

(19)



REPUBLIK
ÖSTERREICH
Patentamt

(10) Nummer: **AT 407 607 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1790/96
(22) Anmeldetag: 10.10.1996
(42) Beginn der Patentdauer: 15.09.2000
(45) Ausgabetag: 25.05.2001

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 7/40**

(56) Entgegenhaltungen:
DE 3804141C1 GB 875720A US 4356190A
US 5462963A

(73) Patentinhaber:
JARISCH REINHART DR.
A-1210 WIEN (AT).

(72) Erfinder:
JARISCH REINHART DR.
WIEN (AT).

(54) VERWENDUNG VON DTPA ZUM HERSTELLEN EINER SCHUTZCREME ZUR VORBEUGUNG GEGEN KONTAKTDERMATITIDEN AUF NICKEL

AT 407 607 B

(57) Eine Schutzcreme zur Vorbeugung gegen Kontaktdermatitiden auf Nickel wird unter Verwendung von Diethylentriamin-Pentaessigsäure (DTPA) hergestellt, wobei als Basis der Schutzcreme eine Wasser-in-Öl-Emulsion oder eine Öl-in-Wasser-Emulsion dient.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Diethylentriamin-Pentaessigsäure (DTPA) zum Herstellen einer Schutzcreme zur Vorbeugung gegen Kontaktdermatitiden auf Nickel.

Die Sensibilisierung auf Nickel ist die häufigste Allergie bei Frauen. In den letzten Jahren hat sich die Prävalenz bei Männern auch deutlich erhöht (1). Bis jetzt hatten Studien, die sich mit der Vorbeugung des allergischen Ekzems durch die Modulation der Induktionsphase beschäftigten, keine klinische Bedeutung.

Die Meidung oder Beschichtung von nickelhaltigen Gegenständen kann zwar hilfreich sein, kann aber aus praktischen Gründen keinen völligen Schutz vor nickelhaltigen Metallen im täglichen Leben bieten. Deshalb wurden wiederholt Versuche gemacht, um eine wirkungsvolle Schutzcreme gegen Kontaktallergien auf Nickel zu entwickeln, jedoch ohne wirklichen Erfolg. Nickelbindende Substanzen wie Ethylendiamin-Tetraacetat (2), Natriumdiethyldithiocarbamat, Dimethylglyoxim (3), L-Histidin, D-Penicillamin, Clioquinol, Ascorbinsäure, α -Tocopherol (1) und andere wurden auf ihre Wirksamkeit getestet. Viele der untersuchten Substanzen hatten keinen Effekt. Obwohl Clioquinol die allergische Reaktion in 100% (n=29) unterbinden konnte, ist es für Schutzcremen aufgrund seiner Sensibilisierungspotenz nicht geeignet.

Aus der DE 38 04 141 C1 ist die Verwendung eines Substanzgemisches zur Behandlung von Haut- und Schleimhautveränderungen durch Stoffwechsel- und Gewebeerkrankungen beschrieben. Das gemäß der DE 38 04 141 C1 vorgeschlagene Substanzgemisch enthält mindestens ein organisches, komplexbildendes Salz, das in einem anorganischen oder organischen Lösungsmittel gelöst ist und ein Salz einer Fruchtsäure und/oder eines Fruchtsäurederivates, das in einem anorganischen oder organischen Lösungsmittel gelöst ist. Zweck der Verwendung des Substanzgemisches gemäß der DE 38 04 141 C1 ist es, die Folgen von Stoffwechselstörungen im Bereich der Haut der Schleimhäute und der Hautanhangsgebilde zu behandeln. Irgendein Hinweis darauf, daß mit dem aus der DE 38 04 141 C1 bekannten Substanzgemisch allergische Ekzeme behandelt werden können, oder daß diese zur Vorbeugung gegen Kontaktdermatitiden auf Nickel verwendet werden können, sind in der DE 38 04 141 C1 nicht enthalten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Verbindung vorzuschlagen, die beim Herstellen einer wirksamen Schutzcreme zur Vorbeugung gegen Kontaktdermatitiden auf Nickel verwendet werden kann.

Zur Lösung dieser Aufgabe schlägt die Erfindung die Verwendung von DTPA (Diethylentriamin-Pentaessigsäure) vor.

Die wie erfindungsgemäß vorgeschlagen zum Herstellen von Schutzcremen zur Vorbeugung gegen Kontaktdermatitiden auf Nickel verwendete DTPA bildet mit Nickel stabile Komplexe, diese sind nicht toxisch, irritativ oder sensibilisierend.

Bevorzugt ist es im Rahmen der Erfindung, wenn DTPA in der Schutzcreme in einem Gehalt von 10% vorliegt.

In einer Ausführungsform wird erfindungsgemäß eine Schutzcreme auf Basis einer Wasser-in-Öl-Emulsion vorgeschlagen. Dabei ist die Schutzcreme bevorzugt durch einen Fettgehalt der als Basis der Schutzcreme dienenden Wasser-in-Öl-Emulsion zwischen 30 und 60% und einem Wassergehalt zwischen 70 und 40% gekennzeichnet.

In einer anderen Ausführungsform wird erfindungsgemäß eine Schutzcreme auf Basis einer Öl-in-Wasser-Emulsion vorgeschlagen. Dabei ist die Schutzcreme bevorzugt durch einen Fettgehalt der als Basis der Schutzcreme dienenden Öl-in-Wasser-Emulsion von 30 bis 40% und einem Wassergehalt von 70 bis 60% gekennzeichnet. Die als Basis der Schutzcremen vorgeschlagenen Emulsionen sind nicht fettend und ziehen leicht in die Haut ein.

Intravenös injiziertes DTPA und EDTA formen stabile Komplexe mit Nickel, die nicht metabolisiert, sondern intakt ausgeschieden werden (4, 5). DTPA und EDTA werden als Metallantidote verwendet. Die Mehrheit der Patienten trägt sie ohne Nebenwirkungen (5).

Außerdem wird EDTA sehr häufig Kosmetika, Medikamenten und Nahrungsmitteln zugesetzt, um Metallspuren, die Oxidationen katalysieren können, zu binden (6, 7, 8, 9).

Bisher wurden DTPA, Phenanthrolin und Mannitol noch nicht als Chelatoren in Schutzcremen zur Vorbeugung eines allergischen Ekzems vorgeschlagen.

Aus der US 5 462 963 A ist eine Zubereitung für die topische Anwendung bekannt, die Lichtschutzwirkungen entfalten soll, um zu vermeiden, dass Haut Schaden erleidet, wenn sie ultraviolett Licht ausgesetzt worden ist. Weiters soll die in der US 5 462 963 A beschriebene

Zubereitung freie Radikale binden können. Die hiezu eingesetzte Verbindung ist eine Alpha-diaminverbindung mit zwei Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindungen, worunter DTPA nicht subsumiert werden kann.

In der US 4 356 190 A wird vorgeschlagen, Aminopolycarbonsäuren dazu zu verwenden, auf Körperflächen die Bildung unerwünschter Produkte zu verhindern. Insbesondere soll die mikrobielle Wirkung auf durch Sekretion freigesetzte Körperflüssigkeiten vermieden werden. Als Wirkbestandteil in den hiezu vorgeschlagenen Zubereitungen ist u.a. DTPA erwähnt. In der US 4 356 190 A wird weiters vorgeschlagen Aminosäuren, also z.B. DTPA in Form einer Creme aufzubringen. Ziel der Zubereitung gemäß der US 4 356 190 A ist es ausschließlich die Wirkung von Mikroorganismen zu hemmen. Irgendwelche Hinweise auf die Behandlung von allergischen Ekzemen sind in der US 4 356 190 A nicht enthalten.

Die GB 875 720 A befasst sich mit stabilisierten Seifen und dgl., wobei angestrebt wird, Schwermetallverbindungen, z.B. solche von Nickel oder Schwermetallspuren sowie kleine Metallteilchen, zu stabilisieren, um nachteilige Wirkungen auszuschalten. Insbesondere ist angestrebt, Seifen oder anderen Reinigungsmitteln ein Mittel zuzugeben, das diese Schwermetallanteile stabilisiert. Zweck der Stabilisierung ist es, beispielsweise zu verhindern, dass Seife ranzig wird oder sich verfärbt.

Die erfindungsgemäß unter Verwendung von DTPA hergestellten Schutzcremen können auch Mischungen von DTPA mit anderen Chelatbildnern, wie EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure), Phenanthrolin und Mannitol in einer Creme auf Basis einer Wasser-in-Öl-Emulsion oder in einer Creme auf Basis einer Öl-in-Wasser-Emulsion enthalten.

Die Wirksamkeit von unter Verwendung der erfindungsgemäß vorgeschlagenen Verbindung hergestellten Schutzcremen wurde wie nachstehend beschrieben untersucht.

Bei der Untersuchung wurde die Wirksamkeit von Schutzcremen enthaltend 10% DTPA, 10% EDTA, 10% Phenanthrolin und 10% Mannitol in Excipial Lipocreme (Wasser-in-Öl-Emulsion, Fettgehalt 54% und Wassergehalt 43%; Spirig AG, Schweiz) und 10% DTPA, 10% EDTA und 10% Phenanthrolin in Excipial Hydrocreme (Öl-in-Wasser-Emulsion, Fettgehalt 35% und Wassergehalt 64%; Spirig AG; Schweiz) geprüft. Mannitol in Excipial Lipocreme wurde aufgrund von Stabilitätsproblemen nicht hergestellt.

In einer Pilotstudie wurden 12 und 24 Stunden als geeignete Applikationszeiten bestimmt, da die Sensitivität für die Untersuchung ausreichend war und nickelhaltiger Schmuck oder Kleidungsstücke selten länger als 12 Stunden getragen werden.

31 Freiwillige (27 weiblich und 4 männlich, Alter zwischen 14 und 69, Durchschnittsalter 29) die auf 5% NiSO₄ in Vaseline im Routineepikutantest mit EPI-check (Innov-all Pharma, Düsseldorf) positiv waren, wurden getestet. Voraussetzung war eine mindestens 2++ positive Reaktion. Nickelsulfat wurde in Konzentrationen von 1% und 2,5% getestet. Die obere Hälfte des Rückens wurde in vertikale und horizontale Reihen von runden Feldern mit einer Fläche von 3 cm² geteilt. Die Applikationszeit auf der linken Seite des Rückens betrug 12 Stunden, auf der rechten Seite 24 Stunden. Jedes Feld wurde mit 0,02 ml der jeweiligen Creme in einer nicht randomisierten Weise vorbehandelt. Nach einer Trockenzeit von 10 min wurden einzelne Pflaster mit 1%- und 2,5%igem Nickelsulfat (Cura test, Lohmann GmbH & Co. KG, Deutschland) auf die vorbehandelten, und zwei nicht vorbehandelte Stellen (positive Kontrolle) geklebt. Die Pflaster auf der linken Seite wurden nach 12 Stunden entfernt, die Pflaster auf der rechten Seite nach 24 Stunden. Gleichzeitig erfolgte auch die erste Ablesung. Zuvor wurde der Rücken mit feuchtem Zellstoff gereinigt. Weitere Ablesungen erfolgten nach 72 Stunden nach folgenden Kriterien: - = keine Reaktion, +/- = fraglich positive Reaktion, + = Erythem und Infiltration, ++ = Erythem, Infiltration und Papeln, +++ = Erythem, Infiltration, Papeln und Vesikeln. Die Testpersonen wurden angewiesen zu beobachten, ob es nach 72 Stunden zum Auftreten von weiteren Reaktionen kam. Gleichzeitig wurden die Cremes auf den Oberarmen 24 Stunden unter Okklusion auf Irritation geprüft.

Der zweite Teil der Untersuchung umfasste den Gebrauch der Schutzcremen, um die klinische Relevanz der Cremes zu prüfen. Dieser Teil der Untersuchung wurde mit DTPA und EDTA in Hydrocreme bei 21 Personen, die zuvor am Epikutantest teilgenommen hatten, durchgeführt. Alle litten unter chronisch allergischen Kontaktekzemen. Die Testpersonen wurden angewiesen, die Cremes einmal täglich jeweils zwei Wochen zu verwenden, und nickelhaltige Gegenstände (Modeschmuck, Jeansknöpfe, Brillen) zu tragen, die normalerweise ein Ekzem hervorrufen würden.

Die Cremen wurden nicht miteinander gemischt. Die Cremen wurden nicht auf bereits entstandene Ekzeme appliziert.

Nach vier Wochen wurde die Wirksamkeit von DTPA und EDTA enthaltenden Schutzcremen (mit Hydrocreme) durch einen standardisierten Fragebogen, der detaillierte Informationen über den Ekzemverlauf, Häufigkeit der Anwendung, Art der Nিকেlexposition und eine subjektive Beurteilung der Cremen in einer Skala von 1 bis 5 (1 = sehr gut, 2 = gut, 3 = befriedigend, 4 = genügend, 5 = nicht genügend) festhielt, erfasst.

Zur statistischen Auswertung wurde der Vorzeichentest eingesetzt, um paarweise die Reaktionen auf Nickelsulfat mit und ohne Cremen in der entsprechenden Konzentration und Applikationsdauer zu vergleichen. Bei multiplen Vergleichen wurde die Bonferroni-Holm Korrektur angewandt.

Die Untersuchungen zeigten folgende Ergebnisse:

1. Epikutantest nach einer Applikationszeit von 12 Stunden

(Tabelle 1):

13 von 31 Testpersonen zeigten keine Reaktion auf 1% NiSO₄ und 6 von 31 Testpersonen zeigten keine Reaktion auf 2,5% NiSO₄, obwohl die Anamnese einer Nickelallergie eindeutig war und sie im Routineepikutantest einige Monate zuvor positiv waren.

1.1. Testergebnisse mit 1%igem Nickelsulfat:

Die Testung mit 1% NiSO₄ auf DTPA und EDTA enthaltenden Schutzcremen (mit Hydrocreme) zeigte keine allergische Reaktion. Eine Testung mit 1% NiSO₄ auf DTPA enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) ergab nur eine positive Reaktion. Eine Testung mit NiSO₄ auf EDTA enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) ergab zwei, eine Testung mit NiSO₄ auf Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) vier und eine Testung mit NiSO₄ auf Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) ergab sieben positive Reaktionen. Eine Testung mit NiSO₄ auf Mannitol enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) ergab bei 1% NiSO₄ bei 19 Personen positive Reaktionen. Eine Blind-Vergleichs-Testung mit 1% Nickelsulfat war nur bei 16 von 31 Testpersonen positiv.

1.2. Testergebnisse mit 2,5%igem Nickelsulfat:

Nach Vorbehandlung mit DTPA und EDTA enthaltender Schutzcreme (Hydrocreme) und Testung mit 2,5%igem Nickel, entwickelten nur zwei Patienten allergische Reaktionen. NiSO₄ auf EDTA enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) ergab positive Reaktionen bei sechs Getesteten, auf DTPA enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) bei 10, auf Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) bei 12 und Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) bei 16 Personen. Nickel auf Mannitol enthaltende Schutzcreme war in 20 Fällen positiv, hingegen war Nickel alleine bei 24 von 31 Testpersonen positiv.

2. Epikutantest nach einer Applikationszeit von 24 Stunden

(Tabelle 2):

2.1. Testergebnisse mit 1%igem Nickelsulfat:

DTPA und EDTA enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) gaben bei 1%igem Nickel einen vollen Schutz. DTPA und EDTA enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) waren mit 2 Positiven weniger erfolgreich. Nickelsulfat auf Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) war bei 6 Personen positiv, mit Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) bei 10 und Mannitol enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) bei 23 Personen.

2.2. Testergebnisse mit 2,5%igem Nickelsulfat:

DTPA und EDTA enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) boten mit 2,5%igem Nickel einen Schutz bei 27 Getesteten, DTPA und EDTA enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) bei 22, Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme) bei 14, Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Lipocreme) bei 13 und Mannitol bei 3 Personen.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Untersuchungen:

Alle Chelatoren außer Mannitol (in Hydrocreme) und Phenanthrolin (in Lipocreme) ergaben einen statistisch hoch signifikanten Schutz verglichen mit der positiven Kontrolle. DTPA und EDTA in Hydrocreme waren die wirksamsten Schutzcremen, gefolgt von DTPA und EDTA enthaltenden Schutzcremen (Lipocreme) und Phenanthrolin enthaltenden Schutzcremen (Hydrocreme und Lipocreme). Eine Mannitol enthaltende Schutzcreme war am wenigsten effektiv, und in manchen Fällen war die Reaktion sogar stärker als mit Nickel alleine.

Irritative Wirkung:

19 von 31 Freiwilligen entwickelten eine leichte Irritation auf Phenanthrolin enthaltende Schutz-

creme (Excipial Lipocreme) und 13 auf Phenanthrolin enthaltende Schutzcreme (Excipial Hydrocreme). Die anderen Cremen wirkten nicht irritativ.

3. Untersuchung mit Gebrauch der Schutzcremen bei 21 Personen:

Die Auswertung der Fragebögen ergab folgende Ergebnisse:

5 Vier von den 21 Testpersonen verwendeten die Cremen unregelmäßig und wurden deshalb in die Auswertung nicht einbezogen. Neun Patienten (53%) entwickelten kein, und 5 (29%) ein milderes Ekzem als ohne Anwendung der Cremen, obwohl sie über vier Wochen Kontakt zu nickelhaltigen Gegenständen hatten. Nur 3 Patienten konnten keinen positiven Effekt verbuchen. Bei einem dieser Patienten könnte eine zusätzliche Allergie auf Kunststoff ausschlaggebend gewesen sein. Insgesamt profitierten 14 von 17 (82%) vom Gebrauch der Cremen, und in keinem Fall war das Ekzem stärker als ohne Verwendung der Cremen. Zehn Patienten bevorzugten DTPA Creme, 2 EDTA Creme, 9 hatten keine klare Präferenz. Zusammenfassend wurde DTPA in einer Skala von 1 bis 5 mit 2,0 und EDTA mit 2,9 bewertet. Einige Patienten berichteten Jucken und Brennen durch EDTA enthaltende Schutzcreme (Hydrocreme). Alle Testpersonen waren daran interessiert, die Cremen weiter zu verwenden.

15 Die Untersuchungen zeigen, dass DTPA ein wirksamer Chelator ist, und bei 1%igem Nickel und einer Applikationszeit von 12 und 24 Stunden einen vollen Schutz bot. Bemerkenswert ist, dass die Basis der Cremen die Wirksamkeit der Schutzcremen beeinflusst, da die Resultate der Untersuchungen zeigen, dass der Chelator in Lipocreme weniger effektiv ist als in Hydrocreme. 20 Wasser-in-Öl-Emulsionen erhöhen die Hydratation des Stratum Corneums durch Hemmung des transepidermalen Wasserverlustes. Das könnte die Penetration des Allergens begünstigen (10). Lipocreme könnte zusätzlich als besseres Reservoir für die Komplexe dienen als Hydrocreme.

Obwohl die Patienten, an denen die Untersuchungen ausgeführt wurden, aus einem Kollektiv hoch sensibler "Nickelallergiker" gewählt wurden, reagierten bei den Untersuchungen nicht alle positiv auf Nickel. Bei den Untersuchungen waren 7 Personen komplett negativ nach einer Applikation von 12 Stunden, und zwei nach 24 Stunden, was eine Epikutantestsensitivität von 77% bzw. 94% ergibt. Diese Verringerung der Sensitivität ist im Hinblick darauf, ein biologisch relevanteres Ausmaß der Nিকেlexposition bei den wie beschrieben ausgeführten Untersuchungen zu erzielen, annehmbar.

30 Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den nachstehenden Tabellen 1 und 2 zusammengefasst dargestellt.

35

40

45

50

55

Tabelle 1: 72 Stunden Ablesung der Epikutantestergebnisse mit NiSO₄ nach Vorbehandlung mit verschiedenen Creme nach 12 stündiger Applikation, Summe der positiven Reaktionen und p-Werte:

Pat	Nr.	DTPA Hydro 1%	DTPA Hydro 2.5%	EDTA Hydro 1%	EDTA Hydro 2.5%	DTPA Lipo 1%	DTPA Lipo 2.5%	EDTA Lipo 1%	EDTA Lipo 2.5%	Phen. Hydro 1%	Phen. Hydro 2.5%	Phen. Lipo 1%	Phen. Lipo 2.5%	Man. Hydro 1%	Man. Hydro 2.5%	NiSO ₄ 1%	NiSO ₄ 2.5%
1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	+	+	-	-
3	3	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	++	+	++
4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	±	+
5	5	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
6	6	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++
7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
8	8	-	+	-	+	-	+	+	+	+	++	+	++	+	+++	++	+++
9	9	-	-	-	±	-	±	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-
10	10	-	±	-	+	-	+	-	-	+	+++	+	+++	+++	+++	++	+++
11	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
12	12	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
13	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
14	14	-	-	-	-	-	+	-	-	-	±	-	+	±	±	-	+
15	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
16	16	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	+
17	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
18	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
19	19	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
21	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±	-	±
22	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	±	+	+	+	+
23	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
24	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
25	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+
26	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
27	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	+
28	28	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+
29	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	++
30	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	++
31	31	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	+	±	±	-
Σ		0	2	0	2	1	10	2	6	4	12	7	16	19	20	16	24
P		<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	0.01 (n.s.)	0.003 (s.)	0.01 (n.s.)	0.03 (n.s.)	0.3 (n.s.)	0.2 (n.s.)		

Tabelle 2: 72 Stunden Ableitung der Epikutantestergebnisse mit NiSO₄ nach Vorbehandlung mit verschiedenen Cremes nach 24 stündiger Applikation, Summe der positiven Reaktionen und p-Werte:

Pat Nr.	DTPA Hydro 1%	DTPA Hydro 2.5%	EDTA Hydro 1%	EDTA Hydro 2.5%	DTPA Lipo 1%	DTPA Lipo 2.5%	EDTA Lipo 1%	EDTA Lipo 2.5%	Phen. Hydro 1%	Phen. Hydro 2.5%	Phen. Lipo 1%	Phen. Lipo 2.5%	Man. Hydro 1%	Man. Hydro 2.5%	NiSO ₄ 1%	NiSO ₄ 2.5%
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	±
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	±	+
3	-	±	-	+	-	+	-	+	-	++	-	++	+	++	+	++
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	++	+++
5	-	-	-	-	±	+	-	+	±	+	±	±	++	+++	+	++
6	-	-	-	+	+	+	-	+++	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
7	-	-	-	-	-	±	-	+	-	-	±	+	+	+	+	+
8	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++
9	-	-	-	+	-	±	-	-	-	+	+	+	+	++	+	+
10	-	+	-	-	+	++	-	+	+	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
11	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+
12	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
13	-	±	-	-	-	-	±	+	-	+	+	+	+	+	+	+
14	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
18	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
19	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+
20	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+
21	-	±	-	±	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	++
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	+	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+
27	-	-	-	-	-	+	-	-	-	++	+	+	+	++	+	+
28	-	-	±	±	-	-	-	-	+	-	+	+	++	++	+	++
29	-	-	-	-	-	±	-	-	-	+	-	+	+	++	+	++
30	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	++	+	+	+	++
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
Σ	0	4	0	4	2	9	2	9	6	17	10	18	23	28	24	29
P	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	<0.001 (s.)	0.4 (n.s.)	0.06 (n.s.)		

Legende zu Tabelle 1 und 2:

- DTPA Hydro = 10 % DTPA in Excipial Hydrocreme®
 EDTA Hydro = 10 % EDTA in Excipial Hydrocreme®
 5 DTPA Lipo = 10 % DTPA in Excipial Lipocreme®
 EDTA Lipo = 10 % EDTA in Excipial Lipocreme®
 Phen. Hydro = 10 % Phenanthroline in Excipial Hydrocreme®
 Phen. Lipo = 10 % Phenanthroline in Excipial Lipocreme®
 Man. Hydro = 10 % Mannitol in Excipial Hydrocreme®
 10 1% = 1% Nickelsulfat in Vaseline
 2,5% = 2,5% Nickelsulfat in Vaseline
 - = keine Reaktion
 ± = fraglich positive Reaktion
 +, ++, +++ = positive Reaktionen
 15 Σ = Summe der positiven Reaktionen
 P = p-Werte (der letzte signifikante p-Wert war 0,003)
 s. = signifikant
 n.s. = nicht signifikant

20 LITERATUR

1. Memon AA, Molokhia MM, Friedmann PS. The inhibitory effects of topical chelating agents and antioxidants on nickel-induced hypersensitivity reactions. J Am Acad Dermatol 1994;30:560-5.
- 25 2. van Ketel WG, Bruynzeel DP. Chelating effect of EDTA on nickel. Contact Dermatitis 1984;11:311-4.
3. van Ketel WG, Bruynzeel DP. The possible chelating effect of sodium diethyldithiocarbamate (DDC) in nickel-allergic patients. Dermatosen 1982;30:182-202.
4. Gawkrödger DJ, Healy J, Howe AM. The prevention of nickel contact dermatitis. A review of the use of binding agents and barrier creams. Contact Dermatitis 1995;32:257-65.
- 30 5. Catsch A, Harmuth-Hoene AE. The chelation of heavy metals. In: Levine WG, ed. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Pergamon Press 1979:111-126.
6. Rietschel RL, Fowler JF, eds. Vehicles and preservatives including formaldehyde, cosmetics, and personal-care products. In: Fisher's Contact Dermatitis. Williams & Wilkins 1995:257-329.
- 35 7. Rietschel RL, Fowler JF, eds. Hand dermatitis due to contactants: Special Consideration. In: Fisher's Contact Dermatitis. Williams & Wilkins 1995:330-357.
8. Raymond JZ, Gross PR. EDTA Preservative dermatitis. Arch Derm 1969;100:436-40.
9. Mellor DP. The chelation of heavy metals. In: Levine WG, ed. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics. Pergamon Press 1979:84-85.
- 40 10. Chren MM, Bickers DR. Dermatological Pharmacology. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, et al, eds. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, 1990:1572-1573.

45

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verwendung von Diethylentriamin-Pentaessigsäure (DTPA), zum Herstellen einer Schutzcreme zur Vorbeugung gegen Kontaktdermatitiden auf Nickel.
- 50 2. Verwendung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt von 10% an Diethylentriamin-Pentaessigsäure in der Schutzcreme.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine Schutzcreme auf Basis einer Wasser-in-Öl-Emulsion.
4. Verwendung nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Fettgehalt der als Basis der Schutzcreme dienenden Wasser-in-Öl-Emulsion von 30 bis 60% und einen Wassergehalt
- 55

von 70 bis 40%.

5. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch eine Schutzcreme auf Basis einer Öl-in-Wasser-Emulsion.
- 5 6. Verwendung nach Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Fettgehalt der als Basis der Schutzcreme dienenden Öl-in-Wasser-Emulsion von 30 bis 40% und einen Wassergehalt von 70 bis 60%.

KEINE ZEICHNUNG

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55