

Topische Anwendung von Salizylsäureestern in der Pharmakotherapie – Pharmakologische Grundlagen

W. Forth

Walther Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Zusammenfassung: Die topische Anwendung der 2-Hydroxyethylsalizylsäureester und anderer Salizylsäureester bietet die Möglichkeit der Therapie mit Salizylsäure bei weitgehender Vermeidung einer systemischen Belastung des Organismus. Dabei erscheint es gerechtfertigt, die unvermeidliche Zufuhr von Ethylenglycol in Kauf zu nehmen, weil bei bestimmungsgemäßem Gebrauch derartiger Externa die zugeführten Mengen von Ethylenglycol als unbedenklich zu bezeichnen sind.

Summary: The local application of 2-hydroxyethyl salicylic acid esters and ether salicylic acid esters offers the possibility of therapy with salicylic acid that avoids a systemic burden of the body. This justifies the unavoidable uptake of ethylene glycol. Under therapeutic conditions and following guidelines for the recommended amount and frequency of application, the amount of ethylene glycol taken into the organism appears to be without risk for the user.

Schlüsselwörter: Salizylsäureester, topische Anwendung; Ethylenglycol; 2-Hydroxyethyl-Salizylsäureester

Key words: salicylates, local application; salicylic acid esters; ethylene glycol; 2-hydroxyethyl-salicylic acid

Einleitung

Das antirheumatisch wirksame Prinzip der 2-Hydroxyethylsalizylsäureester ist ihr Salizylsäureanteil; deshalb soll zunächst die Pharmakologie der Salizylate, ihre Pharmakokinetik und die Interpretation ihrer pharmakodynamischen Wirkungen beschäftigt werden. Im zweiten Teil der Ausführungen wollen wir uns den physikalisch-chemischen Voraussetzungen für die topische Anwendung von Salizylsäurederivaten zuwenden.

Pharmakokinetik von Salizylsäure

Die Salizylsäure ist, rein dargestellt, am Ende des letzten Jahrhunderts in die Therapie eingeführt worden, zuletzt Acetylsalizylsäure 1874. Sie hat im Vergleich zur freien Salizylsäure eine bessere Verträglichkeit und wohl auch deshalb bis heute ihre Spitzenposition in der Therapie mit Salizylsäurederivaten erhalten können. Acetylsalizylsäure wird zum Teil bereits bei der Passage durch das Mucosaepithel, in der Leber,

aber auch durch unspezifische Esterasen im Plasma hydrolytisch desacetyliert. Die Eliminations-Halbwertszeit von Acetylsalizylsäure beträgt 10 Minuten; ihre Clearance wird beim Menschen mit ca. 1 Liter/pro min. angegeben. Die freigesetzte Salizylsäure wird durch Monoxygenasen zu Gentsisinsäure verstoffwechselt. Das Hauptausscheidungsprodukt im Urin ist die Salizylsäure, die nach Koppelung von Salizylsäure mit Glycin (80%) entsteht; daneben werden noch Salizylsäureglucuronide (15%) gefunden, wobei der Anteil des Esterglucuronids ca. doppelt so hoch ist wie der des Etherglucuronids; freie Salizylsäure (4%) und Gentsisinsäure (1%) (zusammenfassende Literatur siehe bei Schmid 1985; Rainsford 1984, 1985).

Pharmakodynamik von Salizylaten

Die pharmakologische Wirkung von Salizylsäurederivaten kann als antipyretisch, analgetisch und antiphlogistisch bezeichnet werden. Dabei gilt im Rahmen der antirheumatischen Therapie unser Hauptaugenmerk der antiphlogistischen, d. h. der entzündungshemmenden Wirkung.

Durch die intensive Beschäftigung mit den Vorgängen der Pathogenese von Entzündungen und der Untersuchung des Wirkungsmechanismus sogenannter nichtsteroidaler Antiphlogistika ist die Rolle der Prostaglandine als Entzündungsmediatoren allgemein bekannt geworden. Nun hat in der Tat die Acetylsalizylsäure die Fähigkeit, ein Schlüsselenzym des Prostaglandinstoffwechsels, nämlich die Cyclooxygenase, zu hemmen, die für die Bildung von Prostaglandin G₂ aus Arachidonsäure verantwortlich ist. Die Hemmung der Cyclooxygenase wird als Folge ihrer irreversiblen Acetylierung durch Acetylsalizylsäure angesehen, die dabei, wenigstens vorübergehend, dimerisiert wird (Rainsford 1984).

Eine Schwierigkeit kann jedoch bei dieser Beschreibung des Wirkungsmechanismus der Acetylsalizylsäure nicht übersehen werden: Salizylsäure hat, wenigstens im Bereich therapeutisch möglicher Konzentrationen, so gut wie keine Hemmwirkung auf die Cyc-

looxygenase in vitro, wo sich die Acetylsalizylsäure als eine der am stärksten wirkenden Verbindungen erweist; sie wird nur durch die Pyrazolidine wie Phenylbutazon und vor allem durch Indometacin in ihrer Wirkung übertroffen (Lit. siehe bei Rainsford 1984). Dabei kann nicht übersehen werden, daß die Salizylsäure, in bestimmten Entzündungsmodellen in vivo, z. B. dem Rattenpfotenödem, als wenigstens äquieffektiv im Vergleich mit Acetylsalizylsäure zu betrachten ist. Dieser Diskrepanz zwischen der therapeutischen Wirkungsdeutung und den pharmakotherapeutischen bzw. klinisch-pharmakologischen Erfahrungen wird viel zu wenig Beachtung geschenkt. An dieser Stelle muß auch darauf verwiesen werden, daß die kinetischen Daten hinlänglich bekannt sind, denen zufolge nach der oralen Applikation von Acetylsalizylsäure nur der geringste Teil und nur für kurze Zeit unverändert im Organismus nachgewiesen werden kann, und der freien Salizylsäure, die rasch gebildet wird, der sehr viel größere Teil der Wirkung im Laufe der Zeit zugeschrieben werden muß. Es gibt eine Reihe von deutlich faßbaren Wirkungen von Salizylaten innerhalb der Vorgänge, die dem Pathomechanismus der Entzündung zugrunde liegen, deren Bedeutung für die therapeutische Wirkung bis heute noch nicht vollständig gewürdigt werden kann, beispielsweise die Hemmung der Leukozyten-Migration, die Unterdrückung der Komplementaktivierung und die Eigenschaften der Salicylate und ihrer Metaboliten, als Radikalfänger zu dienen. In diesem Zusammenhang darf auf die Spätwirkung der Salizylate verwiesen werden, die erst 6 Stunden nach der Gabe dosenabhängig zu beobachten ist, wenn die Entzündung zum Zeitpunkt der Verabfolgung der Salizylsäure auf dem Höhepunkt war (Walker, Smith 1979). Es muß nach wie vor offenbleiben, welchen dieser Mechanismen die eigentliche antiphlogistische Wirkung der Salizylate zu verdanken ist.

Ich möchte jetzt nicht auch noch auf die ebenfalls bisher vernachlässigte zentralnervöse Komponente der analgetischen Wirkung von Salizylaten (Jurna 1987) näher eingehen; auch hier ist dringlich eine Neubewertung des Wirkungsmechanismus geboten.

Toxische Wirkung von Salizylaten

Bei der akuten Vergiftung steht die Belastung des Organismus mit einer fixen Säure im Vordergrund. Die Therapie erfolgt dementsprechend durch Regulation der pH-Werte im Blut durch puffernde Infusionen.

Bei der chronischen Einnahme stehen die Unverträglichkeiten der Salizylsäure vor allem im Magen im Vordergrund. Die epithelschädigende Wirkung der Salizylate wird mit ihrem Säurecharakter in Verbindung gebracht. Im sauren pH-Milieu des Magensaftes liegen die Salizylsäurederivate mehr oder weniger überwiegend in Form membrangängiger, nicht dissoziierter

Verbindungen vor, die nach dem Eindringen ins Zellinnere bei den dort herrschenden pH-Werten im Neutralbereich dissoziieren und ihren Säurecharakter frei entfalten. Die Folge ist, eine hinreichend hohe Konzentration von Salizylsäurederivaten im Zellinnern vorausgesetzt, eine Zellschädigung und Destruktion des Epithels. Bei der Acetylsalizylsäure ist zusätzlich in Rechnung zu stellen, daß durch Hemmung der Cyclooxygenase in den Epithelien des Magens alle Vorgänge, die als Cytoprotektion bekannt sind, zusätzlich deren Unverträglichkeit steigern können: durch die Hemmung der Bildung cytoprotektiver Prostaglandin-Derivate wird die Sekretion von neutralisierendem Bicarbonat an der Epitheloberfläche, die Schleimsekretion und schließlich die epitheliale Durchblutung vermindert, so daß der Ausbildung ulcerativer Veränderungen durch den sauren Verdauungssaft Vorschub geleistet wird. Der Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch die Acetylsalizylsäure infolge der Hemmung der Thrombozytenaggregation, die ebenfalls auf die Hemmung der Cyclooxygenase zurückgeführt wird, ist in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zuzuschreiben. Eine Hemmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes ist übrigens auch bei der Anwendung von Salizylsäurederivaten, die nicht, wie die Acetylsalicylsäure, die Cyclooxygenase irreversibel hemmen können, zu beobachten, vor allem bei langdauerndem Gebrauch hoher Dosen. Diese Wirkung, die Hauschild (1956) mit derjenigen von Dicumarol verglich, wird auf die Interferenz der Salizylate mit der Bildung Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktoren (Prothrombin) erklärt; sie wird in allen modernen Lehrbüchern souverän verschwiegen.

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft wird Acetylsalizylsäure nicht mehr angewendet. Die Hemmwirkung der Cyclooxygenase und die dadurch verursachte Verzögerung des Geburtstermins sowie die Hemmung der Blutgerinnung auch im Fötus kann zu gefährlichen, unter Umständen tödlichen intrakraniellen Blutungen beim Neugeborenen führen.

Bei Kleinkindern und Jugendlichen bis zum 18. Lebensjahr, die an einer Varizelleninfektion oder Virusgrippe erkrankt sind, ist in seltenen Fällen die Fiebersenkung durch Acetylsalizylsäure mit einer Meningoenzephalose und einer fettigen Leberdegeneration assoziiert. Die Inzidenz dieses Syndroms, das nach dem Erstbeschreiber Reye bezeichnet wird, beträgt 3–9 pro 1 Million Jugendlicher unter 18 Jahren. Das Reye-Syndrom hat zu Warnungen vor der Anwendung von Acetylsalizylsäure in den entsprechenden Altersgruppen durch die aufsichtsführenden Behörden in den USA und Mitteleuropa geführt.

Wie bei allen Arzneimitteln sind auch die Salizylate nicht frei von allergenen Potenzen. Allergische und pseudoallergische Reaktionen sind bei der Anwendung von Salizylaten, die Acetylsalizylsäure eingeschlossen, beobachtet worden. In einfachen Fällen handelt es sich lediglich um allergische Ekzeme. Es gibt aber auch Berichte über anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen und die Auslösung von Asthmaanfällen.

Topische Anwendung von Salizylaten

Es waren wohl in erster Linie die Unverträglichkeiten im Magen-Darm-Trakt, die die Salizylate, in früheren Zeiten vor allem Salizylsäure bzw. Natriumsalizylat, verursachten, die Anlaß zum Nachdenken über andere Anwendungswege boten, z. B. über die Haut. Impens (1907) berichtete schon über die gute Penetrationsfähigkeit von Salizylsäureester durch die Haut im Vergleich mit derjenigen der polaren, freien Salizylsäure. Die Zusammenhänge zwischen den molekularen Eigenschaften der Salizylsäureester und ihrer Penetrationsfähigkeit durch die Haut sind heute gut untersucht (Yano et al. 1986). Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß es offensichtlich ein Optimum der Penetrationsfähigkeit von Salizylsäureestern in Abhängigkeit von ihrer Fettlöslichkeit gibt, die als Verteilungskoeffizient in einer Octanol/Wasserphase gemessen wurde. Das Optimum liegt zwischen log P des Verteilungskoeffizienten 2 und 3. Diesem Optimum entsprechen beispielsweise Methylsalizylsäure, Salizylursäure, Ethylsalizylsäure und Dihydroxyethylsalizylsäure, die zu den am besten untersuchten Derivaten gehört.

Wurster und Kramer (1961) haben sich der quantitativen Beurteilung des Durchtritts von Salizylsäureestern, darunter auch der 2-Hydroxyethylsalizylsäureester durch die Haut, angenommen. Die penetrierten Salizylsäureester wurden anhand der im Urin ausgeschiedenen Mengen an Salizylsäure beurteilt, die komplexometrisch mit Eisen bestimmt wurde. Dabei ergab sich eine direkte Proportionalität der penetrierten Salizylsäureanteile zu den exponierten Hautarealen. Alle untersuchten Salizylsäureester führten über 12 Stunden zu einer Exkretion von Salizylsäure nach einer Kinetik 1. Ordnung. Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchung ist darin zu sehen, daß dann, wenn die Applikationszelle, in der die Salizylsäureester angeboten wurden, wasserfrei gehalten wurde, die Penetration durch die Haut bemerkenswert gering ist. Sie stieg aber dann steil an, wenn die Applikationszelle als feuchte Kammer ausgelegt war.

Mit dieser Beobachtung können wir jetzt an die bereits erwähnten Beobachtungen von Yano et al. (1986) anknüpfen; offenbar bestehen für die Penetration von Arzneistoffen durch die Haut die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie für die Resorption von Arzneistoffen aus dem Magen-Darm-Trakt. Denn auch dabei gibt es ein Optimum der Resorbierbarkeit bei einer mittleren Fettlöslichkeit der Arzneistoffe, die ebenfalls in der Regel als Oel-Wasser-Quotient oder Quotient aus der Verteilung in einer Lösungsmittel-Wasserphase angegeben wird. Extrem wasserlösliche Stoffe werden in ebenso geringem Umfange resorbiert wie extrem fettlösliche, z. B. Vitamin D, Vitamin K, Vitamin A, Vitamin E oder Neutralfette. Ein bekanntes Beispiel ist auch das Arzneimittel Griseofulvin, dessen Resorbierbarkeit entweder durch Maßnahmen der Mikronisierung oder in Gegenwart von Emulgatoren im Magen-Darm-Trakt gesteigert werden muß, wenn eine ausrei-

chende Resorption sichergestellt werden soll. Diese Beobachtungen lassen die Interpretation zu, daß für die Penetrationsfähigkeit von Arzneistoffen durch Epithelien eben nicht nur ihre Auflösung im Lipidanteil der epithelialen Strukturen von Bedeutung ist, sondern auch ihr inniger Kontakt mit der dem Epithel unmittelbar anliegenden wäßrigen Phase. Extrem wasserlösliche Stoffe kommen zwar in Kontakt mit der dem resorbierenden Epithel anliegenden wäßrigen Phase, werden aber nicht in den Lipidteil des Epithels aufgenommen. Dagegen haben lipidlösliche Arzneistoffe, die durchaus im Lipidanteil der Epithelien gelöst werden könnten, gar keine Möglichkeit, die den resorbierenden Epithelien anliegende wäßrige Phase zu durchdringen. So mag es verständlich werden, daß die Penetrationsfähigkeit durch die Haut aus Gelen derjenigen aus Salben überlegen ist; das haben Hüther et al. für das Präparat Dolo-Arthrosenex® nachgewiesen (1982).

Besonders wichtig für die Beurteilung der Wirkung von Salizylaten nach topischer Anwendung ist ihre Eindringtiefe in die Gewebe, zumal die topische Anwendung unter der ausdrücklichen Anweisung von Einreibungen von Körperregionen vorgenommen wird, die durch entzündlich-exsudative Krankheitsprozesse betroffen sind.

Die Penetration von Trolamin-(= Triethanolamin)Salizylsäure aus der Haut in die darunterliegende Muskulatur ist am Schwein kürzlich von Baldwin et al. (1984) nachgewiesen worden. Pütter (1970) hat nach kutaner Anwendung von 2-Hydroxyethylsalizylsäureester den Gehalt im darunterliegenden Muskelgewebe an der enthaarten Bauchhaut des Meerschweinchens überprüft. Dabei wurde der Gehalt an Salizylsäure plus Salizylsäureester gemessen. Je nach Dosierung zwischen 200 und 400 mg pro kg wurden Gewebegehalte zwischen 40 und 70 µg pro g gefunden. Ein Vergleich der Gewebegehalte nach oraler und topischer Applikation am Hund (Rabinowitz et al. 1982) besagt, daß die Gehalte in Faszie und Muskulatur nach topischer Anwendung höher als nach der oralen und diejenigen in der Synovia-Flüssigkeit etwa gleich groß sind. Hierbei wurde Triethanolamin-Salizylsäure 10% zur topischen Applikation und Acetylsalizylsäure bei der oralen Anwendung benutzt. Die Salizylsäureanteile in beiden Präparaten waren ¹⁴C-markiert. In der gleichen Arbeit haben diese Autoren auch die Gehalte an ¹⁴C-Salizylsäure in der Synovia-Flüssigkeit des Menschen bestimmt und eine befriedigende Anflutung von Wirkstoff bei topischer Applikation gemessen, die auch durch die subjektiven Angaben über die Wirkung von Salizylsäure durch Besserung der Beschwerden begleitet war.

Es liegt auf der Hand, daß die systemische Belastung mit ¹⁴C-markierter Salizylsäure in Blut und Urin bei topischer Anwendung vernachlässigbar gering war. Davon kann man sich auch überzeugen anhand der Untersuchung an freiwilligen Probanden, deren mittlere Plasmakonzentration 1 µg pro ml selten übersteigt und im Mittel 643 ng/ml über 144 Std. (6

Tage) betrug. Dabei wurden am 1. Tag 625 mg 2-Hydroxyethylsalizylsäureester topisch auf eine Hautfläche von 20×20 cm aufgetragen, und diese Dosierung wurde 2mal täglich in den folgenden 5 Tagen wiederholt und durch eine abschließende Auftragung am 7. Tag beendet (Thieme et al. 1986).

Bei der Anwendung von 2-Hydroxyethylsalizylsäureester ist zu bedenken, daß das Molekül zu 34% Ethylenglycol und zu knapp 76% Salizylsäure enthält. Über die Nephrotoxizität von Ethylenglycol braucht hier nicht im einzelnen Stellung bezogen zu werden (vgl. z. B. Andrews, Snyder 1986; Finkel et al. 1983; Henschler 1987). Wichtig ist aber, daß bei täglicher Applikation von 10 g einer 15% 2-Hydroxyethylsalizylsäureester enthaltenden Salbe und der Annahme, daß 34% des Wirkstoffs resorbiert werden, sich bei einem Erwachsenen von 75 kg Körpergewicht eine Belastung von 2,3 mg Ethylenglycol pro kg Körpergewicht ergibt (Hüther 1970). Die maximal duldbare tägliche Zufuhr wird von der Food & Drug Administration mit 2,5 mg/kg und Tag angegeben.

Eine einfache und überzeugende Methode zum Nachweis der Penetration für 2-Hydroxyethylsalizylsäureester durch das Korium wurde von Przerwa und Arnold (1975) publiziert. Diese Autoren plazierten unter der enthaarten Haut von Ratten ein Schwämmchen, das zur Sammlung von Gewebeflüssigkeit (Exsudat) diente. Nach Exposition der Haut über dem Implantat mit einem Hydroxyethylsalizyl-haltigen Gel konnte das Exsudat, das normalerweise über 500 mg betrug, um etwa ein Drittel verringert werden. Diese Wirkung setzte 1 Stunde nach der Bestreichung der Haut ein und konnte über längstens 4 1/2 Stunden nachgewiesen werden. Hier ist anzumerken, daß das untersuchte Gel (Venostasin®) neben 2-Hydroxyethylsalizylsäureester auch Aescin und Heparin enthielt. Die Exsudatmenge und deren Einschränkung nach der Anwendung von 2-Hydroxyethylsalizylsäureester kann als Maß für die antiexsudative Wirkung benutzt werden, die übrigens auch für Aescin und Heparin nachgewiesen werden konnte.

Nach Implantat des Sammelschwämmchens unter die Bauchhaut der Tiere und der Gelapplikation über der Rückenhaut konnte übrigens keine antiexsudative Wirkung festgestellt werden, woraus zu schließen ist, daß nach der topischen Anwendung des Gels eine systemische Wirkung der Inhaltsstoffe erfolgt ist.

Es besteht kein Zweifel daran, daß bei der topischen Anwendung von Salizylsäureestern die systemische Belastung des Organismus gering ist. Das bedeutet aber keineswegs, daß durch die Haut zugeführte Salizylsäure nicht auch toxische Ausmaße annehmen kann, dann nämlich, wenn z. B. die bestrichenen Hautareale groß sind, wie dies der Fall eines Patienten lehrt, der bei Ichthyosis praktisch den gesamten Körper über längere Zeit topisch mit Salizylsäureestern behandelte und schließlich nach der Ausbildung einer metabolischen Acidose eine typische Salizylsäurevergiftung erlitt, die mit Infusionen behandelt werden mußte (Davies et al. 1979). Die Literatur weist Todes-

fälle nach topischer Salizylsäureapplikation auf (Weiss, Lever 1964).

Literatur

- Andrews LS, Snyder R (1986) Glycols. In: Klaassen CD, Amdur M v, Doull J (eds) Toxicology, 3rd ed. MacMillan Publ Comp, New York Toronto London, p 654
- Baldwin R, Carrano RA, Imondi AR (1984) Penetration of Trolamine Salicylate into the Skeletal Muscle of Dog. *J Pharm Sci* 73:1002–1004
- Davies MG, Vella-Briffa D, Greaves MW (1979) Systemic Toxicity from Topically Applied Salicylic Acid. *Brit Med J March 10th*, p 661
- Finkel AJ, Hamilton A, Hardy HL (1983) Alcohols and Glycols. In: Industrial Toxicology. J Wright Boston Bristol London, p 203
- Food and Drug Administration (1978) Ethylene Oxide, Ethylene Chlorhydrine and Ethylene Glycol. Proposed Maximum Residue Limits and Maximum Levels of Exposure. *Fed Reg* 43:27474–27483
- Hauschildt O (1956) Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie S 847. VEB G. Thieme Leipzig
- Henschler D (1987) Glycole. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (Hgb) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl. S 794. BI-Wissenschaftsverlag Mannheim
- Hüther KJ (1970) Prüfbericht vom 16. 7. 82. Transdermale Salicylat-Resorption nach epidermaler Applikation einer (2-Hydroxyethyl)-salicylat enthaltenden Gel-Zubereitung
- Hüther KJ, Hiereth H, Messer W (1982) Transdermale Salicylat-Resorption nach epidermaler Applikation einer analgetischen/antiphlogistischen Salben- und Gel-Zubereitung. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 31:(I)69–72
- Impens E (1907) Über die perkutane Resorption einiger Ester der Salizylsäure. *Arch f Physiol* 120:1–18
- Jurna I (1987) Centrally Acting Non-Opioid Analgesics. *Pain Suppl* 4:219
- Przerwa M, Arnold M (1975) Untersuchungen zur Durchlässigkeit der Haut. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 25:1048–1053
- Pütter J (1970) Resorptionsuntersuchungen an Salicylaten. 2. Mitteilung: Die percutane Resorption von Salicylsäure-2-hydroxyäthylester bei äußerlicher Anwendung. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 20:1712–1723
- Rabinowitz JL, Feldmann ES, Weinberger A, Schumacher R (1982) Comparative Tissue Absorption of Oral ¹⁴C-Aspirin and Topical Triethylamine ¹⁴C-Salicylate in Human and Canine Knee Joints. *J Clin Pharmacol* 22:42–48
- Rainsford KD (1984) Aspirin and the Salicylates. Pharmacological and Biochemical. Actions of the Salicylates. Butterworths London Boston Durban Singapore Sydney Toronto Wellington, pp 67–147
- Rainsford KD (1985) Anti-Inflammatory and Antirheumatic. *Drugs Vol I*. CRC-Press Boca Raton Florida USA, Salicylates, pp 109–147
- Schaefer H, Zesch A (1976) Die Penetration von Heparin in die menschliche Haut. *Pharmazie* 31:251–254
- Schmid J (1985) Zur Pharmakokinetik „schwachwirksamer Analgetika“ In: Forth W (Hgb) Zur Problematik der schwachwirksamen Analgetika. G. Braun Karlsruhe
- Thieme G, Woelke E, Degen J, Ringwelski L, Koenig S (1986) Transdermale Salicylate Absorption Following Multiple Epidermal Application of Dolo-Arthrosenex® Ointment. *Protocol No (Biodesign)* 241 (12. 2. 1986)
- Walker JR, Smith MJM (1979) *J Pharmacy Pharmacol* 31:640–641; zit nach Rainsford KD (1984) Aspirin and the Salicylates. Butterworths London, p 72
- Weiss JF, Lever WF (1964) *Archives of Dermatology* 90:614; zit nach Davies MG, Vella-Briffa, Greaves MW (1979) Systemic Toxicity from topically applied salicylic acid. *Brit Med J March 10th*, 661

Wurster D, Kramer SF (1961) Investigation of Some Factors Influencing Percutaneous Absorption. *J Pharm Sci* 50:288–293
Yano T, Nakagawa A, Tsuji M, Noda K (1986) Skin Permeability of Various Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Man. *Life Sci* 39:1043–1050

Eingegangen 30. September 1988

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. W. Forth
Walther Straub-Institut
für Pharmakologie und Toxikologie
Ludwig-Maximilians-Universität München
Nußbaumstraße 26
8000 München 2