

Aus den Forschungs-Laboratorien des Luitpold-Werkes, Chem.-pharm. Fabrik, München

# Transdermale Salicylat-Resorption und Verhalten des Corticosteroid-Plasmaspiegels nach epidermaler Applikation einer antiphlogistisch wirksamen Salbe

Von W. Dasch, E. Braun und H. Nowack

**Zusammenfassung:** Nach mehrmaliger epidermaler Applikation des Salicylsäure, Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester und Nebennierenrinden-Extrakt enthaltenden Antiphlogistikums Mobilat®-Salbe wurde bei 7 gesunden Probanden die transdermale Resorption von Salicylat anhand der renalen Salicylat-Ausscheidung sowie des Plasmaspiegels erfaßt. Die Bestimmung des Corticosteroid-Plasmaspiegels sollte eine eventuelle Beeinflussung durch den in Mobilat-Salbe enthaltenen Nebennierenrinden-Extrakt klären.

Mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie wurden die Konzentrationen von Salicylsäure und Salicylursäure im Sammelurin und im Plasma bestimmt. Die quantitative Bestimmung der als Indikatorsteroid ausgewählten Substanzen Hydrocortison, 11-Desoxycortisol und 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron erfolgte mittels Radioimmunoassay. Nach mehrmaliger Applikation von Mobilat-Salbe stellt sich ein konstanter Salicylsäure-Plasmaspiegel von ca. 0,2  $\mu$ g/ml ein.

Die Gesamtsalicylat-Ausscheidung erreicht mit ca. 12 mg pro Tag ebenfalls ein konstantes Niveau. Nach 7 Tagen wurden im Mittel 6,9% der mit der Salbe aufgetragenen Salicylat-Menge renal ausgeschieden. Der Steroidspiegel zeigte keine signifikante Veränderung.

**Summary:** Transdermal Absorption of Salicylate and

*Behaviour of Corticosteroid Plasma Level Following Epidermal Application of an Antiphlogistic Ointment*

After repeated epidermal application of an ointment containing salicylic acid, mucopolysaccharidepolysulfate and suprarenal extract (Mobilat®) the transdermal absorption of salicylate was determined in seven healthy volunteers by measuring the renal excretion of salicylate as well as the plasma level. The determination of the corticosteroid plasma level was to elucidate a possible effect caused by the suprarenal extract contained in Mobilat ointment.

By means of high pressure liquid chromatography the concentrations of salicylic acid and salicyluric acid in the collected urine and in the plasma were established. The quantitative determination of hydrocortisone, 11-desoxycortisol and 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, selected as indicator steroids, was performed by radioimmuno assay. After repeated application of Mobilat ointment a constant level of salicylic acid in plasma of approximately 0.2  $\mu$ g/ml was observed.

The total excretion of salicylate reaches a constant level of approximately 12 mg/day. About 6.9% of the amount of salicylate was renally excreted after 7 days. The corticosteroid plasma level showed no significant change.

**Key words:** Analgesics · Antiinflammatories, plasma corticoid level, renal salicylate excretion, transdermal salicylate absorption · Antiphlogistics · Mobilat®

## 1. Einleitung

Klinische Studien [1, 2] dokumentieren die Wirksamkeit von Mobilat®-Salbe<sup>\*)</sup> bei der Behandlung von traumatischen, entzündlichen und degenerativen Erkrankungen der Gelenke, Sehnen, Bänder und Muskeln. Mobilat-Salbe wirkt entzündungshemmend, antiexsudativ und aktivierend auf den Bindegewebsstoffwechsel. Die Salbe enthält pro 100 g der fertigen Zubereitung 2,0 g Salicylsäure, 0,2 g Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester und 1,0 g Nebennierenrindenextrakt (NNR).

Aufgabe der vorliegenden Untersuchung war die Ermittlung der transdermalen Resorption von Salicylsäure (nach mehrmaliger epidermaler Salben-Applikation) und die Klärung der Frage, ob sich aufgrund des Gehaltes an NNR-Extrakt meßbare Veränderungen des Corticosteroid-Plasmaspiegels ergeben.

Im Versuch wurden von 7 männlichen Probanden die Plasmaspiegel von Salicylsäure, die renale Salicylat-Ausscheidung sowie die Corticosteroid-Plasmaspiegel gemessen.

## 2. Methodik

### 2.1. Auswahl der Probanden

Alle in die Studie aufgenommenen Versuchspersonen waren männliche Probanden, die nach vorausgegangener Aufklärung über den Zweck der Untersuchung freiwillig und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt hatten. Eine anamnestiche und klinische Untersuchung der Versuchspersonen ergab keine pathologischen Befunde. Die sieben Versuchspersonen hatten ein Durchschnittsalter von 36,1 Jahren (30 bis 41 Jahre), ein Durchschnittsgewicht von 74,4 kg (65 bis 82 kg) und eine durchschnittliche Körpergröße von 177,7 cm (166 bis 185 cm). Das relative Körpergewicht betrug im Durchschnitt 0,42 kg/cm (0,38 bis 0,44 kg/cm).

### 2.2. Versuchsdurchführung

#### 2.2.1. Applikation und Probennahme

Die Applikation von jeweils 5,0 g Mobilat-Salbe erfolgte durch 5min Einreiben mittels Gummihandschuh (sterilisierte Einmal-OP-

<sup>\*)</sup> Hersteller: Luitpold-Werk, Chem.-pharm. Fabrik, München.

Handschuhe, Herst.: Fa. Semperit) auf einer ca. 500 cm<sup>2</sup> großen Hautfläche auf den Rücken der Probanden. Die Applikationsstelle durfte während der Versuchsdauer nicht gewaschen werden. Die Salbenapplikation geschah an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1 bis Tag 5) jeweils um 7.35 Uhr und 15.35 Uhr. Blut wurde am Tag 1 um 15.00 Uhr sowie an den Tagen 2, 4 und 5 jeweils um 7.00 Uhr abgenommen. Zur Bestimmung des Plasmaleerwertes wurden Blutabnahmen um 7.00 Uhr und 15.00 Uhr drei Tage vor Beginn der Salbenapplikation und um 7.00 Uhr am Tag 1 vorgenommen.

Die 24-h-Harnsammelperioden waren jeweils von 7.00 Uhr bis 7.00 Uhr des darauffolgenden Tages (beginnend mit Tag -3/7.00 Uhr, Ende am Tag 9/7.00 Uhr).

Zur Blutentnahme wurden jeweils 18 ml Blut in 2 ml Citratlösung aus der Armvene entnommen. Das Citratblut wurde zweimal 15 min bei 2600 g zentrifugiert und portionsweise bei -20 °C bis zur Analyse gelagert.

**2.2.2. Sonstige Versuchsbedingungen**

Die Probanden wurden während der Versuchsdauer (Tag 1 bis Tag 5) einheitlich und zu gleichen Zeiten verköstigt (Zeitpunkte: Frühstück 8.00, Mittagessen 12.00, Abendessen 18.00). Die Mahlzeiten waren von normaler qualitativer und quantitativer Zusammensetzung. Die maximale Flüssigkeitsaufnahme (Wassergehalt in der Nahrung nicht mitgerechnet) wurde auf 1500 ml festgesetzt und war bei allen Probanden qualitativ und quantitativ gleich.

Die morgendliche Blutabnahme und die morgendliche Applikation der Salbe wurde im nüchternen Zustand vorgenommen.

Vierzehn Tage vor Versuchsbeginn und während des gesamten Versuchs sollten besondere Belastungen, Alkohol und Medikamente vermieden werden.

**2.3. Analytik**

Alle in folgenden Analysenvorschriften verwendeten Chemikalien sind von „p.a.“- oder „Für die Chromatographie“-Qualität.

**2.3.1. Chromatographische Bedingungen**

Hochdruckflüssigkeitschromatograph: Modell Hewlett-Packard, Typ HP 1084 B; Schreiber/Integrator: Hewlett-Packard HP 79850 B, LC Terminal; Detektor: Perkin-Elmer Fluoreszenz-Spektralphotometer Typ 650-40 (mit Durchflußküvette 20 µl, Anregungswellenlänge = 296 nm, Emissionswellenlänge = 396 nm, Spaltbreite: je 10 nm); Säule: Edelstahl (Innendurchmesser = 4,6 mm, Länge = 15 cm) mit vorgeschalteter Vorsäule; Trennmittel: Hypersil ODS 5 µm (Herst.: Shandon); Mobile Phase: a) wäßrige Phase: Gemisch aus 0,05 M Natriumphosphatpuffer und 0,01 M Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, pH = 7,5, b) organische Phase: Methanol, wäßrige und organische Phase werden im Verhältnis 2 : 1 (v/v) gemischt; Durchflußgeschwindigkeit: 0,8 ml/min; Injektionsvolumen: 20 µl.

**2.3.2. Salicylat-Bestimmung im Blutplasma**

Die Salicylsäure-Resorption wurde anhand der Plasmakonzentration der Salicylsäure erfaßt (die Konzentrationen der Metaboliten Salicylursäure und Gentsinsäure lagen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,05 µg/ml). Der quantitative Nachweis der Salicylsäure erfolgte nach saurer Hydrolyse des Plasmas und Extraktion mittels Essigsäureethylester mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie [3].

2,0 ml Citratplasma werden mit 8,0 ml einer salzsauren Lösung versetzt und 2 Stunden bei 100 °C erhitzt (die salzsaure Lösung setzt sich zusammen aus: 8,0 ml 0,1 N HCl, 25 µl 0,3 MTitriplex III, 120 µl 0,26 M Dithiothreit; mit konz. HCl wird auf pH 0,85 eingestellt). Nach dem Abkühlen werden 3,0 g Ammoniumsulfat und 3,0 ml Essigsäureethylester zugesetzt und es wird 30 min lang gründlich geschüttelt.

Die Lösung wird in 2 je ca. 12 ml fassende Zentrifugengläser überführt und 10 min lang bei 10 °C und 2500 g zentrifugiert. Die organische Phase wird gesammelt, danach wird noch zweimal wie oben beschrieben mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden bei 40 °C im Wasserbad zur Trockne eingedampft und mit 200 µl Methanol aufgenommen. Nach abermaligem Zentrifugieren (2500 g) wird die Probe in den Hochdruckflüssigkeitschromatographen injiziert.

**2.3.3. Salicylat-Bestimmung im Urin**

Die Salicylat-Resorption wurde durch die Bestimmung der Urinkonzentrationen der Salicylsäure und des Metaboliten Salicylursäure quantitativ erfaßt.

1,0 ml Urin wird mit 2,0 ml 2N NaOH und 5,0 ml CHCl<sub>3</sub> versetzt und 10 min intensiv geschüttelt; die organische Phase wird verworfen. Die wäßrige Lösung wird mit 1,0 ml 9N HCl angesäuert und 1 h im kochenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man 10 ml CHCl<sub>3</sub> hinzu und schüttelt die Lösung 10 min.

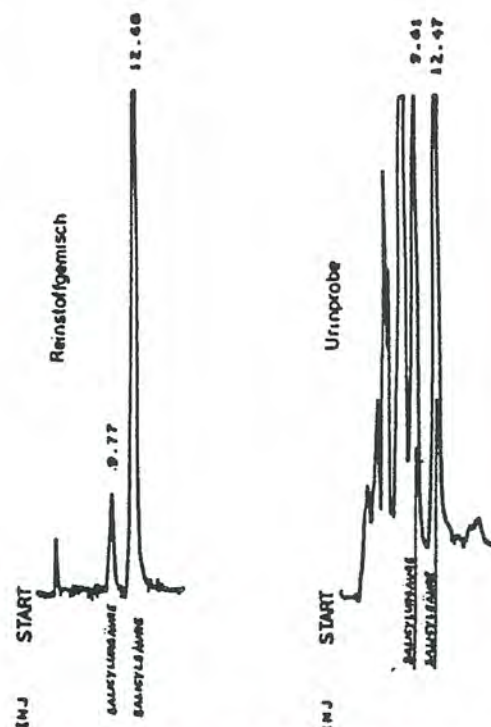


Abb. 1: Musterchromatogramm einer Salicylsäure-/Salicylursäurebestimmung.

Die organische Phase wird in ein 10 ml fassendes Schraubreagenzglas überführt und mit Stickstoff bei 45 °C zur Trockne eingengt. Die wäßrige Lösung wird nochmals mit 5,0 ml CHCl<sub>3</sub>, wie oben extrahiert. Der trockene Rückstand wird in 0,5 ml Methanol aufgenommen, zentrifugiert (bei 2500 g) und hochdruckflüssigkeitschromatographisch untersucht (Abb. 1).

**2.3.4. Bestimmung des Corticosteroid-Spiegels im Plasma**

Die quantitative Bestimmung der als Indikatorsteroid ausgewählten Substanzen Hydrocortison, 11-Desoxycortisol und 17α-Hydroxyprogesteron erfolgte mittels Radioimmunoassay. Die Richtigkeit der Corticosteroid-Bestimmung wurde im Hormonringversuch der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie überprüft. Die Radioimmunoassay-Bestimmung wurde vom Institut für Allgemeine und Experimentelle Pathologie der Universität Innsbruck übernommen; wir danken dem Leiter, Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Wick, für die Durchführung.

**3. Ergebnisse**

**3.1. Salicylsäure-Konzentration im Plasma**

Die Auswertung der Salicylsäurepeaks erfolgte nach Peakfläche und/oder Peakhöhe.

Reproduzierbarkeit: Peakflächen bzw. Peakhöhen von Standardsalicylsäure-Lösungen bekannter Konzentration wurden täglich überprüft (Doppelbestimmung); der durchschnittli-

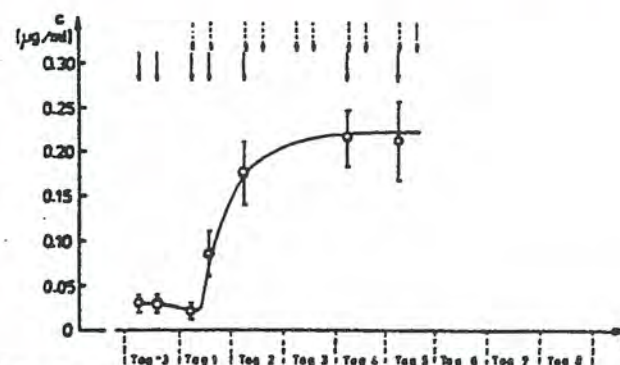


Abb. 2: Durchschnittlicher Plasmaspiegelverlauf von Salicylsäure (bei Applikation von Mobilat-Salbe; n = 7); durch Pfeile gekennzeichnet sind die Zeitpunkte der Blutentnahmen (↓) und der Salbenapplikationen (↑).

che Variationskoeffizient betrug 6,2%. Im Bereich 0,25–5 µg/ml besteht lineare Proportionalität zwischen Peakfläche (Peakhöhe) und Konzentration (Korrelationskoeffizient  $r = 0,999$ ). Vor Beginn jeder Messung wurde die Wiederfindungsrate für die Salicylsäure ermittelt (Doppelbestimmung). Der im Verlauf von drei Wochen erhaltene Mittelwert der Wiederfindungsrate war 87,1% ( $\pm 12,2\%$ ).

Mit den unter 2.3.1. beschriebenen Analysemethoden lassen sich Salicylsäure-Konzentrationen bis 50 ng/ml Plasma erfassen.

Der durchschnittliche Plasmaspiegelverlauf der Salicylsäure (aller 7 Probanden) ist in Abb. 2 wiedergegeben; angegeben sind zusätzlich die Zeitpunkte der Blutentnahmen und die Zeitpunkte der Salbenapplikationen.

### 3.2. Salicylat-Ausscheidung im Harn

Die chromatographische Auswertung erfolgte über Peakhöhen- und/oder Peakflächenmessung.

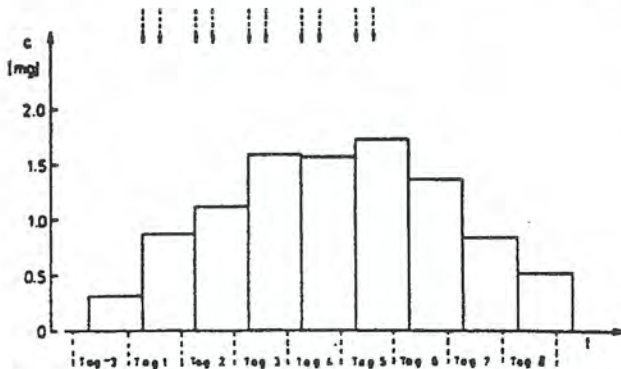


Abb. 3: Durchschnittliche renale Ausscheidung von Salicylsäure (bei Applikation von Mobilat-Salbe;  $n = 7$ ; Dauer einer Harnsammelperiode 24 h); durch Pfeile gekennzeichnet sind die Zeitpunkte der Salbenapplikationen ( $\uparrow$ ).

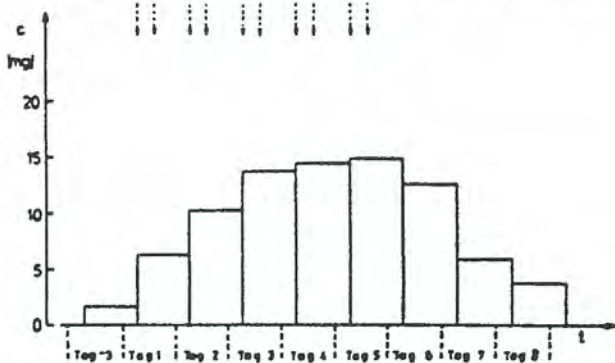


Abb. 4: Durchschnittliche renale Ausscheidung von Salicylsäure (bei Applikation von Mobilat Salbe;  $n = 7$ ; Dauer einer Harnsammelperiode 24 h); durch Pfeile gekennzeichnet sind die Zeitpunkte der Salbenapplikationen ( $\uparrow$ ).

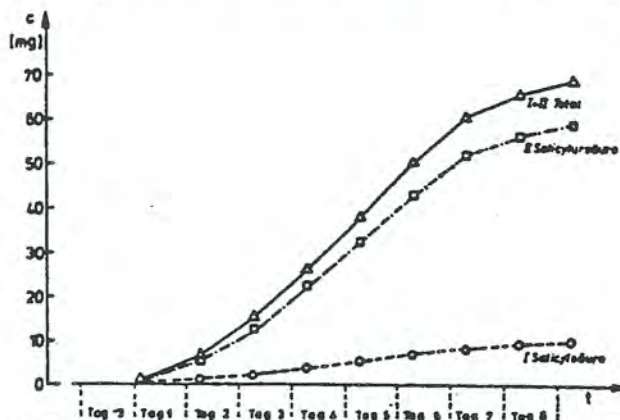


Abb. 5: Durchschnittliche kumulierte renale Ausscheidung von Salicylsäure und Salicylsäure (die ermittelten Werte wurden umgerechnet auf Salicylsäure) im Harn ( $n = 7$ , in mg).

Reproduzierbarkeit: Im Verlauf der dreiwöchigen Versuchsauswertung wurden täglich zweimal Eichlösungen verschiedener Konzentrationen unter identischen Bedingungen untersucht. Die durchschnittlichen Variationskoeffizienten der Duplikatstandardanalysen betragen für Salicylsäure 6,8% und für Salicylsäure 9,5%.

Die Eichkurven verlaufen für Salicylsäure im Bereich 0,25–3 µg/ml und für Salicylsäure im Bereich 0,5–15 µg/ml linear (Korrelationskoeffizienten  $r_1 = r_2 = 0,999$ ).

Die durchschnittlichen Wiederfindungsraten betragen für Salicylsäure 80,5 ( $\pm 15,2$ ) % und für Salicylsäure 63,3 ( $\pm 15,8$ ) %.

In Abb. 3–4 sind die Mittelwerte (aller 7 Versuchspersonen) der im Harn ausgeschiedenen Salicylsäure- bzw. Salicylsäuremengen graphisch dargestellt.

Die kumulativen Mittelwertkurven zeigt Abb. 5.

### 3.3. Betrachtung des Corticosteroid-Plasmaspiegels

In Tab. 1 sind die Durchschnittswerte der 7 Versuchspersonen (Leerwerte und Versuchswerte) den aus der Literatur [4–6] entnommenen „Normbereichen“ gegenübergestellt.

Tab. 1: Corticosteroid-Plasmaspiegel-Durchschnittswerte in ( $\mu\text{g/l}$ ), ( $\bar{x} \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$ ;  $n = 7$ ).

	Hydrocortison	11-Desoxy-cortisol	17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron
Tag -3/7 <sup>00</sup>	163 $\pm$ 20	1,0 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,3
Tag -3/15 <sup>00</sup>	59 $\pm$ 8	0,6 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,4
Tag 1/7 <sup>00</sup>	170 $\pm$ 17	0,8 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,4
Tag 1/15 <sup>00</sup>	56 $\pm$ 7	0,6 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,5
Tag 2/7 <sup>00</sup>	146 $\pm$ 17	0,8 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2
Tag 4/7 <sup>00</sup>	129 $\pm$ 10	0,7 $\pm$ 0,1	1,8 $\pm$ 0,2
Tag 5/7 <sup>00</sup>	123 $\pm$ 14	0,9 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,2
Normbereiche <sup>a</sup>	60–260 [4] (9 <sup>00</sup> -Wert)	0,5–5,0 [5] 10 [10]	0,2–2,0 [5] 0,3–3,2 [6]

<sup>a</sup> Die Blutspiegel der untersuchten Hormone unterliegen einem ausgeprägten circadianen Rhythmus mit den höchsten Werten in den frühen Morgenstunden und den niedrigsten am späten Abend (siehe hierzu auch Kage et al. [1]).

### 4. Diskussion

Die unter 3. aufgeführten Ergebnisse belegen, daß bei einer täglich zweimal erfolgenden Applikation von Mobilat-Salbe (je 5,0 g) im Verlauf mehrerer Tage eine konstante Wirkstoffkonzentration bereits nach kurzer Zeit erreicht wird. So geht aus der Plasmaspiegel-Durchschnittskurve Abb. 2 hervor, daß sich bei der mehrmaligen Applikation von Mobilat-Salbe (10mal je 5,0 g im Verlauf von 5 Tagen) bereits etwa einen Tag nach Applikationsbeginn ein Salicylsäure-Plasmaspiegel von ca. 0,2 µg/ml einstellt. Die folgenden Mobilat-Applikationen führen zu keiner Wirkstoffkumulation; der Salicylsäure-Plasmaspiegel bleibt praktisch konstant.

Der Schwankungsbereich im Steady State liegt bei etwa  $\pm 0,05$  µg/ml. Auch die Gesamtsalicylat-Ausscheidung, die ein direktes Maß für die Salicylat-Resorption darstellt, erreicht bereits am 3. Versuchstag nach Applikation einen konstanten Wert von ca. 12 mg/Tag. Von der insgesamt aufgetragenen Dosis an Salicylsäure (1,0 g) werden nach 7 Tagen im Mittel 1,0% als Salicylsäure und 5,9% als Salicylsäure (umgerechnet auf Salicylsäure) mit dem Harn ausgeschieden; insgesamt werden somit 6,9% der mit der Salbe aufgetragenen Salicylat-Menge renal ausgeschieden.

Die auch von anderen Autoren [7] beobachteten geringen Salicylat-„Leerwerte“ (vor Salbenapplikation) sind auf den Salicylat-Gehalt von Speisen [8] zurückzuführen.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, liegen die gemessenen Corticosteroid-Plasmaspiegel-Durchschnittswerte immer in den sogenannten „Normbereichen gesunder Personen“.

Eine Beeinflussung des endogenen Corticosteroid-Spiegels durch die mehrmalige Applikation von Mobilat-Salbe findet

nicht statt, wie auch eine statistische Betrachtung (Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon [9]) keine signifikanten Veränderungen der Corticosteroid-Plasmaspiegel über den gesamten Versuchszeitraum ergab.

Dieser Befund erscheint besonders wichtig, da die Resorption von Corticosteroiden durch die Haut [16, 17] in merklichem Maße stattfinden und zu unerwünschten systemischen Wirkungen, wie z. B. Suppression der Nebennierenrinde führen kann. Im Falle der Mobilat-Salbe ist aber sicherlich auch zu bedenken, daß nur geringe Mengen an Corticosteroiden (20 mg/100 g Salbe) in der Salbe enthalten sind und somit während der 5-tägigen Salbenanwendung (insgesamt 50 g Salbe) lediglich eine Gesamtcorticosteroid-Menge von 10 mg appliziert wurde.

#### 5. Literatur

- [1] Iglesias, R., *Med. Monatschr.* 20, 523 (1966) - [2] Quereshi, A. H., *Clin. Trials J.* 11, 68 (1974) - [3] Hüther, K. J., Hiereith, H., Messer, W., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 32 (I), 69 (1982) - [4] Harper, H. A., Löffler, G., Petrides, P. E., Weiss, L., in: *Phy-*

*siologische Chemie*, S. 632, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1975) - [5] Wick, G., pers. Mitt. - [6] Youssefhejadian, E., Florensa, E., Collins, W. P., Sommerville, I. F., *Steroids* 20, 773 (1972) - [7] Pütter, J., *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 25, 941 (1975) - [8] Noid, H. E., Schulze, T. W., Winkelmann, R. K., *Arch. Dermatol.* 109, 866 (1974) - [9] Sachs, L., *Angewandte Statistik*, S. 244, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 5. Aufl. (1978) - [10] Kao, M., Voina, S., Nichols, A., Horton, R., *Clin. Chem.* 21, 1644 (1975) - [11] Kage, A., Fenner, A., Weber, B., Schöneshöfer, M., *Klin. Wochenschr.* 60, 659 (1982) - [12] Scheuplein, R. J., *J. Invest. Derm.* 45, 334 (1965) - [13] Scheuplein, R. J., *J. Invest. Derm.* 48, 79 (1967) - [14] Scheuplein, R. J., Blank, I. H., Brauner, G. J., MacFarlane, J., *Invest. Derm.* 52, 63 (1969) - [15] Feiwel, M., James, V. H. T., Barnett, E. S., *Lancet* I, 485 (1969) - [16] Malkinson, F. D., Ferguson, E. H., *J. Invest. Derm.* 25, 281 (1956) - [17] Malkinson, F. D., Ferguson, E. H., Wang, M. C., *J. Invest. Derm.* 28, 211 (1957)

Für die Verf.: Dr. H. Nowack, Abteilung Analytische Forschung des Luitpold-Werkes, Chem.-pharm. Fabrik, Zielstattstr. 9, 8000 München 70

From Ringe Sygehus, Ringe (Denmark), and Diagnostic Data, Inc., Mountain View, CA (USA)

## Intra-articular Orgotein Therapy in Osteoarthritis of the Knee

### A double-blind, placebo-controlled trial<sup>1)</sup>

By K. Lund-Olesen and K. B. Menander-Huber<sup>2)</sup>

**Summary:** *Intra-articular efficacy and long-term safety of orgotein, the drug version of Cu-Zn superoxide dismutase, were explored in a 24-week double-blind, placebo-controlled trial in patients with active osteoarthritis (ARA criteria) of the knee joint. Each patient received twelve intra-articular injections at biweekly intervals of orgotein (2 mg) or placebo*

*dissolved in about 2 ml saline injection, USP. No other antiinflammatory medications were permitted. By the end of the trial, significant efficacy of orgotein over placebo had been reached in the parameters of pain, functional improvement and evaluation of status both by physician and patient. With the orgotein dose regimen used, improvement of disease activity versus time progressed with a fairly constant slope. In the placebo group a surprisingly large initial response was observed which lasted as long as 12 weeks in some instances before subsiding.*

<sup>1)</sup> Preliminary results of this study were presented in part at the XIV International Congress of Rheumatology, San Francisco, CA, USA, June 26-July 1, 1977.

<sup>2)</sup> Current Address: Department of Medical Affairs, Syntex Laboratories, Palo Alto, CA (USA).

**Zusammenfassung:** *Intraartikuläre Orgotein-Therapie bei aktivierter Gonarthrose / Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie*