischen den Sprühstößen ein längerer zeitlicher Mindestabstand zu halten

(z. B. 15 min bei Sativex®). Sind pro Anwendung mehrere Sprühstöße erforderlich, sollten diese möglichst auf verschiedene Schleimhautbezirke aufgebracht werden [8–10].

Tipp für die Praxis

1–3 kurz hintereinander unter die Zunge platzierte Sprühstöße von koronartherapeutischen Präparaten sollten möglichst lange, mindestens aber 1–2 min im Mund verbleiben [9].

Im Fall eines Midazolam-Präparats (Buccolam® Lösung zur Anwendung in der Mundhöhle; verschiedene Wirkstoffstärken im Handel) für Kinder sind Einzeldosen von 0,5–10 ml in spritzenförmigen Applikatoren verpackt. Nach dem Abziehen der Verschlusskappe von diesen Applikationsspritzen empfiehlt es sich insbesondere bei der 10-ml-Dosierung, jeweils etwa die Hälfte der Spritzenfüllung in den Zwischenraum zwischen Zahnfleisch und Wange auf beiden Mundseiten einzubringen.

Allergenextraktlösungen zur sublingualen Immuntherapie werden mit Dosierpumpen angewandt, deren abgewinkeltes Applikatorrohr die dosierte Platzierung unter der Zunge erlaubt. Die Flüssigkeit sollte dort 1–2 min verbleiben, bevor sie der Patient schluckt.

Ein Mundspray mit Cannabinoiden (Sativex®) ist kühlkettenpflichtig und beim Patienten im Kühlschrank zu lagern. Nach der erstmaligen Anwendung kann das

Fläschchen mit ca. 90 Sprühstößen bis zu 42 Tagen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Um die Kontrolle dieser Zeitspanne zu erleichtern sind der Packung Klebetiketten beige packt, auf denen das Öffnungsdatum zu vermerken ist. Damit das Sprühstoßgewicht konstant bleibt, sollten die Sprühfläschchen in aufrechter Position aufbewahrt werden.

Spezielle **Dosiersprühsysteme** mit einer **Halterung für geöffnete kleinvolumige Ampullen** ermöglichen das Sprühen des Ampulleninhalts in kleinen, dosierten Portionen (ca. 0,09 ml) auf die Mundschleimhaut und andere Schleimhaut- oder Hautpartien. Diese als Adapplicator® (Ampulle-Direkt-Applikator) bezeichneten Systeme sind für 1-ml-Ampullen (z. B. PZN 04482616), 2-ml-Ampullen (z. B. PZN 04482622, 04714110) und 10-ml-Ampullen (z. B. 00117682) im Handel. Die aufgebrochene Ampulle wird dabei in den Ampullenträger gestellt und auf diesen der Sprühkopf mit Ansaugschlauch geschraubt.

7.3.2 Flüssigkeiten zur lokalen Therapie

Antimikrobiell oder antiphlogistisch wirkende Lösungen zum Spülen und Gurgeln sind als Konzentrate und als gebrauchsfertige Zubereitungen im Handel. Die konzentrierten Lösungen werden tropfenweise auf ein Glas mit Wasser dosiert. Bei Fertigarzneimitteln, die in 200-ml-Flaschen konfektioniert sind und denen teilweise eine Dosierkappe beige packt ist, handelt es sich generell um anwendungsfertige Spül- und Gurgellösungen.

Tipp für die Praxis

Die Lösungen sollen in kontrollierten Mengen und Zeitspannen im Mund bleiben, man spült oder gurgelt mit ca. 15 ml etwa 1 min lang. [11–14].

Manche Patienten können stark schäumende Präparate nur kürzere Zeit gurgeln, also etwa Präparate mit grenzflächenaktiven Inhaltsstoffen wie beispielsweise quartäre Ammoniumbasen. Dann verwendet man mehrere Portionen hintereinander, wobei jedoch insgesamt die genannte Anwendungszeit erreicht werden sollte.

- **CAVE Nachspülen mit Wasser, Zähneputzen oder Essen und Trinken unmittelbar nach der Anwendung sind zu unterlassen.**

Darauf ist insbesondere bei Präparaten mit unangenehmem Geschmack, etwa aufgrund bitter schmeckender Wirkstoffe (z. B. Chlorhexidindigluconat, Dequaliniumchlorid) oder Pflanzenauszüge (z. B. Salbei-, Myrrhenextrakt) hinzuweisen. Der durch Chlorhexidinsalze bedingte bittere Nachgeschmack kann durch Spülen mit Wasser sogar noch verstärkt werden [14].

- **CAVE Nicht nur Zähne, sondern auch Zahnspangen und -prothesen können durch chlorhexidin- oder iodhaltige Lösungen bräunlich verfärbt werden, weshalb letztere vor dem Spülen oder Gurgeln aus dem Mund zu entfernen sind.**

Die reversible Färbung der Zähne durch Chlorhexidin lässt sich vermeiden, indem man sie regelmäßig vor der Anwendung mit üblicher Zahncreme von Plaque reinigt und dann gründlich spült [12, 14].

Arzneimittel zur Prophylaxe und Therapie einer durch Chemo- oder Strahlentherapie bedingten oralen Mukositis müssen strikt bestimmungsgemäß angewandt werden. Vielfältige Beratungshinweise für den oft außerordentlich belasteten Patienten bzw. seine Pflegepersonen finden sich in entsprechender Literatur. Beispielsweise ist bei der Basisprophylaxe mit Macrogol-Natriumbicarbonat-Lösung (Glandomed®) eine ausreichend häufige (mindestens 4 × täglich) und ausreichend lange Mundspülung (2 min) mit einer nicht zu geringen Lösungsmenge (20 ml, unverdünnt) zu beachten. Diese Parameter sind in der Regel auch nach Zusatz weiterer Wirkstoffe (z. B. Lidocain-HCl, Morphin-HCl) zu dieser Spüllösung nicht zu verkleinern [15]. Auch mit einem benzyldaminhaltigen Mundspügel (Tantum verde®) wird ein 3–5-mal tägliches Spülen empfohlen [16]

Es ist sinnvoller, flüssige Arzneimittel zur Behandlung der Gaumenmandeln und des Rachens einzusprühen als sie zu gurgeln, da durch **Spülen** und **Gurgeln** tiefer im Rachen liegende Schleimhautbezirke nicht sicher erreichbar sind (► Kap. 7.2). Der Patient sollte beim Einsprühen ein lautes A sprechen, wodurch das Gaumensegel angehoben und ein Einatmen des Sprüh-aerosols vermieden wird. Bettlägerige Patienten sind während des Sprühens und kurze Zeit danach mit dem Oberkörper in eine möglichst aufrechte Position zu bringen um ein Aspirieren der eingesprühten Lösung zu verhindern [4–7, 17, 18].

- **MERKE** Flüssige Oralia zur Behandlung der Gaumenmandeln und des Rachens müssen in den Hals eingesprüht werden, da durch Spülen und Gurgeln allein diese tieferen Schleimhautbezirke nicht erreichbar sind.

Das im ungenützten Zustand nach unten zeigende Applikationsrohr am Sprühkopf verschiedener Präparate (z. B. Halsspray-ratiopharm®, Kamillin® Mundspray, Kamillosan® Mundspray, Siccoral® Spray) darf nicht nach vorne hoch gezogen werden, sondern ist seitlich nach oben zu schwenken, also ähnlich einem Pendel in waagerechte Stellung zu bringen.

Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Verabreichung oraler Arzneimittel naturgemäß problematisch.

▣ **Tab. 7.2** Adhäsivpasten mit Angabe der in der Paraffin/Polyethylen-Grundlage suspendierten Gelbildnern (Auswahl)

Arzneimittel	Gelbildner
Solcoseryl® Akut Adhäsivpaste	Carmellose-Na, Gelatine, Pektine
Tretinoin-Haftpaste 0,05/0,1 % (NRF 7.9.)	Hypromellose (40 %)
Triamcinolonacetonid-Haftpaste 0,1 % (NRF 7.10.)	Hypromellose (40 %)
Volon® A Haftsalbe	Carmellose-Na, Gelatine, Pektine

Kinder können erst ab einem Alter von ca. 6 Jahren Lösungen im Mundraum bewegen und sicher wieder nahezu vollständig ausspucken [49].

Tipp für die Praxis

Lokal wirkende Tropfen und Spüllösungen tupft man bei Säuglingen und Kleinkindern am besten mithilfe eines Wattebausches oder -stäbchens direkt auf die zu behandelnden Schleimhautstellen. Notfalls kann man auch den Beruhigungssauger oder ähnliches wiederholt damit befeuchten.

Der in vielen antimikrobiell wirksamen Mundspüllösungen enthaltene kationische Arzneistoff Chlorhexidindigluconat geht mit anionischem Natriumlaurylsulfat, dem Tensid der meisten Zahnpasten, eine Wechselwirkung ein, wodurch seine desinfizierende Wirkung abgeschwächt wird. Zwischen Zähneputzen und Mundspülung sollte deshalb ein mindestens halbstündiger Abstand eingehalten werden [11, 14, 19]. Chlorhexidindigluconat und die in einigen Zahnpasten unter anderem als Tenside eingesetzten Aminfluoride inaktivieren sich dagegen nicht.

Wirkstofflösungen zur lokalen Behandlung der Rachenschleimhaut, zum Beispiel bei Pharyngitis, können auch als Flüssigkeitsaerosol, also in Form einer Inhalation angewandt werden. Die Vorgehensweise und die hierzu erforderlichen Geräte entsprechen mit Ausnahme des Ansatzstücks (Mundrohr statt Nasenmaske) weitgehend denen der Inhalationsbehandlung der Nasenwege (► Kap. 12.3.6).

7.4 Halbfeste Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle

Salben, Cremes, Gele oder Pasten mit lokaler Wirkung auf die Mundschleimhaut sind wegen ihrer meist kurzen Verweildauer auf der Schleimhautläsion mehrmals täglich in jeweils kleinen Portionen aufzutragen. Das unwillkürliche Wegstreichen des Arzneimittels mit der Zunge und anschließende Verschlucken sind möglichst lange zu unterdrücken. Um ihr Anhaften zu verbessern, wird bei manchen Präparaten empfohlen, den betref-

fenden Schleimhautbezirk vor dem Auftragen mit einem sauberen Papiertaschentuch oder ähnlichem „trocken“ zu tupfen.

Sogenannte Haft- oder Adhäsivpasten (▣ Tab.7.2) werden dagegen erst durch Kontakt mit Speichel auf der Schleimhaut fixiert. Sie enthalten in ihren wasserfreien Paraffingelgrundlagen pulverförmige Gelbildner (Celluloseether, Gelatine, Pektine) in relativ hohen Konzentrationen von ca. 40 %. Bei Kontakt mit feuchten Schleimhäuten quellen die an der Oberfläche des aufgetragenen Pastenfilms gelegenen Gelbildnerpartikel, es kommt zur sogenannten In-situ-Gelbildung. Infolge der entstehenden hochviskosen Gelschicht haftet eine derartige Paste wesentlich intensiver und länger als ein Hydrogel auf feuchter oder ein Lipogel auf trocken getupfter Schleimhaut. Die hydrophobe Pastengrundlage verzögert eine Quellung der dispergierten Gelbildner und verhindert eine rasche Erosion der Paste [20, 21].

Praxisbeispiel

Eine Kundin reklamiert eine Haftsalbe für die entzündete Mundschleimhaut. Das Präparat sei offensichtlich überlagert und lasse sich wegen seiner schon trockenen, sandigen Beschaffenheit nur schwer einmassieren.

Kommentar: Das technologische Prinzip mancher Adhäsivpasten mit In-situ-Gelbildung erfordert eine Aufklärung des Patienten über Aufbau und Anwendungsmodalität des Präparats.

Derartige Präparate dürfen daher nicht einmassiert werden, sondern sind nur dünn aufzutragen. Wird eine Zahnprothese damit bestrichen, ist diese vorher zu trocknen. Die frisch aufgetragene Paste sollte nicht mit der Zunge berührt werden. Nach einiger Zeit ist ein kurzer Zungenkontakt unproblematisch, da die Paste an der freien Oberfläche anquillt und dadurch ihre ausgeprägte Adhäsivität verliert [20]. Die Tubenmündung sollte nicht mit Feuchte in Berührung kommen, also etwa Speichel oder nassen Fingern, da der Tubenhals dadurch verstopfen kann. Das Tubengewinde ist nach der Entnahme erforderlichenfalls von Pastenresten zu reinigen und die Tube ist fest zu verschließen.

■ **MERKE** Haft- und Adhäsivpasten dürfen nicht in die Schleimhaut einmassiert, sondern nur dünn aufgetragen werden.

Aufgrund ihres hohen Pulveranteils vermitteln Adhäsivpasten bei der Entnahme aus der Tube und beim Verteilen auf der Mundschleimhaut einen sandigen, körnigen Eindruck, der mit dem Aussehen eines konventionellen Gels kontrastiert. Dies kann von nicht informierten Patienten als Qualitätsmangel fehlinterpretiert werden und damit zu Akzeptanzproblemen führen.

Fluorid anreichernde Präparate, also lokal anzuwendende Gele und Flüssigkeiten zur intensiven Fluoridierung des Zahnschmelzes (▣ Tab. 7.3), sollen bei der häuslichen Anwendung nicht nur auf die Zähne aufgetragen, sondern 2–3 min mit der Zahnbürste leicht eingebürstet werden.

Tipp für die Praxis

Die Bürstanwendung von Fluoridgele führt zu einer deutlich höheren Fluoridaufnahme in den Zahnschmelz als nur das Verteilen der Dentalpräparate auf den Zahnflächen.

Bei zu kräftigem und zu lang dauerndem Einbürsten der Präparate kann es jedoch wegen des niedrigen pH-Werts einiger Zubereitungen zu Erosion und Abrasion der Zähne insbesondere bei frei liegenden Zahnhälsen kommen [22, 23]. Die Anweisungen der Packungsbeilagen zur groben Dosierung mittels Gelstranglänge sind zu beachten. Im Fall des Sensodyne® Proschmelz Gels wird altersabhängig zu einer unterschiedlichen Gelstranglänge (< 12 Jahre: 0,7 cm; > 12 Jahre: 2,5 cm) angeleitet. Entsprechende Messlinien sind auf die Tube und den Umkarton aufgedruckt. Da die Fluorideinlagerung innerhalb von Sekunden erfolgt, darf unmittelbar nach dem Bürsten das Gel oder die Flüssigkeit ausgespült werden. Das Verschlucken dieser Präparate und damit die Resorption unkontrollierter Fluoridmengen sollten vor allem bei Kindern vermieden werden.

▣ **Tab. 7.4** Kautabletten (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Erläuterungsbedürftige Hilfsstoffe
Fosrenol® Kautabletten, verschiedene Stärken	Lanthancarboxonat-Hydrat	–
Helmex® 250 mg Kautabletten	Pyrantelmonat	Fructose, Sorbitol
Isentress® Kautabletten	Raltegravir	Mannitol
Singulair® mini 4 mg, Singulair® junior 5 mg Kautabletten	Montelukast-Natrium	Mannitol, Aspartam
Sortis® Kautabletten	Atorvastatin-Hemicalcium	Mannitol, Aspartam

7.5 Feste Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle

7.5.1 Zerbeißkapseln

Für den flüssigen Inhalt von Zerbeißkapseln (z. B. Gallolingual® N, Korovit®, Nitrolingual®, Nitrolingual® forte/mitte) gelten die gleichen Richtlinien wie für orale Flüssigkeiten. Die leere Weichgelatinehülle der Kapseln kann wahlweise geschluckt oder ausgespuckt werden.

Tipp für die Praxis

Bei verminderter Kaufähigkeit sticht man mit einer Nadel oder ähnlichem ein Loch in die Zerbeißkapsel und tropft oder spritzt den Inhalt in die Mundhöhle.

Glyceroltrinitrathaltige Zerbeißkapseln (Gallolingual® N, Nitrolingual® verschiedene Stärken) sind wegen ihres leicht flüchtigen Wirkstoffs bei Temperaturen unter 25 °C aufzubewahren. Der Patient, der sie vorbeugend längere Zeit mit sich führt, sollte sie daher möglichst nicht nahe am Körper, sondern in einer Außentasche tragen. Bei einem Anfall sind sie dort vom Patienten oder von Begleitpersonen auch schneller zu erreichen.

7.5.2 Kautabletten

Kautabletten (▣ Tab. 7.4) dürfen nicht ganz oder grob zerkleinert geschluckt werden, sondern sind durch ausreichend intensives Kauen zu pulverisieren. Bei ver-

▣ **Tab. 7.3** Lokal anzuwendende Präparate zur Fluoridanreicherung (Auswahl)

Fluorid-Präparat
Elmex® Fluid
Elmex® Gelee
Fluor Protector Gel
Leyhs® Fluorid Gel
Sensodyne® Proschmelz Fluorid Gelee

minderter Kaufähigkeit kann auf einen Tablettenmörser (► Kap. 6.4.4) ausgewichen werden. Verschiedene Präparate enthalten einige der in ► Kap. 6.4.1 genannten erläuterungsbedürftigen Hilfsstoffe.

7.5.3 Konventionelle Sublingual- und Bukkaltabletten

Bei Sublingual- und Bukkaltabletten ist zwischen konventionellen und mukoadhäsiven Tablettenarten zu unterscheiden. Während die herkömmlichen Tabletten primär durch die gegenüberliegende Schleimhaut und erforderlichenfalls durch Verschieben mit der Zunge am Applikationsareal gehalten werden, haften Mukoadhäsivtabletten mithilfe inkorporierter Polymere fest an der betreffenden Schleimhautstelle.

Herkömmliche Sublingual- und Bukkaltabletten (▣ Tab. 7.5) darf der Patient nicht zerbeißen und nicht lutschen, sondern er sollte sie unter der Zunge oder zwischen Zahnfleisch und Wange bzw. oberer oder unterer Wangentasche deponieren und dort in der Regel langsam zergehen lassen. Nach dem Einlegen von Bukkaltabletten in die obere Wangentasche ist ein ungehindertes Sprechen, meist sogar vorsichtiges Essen oder Trinken (jedoch keine heißen Getränke) in kleinen Portionen möglich. Auch Prothesenträger werden durch die Platzierung der Tablette oberhalb ihres Gebisses kaum behindert. Bei eingelegter Tablette sollte jedoch wegen des vasokonstriktorischen Effekts von Nicotin nicht geraucht sowie in Hinblick auf die Aspirationsgefahr ein Einschlafen verhindert werden [8].

■ **MERKE** Sublingual- und Bukkaltabletten darf der Patient nicht lutschen oder zerbeißen, sondern er muss sie unter der Zunge oder zwischen Zahnfleisch und Wange langsam zergehen lassen.

Eine technologische Besonderheit weisen die schnell zerfallenden Effentora® Bukkaltabletten (Wirkstoff: Fentanylcitrat) auf. Der enthaltene Citronensäure/Natriumbicarbonat-Brausezusatz bewirkt einen raschen Zerfall der Tablette und gleichzeitig günstige pH-Verhältnisse an der Tablettenoberfläche bzw. am Resorptionort. Infolge der sich lösenden Citronensäure und des damit zunächst niedrigen pH-Werts löst sich das enthaltene Fentanylcitrat relativ rasch im Speichel. Der mit der Kohlendioxidfreisetzung wieder steigende pH-Wert begünstigt die Membranpermeation der nicht ionisierten Fentanylform. Bei diesem Präparat zeigte sich keine Korrelation zwischen Verweilzeit in der Wangentasche und Geschwindigkeit bzw. Ausmaß der Fentanylresorption. Wenn 30 min nach dem Einlegen noch Reste der Tablette vorhanden sind, können diese mit Wasser geschluckt werden [24].

Die Entnahme der Effentora® Bukkaltabletten aus ihrer kindersicheren Blisterpackung erfordert gewisse manuelle Fähigkeiten. Die Blisternäpfe bestehen aus PVC-Aluminiumverbundfolie (PVC/PA/Al/PVC) und sind mit Papier-Aluminiumverbundfolie (Papier/PET/Al/HSC) verschweißt. Nach dem Abtrennen einer einzelnen Blistereinheit aus dem Blisterstreifen ist diese an

▣ **Tab. 7.5** Konventionelle Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoff(e)	Applikationsort
Buprenorphin 2/8 mg Sublingualtabletten, verschiedene Firmen	Buprenorphin-HCl	Unter der Zunge
Effentora® 100/200/400/600/800 µg Bukkaltabletten	Fentanylcitrat	Zwischen Wange und Zahnfleisch nahe Backenzahn
Hewethyreon N Tabletten	Homöopathische Verreibungen	Unter der Zunge
Isoket® 5 mg Sublingualtabletten	Isosorbiddinitrat	Unter der Zunge, in der Wangentasche oder beliebige Stelle in der Mundhöhle
Lendormin® Tabletten ¹	Brotizolam	Unter der Zunge
Oralair® 100/300 IR Sublingualtabletten	Gräserpollenallergenextrakt	Unter der Zunge
Sinusitis Hevert® SL Tabletten	Homöopathische Verreibung	Auf bzw. unter der Zunge
Subutex® 0,4/2/8 mg Sublingualtabletten	Buprenorphin-HCl	Unter der Zunge
Temgesic®, Temgesic® forte sublingual Tabletten	Buprenorphin-HCl	Unter der Zunge
Thyreo-Pasc® Tabletten	Homöopathische Verreibungen	An beliebiger Stelle im Mund

¹Anwendung in der Mundhöhle alternativ zur peroralen Anwendung

□ **Tab. 7.6** Mukoadhäsive Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Für Ädhäsion im Wesentlichen verantwortlicher Gelbildner	Applikationsort	Applikationsweise
Abstral® Sublingualtabletten	Fentanylcitrat	Croscarmellose-Na	Unter der Zunge	Tablette ohne Druck einlegen
Aftab® Hafttabletten	Triamcinolonacetonid	Hypromellose, Carbomer	Zu behandelnde Schleimhautläsion	Tablette mit weißer Adhäsivschicht auf Schleimhaut legen und ca. 3 s halten
Loramyc® 50 mg Bukkaltabletten	Miconazol	Hypromellose	Eckzahngrube oberhalb der Schneidezähne des Oberkiefers	Tablette mit konvexer Seite in Eckzahngrube legen, 30 s leicht auf entsprechende Stelle der Gesichtshaut drücken

einer markierten Linie vollständig nach hinten zu knicken. Danach muss die Papier-Alu-Folie an der Knicklinie beginnend vom Blisterunterteil abgezogen werden. Sie hat dort keine Abziehlasche, weshalb vor allem das anfängliche Lösen der Papier-Alu-Folie feinmotorisch behinderten Patienten Probleme bereiten kann. Die abgebende Apotheke kann ggf. das Abteilen, Knicken und anfängliche Lösen (nicht jedoch das vollständige Abziehen) übernehmen. Es ist aber zu berücksichtigen, dass die Kindersicherung des Blisters durch diese Vorbereitungen verloren geht.

Verschiedene Tablettenpräparate eignen sich alternativ zur peroralen oder sublingualen Verabreichung. Sie werden beispielsweise in der Dauertherapie von Koronarerkrankungen geschluckt und bei drohendem oder akutem Angina pectoris-Anfall, also bei Notwendigkeit einer raschen Resorption, sublingual appliziert.

Ergänzend sei angemerkt, dass die Buchstabenkombination „SL“ im Handelsnamen mancher Tablettenpräparate nicht für sublinguale Anwendung steht, sondern für schnellen Wirkungseintritt und lange Wirkdauer. Es handelt sich dabei um Zweiphasenretardtabletten mit einem rasch freisetzen und einem retardiert abgebenden Kompartiment.

Auch bei homöopathischen Tabletten und Streukügelchen (Globuli) wird in der Regel empfohlen, sie langsam im Mund zerfallen, bzw. sich auflösen zu lassen.

7.5.4 Mukoadhäsive Sublingual- und Bukkaltabletten

Hafttabletten (□ Tab. 7.6) sind in der Regel mit der angegebenen Tablettenseite, die an einer Färbung oder Wölbung zu erkennen ist, auf die genannte Schleimhautstelle zu legen. Danach drückt man sie während der in der Packungsbeilage genannten Zeitspanne leicht auf die Schleimhaut. Während der folgenden 10–30 min

bildet sich mit Speichel das hochviskose, mukoadhäsive Hydrogel aus.

- **CAVE** In diesem Zeitraum sollte die Haftung der Tablette noch nicht mit der Zunge überprüft werden, damit sich die Tablette nicht wieder von der Wirkstelle ablöst.

Die Fentanyltablette Abstral® wird an der tiefsten Stelle unter der Zunge ohne Druck platziert. Abweichend von anderen Hafttabletten zerfällt sie dort rasch in mukoadhäsive Partikel. Diese Partikel bestehen aus der wasserlöslichen Trägersubstanz Mannitol, auf denen der mikronisierte Wirkstoff Fentanylcitrat zusammen mit dem mukoadhäsiven Hilfsstoff Croscarmellose-Na im Sinn einer interaktiven Mischung verteilt ist. Nach dem Anhaften der Partikel auf der sublingualen Mukosa löst sich das Mannitol und setzt den fein verteilten Wirkstoff frei, der dadurch rasch resorbiert wird [25].

Die Zweischicht Hafttablette Aftab® legt man nach der Entnahme aus der Blisterpackung zunächst auf eine saubere Unterlage. Der Patient berührt mit der befeuchteten Fingerkuppe die orangefarbene Trägerschicht, sodass die Tablette am Finger haftet. Dann drückt er die Tablette mit der weißen Adhäsivschicht leicht auf die zu behandelnde Schleimhautläsion und hält sie 2–3 s fest. Unter dem Einfluss des Speichels bildet die wirkstoffhaltige Schicht das mukoadhäsive Gel, während die Trägerschicht rasch zerfällt [21, 26].

Die Loramyc® Bukkaltablette zur lokalen Candidosetherapie wird in eine der beiden Eckzahngruben in der Oberkieferaußenseite oberhalb der Zahnreihe fixiert und gibt von dort kontinuierlich ihren Wirkstoff Miconazol an den Speichel ab. Der Patient legt sie mit der abgerundeten Seite in diese Vertiefung (Fossa canina) und drückt anschließend mit dem Finger für

etwa 30 s auf die entsprechende Gesichtshautstelle oberhalb der Oberlippe. Nach dieser Fixierung verbleibt die Tablette vom Patienten weitgehend unbemerkt bis zu ihrem völligen Auflösen nach etwa 12 h in dieser Position. Am darauf folgenden Tag wird eine neue Bukkaltablette in der gegenüber liegenden Eckzahngrube fixiert [27].

Selbstverständlich sind alle Umstände zu vermeiden, die das Haften der verschiedenen Tabletten beeinträchtigen können, wie etwa ein Berühren oder Verschieben der Tablette mit Finger, Zahnbürste, Kaugummi oder Speisen.

7.5.5 Orodispersible Tabletten

Orodispersible Tabletten (▣ Tab. 7.7) unterscheiden sich von konventionellen Tabletten zur Anwendung in der Mundhöhle vor allem durch ihre sehr kurzen Zerfallszeiten im Speichel. Auch orale Lyophilisate und bestimmte orale Filme zeigen diese Eigenschaft, sie sind aber technologisch abweichend aufgebaut (► Kap. 7.5.6, ► Kap. 7.5.7). Die Ph. Eur. 8 fordert einen Zerfall der orodispersiblen Tabletten innerhalb von 3 min, die FDA innerhalb von 30 s. Im Gegensatz zu den oralen Lyophilisaten und Filmen weisen die orodispersiblen

Tabletten eine hohe mechanische Stabilität auf. Feste Zubereitungen, die vor der Einnahme in Flüssigkeit gelöst oder dispergiert werden, wie etwa Brause- oder Lösungstabletten gehören nicht zu den orodispersiblen Tabletten.

Die **Nomenklatur** für **orodispersible Tabletten** ist in der Literatur und bei Fertigarzneimitteln heterogen und oftmals irreführend. So werden z. B. Fertigarzneimittel in Form von orodispersiblen Tabletten als „Schmelztabletten“ deklariert, obwohl es sich nicht um Lyophilisate handelt und sie weder bei der Herstellung noch bei der Anwendung einem Schmelzprozess unterliegen. Besonders verwirrend ist die Situation bei manchen generischen Produkten, wie etwa bei Ondansetron-, Rizatriptan- oder Zolmitriptanpräparaten. Hier liegen die Originalpräparate Zofran[®], Maxalt[®] und Ascotop[®] als Lyophilisate vor (▣ Tab. 7.8). Bei den entsprechenden Generika handelt es sich dagegen um orodispersible Tabletten (▣ Tab. 7.7), die aber wie die Originalpräparate als „Schmelztabletten“ deklariert werden [28].

Unter dem Terminus „orodispersible Arzneiformen“ (orodispersible drug formulations) werden autoren-mehrheitlich orodispersible Tabletten (inkl. Minitablet-

▣ **Tab. 7.7** Orodispersible Tabletten (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Zuckeralkohol/Zerfallsbeschleuniger
Abilify [®] 10/15 mg Schmelztabletten	Aripiprazol	Xylitol/Croscarmellose-Natrium, Crospovidon
Axisetron [®] lingual 4 mg, Axisetron [®] 8 mg Schmelztabletten	Ondansetron	-/Crospovidon
Donepezil 1A Pharma [®] 5/10 mg Schmelztabletten	Donepezil-HCl	Mannitol/Croscarmellose-Natrium
Donepezil-HCl-ratiopharm [®] 5/10 mg Schmelztabletten	Donepezil-HCl	Mannitol/Croscarmellose-Natrium
Edluar [®] 10 mg Sublingualtabletten	Zolpidemtartrat	Mannitol/Croscarmellose-Natrium
Memantinhydrochlorid beta 10/20 mg Schmelztabletten	Memantin-HCl	Mannitol/Croscarmellose-Natrium
Mirtazapin-Teva [®] 15/30/45 mg Schmelztabletten	Mirtazapin	Mannitol/Xylitol/Crospovidon
Nurofen 200 mg Schmelztabletten	Ibuprofen	Mannitol/Croscarmellose-Natrium
Ondansetron B. Braun 4/8 mg Schmelztabletten	Ondansetron	-/Crospovidon
Ondansetron-ratiopharm [®] 4/8 mg Schmelztabletten	Ondansetron	-/Crospovidon
Remergil [®] SolTab [®] 15/30/45 mg	Mirtazapin	Mannitol/Crospovidon, Natriumhydrogencarbonat und Citronensäure
Rizatriptan AL 5/10 mg Schmelztabletten	Rizatriptanbenzoat	Mannitol/Crospovidon
Zolmitriptan Hexal [®] 2,5 mg Schmelztabletten	Zolmitriptan	Mannitol/Crospovidon, Natriumhydrogencarbonat und Citronensäure
Zolmitriptan-neuraxpharm [®] 2,5 mg	Zolmitriptan	Mannitol/-

ten) und orodispersible Granulate aber auch orale Lyophilisate und orodispersible Filme subsummiert [48]. Die Ph. Eur. 8 beschreibt „Schmelztabletten“ in der Monographie Tabletten, „Schmelzfilme“ unter den Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle.

Ebenso wie bei anderen festen Arzneiformen zur Anwendung in der Mundhöhle werden auch bei orodispersiblen Tabletten die enthaltenen Wirkstoffen in den meisten Fällen im gesamten Gastrointestinaltrakt resorbiert, in einigen wenigen Fällen erfolgt jedoch schon über die Mundschleimhaut die Aufnahme einer therapeutisch relevanten Wirkstoffmenge.

Die in orodispersiblen Tabletten am häufigsten eingesetzten Hilfsstoffe sind Zuckeralkohole wie Mannitol oder Xylitol. Der besonders rasche Zerfall wird durch Zusatz einer Brausemischung (Natriumhydrogencarbonat/Citronensäure) oder eines hochwirksamen Zerfallsbeschleunigers („Superdisintegrants“) erreicht. Als solche fungieren entweder Natriumstärkeglykolat, Croscarmellose-Natrium oder Crospovidon, entweder alleine oder in Mischungen in Anteilen von 10–20% des Tablettengewichts. Es resultieren Tabletten mit meist hoher mechanischer Festigkeit bei gleichzeitig schnellem Zerfall von 5–60 s. Der Brauseeffekt wird infolge der geringen Mengen an kohlendioxidbildenden Substanzen praktisch nicht wahrgenommen [28, 29].

Ordodispersible Minitabletten, also im Speichel sehr rasch zerfallende Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 2 mm, erwiesen sich als eine Arzneiform mit hoher Akzeptanzquote bei Kindern ab 6 Monaten (Minitabletten, ▶ Kap. 6.4.6). Auch für Patienten mit Schluckbeschwerden zeigten sie sich sehr gut geeignet [47].

7.5.6 Orale Lyophilisate

Durch Gefriertrocknung von Arzneistoff-/Hilfsstoff-Dispersionen hergestellte Plättchen zur oralen Anwendung (▣ Tab. 7.8) zerfallen und lösen sich bei Kontakt mit kleinen Mengen Speichel innerhalb weniger Sekunden. Diese meist als Schmelztabletten deklarierten Zubereitungen werden auch als lyophilisierte Plättchen, Oral Lyophilisates oder Fast Dissolving Dosage Forms bezeichnet.

Die Herstellung dieser plättchenförmigen Lyophilisate erfolgt nach verschiedenen patentierten Verfahrensweisen, von denen zwei genannt seien: Bei der Zydis®-Technologie (Fa. Catalent) entstehen hochporöse Produkte. Als Matrixbildner werden bevorzugt Gelatine, und Mannitol eingesetzt. Wegen eines in wässriger Phase vorliegenden Zwischenprodukts enthalten die Zubereitungen Parabene zur Konservierung. Entsprechende Präparate sind etwa Zofran® oder Zyprexa®. Hauptbestandteile der Formulierungen nach der

▣ **Tab. 7.8** Durch Gefriertrocknung hergestellte Plättchen zur intra- oder peroralen Anwendung (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Sublinguale/bukkale Wirkstoffresorption in therapeutisch relevantem Umfang
Aerius® 2,5/5 mg Schmelztabletten	Desloratadin	Nein
Ascotop® 2,5 mg Schmelztabletten	Zolmitriptan	Nein
Grazax® Lyo-Tablette	Allergenextrakt	Ja
Imodium® lingual Tabletten	Loperamid-HCl	Nein
Levitra® 10 mg Schmelztabletten	Vardenafil	Ja
Maxalt® lingua 5/10 mg Schmelztabletten	Rizatriptan-HCl	Nein
Minirin® Lyophilisat zum Einnehmen	Desmopressin	Ja
Oxygesic® Dispersa 5/10/20 mg Schmelztabletten	Oxycodon-HCl	Nein
Risperdal® Quicklet® 1/2 mg Schmelztabletten	Risperidon	Nein
Sycrest® 5/10 mg Sublingualtabletten	Asenapinmaleat	Ja
Tavor® 1,0/2,5 Expidet® lyophilisierte Plättchen	Lorazepam	Nein
Xilopar® 1,25 mg Schmelztabletten	Selegilin-HCl	Ja
Zofran® Zydis® Lingual Schmelztabletten 4/8 mg	Ondansetron	Nein
Zyprexa® Velotab 5/10 mg	Olanzapin	Nein

Quicksolv®-Technologie (Fa. Janssen-Cilag) sind Gelatine, Glycin und Mannitol. Konservierungsstoffe sind nicht enthalten. Die Präparate Remergil® SolTab® und Risperdal® Quicklet® werden beispielsweise mit diesem Verfahren hergestellt. Im Interesse der geschmacklichen Akzeptanz sind jeweils auch Aromen und Süßungsmittel (z. B. Aspartam) zugefügt. Im Falle eines Präparats mit dem schlecht schmeckenden Arzneistoff Desloratadin sind die Wirkstoffpartikel magensaftlöslich befilmt. Unebenheiten auf der Plättchenoberfläche und die im Vergleich zu Pulverkomprimaten viel geringere mechanische Festigkeit der ca. 20 mg schweren Lyophilisate sind durch das Herstellungsverfahren bedingt und nicht als galenischer Mangel zu werten [28–30].

Tipp für die Praxis

Aufgrund ihrer Feuchteaffinität und Zerbrechlichkeit werden die plättchenförmigen Lyophilisate in Aluminiumblister mit abziehbarer Deckfolie (Peel-off-Blisters) verpackt. Man entnimmt sie nach dem Abziehen der Alufolie von den Blisternäpfen mit völlig trockenen Fingern und verabreicht sie dann umgehend.

Zur Anwendung legt man die Schmelztabletten auf die Zunge, wo sie durch den Kontakt mit Speichel innerhalb weniger Sekunden vollständig zerfallen. Damit lassen sie sich ohne Getränk und diskret einnehmen, ein Ausspucken durch nicht kooperierende Patienten ist schwerer als bei herkömmlichen Tabletten möglich. Der Patient kann sie auch sofort als Ganzes verschlucken. Dabei passieren sie die Speiseröhre selbst dann ohne Verzögerung, wenn sie ohne weitere Flüssigkeit und im Liegen eingenommen werden. Natürlich können sie alternativ auch in Wasser gelöst und getrunken werden [31].

Im Vergleich zu Pulverkomprimaten haben diese Lyophilisate eine wesentlich höhere Affinität zu Wasser. Sie ist durch die hohe Porosität des Formlings und die daraus resultierende große Oberfläche sowie die ausgeprägte Hydrophilie dieser Oberfläche bedingt. Damit bestehen optimale Voraussetzungen für das rasche Einströmen von Wasser in den Formling und das schnelle Lösen des in vielen Fällen molekulardispers vorliegenden Wirkstoffs [32].

Die Wirkstoffe der meisten Lyophilisattabletten werden im Wesentlichen über die gesamten resorptionsfähigen Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts aufgenommen. Deshalb kann z. B. der Fall eintreten, dass die schmerzstillende Wirkung bei der Einnahme einer Schmelztablette nach dem Essen mit größerer Verzögerung eintritt als bei Nüchtereinnahme einer konventionellen Tablette. Bei einigen wenigen Wirkstoffen bietet die Schmelztablette jedoch neben den genannten anwendungstechnischen Vorteilen auch eine raschere systemische Verfügbarkeit als herkömmliche feste Peroralia. Dies ist durch eine Resorption therapierelevanter Wirkstoffanteile über die Mundschleimhaut bedingt. Für Desmopressin etwa ergeben sich aus dem Vergleich pharmakokinetischer Daten herkömmlicher Tabletten mit denen von Schmelztabletten Hinweise auf diesen Resorptionsort [33]. Bei Selegelin-Schmelztabletten (Modelltabletten mit 10 mg) wird etwa ein Drittel der Dosis innerhalb einer Minute über die Mundschleimhaut resorbiert [30, 34]. Auch die erste Leberpassage entfällt bei diesem Resorptionsort. Schließlich kann damit auch die Streuung der Bioverfügbarkeit geringer sein als bei einer konventionellen Tablette [35]. Bei Vardenafil steht ein lokal oral resorbierter Anteil von ca. 0,8 mg einem gastrointestinal aufgenommenen Anteil von ca. 9,2 mg gegenüber. Dabei ist der orale Anteil komplett bioverfügbar, während nur ca. 15 % des gastrointestinalen Anteils systemisch verfügbar sind [36].

Tipp für die Praxis

Bei derartigen Präparaten mit therapierelevanter sublingualer und bukkaler Resorption (▣ Tab. 7.10) darf der Patient etwa 5 min nach der Einnahme nichts essen oder trinken.

7.5.7 Orale Filme

Filme zum Aufbringen auf die Mundschleimhaut werden in orodispersible Filme und mukoadhäsive Filme (▣ Tab. 7.9) unterteilt.

Orodispersible Filme, also schnell zerfallende orale Filme (weitere Synonyme: Schmelzfilme, Thin Strips, Wafers), zeigen bezüglich ihrer galenischen und anwen-

▣ Tab. 7.9 Orale Filme (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Filmtyp	Sublinguale/bukkale Wirkstoffresorption in Therapierelevantem Umfang
Breakyl® Bukkalfilm 200/400/600/800/1200 µg	Fentanylcitrat	Mukoadhäsiv	Ja
Risperidon Hexal® SF Schmelzfilm	Risperidon	Orodispersibel	Nein
Setofilm® 4/8 mg Schmelzfilm	Ondansetron	Orodispersibel	Nein

dungstechnischen Charakteristika Ähnlichkeiten mit den durch Lyophilisation hergestellten Plättchen (►Kap. 7.5.6). Es handelt sich um dünne, flexible und in Wasser rasch zerfallende Arzneiformen. Als Filmbildner enthalten sie Celluloseether (z. B. Hypromellose, Hyprollose) oder Macrogol/Polyvinylalkohol jeweils mit Feuchthaltemittel (z. B. Glycerol, Propylenglykol). Weiterhin können Füllmittel wie mikrokristalline Cellulose oder Reisstärke enthalten sein. Zum Süßen und Aromatisieren kann etwa Sucralose oder Acesulfam-Kalium und Menthol zugesetzt sein. Getrocknet werden die Filme nicht durch Lyophilisation, sondern durch eine kontinuierliche Tunneltrocknung bei Normaldruck. Die Größe der rechteckigen Filme variiert von 2–8 cm², ihr Gewicht bewegt sich von 15–100 mg [28, 37].

Tipp für die Praxis

Die Anwendung kann analog den Vorgehensvarianten bei den Schmelztabletten erfolgen, in der Regel legt man sie auf oder unter die Zunge, wo sie nach Speichelkontakt sehr schnell zerfallen.

Die Filme sind einzeln in Polyethylen-Aluminium-Laminatbeuteln verpackt und dürfen erst unmittelbar vor der Anwendung entnommen werden. Die Beutel werden nicht aufgeschnitten, sondern man zieht an der mit einem Pfeil markierten Seite die beiden Folien auseinander (Peel-off-Beutel). Dazu ist eine gewisse Fingerkraft erforderlich. Der Schmelzfilm liegt dann auf einer der beiden getrennten Beutelhälften, von wo er mit trockenen Fingern entnommen wird.

Mukoadhäsive Filme werden auf die Wangeninnenseite geklebt und beginnen unmittelbar danach mit der Wirkstoffabgabe. Sie lösen sich aber nicht sofort, sondern behalten eine gewisse Zeit ihre Form und ihre mechanische Festigkeit. Derzeit ist als Vertreter dieses Filmtyps nur der fentanylhaltige Breakyl® Bukkalfilm mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken auf dem deutschen Markt. Die Kantenlängen dieser quadratischen Bukkalfilme bewegen sich je nach Stärke etwa von 1–2 cm. Die Folie ist zweischichtig aufgebaut, sie besteht aus einer weißen inaktiven Deckschicht und einer rosafarbenen, adhäsiven Schicht, die den Wirkstoff enthält. Im Wesentlichen bestehen die Schichten auch dieses Films aus Celluloseethern (Hyprollose, Hytellose). Die Adhäsivschicht gibt den Wirkstoff rasch ab, während die inaktive Deckschicht die Diffusion des Wirkstoffs zum Speichel verhindert und somit den bukkal resorbierten Wirkstoffanteil erhöht. Die Deckschicht zerfällt bzw. löst sich innerhalb etwa 30 min. In Einzelfällen, kann dieses Lösen länger dauern, was aber keinen Einfluss auf die Freisetzungskinetik des Wirkstoffs aus dem Film hat.

Tipp für die Praxis

Der Patient benetzt zur Anwendung die Wangeninnenseite mit Speichel oder Wasser und platziert dort mit völlig trockenen Fingern den Film so, dass die rosafarbene Schicht der Wangenschleimhaut aufliegt. Danach ist der Film zur Fixierung mindestens 5 s lang fest anzudrücken.

Erforderlichenfalls können auch mehrere Filme simultan aufgeklebt werden, die sich natürlich nicht überlappen dürfen. Der Patient soll den aufgeklebten Film nicht mit der Zunge oder den Fingern manipulieren. Auch Essen sollte bis zur vollständigen Auflösung des Films unterbleiben. Wird der Fentanylfilm versehentlich verschluckt, kann die Zeit bis zum Wirkungseintritt verlängert und die maximale Plasmakonzentration verringert sein.

7.5.8 Lutschpastillen und -tabletten

Auch bei den Arzneiformen zum Lutschen sollte sich der Patient um eine möglichst lange Verweilzeit im Mund bemühen und ein Essen oder Trinken unmittelbar nach der Anwendung unterlassen.

Tipp für die Praxis

Lutschtabletten mit Schleimhaut irritierenden Wirkstoffen wie etwa Nicotin oder nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Flurbiprofen) sollte man während des AuflöSENS nicht unbewegt in einer Wangentasche belassen, sondern kontinuierlich im Mund verschieben, um lokale Irritationen der Mundschleimhaut zu vermeiden.

Viele Pastillen und Tabletten bauen sich durch Lutschen etwa innerhalb von 10 min ab [38]. Pastillen, die anstelle von Saccharose Mannitol oder Isomalt enthalten, lösen sich wegen der im Vergleich zur Saccharose schlechteren Wasserlöslichkeit dieser Zuckeralkohole wesentlich langsamer. Die im Vergleich zur Saccharose hohe negative Lösungswärme von Mannitol, Sorbitol und Xylitol bewirkt auf der Mundschleimhaut einen kühlenden Effekt („Mentholcharakter“) der entsprechenden Tabletten [39].

Bei Kindern werden viele Lutschpräparate ab dem sechsten Lebensjahr eingesetzt, da die Kinder ab diesem Alter kontrolliert lutschen können und das Risiko des versehentlichen Verschluckens gering ist.

Zuckerpastillen, also Lutschpastillen mit hohem Saccharoseanteil, können im Falle einer Herstellungsvariante (Ausformen der geschmolzenen Pastillenmasse kurz vor dem Erstarren) im Vergleich zu gepres-

■ **Tab. 7.10** Lutschpastillen und -tabletten mit einem Saccharosegehalt über 0,5 g (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Saccharosegehalt pro Stück
Ardey Aktiv Pastillen	695 mg
Anginetten® Halstabletten	1430 mg
Emser Pastillen® mit/ohne Menthol	1000 mg
Larylin® Husten-Stiller Pastillen	1000 mg
Wick Hustenpastillen gegen Reizhusten	2200 mg

■ **Tab. 7.11** Lutschpastillen und -tabletten mit einem Sorbitolgehalt über 0,5 g (Auswahl)

Fertigarzneimittel	Sorbitolmenge pro Stück
Aspecton® Halstabletten Anis	500 mg
Dorithricin® Halstabletten	840 mg
Mallebrin® Halstabletten	1460 mg
Mucoangin® Minze Lutschtabletten	1370 mg
Mucosolvan® Lutschpastillen	523 mg
Prospan® Husten-Lutschpastillen	530 mg
Trachilid® Halsschmerztabletten	660 mg

ten Lutschtabletten ein inhomogenes Aussehen sowie eine rissige Oberfläche aufweisen.

- **CAVE Bei längerer Aufbewahrung können diese Pastillen (unter Umständen nicht alle einer Packung, sondern nur einzelne) durch teilweises Auskristallisieren der Zuckermasse eine mattere oder hellere Farbe bekommen.**

Diese Nachteile sind zwar nicht als technologische Qualitätsmängel einzustufen, sie können aber beim Patienten zu Akzeptanzproblemen führen, weshalb eine entsprechende Aufklärung notwendig ist [40].

Die in einigen Zuckerpastillen und Lutschtabletten enthaltene Saccharosemenge kann bis zu 2 g, entsprechend 0,17 Broteinheiten pro Einzeldosis betragen (■ Tab. 7.10).

- **CAVE Der Kunde sollte auf die aus der Tagesdosis, z. B. 12 Pastillen, resultierende Zuckermenge und ihren kalorischen und kariogenen Aspekt hingewiesen werden.**

Versehentlich verschluckte Zuckerpastillen können durch ihre osmotischen Eigenschaften die Speiseröhrenmukosa schädigen, wenn sie aufgrund ihrer Klebrigkeit dort länger haften bleiben [41] (vgl. Ösophaguschäden bei Einnahme fester peroraler Arzneiformen ohne Flüssigkeit, ► Kap. 6.2, ► Kap. 6.4.3). Deshalb sollte man nach dem Verschlucken einer größeren Zuckerpastille eine ausreichende Menge (mindestens 200 ml) einer beliebigen Flüssigkeit in möglichst großen Schlucken trinken.

Fructose und die genannten Zuckeralkohole fungieren in den Pastillen und Tabletten als Zuckeraustauschstoffe. Die kariogene Wirkung von Fructose ist jedoch kaum geringer als die von Saccharose. Ferner ist der laxierende Effekt zu beachten, der bei den Zuckeralkoholen in der Reihenfolge Xylitol – Mannitol – Sorbitol zunimmt (► Kap. 6.3.8). Verschiedene Lutschtabletten enthalten Sorbitolmengen von ca. 0,2–1,5 g pro Einzeldosis. Einige Präparatebeispiele mit Sorbitolmengen über 0,5 g pro Tablette nennt ■ Tab. 7.11.

7.5.9 Orales therapeutisches System

Bei diesem System (Actiq®) ist der Wirkstoff Fentanylcitrat in einen wasserlöslichen Pulverpressling eingearbeitet, der am Ende eines stäbchenförmigen Kunststoffapplikators fixiert ist. Bei Bedarf, also bei Auftreten von Durchbruchschmerzen nach Gabe eines lang wirkenden Opioids, bewegt der Patient diesen Pressling, der technologisch einer Lutschtablette entspricht, mithilfe des Applikators an der Wangeninnenseite hin und her. Der Pressling löst sich dadurch auf, das Fentanyl wird rasch freigesetzt und partiell über die Wangenschleimhaut resorbiert. Es handelt sich hier quasi um eine Fentanyl-Bukkaltablette am Stiel. Das System ist mit sechs verschiedenen Wirkstoffmengen im Handel.

Der Patient muss vor der Anwendung beachten, dass die Mundhöhle feucht ist bzw. in normalem Umfang Speichel gebildet wird. Erforderlichenfalls kann der Mund mit Wasser befeuchtet werden, saure Getränke eignen sich nicht.

Tipp für die Praxis

Der Actiq®-Pressling wird dann etwa 15 min lang an verschiedenen Stellen der Wangenschleimhaut hin und her bewegt.

Damit der in den Intestinaltrakt gelangende Wirkstoffanteil gering bleibt, darf der Pressling jedoch nicht gelutscht oder gekaut werden und der Patient sollte möglichst wenig Speichel schlucken.

Jede Actiq®-Dosiereinheit ist einzeln in einer kindersicheren Blisterpackung verpackt. Zum Öffnen dieser Packung sollte eine Schere verwendet werden, mit der das Ende der langen Lasche vollständig abgeschnit-

ten wird. Unvollständig aufgebrauchte Systeme müssen wegen ihres Missbrauchs- und Gefahrenpotenzials unbedingt sicher aufbewahrt, entsorgt oder vernichtet werden [42]. Ein einfaches Vernichten ist durch Auflösen des Wirkstoffpresslings in laufendem heißem Wasser im Waschbecken möglich [43].

7.5.10 Kaugummis zur systemischen Wirkstoffzufuhr

- **CAVE** Wegen der Haftfähigkeit der Kaumasse an Zahnprothesen können Kaugummi für Prothesenträger ungeeignet sein [44].

Wirkstoffhaltige Kaugummi werden zur Erreichung lokaler Effekte (z. B. zur Kariesprophylaxe) und zur Wirkstoffzufuhr über die Mundschleimhäute (und partiell über den Gastrointestinaltrakt) in die systemische Zirkulation eingesetzt. Im Folgenden sollen nur Produkte mit der letztgenannten Funktion angesprochen werden. Die verschiedenen Grundmassen dieser Kaugummi und Kaugummidragees (■ Tab. 7.12), die primär aus synthetischen Elastomeren (z. B. Styrol/Butadien-Kopolymere, Polyisobutylen) sowie Füll- und Geschmacksstoffen bestehen, sind zum Kauen, jedoch nicht zum Schlucken vorgesehen. Im Einzelfall versehentlich verschluckte Kaugummi haben keine gesundheitsschädigenden Konsequenzen, jedoch geben sie bei dieser Anwendungsrouten den Wirkstoff nur sehr verzögert und nur zu einem geringen Anteil in den Verdauungstrakt ab.

- **MERKE** Bei Kaugummi zur systemischen Wirkstoffzufuhr ist die Intensität und Dauer des Kauens zu beachten.

Die Abgaberate des Wirkstoffs aus der Kaumasse wird unter anderem durch die Kauintensität und -geschwindigkeit sowie die vorliegende Speichermenge beeinflusst und unterliegt großen individuellen Schwankungen. Für dimenhydrinathaltige Kaugummidragees reicht ein Kauen für 3–5 min zur weitgehenden Wirkstoffextraktion aus [45]. Bei Nicotinpräparaten ist der Arzneistoff zusätzlich an den Kationenaustauscher Polacrillin gebunden und wird von diesem durch den alkalischen Speichel freigesetzt. Hier wird ein langsames, intermittierendes Kauen über 30 min empfohlen. Die Kaubewegung kann unterbrochen und die Kaumasse zwischen Zahnfleisch und Wange deponiert werden, wenn der Anwender einen starken Nicotingeschmack wahrnimmt. Nach Abklingen der Geschmacksempfindung infolge Resorption oder Verschluckens des Nicotins beginnt er dann erneut mit dem Kauen. Damit der pH-Wert des Speichels nicht gesenkt wird, sollten vor dem

■ **Tab. 7.12** Kaugummi zur systemischen Wirkstoffzufuhr (Auswahl)

Fertigarzneimittel
Nicorette® Nicotin-Kaugummi 2/4 mg ¹
Nicotinell® Kaugummi ¹
Superpep® Reise-Kaugummi-Dragees

¹ Das Präparat ist in verschiedenen Geschmacksrichtungen lieferbar

Kauen keine Cola- oder andere sauren Getränke konsumiert werden [46].

7.6 Literatur und Internetadressen

Literatur

- [1] Dittgen, M. (1998): Arzneistoffzufuhr über die Mundschleimhaut – Moderne orale Haftarzneiformen. *Med. Mo. Pharm.* 21, 114–119
- [2] Harris, D., Robinson, J. R. (1992): Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. *J. Pharm. Sc.* 81, 1–10
- [3] Shojaei, A. (1998): Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 1, 15–30
- [4] Becker, W., Naumann, H. H., Pfalz, C. R. (1986): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, S. 368–369
- [5] Martin, E. (1997): Entzündliche Halskrankungen und ihre Therapie. *Pharm. Ztg., Sonderheft zu Pharmacon Davos*, S. 52–60
- [6] Patel, S. K., Ghufloor, K., Jayaraj, S. M., McPartlin, D. W., Philpott, J. (1999): Pictorial assessment of the delivery of oropharyngeal rinse versus oropharyngeal spray. *J. Laryngol. Otol.* 113, 1092–1094
- [7] Reiß, M., Reiß, G. (2003): Entzündungen im Mund und Rachenraum. *Med. Mo. Pharm.* 26, 316–322
- [8] Kelly, W. J. (Ed.) (2000): Medication administration. Spinghouse, PA, S. 261–266
- [9] Liekfeld, H. (1988): Nitrat-Therapie bei koronarer Herzkrankheit. *Pharm. Ztg.* 133, 9–15
- [10] USP DI, Vol. 1, Drug information for the health care professional, 19th Edition, Micromedex, Inc., Englewood, CO, 1999, S. 2129–2139 (Nitrates, systemic)
- [11] Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium 2013, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 7.2. Chlorhexidindigluconat-Mundspüllösung 0,1 oder 0,2 %
- [12] Raetzke, P. (1993): Chlorhexidin – Ein Wirkstoff bereichert die Zahnheilkunde. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 133, 3997–4000

- [13] Veksler, A. E., Kayrouz, G. A., Newman, M. G. (1991): Reduction of salivary bacteria by preprocedural rinses with chlorhexidine 0,12 %. *J. Periodontol.* **62**, 649–465
- [14] USP DI, Vol. 1, Drug information for the health care professional, 19th Edition, Micromedex, Inc., Englewood, CO, 1999, S. 847–848 (Chlorhexidine, mucosal-local)
- [15] Bannert, C., Remi, C. (2009): Tumorthherapie – Quälende Schleimhautschäden verhindern. *Pharm. Ztg.* **154**, 2878–2885
- [16] Keiner, D. (2010): Mukositis bei Tumorpatienten schonend behandeln. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **150**, 1004–1009
- [17] Kelly, W. J. (Ed.) (2000): Medication administration. Spinghouse, PA, S. 176–177
- [18] Wunderer, H. (1986): Mund- und Rachentherapie. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **126**, 2282–2292
- [19] Barkvoll, P., Rolla, G., Svendsen, A. K. (1989): Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium lauryl sulfate in vivo. *J. Clin. Periodontol.* **16**, 593–595
- [20] Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium 2013, Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart, 7.8. Hypromellose-Haftpaste 40 %, 7.9. Tretinoin-Haftpaste 0,005/0,1 %, 7.10. Triamcinolonacetamid-Haftpaste 0,1 %, 7.11. Betamethasonvalerat-Haftpaste 0,1 %
- [21] Lehr, C.-M. (1998): Bioadhäsion und bioadhäsive Arzneiformen. In: Müller, R. H., Hildebrand, G. E. (Hrsg.): Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 35–46
- [22] Imfeld, T., Sener, B., Menghini, G., Lutz, F. (1993): Fluoridgelees – Lokalapplikation mit Schiene oder Zahnbürste. *Schweiz. Monatsschr. Zahnmed.* **103**, 1401–1406
- [23] Wöhr, P. (1997): Karies- und Paradontitisprophylaxe (Teil 2). *Med. Mo. Pharm.* **20**, 277–287
- [24] Durfee, S., Messina, J., Khankari, R. (2006): Fentanyl effervescent buccal tablets. *Am. J. Drug Deliv.* **4**, 1–5
- [25] Bredenberg, S., Duberg, M., Lennernäs, B., Lennernäs, H., Pettersson, A., Westerberg, M., Nyström, C. (2003): In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. *Eur. J. Pharm. Sci.* **20**, 327–334
- [26] Nagai, T., Machida, Y. (1985): Advances in drug delivery – mucosal adhesive dosage forms. *Pharm. Int.* **6**, 196–200
- [27] Lipp, H.-P. (2009): Therapie der oralen Candidose – Bessere Chancen mit neuer Darreichungsform. *Krankenhauspharmazie* **30**, 114–117
- [28] Breitreutz, J.: Schnell zerfallende orale Arzneiformen. In Mäder, K., Weidennauer, U. (Hrsg.): Innovative Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2010, S. 37–52
- [29] Badgujar, B., Mundata, A. (2011): The technologies used for developing orally disintegrating tablets. A review. *Acta Pharm.* **61**, 117–139
- [30] Pohl, U., Führling, C., Gieseler, H. (2012): Neue Schmelztablette zur Migränetherapie. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **152**, 1789–1795
- [31] Wilson, C. G., Washington, N., Norman, S., Greaves, J. L., Peach, J. M., Pugh, K. (1988): A gamma scintigraphic study to compare oesophageal clearance of „Expidet“ formulations, tablets and capsules in supine volunteers. *Int. J. Pharm.* **46**, 241–246
- [32] Führer, C.: Moderne feste Arzneiformen. In: Müller, R. H., Hildebrand, G. E. (Hrsg.): Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, 2. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1998: S. 1–16
- [33] De Guchteneere, A., Van Herzelee, C., Raes, A., Dehoorne, J., Hoebeke, P., Van Laecke, E., Vande Walle, J. (2011): Oral lyophilizate formulation of desmopressin: Superior pharmacodynamics compared to tablet due to low food interaction. *J. Urology* **185**, 2308–2313
- [34] Clarke, A., Brewer, F., Johnson, E. S., Mallard, N., Hartig, F., Taylor, S., Corn, T. H. (2003): A new formulation of selegine: Improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition. *J. Neural. Transm.* **110**, 1241–1255
- [35] Clarke, A., Brewer, F., Johnson, E. S., Mallard, N., Hartig, F., Taylor, S., Corn, T. H. (2003): A new formulation of selegine: Improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition. *J. Neural. Transm.* **110**, 1241–1255
- [36] Heinig, R., Weimann, B., Dietrich, H., Böttcher, M.-F. (2011): Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of verdenafil. *Clin. Drug Investig.* **31**, 27–41
- [37] Siebenand, S. (2010): Orale Filme – Auf die Zunge, fertig, los. *Pharm. Ztg.* **155**, 3464–3465
- [38] Richards, R. M. E., Xing, D. K. L. (1993): In vitro evaluation of the antimicrobial activities of selected lozenges. *J. Pharm. Sc.* **82**, 1218–1220
- [39] Ziegler, B. (1998): Zuckerfreie Alternativen – Lebensmitteltechnologische Eigenschaften von Zuckeraustauschstoffen. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **138**, 3620–2633
- [40] Wichtige Mitteilungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (1988): Lutschpastillen. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **128**, 31
- [41] Hopf, G., Mathias, B. (1989): Medikamentenbedingte Ösophagusschäden. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **129**, 2045–2046
- [42] N. N. (2002): Fentanyl-„Lolly“ gegen Durchbruchschmerzen. *Krankenhauspharmazie* **23**, 446
- [43] Bartholomäus, J. (2002): Situationsgerechte Verabreichung von Analgetika – Moderne Darreichungsformen für Opioide. *Pharm. u. Z.* **31**, 74–81
- [44] Rassing, M. R. (1994): Chewing gum as a drug delivery system. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **13**, 89–121
- [45] Reimann, J. (1983): Kaugummi-Dragees – Kauend gegen Kinetosen. *Dtsch. Apoth. Ztg.* **123**, 898–899
- [46] USP DI, Vol. 1, Drug information for the health care professional, 19th Edition, Micromedex, Inc., Englewood, CO, 1999, S. 2115–2129
- [47] Stoltenberg, I., Breitreutz, J. (2011): Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – a novel solid oral dosage

form for pediatric use. Eur. J. Pharm. Biopharm. 78, 462–469

- [48] Bartscher, K., Breitzkreutz, J., Horstmann, M. (2015): ODX and MBx – Orodispersible and Mucoadhesive Buccal Formulations. New products, novel technologies and tailored specifications. Workshop, APV, International Association for Pharmaceutical Technology, Innsbruck, 29./30. Jan. 2015
- [49] Miller, M. M., Donald, D. V., Hagemann, T. M. (2012): Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 17, 340–350

Internetadressen

Technologische Aspekte bukkaler Arzneiformen

- www.esciencecentral.org/journals/buccal-film-drug-delivery-system-an-innovative-and-emerging-technology-2329-9053.1000107.pdf (Zugriff 01/2015)
- www.ijprd.com/A%20COMPREHENSIVE%20REVIEW%20ON%20BUCCAL%20DRUG%20DELIVERY%20SYSTEM.pdf (Zugriff 01/2015)
- www.nottingham.ac.uk/ncmh/harding_pdfs/Paper143.PDF (Zugriff 01/2015)
- [www.ualberta.ca/~csps/JPPS1\(1\)/A.Shojaei/buccalreview.htm](http://www.ualberta.ca/~csps/JPPS1(1)/A.Shojaei/buccalreview.htm) (Zugriff 01/2015)