

# THERAPIE WOCHE ÖSTERREICH

## Perkutane Resorption einer Salicylat und Flufenaminsäure enthaltenden antirheumatischen Creme

### RHEUGESAL® in der Praxis

K. Ammer<sup>1</sup> / R. Zeillinger<sup>2</sup> / J. Spona<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Physikalische Medizin,  
Hanusch-Krankenhaus  
der Wiener Gebietskrankenkasse,  
und Ludwig Boltzmann  
Forschungsstelle für Physikalische Diagnostik, Wien  
(Leiter: Prim. Dr. O. Rathkolb)

<sup>2</sup> Abteilung für Molekulare Endokrinologie,  
1. Universitäts-Frauenklinik, Wien  
(Leiter: Prof. Dr. J. Spona)

THERAPIEWOCHE  
Verlag Ges.m.bH  
Prötschnofstraße 12  
A-5082 Grödig/Salzburg  
Telefon 0 62 46 / 34 08

Sonderdruck  
Therapiewoche  
Österreich  
1, 193—198  
Heft 2 Oktober 1986

Bei 17 Patienten mit manifestem Kniegelenkserguß wurden in Serum und Synovialflüssigkeit die Konzentrationen von Salicylsäure und Flufenaminsäure nach vorhergegangener Behandlung mit der antirheumatischen Creme Rheugesal® bestimmt. Das Präparat wurde in 3 verschiedenen Arten appliziert: Einmalige Anwendung im Okklusionsverband oder einwöchige Behandlung mit 3mal täglichem Einmassieren von Rheugesal®-Creme führten — trotz höherer Wirkstoffmenge im Okklusivverband — zu weitgehend gleichen Konzentrationen der Wirkstoffe im Serum. In der Synovialflüssigkeit hingegen wurden die höchsten Salicylatkonzentrationen

durch die einwöchige Behandlung erzielt. Nach Applikation der Creme mittels Iontophorese wurden in der Synovialflüssigkeit unerwartet niedrige Werte gefunden. Die einwöchige Therapie erhöht im intraindividuellen Vergleich zur einmaligen Okklusionsbehandlung die Salicylatanreicherung im Kniegelenk um das Doppelte bis Dreifache. Die Bedeutung der aufgefundenen Konzentrationen wird im Zusammenhang mit den bekannten Wirkungsmechanismen von Salicylaten, insbesondere hinsichtlich der Modifikation des Prostaglandinstoffwechsels, diskutiert. Auf die spezielle Pharmakokinetik der Salicylsäure nach perkutaner Aufnahme wird hingewiesen.

In 17 patients with an overt effusion of the knee, the concentrations of salicylic and flufenamic acid in serum and synovial fluid were measured, following a treatment with the anti-rheumatic cream Rheugesal®. The product was applied in three different ways: A single application under occlusive dressing or a one-week therapy with rubbing the Rheugesal cream onto the knee 3 times a day resulted in nearly identical concentrations of the active ingredients within the serum — despite the greater amount of substance during the occlusive dressing. In the synovial fluid, however, the highest concentrations of salicylic acid were reached by the one-week treatment. After being applied by iontophoresis, unexpectedly low values of substance were found within the synovial fluid. The one-week therapy increases — in an intra-individual comparison to the single occlusive dressing — the amount of salicylic acid in the knee joint by 2 up to 3 times. The importance of the concentrations found is discussed according to the known mechanisms of action of salicylates, in particular according to the modification of the prostaglandines metabolism. The special pharmacokinetics of the salicylic acid after percutaneous absorption is mentioned.

Aufgrund der Verbesserung der analytischen Methodik und durch vermehrte pharmakokinetische Untersuchungen perkutan anwendbarer Antirheumatika hat die topische Rheumatherapie in letzter Zeit verstärktes wissenschaftliches Interesse gefunden. Inzwischen ist für einige

nicht-steroidale Antirheumatika eine perkutane Resorption nachgewiesen worden: Ibuprofen [7], Indometacin [8, 27], Diclofenac [22] und Fenamate [16] werden durch die Haut in Mengen resorbiert, welche geeignet sind, humorale Entzündungsmediatoren und Makropha-



gen zu beeinflussen und dadurch die klinisch beobachtete entzündungshemmende und schmerzdämpfende Wirkung zu erklären. Salicylate — die am längsten bekannten analgetisch-antiphlogistisch wirkenden Substanzen — finden sich in zahlreichen antirheumatischen Zubereitungen, zum Teil in Kombination mit anderen Wirkstoffen. Die Wirksamkeit dieser Präparate ist sowohl in offenen als auch in vergleichenden oder Doppelblindstudien dokumentiert worden [1, 4, 9, 11, 12, 13, 17, 24]. Daten über die perkutane Resorption der Inhaltsstoffe beim Menschen sind jedoch nur spärlich vorhanden. Die wenigen Arbeiten, die sich mit der transdermalen Resorption von Salicylaten beschäftigen, führen lediglich den Nachweis der Salicylatausscheidung im Harn [14, 24] und enthalten — mit einer einzigen Ausnahme [21] — keine Aussage über die Konzentrationen in Serum oder Synovia. Für andere perkutan resorbierbare Antiphlogistika ist jedoch das Ausmaß der Wirkstoffanreicherung im Serum, in der Gelenkflüssigkeit, aber auch im Fettgewebe, in Gelenkkapsel und Muskulatur bekannt [7, 27].

In der vorliegenden Studie wurde deshalb das Ausmaß der perkutanen Wirkstoffaufnahme einer Flufenaminsäure (3%) und Diethylaminsalicylat (10%) enthaltenden antirheumatisch wirksamen Creme\* untersucht. Neben der Verteilung im Serum wurde auch die Konzentration in der Synovialflüssigkeit bestimmt. Schließlich wurde der Ein-

fluß unterschiedlicher Applikationsarten nachgewiesen (3mal täglich 0,5 g Creme über 1 Woche; einmaliger Okklusionsverband; Iontophorese).

## Material und Methode

17 Patienten mit klinisch manifestem Kniegelenkserguß wurden mit Rheugesal®-Creme ambulant behandelt (6 Frauen und 11 Männer im Alter zwischen 34 und 77 Jahren, Durchschnittsalter 58,5 Jahre). Als Ursache der Kniegelenksschwellung lagen 5mal eine aktivierte Arthrose, 4mal ein posttraumatischer Hydrops und 3mal eine rezidivierende Arthritis im Rahmen einer seronegativen Spondylarthritis vor. Drei verschiedene Therapieschemata wurden angewandt (Tab. 1). Eine gleichzeitige orale Behandlung

Tabelle 1 Therapieschemata

Patienten	Applikation	Behandlungsdauer
6	3mal täglich 3 cm Salbenstrang (entspricht täglich 1,5 g)	1 Woche
6	einmalig 5 g im Okklusionsverband (bei 1. Pat. 50 g)	12 Stunden
5	1mal täglich 1,5 g bei 20minütiger Iontophorese (Stromdichte 0,1 mA/cm <sup>2</sup> )	5 Tage

\* Rheugesal®, Kali-Chemie Pharma/1120 Wien

mit nicht-steroidalen Antirheumatika war ausgeschlossen.

6 Patienten massierten eine Woche lang 3mal täglich 3 cm Salbenstrang (das entspricht 3mal 0,5 g = 1,5 g Rheugesal®-Creme) am erkrankten Knie ein. Etwa 16 Stunden nach der letzten Behandlung wurden Serum- und Synovialproben gewonnen.

Bei 5 weiteren Patienten wurden einmalig 5 g (30 cm Salbenstrang) Rheugesal®-Creme im Okklusionsverband über Nacht appliziert. 1 Patient trug auf diese Weise sogar 50 g des Präparates auf. Etwa 4 Stunden nach Abnahme des Verbandes wurden Serum- und Synovialproben abgenommen.

Bei 2 Patienten konnten sowohl nach Behandlung im Okklusionsverband als auch — anlässlich eines neuerlichen Rezidivs des Ergusses — nach einwöchiger Behandlung (3mal täglich) die Wirkstoffkonzentrationen im Kniegelenk bestimmt werden.

Schließlich wurden bei 5 Patienten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1,5 g (9 cm Salbenstrang) Creme mittels Iontophorese verabreicht. Dazu wurde die Creme zu gleichen Teilen auf 2 Elektroden von je 100 cm<sup>2</sup> verteilt und bei einer Stromdichte von 0,1 mA/cm<sup>2</sup> 20 Minuten lang die Iontophorese durchgeführt. Nach 10 Minuten wurde die Polung der Elektroden umgekehrt. 1 Stunde nach der letzten Behandlung wurde Synovialflüssigkeit entnommen.

Alle Proben wurden unmittelbar nach der Abnahme bei -18 Grad Celsius tiefgefroren und an der Abteilung für Molekulare Endokrino-

logie der 1. Universitäts-Frauenklinik in Wien untersucht.

Synovialflüssigkeit und Serum wurden mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) analysiert. Diese Methode wird in letzter Zeit vermehrt zum Nachweis nicht-steroidaler Antirheumatika in Körperflüssigkeiten eingesetzt [7, 8, 19, 23, 27].

Zur Vorbereitung der Proben wurde eine Festphasenextraktion an Bond-Elut-Säulchen vorgenommen und anschließend die HPLC-Trennung durchgeführt. Die gefundenen Werte wurden nach Erstellung von Standardkurven computergestützt ausgewertet. Zur exakten Identifizierung der Peaks wurden den aufbereiteten Proben geringe Mengen Reinsubstanz zugesetzt und zur Kontrolle eine zweite HPLC-Analyse durchgeführt. Die beiden korrespondierenden Peaks waren dann um die jeweils zugegebene Menge Reinsubstanz erhöht.

## Ergebnisse

### Serumkonzentration

Im Serum konnte eine durchschnittliche *Salicylat*-Konzentration von  $310 \pm 142$  ng/ml gefunden werden (Okklusionsbehandlung:  $319 \pm 140$  ng/ml; einwöchige Behandlung:  $299 \pm 159$  ng/ml). *Flufenaminsäure* zeigte sich in einer Konzentration von  $29 \pm 20$  ng/ml (einwöchige Behandlung:  $32 \pm 27$  ng/ml; Okklusionsverband:  $28 \pm 17$  ng/ml). Es fand sich also eine weitgehend iden-



tische Anreicherung der Wirkstoffe im Serum (abgesehen von den größeren Streuwerten der Flufenaminsäure).

**Synovialflüssigkeitskonzentration**

Die Konzentration in der Synovialflüssigkeit wurde — neben den oben angeführten Applikationsarten — zusätzlich auch nach Iontophorese bestimmt, wobei diese unerwartet niedrige Werte erbrachte (Abb. 1).

Die durchschnittliche Salicylatkonzentration lag unter Einschluß aller 17 Patienten bei  $236 \pm 166$  ng/ml, während sie ohne die Iontophoresegruppe  $305 \pm 175$  ng/ml betrug.

Die Konzentration für die einzelnen Gruppen betrug  $288 \pm 175$  ng/ml für die Okklusionsbehandlung,  $325 \pm 146$  ng/ml für die einwöchige Therapie und lediglich  $56 \pm 63$  ng/ml für die Iontophorese.

Diese niedrigen Werte der Iontophorese korrelieren jedoch nicht mit der beobachteten guten Wirkung hinsichtlich der Schmerzreduktion. Diese Resultate sollten daher nicht als endgültig angesehen werden, sondern bedürfen weiterer Untersuchungen.

Für die Flufenaminsäure fand sich ein Durchschnittswert (12 Patienten) von  $7 \pm 6$  ng/ml, wobei nach Okklusionsbehandlung  $8 \pm 7$  ng/ml und nach einwöchiger Therapie

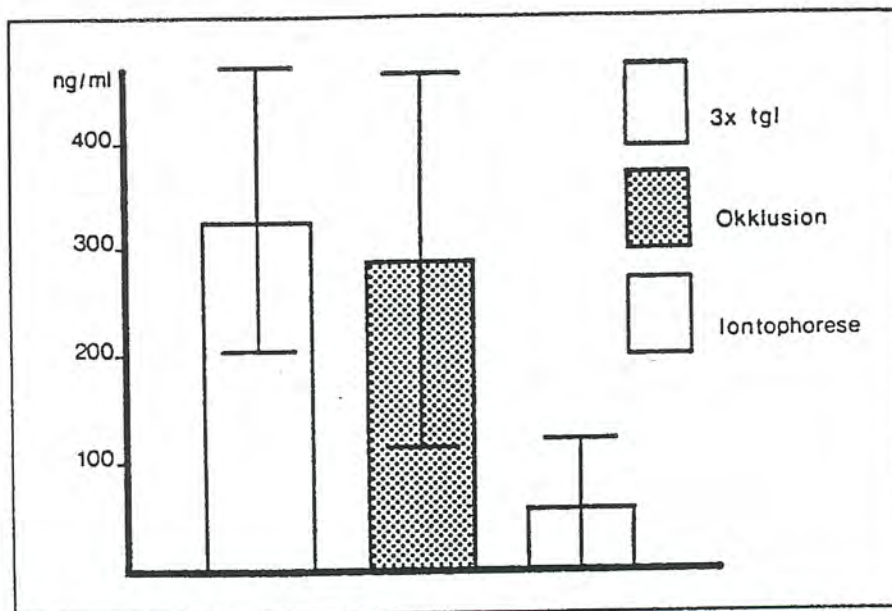


Abbildung 1 Salicylatkonzentrationen (ng/ml) in der Synovialflüssigkeit in Abhängigkeit von den Applikationsarten

$4 \pm 3$  ng/ml bestimmt wurden. Bei der Iontophoresegruppe (5 Patienten) war Flufenaminsäure in der Synovialflüssigkeit nicht nachweisbar.

Beim Vergleich der beiden Patienten, die sowohl eine Okklusionsbehandlung als auch eine einwöchige Therapie absolviert hatten, fanden sich in der Synovia doppelt bis dreifach höhere Salicylatwerte nach einwöchiger Therapie im Vergleich zum Okklusivverband (Abb. 2).

## Diskussion

Bei oraler Gabe von Salicylaten werden bei einer täglichen Dosis von 50 mg/kg KG Serumspiegel zwischen 190 und 260  $\mu\text{g/ml}$  erreicht [23]. Eine unterschiedliche Verteilung von Salicylaten, nicht aber von Abbauprodukten der Salicylsäure, zugunsten des Plasmas wurde berichtet [19]. Diese Angabe steht im Widerspruch zu dem von uns gefundenen Trend zu höheren Konzentrationen in der Synovia nach einwöchiger Therapie. Eine generelle Tendenz nicht-steroidaler Antirheumatika, sich im ent-

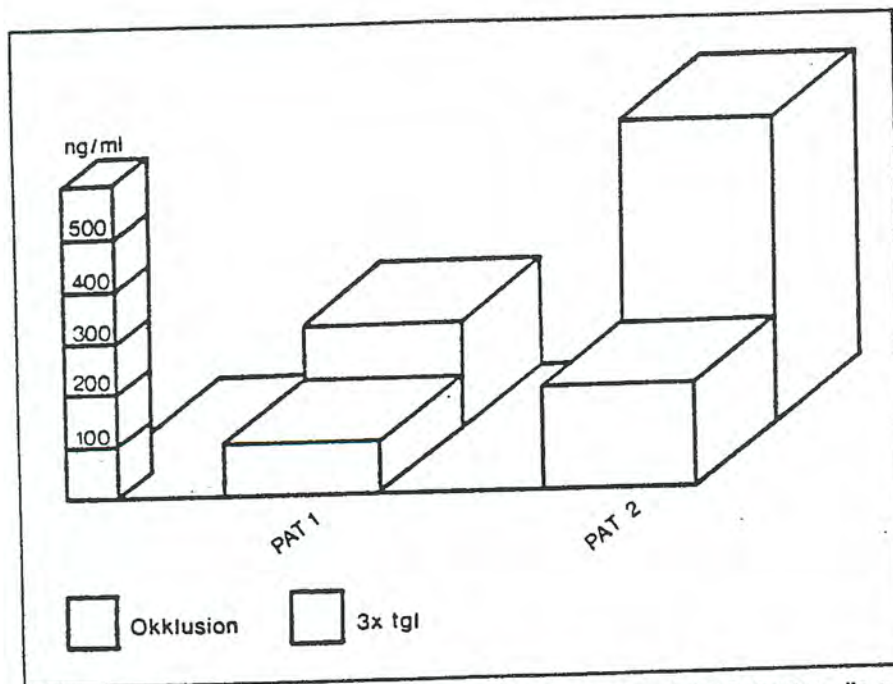


Abbildung 2 Salicylatkonzentrationen (ng/ml) in der Synovia bei 2 Patienten, die sowohl eine Okklusionsbehandlung als auch eine einwöchige Therapie absolvierten



zündlich veränderten Gewebe anzureichern, wurde tierexperimentell nachgewiesen [5]. Auch für transdermal resorbierbare Indometacinzubereitungen wurden etwas ausgeprägtere Wirkstoffanreicherungen in der Synovia als im Serum gefunden [27]. Die nach oraler Therapie gefundenen Serum- und Synovialkonzentrationen ermöglichen eine Erklärung der analgetisch-antiphlogistischen Wirkung der Salicylsäure durch Hemmung der Prostaglandinsynthese. Für eine schmerzstillende Wirkung von Salicylsäure werden Konzentrationen von mindestens 50 µg/ml gefordert [18]. Eine Konzentration von 1 µg/ml hat in vitro keinen Einfluß auf die Prostaglandinfreisetzung aus Makrophagen gezeigt [25]. Allerdings sprechen andere Testsysteme von einem Wirkstärkeverhältnis von 1 : 2 zwischen Indometacin und Salicylat [21]. Deshalb sollten die gefundenen Konzentrationen zumindest eine gewisse antiphlogistische Wirkung entfalten.

Die Flufenaminsäure hingegen scheint auch in der aufgefundenen Konzentration imstande zu sein, die Prostaglandinfreisetzung aus Makrophagen zu hemmen [15].

Schließlich wurde erst kürzlich auf tierexperimentelle Untersuchungen hingewiesen, die einen unterschiedlichen Wirkmechanismus der Schmerzreduktion nach Therapie mit Acetylsalicylsäure bzw. Indometacin vermuten lassen. Neben der Hemmung von humoralen Schmerzstoffen — welche die Schmerzhemmung durch Indometacin erklärt — wird für die Salicylatwirkung auch eine direkte Beein-

flussung der Nozizeptoren bzw. eine direkte Modifikation zentraler Schmerzschatstellen diskutiert [10]. Die Tendenz von Salicylaten zur Kumulation ist allgemein bekannt. Die perkutane Resorption von Salicylaten verändert die Pharmakokinetik dieses Wirkstoffes zusätzlich. Pratzel [21] hat gezeigt, daß selbst nach einem einmaligen salicylathaltigen Rheumabad geringe Mengen des Salicylats resorbiert werden. Im Gegensatz zu einer intramuskulären Salicylatinjektion ist jedoch die Ausscheidung dieses perkutan aufgenommenen Salicylates beträchtlich verzögert. Diese Tatsache ist durch die Speicherung des Wirkstoffes im Stratum corneum der Haut erklärbar, aus dem Salicylsäure über mehrere Tage in den Blutkreislauf transportiert wird. Im übrigen wird auch für Ibuprofen [7] und Indometacin [27] eine Anreicherung im subkutanen Fettgewebe beschrieben, welches möglicherweise als Wirkstoffdepot dient. Eine solche Nachresorption aus der Haut könnte einer jener Mechanismen sein, der für die deutlich höheren Wirkstoffspiegel im entzündeten Gelenk nach einwöchiger Therapie verantwortlich ist, obwohl die Serumspiegel nach einmaliger Applikation im Okklusivverband und nach einwöchiger Behandlung praktisch gleich sind.

Wie neuere Untersuchungen zeigen [8], werden erst nach einer 60 Minuten dauernden Iontophorese deutliche Steigerungen der Wirkstoffaufnahme erreicht. Aus diesem Grunde ist es verständlich, daß bei der hier angewandten (praxisüblichen) 20minütigen Iontophorese keine Verbes-



serung der Resorption beobachtet werden konnte. Eine solche Maßnahme scheint bei der guten Penetration des untersuchten Präparates auch nicht notwendig zu sein, da die Aufbereitung der Salicylsäure als Diethylamin, unterstützt durch die spezielle galenische Zubereitung, ein besonders gutes Resorptionsverhalten zeigt [2, 3]. Die berichtete [6] und auch selbst beobachtete gute klinische Wirkung einer Iontophoresebehandlung mit der salicylathaltigen Creme könnte durch additive Effekte zu erklären sein. Zu untersuchen wäre u. a. auch eine Salbenbehandlung in Kombination mit galvanischer Stromtherapie anstelle der Iontophorese.

Die klinische Wirkung von salicylathaltigen Salben wird unterschiedlich, großteils jedoch positiv bewertet. Der Wirkungsmechanismus dieser Präparate ist trotz des Nachweises der Wirkstoffresorption noch nicht endgültig aufgeklärt. Selbst bei gut untersuchten Substanzen, wie Etofenamat oder Indometacin, erklärt die Menge des resorbierten Wirkstoffes die klinisch beobachtete Wirkung nicht ausreichend. Da die nach transdermalen Applikation erreichten Spiegel generell um eine Zehnerpotenz unter den Konzentrationen liegen, die bei oraler Therapie erreicht werden, scheint eine lokale Modifikation von Entzündungsprozessen möglich zu sein. Eine solche Beeinflussung läßt sich nicht nur durch die klinische Erfahrung, sondern auch an pharmakologischen Entzündungsmodellen, wie dem Carrageenan-Ödem, für das hier geprüfte Präparat Rheugesal<sup>®</sup> nachweisen [26]. Trotzdem bleibt

der Hinweis, daß Salben keine systemische Pharmakotherapie darstellen können, noch immer berechtigt. Lokale Effekte können aber durch perkutan anwendbare Antirheumatika, wenn sie am Wirkort angereichert werden, sehr wohl gesehen werden.

Wenn abschließend über den Wirkungsmechanismus des Präparates Rheugesal<sup>®</sup> diskutiert werden darf, scheint eine Modifikation des Prostaglandinstoffwechsels durch die Kombination von Flufenamin- und Salicylsäure durchaus möglich zu sein. Auch eine direkte Beeinflussung der Schmerzrezeptoren und der Schmerzverarbeitung wäre eine denkbare Hypothese. Schließlich soll daran erinnert werden, daß die kutane Speicherung der Salicylsäure Einfluß auf die Mikrozirkulation der Haut haben könnte. Dadurch werden möglicherweise die Bahnung von kutiviszeralen Reflexen und eine Modifikation der Nozizeptoren bewirkt.

Bei der herkömmlichen und auch empfohlenen Behandlung mit 3mal täglichem Einmassieren von je 0,5 g Rheugesal<sup>®</sup>-Creme wurden in der Synovia sogar etwas höhere Salicylatspiegel gefunden als bei einmaliger Applikation von 5,0 g im Okklusionsverband. Dieser Unterschied in der Anreicherung nach beiden Anwendungsarten tritt besonders deutlich hervor, wenn man die Wirkstoffaufnahme am selben Patienten vergleicht.

Die herkömmliche Art der Behandlung hat sich somit als die einfachste, ökonomischste und damit sinnvollste Therapie bestätigt. Die Ion-



tophorese hat keine Steigerung der Wirkstoffresorption gezeigt. Wenn auch die Bedeutung des Ausmaßes der Wirkstoffresorption diskussionswürdig erscheint, ist der Nachweis einer perkutanen Wirkstoffaufnahme angesichts des derzeit noch unklaren Wirkmechanismus von Salicylaten ein wichtiger Teilaspekt für die Erklärung der klinischen Wirksamkeit dieser seit langem bewährten antirheumatischen Therapie.

#### Schlüsselworte

Salicylat  
Flufenaminsäure  
Rheugesal®-Creme  
perkutan Resorption  
Rheuma

#### Literatur

- [1] Allgozzine G. J., G. H. Stein, P. L. Doering, O. E. Araujo, K. C. Akin: Trolamine Salicylate Cream in Osteoarthritis of the Knee. *J. Am. med. Ass.* 247, 1311—1313 (1982)
- [2] Balea T., R. Baronnet, R. Desprairies: Influence de la nopolamine sur l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine chez l'animal d'expérience. *Gazette Médicale de France* 82, 1145—1150 (1975)
- [3] Blanpin O., J. Bretaudeau: Influence d'un surfactif non ionique sur l'adsorption et sur l'activité du salicylate de diéthylamine administré par voie percutanée. *Thérapie* 16, 1642—1645 (1961)
- [4] Brockmann P., W. Hennies: Ein externes Antirheumatikum in der Prüfung. *Med. Welt* 31, 1642—1645 (1980)
- [5] Brune K.: Grundzüge der Arzneimitteltherapie rheumatischer Erkrankungen. Aesopus, München 1983
- [6] Caballe C., M. Escudero, M. S. Ripoli, M. Delgado, A. Seligra, D. Toranzo: Application of a combination of diethylamine-salicylate and nopolamine-laurylsulfate with the help of iontophoresis. *J. Med. Esp.* 76, 303—308 (1977)
- [7] Chlud K., G. Berner, H. H. Wagoner: Ibuprofenkonzentrationen in subkutanem Fettgewebe, Gelenkkapsel und Synovialflüssigkeit nach perkutaner Anwendung. *Therapiewoche* 35, 2872—2876 (1985)
- [8] Ebel R., P. Dittrich: Indometacin-Spiegel nach Applikation von Amuno-Gel unter Iontophorese. *Akt. Rheumatol.* 11, 23—24 (1986)
- [9] Frankhof W., K. Thieme: Lokale Salicylattherapie bei Sportunfallverletzungen. *Therapiewoche* 36, 3071—3074 (1986)
- [10] Fruchtmann R., U. Krupka, B. Pelster: Hemmung des Lipoxigenase- und Cyklooxygenaseweges im Arachidonsäure-Metabolismus durch Etofenamat. *Akt. Rheumatol.* 9, 165—169 (1984)
- [11] Gross W.: Ergebnisse von Blindstudien mit Etofenamat-Creme (Rheumon Creme) im Vergleich zu einer Indometacin-Salbe und einer Salicylsäure und andere Wirkstoffe enthaltenden Salbe. In: Michlke K. (Hrsg.): Fortschritte in der perkutanen Therapie rheumatischer Erkrankungen, S. 56—62. pmi, Frankfurt 1984
- [12] Gürtler J.: Doppelblindstudie über die Wirksamkeit einer analgetrisch-antiphlogistischen Salbenbehandlung bei Sport- und Arbeitsverletzungen. *Ars medici* 63, 591—592 (1973)
- [13] Heindl I., D. Lorenz, S. Siebers, W. Blumberger: Klinische Prüfung des neuen perkutan wirksamen Antirheumatikums Etofenamat. *Arzneimittel-Forsch.* 27, 1357—1363 (1977)
- [14] Hütter K. J., H. Hiereth, W. Messer: Transdermale Salicylat-Resorption nach epidermaler Applikation einer analgetischen-antiphlogistischen Salben- und Gel-Zubereitung. *Arzneimittel-Forsch.* 32, 69—72 (1982)
- [15] Hunskaar S., O.-G. Berge, K. Hole: Dissociation between antinociceptive and anti-inflammatory effects of acetylsalicylic acid and indometacin in formalin test. *Pain* 25, 125—132 (1986)
- [16] Jacobi H., H.-D. Dell: Über die Pharmakologie eines kutan applizierbaren Antiphlogistikums. In: Chlud K. (Hrsg.): *Perkutane Rheumatherapie*, S. 13—22. pmi, Frankfurt 1980
- [17] Mund-Hoym W. D.: Behandlung von degenerativen Erkrankungen des Binde- und Stützgewebes mit einem externen Antirheumatikum. *Kassenarzt* 24, 52—59 (1984)
- [18] Plotz P. H.: Aspirin and Salicylate. In: Kelley W. N., E. D. Harris, S. Ruddy, C. B. Sledge (eds): *Textbook of Rheumatology*, 2nd ed., p. 725—752. W. B. Saunders Comp., 1985
- [19] Pollet St., R. H. White, J. Lang, C. W. Yim, D. Feigal: Aspirin Dosing Using 15 Grain Enteric Coated Tablets. *J. Rheumatol.* 12, 337—342 (1985)
- [20] Pratzel H.: Pharmacokinetic Studies of Percutaneous Permeability of Salicylic Acid in Bath. *Archs. Derm. Res.* 264, 124 (1979)
- [21] Pratzel H., R. Machens, P. Dittrich: Iontophorese zur forcierten Hautresorption von Indometacin und Salicylsäure. *Zschr. Rheumatol.* 45, 74—78 (1986)

- [22] Riess W., K. Schmid, L. Botta, A. Sioufi, K. Kobayashi: Perkutane Absorption von Diclofenac, abstracts, S. 171. Euler Symposium, Wien 1985
- [23] Sitar D. S., I. M. Chalmers, T. Hunter: Plasma and Synovial Fluid Concentrations of Salicylic Acid and its Metabolites in Patients with Joint Effusions. *J. Rheumatol.* 12, 134—135 (1985)
- [24] H. H. Sögtrop: Ergebnisse einer multizentrischen Studie mit einer antirheumatischen Salbe. *Therapiewoche* 31, 3830—3833 (1981)
- [25] Sturge R. A., D. B. Yates, D. Gordon, M. Franco, W. Paul, A. Bray, J. Morley: Prostaglandin production in arthritis. *Ann. rheum. Dis.* 37, 315—320 (1978)
- [26] Wolf D.: Prüfung von Algesalona-Creme auf entzündungshemmende Wirkung am Carrageenan-Pfotenödem der Ratte. Abt. f. Pharmakologische Forschung der Fa. Kali-Chemie Pharma, 1976
- [27] Zacher J., P. Dittrich, D. D. Wessinghage, W. R. Kukovetz: Indometacinkonzentration in Blut, Synovia, Synovialis sowie Haut, Unterhautfettgewebe und Muskulatur nach mehrmaliger Applikation einer alkoholischen Indometacinlösung. *Akt. Rheumatol.* 11, 104—107 (1986)

Anschrift des Verfassers: Dr. K. Ammer, Ludwig-Boltzmann Forschungsstelle für physikalische Diagnostik, Heinrich Collinstraße 30, 1140 Wien

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Dies gilt auch für diesen Sonderdruck. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, sind vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf (abgesehen von den Ausnahmefällen der §§ 53, 54 UrhG, die unter den darin genannten Voraussetzungen zur Vergütung verpflichtet) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form — durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren — reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benützte Kopie dient gewerblichen Zwecken und verpflichtet gemäß § 54 (2) UrhG zur Zahlung einer Vergütung. Eine Markenbezeichnung kann warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn bei ihrer Verwendung in dieser Zeitschrift das Zeichen ® oder ein anderer Hinweis auf etwa bestehende Schutzrechte fehlen sollte.