

Dossier n° 00961

ALGESAL SURACTIVE
Dossier Pharmacocinétique

-- EXPERTS --

02

01

ALGESAL Suractivé

- Dossier de validation -

- EXPERTS -

Expertise et synthèse préclinique (toxicologie, pharmacologie et pharmacocinétique) :

· Professeur Christian JACQUOT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Chatenay-Malabry, Rue Jean-Baptiste Clément, 92290 Chatenay-Malabry

Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (B.O. 10, 1984).

· Madame Marie-Odile CHRISTEN, Responsable du Département Préclinique Laboratoire LTM, 42, rue Rouget de Lisle 92151 SURESNES Cédex

Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (par arrêté du 27.10.87, liste n° 86-9)
27, avenue Marceau, 75116 PARIS

- EXPERTISE -

FACULTÉ DE PHARMACIE

LABORATOIRE DE PHARMACODYNAMIE
ET PHARMACOCINÉTIQUE

CHÂTENAY. LE

Rue Jean-Baptiste Clément
92296 CHÂTENAY-MALABRY CEDEX

☎ 46 83 53 30

Professeur Christian JACQUOT

Je soussigné, JACQUOT Christian, Professeur de Pharmacologie, Expert Pharmacologue-Toxicologue agréé auprès du Ministère de la Santé (B.O. 10, 1984) certifie avoir été sollicité par les Laboratoires LTM, 42, rue Rouget de Lisle 92151 SURESNES Cédex, pour analyser, dans le cadre des validations, le dossier pharmacocinétique de leur spécialité ALGESAL Suractivé produit topique qui contient deux principes actifs distincts :

- . un antiinflammatoire salicylé : le salicylate de diéthylamine
- . un anesthésique local de surface : la myrtécaïne.

La formule du produit est la suivante :

Principes actifs :	
Salicylate de diéthylamine	10,0 g
soit	
Acide salicylique	6,54 g
Diéthylamine	3,46 g
Myrtécaïne	1,00 g

Excipients :

Condensat d'huile de ricin et d'oxyde d'éthylène	4,30 g
Stéarate d'éthylène glycol	10,00 g
Monostéarate de glycérol	2,00 g
Acide chlorhydrique concentré	0,30 g
Alcool cétylique	7,50 g
Stéarate de polyoxyéthylène glycol 300	3,70 g
Paraffine liquide légère	9,30 g
Glycérides polyoxyéthylène glycolysés	3,20 g
Composition Lavandin	0,50 g
Eau purifiée	100 g
	q.s.p.

La monographie de ce produit a été approuvée en 1985 par la commission de contrôle des dictionnaires des spécialités pharmaceutiques avec l'indication "traitement local des douleurs et contusions en traumatologie bénigne".

I - PHARMACOCINETIQUE ANIMALE

Le dossier pharmacocinétique de l'ALGESAL Suractivé comprend une partie bibliographique sur les propriétés cinétiques des salicylés et une partie expérimentale sur les constituants et le produit fini. Nous ne garderons dans l'analyse que le travail expérimental qui est directement en rapport avec la validation. Les travaux présentés concernent uniquement la résorption in vivo du salicylate de diéthylamine radiomarqué seul ou dans l'Algésal et de la myrtécaïne in vivo et in vitro seule.

Les espèces animales utilisées pour ces études sont classiques : rat, lapin. L'administration percutanée avec massage a été unique sous condition d'un pansement occlusif. La résorption percutanée des produits, in vivo est évaluée par la mesure de la radioactivité dans les excréations, comparativement à la prise orale d'une dose équivalente.

pour le salicylate de diéthylamine, produit peu soluble dans l'eau mais soluble dans les huiles, la résorption cutanée totale à partir de la peau du lapin, sous pansement occlusif de 24 heures est de 40 % (bilan urinaire de 96 heures). Dans des conditions de pansement occlusif pendant toute la durée de l'essai (96 heures), il est retrouvé dans les urines 66 %. Pour le salicylate de diéthylamine dans la préparation galénique l'absorption est rapide ($t_{max} = 3$ heures) et la concentration maximale est de 30 mg/l. Ces résultats démontrent l'intérêt d'un sel liposoluble par rapport au salicylate de sodium hydrosoluble, quatre fois moins bien résorbé.

la résorption orale de deux sels de myrtécaïne (laurylsulfate ou citrate) évaluée par l'aire sous courbe de la radioactivité sanguine est importante (64 %) et voisine pour les deux produits. La cinétique d'élimination avec prise i.v. du laurylsulfate indique une élimination biphasique et lente ($t_{1/2(z)} = 9$ h pour le second compartiment) à partir d'un volume de distribution très important.

La résorption percutanée du laurylsulfate de myrtécaïne dans l'excipient est évalué, sur 96 h selon la méthode Feldmann et Maibach. Dans des conditions d'occlusion de 24 h, la résorption reste voisine de 23 %.

Ce résultat rapporté aux études de résorption du salicylate montre que la myrtécaïne est environ deux fois moins bien résorbée que le salicylé. Dans ce sens, le résultat obtenu, in vitro sur la peau de rat conforte qualitativement ce travail. La myrtécaïne a été classée à partir de ces résultats comme un produit à diffusion lente.

L'intérêt de l'association dans l'excipient a été étudié dans deux études chez le lapin en comparant la résorption du salicylate de diéthylamine en présence et en absence de myrtécaïne. Les deux études conduites dans des conditions différentes supportent les mêmes conclusions. Si l'on considère l'étude la plus récente qui évalue la résorption cutanée à partir de la radioactivité cumulée urinaire ; les résultats démontrent que la myrtécaïne une fois absorbée augmente d'environ 20 % la résorption du salicylé. Il n'y a pas d'étude pour envisager le processus inverse.

PHARMACOCINETIQUE HUMAINE

La pénétration percutanée du sel de diéthylamine est suffisante pour obtenir des taux synoviaux représentant 60 % de ceux obtenus après une équidose orale. De plus les taux tissulaires (muscles, cartilages, tendons) mesurés après voie locale sont supérieurs à ceux obtenus par voie orale (Rabinovitz et coll., 1982).

De par sa liposolubilité, le sel de diéthylamine diffuse passivement sans bio-transformations à travers la peau et s'accumule dans les tissus cutanés. Son relargage à partir de ce site est progressif, l'élimination (Michaëllienne en grande partie) est alors plus étalée dans le temps (Clissold, 1986 ; ROTH, 1988).

L'application locale du salicylate de diéthylamine n'apparaît pas constituer une pharmacothérapie systémique (taux plasmatiques 100 fois plus faibles que per os), mais apporte une quantité suffisante de salicylate pour être active sur le site local de l'inflammation.

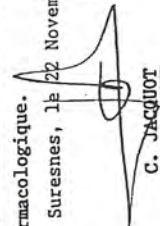
Il existe une bonne corrélation entre les taux plasmatiques, sanguins ou tissulaires et l'activité chez l'homme (AMHER, 1986).

L'administration locale répétée trois fois par jour semble plus efficace sur le plan thérapeutique.

En conclusion, le dossier cinétique de l'ALGESAL Suractivé permet d'évaluer, dans des conditions expérimentales de sécurité maximales, la résorption intense et rapide du salicylate de diéthylamine dans la préparation commerciale. Ce fait peut s'expliquer par la liposolubilité de ce sel. Enfin la myrtécaïne résorbée plus lentement semble favoriser la résorption du salicylé et peut jouer un rôle de promoteur d'absorption.

On peut penser que ce dossier, malgré ses lacunes, fournit des éléments cinétiques compatibles avec une activité pharmacologique.

Suresnes, le 22 Novembre 1989


C. JACQUOT

ALGESAL SURACTIVÉ

DOSSIER PHARMACOCINETIQUE

SOMMAIRE

	Pages
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">1. INFLUENCE DE LA MYRTECAINE SUR L'ABSORPTION PERCUTANEE DU SALICYLATE DE DIETHYLAMINE</div>	1-4
1.1. <u>BALEA et Coll. 1975(1) . Etude post AMH</u>	1-3
1.1.1 <u>Méthode expérimentale</u>	1
1.2 <u>Résultats</u>	1-2
1.1.3 <u>Conclusion</u>	3
1.2 <u>HAUSLEITER et Coll. 1980 (4-9) . Etude post AMH</u>	3-4
1.2.1 <u>Méthode expérimentale</u>	3
1.2.2 <u>Résultats</u>	4
1.2.3 <u>Conclusion</u>	4
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">2. LE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE</div>	5-15
2.1 <u>RESORTION PERCUTANEE CHEZ L'ANIMAL</u>	5-10
2.1.1 <u>Méthode expérimentale</u>	5-7
2.1.2 <u>Résultats</u>	7

2.2	<u>INFLUENCE D'UN SURFACTIF NON IONIQUE SUR L'ABSORPTION DU SALICYLATE DE DIETHYLAMINE ADMINISTRE PAR VOIE PERCUTANEE</u>	7-10
2.2.1	<u>Méthode expérimentale</u>	7-8
2.2.2	<u>Résultats</u>	8-10
2.3	<u>RESORPTION PERCUTANEE CHEZ L'HOMME</u>	11-13
2.4	<u>DISTRIBUTION ET VOIES D'ELIMINATION DES SALICYLES</u>	13-15
<u>3. LA MYRTECAINE</u>		
3.1	<u>CINETIQUE DE SEL DE MYRTECAINE CHEZ LE LAPIN ET DE LA BIODISPONIBILITE ABSOLUE ET RELATIVE</u>	16-17
3.1.1	<u>Méthode expérimentale</u>	16
3.1.2	<u>Résultats</u>	16-17
3.1.3	<u>Conclusion</u>	17
3.2	<u>ABSORPTION PERCUTANEE DE LA MYRTECAINE CONTENUE DANS L'ALGESAL[®] ETUDE IN VITRO</u>	17-18
3.2.1	<u>Méthode expérimentale</u>	18
3.2.2	<u>Résultats</u>	18

3.3	<u>BIODISPONIBILITE PERCUTANEE DE CHLORHYDRATE DE MYRTECAINE CHEZ LE RAT</u>	19-21
3.3.1	<u>Méthode expérimentale</u>	19
3.3.2	<u>Résultats</u>	19-20
3.3.2.1	<u>Elimination urinaire et fécale après administration i.v.</u>	19-20
3.3.2.2	<u>Elimination urinaire et fécale après administration percutanée</u>	20-21
3.3.3	<u>Conclusion</u>	21
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	22-25
	<u>TABLEAUX</u>	27-35
	<u>FIGURES</u>	37-42

1. INFLUENCE DE LA MYRTÉCAÏNE SUR L'ABSORPTION PERCUTANÉE DU SALICYLATE DE DIÉTHYLAMINE

1.1. BALEZA et Coll. 1975(4)

1.1.1 Méthode expérimentale

L'expérimentation est faite sur 12 lapins fauves de Bourgogne, de sexe mâle, d'un poids moyen de 2,5 kg.

Deux administrations sont réalisées, sur les mêmes lapins à 15 jours d'intervalle.

On constitue deux lots de 6 lapins :

- . lot n° 1 : application de pommade avec myrtécaïne
- . lot n° 2 : application de pommade sans myrtécaïne

5 g de pommade sont appliqués sur l'abdomen de chaque animal. Des prélèvements sanguins sont effectués à l'aide d'un cathéter placé dans la jugulaire externe, aux temps 0, 3, 6, 7, 9 et 11 heures.

L'acide salicylique est dosé par spectrophotométrie.

1.1.2 Résultats

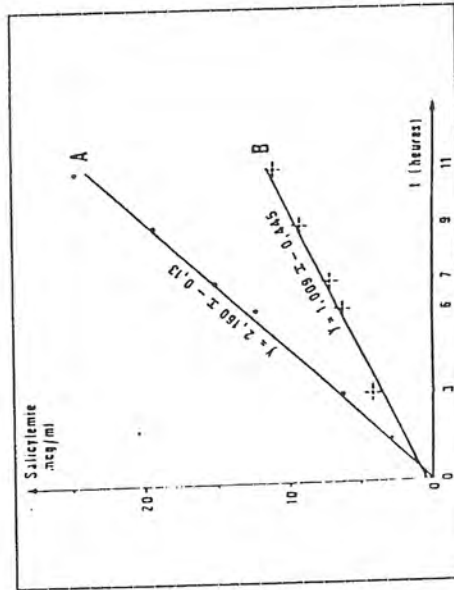
Les résultats sont regroupés dans les tableaux 10 et 11 et schématisés par la Figure 6. Ils portent sur 11 animaux, 1 lapin étant mort.

Avec les 2 préparations, la salicylémie augmente de façon régulière, cependant, l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine varie d'un animal à l'autre ; ces résultats figurent dans le tableau et la figure suivants, donnant les pentes et les droites de régression de la salicylémie en fonction du temps.

Régression de la salicylémie sur le temps dans les groupes A et B -
Pentes des droites de régression.

Lapins n°	I	II	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Pente P des lapins (A) du groupe A	2,24	3,38	2,20	4,28	1,76	1,38	3,90	1,40	1,14	1,14	0,94
Pente P des lapins (B) du groupe B	2,06	1,02	2,04	0,94	1,30	1,06	0,90	0,48	0,54	0,46	0,30
Δ P	0,18	2,36	0,16	3,34	0,46	0,32	3,00	0,92	0,60	0,68	0,64

Valeurs moyennes de la salicylémie avec (A) et sans (B).
Myrtécaïne et droites de régression de la salicylémie dans le temps.



1.2.2 Résultats

Les résultats sont les suivants :

Poids	i.v. injection			Algésal Baume		
	N	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	N	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
0 - 24	7	95,8	5,2	6	24,8	4,7
0 - 48	5	96,4	5,2	6	29,0	5,3
0 - 72	5	96,6	5,2	6	38,0	3,7
0 - 96	-	-	-	6	40,1	4,0
0 - 120	-	-	-	6	40,5	4,0

Temps (hr)	i.v. Injection			Algésal Suractivé		
	N	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	N	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
0 - 24	7	95,8	5,8	6	41,4	6,8
0 - 48	5	96,4	5,2	6	50,3	4,0
0 - 72	5	96,6	5,2	6	56,3	5,7
0 - 96	-	-	-	6	57,0	5,1
0 - 120	-	-	-	5	57,6	6,1
0 - 144	-	-	-	-	57,8	6,1

La résorption du salicylate de diéthylamine contenu dans Algésal^R sans myrtécaïne est évaluée à 42 %, et contenue dans Algésal^R avec la myrtécaïne, à 50 %.

1.2.3 Conclusion

La myrtécaïne accélère la résorption percutanée du salicylate de diéthylamine et augmente la quantité totale absorbée.

1.1.3 Conclusion

Cette étude montre que la myrtécaïne augmente de façon significative la salicylémie, qui peut ainsi être multipliée par deux. Cet effet peut s'expliquer par l'accroissement de la perméabilité capillaire que la myrtécaïne est capable de provoquer localement, une fois qu'elle a pénétré dans les tissus cutanés.

1.2. HAUSLEITER et Coll. 1980(7) ont fait une étude de résorption percutanée du salicylate de diéthylamine marqué au ¹⁴C contenu dans 2 préparations, sur des groupes de 5, 6, 7 lapins Néo-Zélandais.

1.2.1 Méthode expérimentale

L'étude est réalisée avec :

- L'Algésal baume^R contenant 10 % de salicylate de diéthylamine,
- L'Algésal suractivé^R contenant 10 % de salicylate de diéthylamine et 1 % de myrtécaïne.

Dans les 2 cas, on administre par voie i.v. dans une veine de l'oreille, 50 mg/kg de salicylate de diéthylamine marqué en solution dans du soluté physiologique. On administre par voie percutanée 5 g de pommade sur le dos préalablement rasé de chaque animal. Après massage, le pansement occlusif est laissé durant la totalité de la période de recueil urinaire.

Dans l'urine, une mesure de radioactivité est faite par scintillation.

Les mesures sont réalisées jusqu'à la 72^{ème} heure pour la voie i.v. et respectivement 120 et 144^{ème} heure pour la voie percutanée pour l'Algésal baume^R et l'Algésal Suractivé^R.

On calcule le pourcentage de salicylate résorbé d'après les quantités ex-crétées.

2. LE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE

Le salicylate de diéthylamine est un sel de l'acide salicylique, entrant dans la composition de l'ALGESAL Suractif®.

2.1. RESORPTION PERCUTANEE CHEZ L'ANIMAL

2.1.1 Méthode expérimentale

Les études menées chez l'animal ont été effectuées avec le produit radio-actif ¹⁴C.

Chez le lapin mâle Nev-Zealand, DUPRONT et Coll., (1984)(5) mettent en évidence une pénétration percutanée rapide et importante du salicylate de diéthylamine contenu dans une préparation huile dans eau (50,5/39,5 ; H/E). L'absorption globale est de 40 ± 4 % de la dose (50 mg/kg sur une surface de 10 x 10 cm avec un pansement occlusif après massage pendant 3 minutes) après 96 heures. L'élimination urinaire totale est de 25 % au cours des premières 96 heures.

HAUSLEITER et Coll.(1979)(6) montrent également chez le lapin, à la même dose de 50 mg/kg en application cutanée d'ALGESALONA®, une absorption rapide en regard de la voie d'administration (T_{max} = 3 heures) dont le C_{max} correspondant est de 29 µg/ml ; les concentrations plasmatiques se situant entre 5 et 30 µg/ml entre la 3^{ème} et la 11^{ème} heure. Les valeurs de ces concentrations plasmatiques obtenues après administration cutanée sont dans un rapport de 1/3 (autour du C_{max}) par rapport à celles obtenues après administration i.v. et deviennent quasiment similaires à partir de la 11^{ème}.

L'élimination urinaire après application épicutanée (pansement occlusif après massage) est de 44 % dans les premières 24 heures pour atteindre 66 % à la 96^{ème} heure. L'élimination urinaire suivant l'administration i.v. est de 95 % en 24 heures.

Sur les valeurs des quantités urinaires éliminées cumulées, l'absorption du salicylate de diéthylamine dans la préparation ALGESALONA® est de 72 % (HAUSLEITER, 1979)(6).

Par ailleurs d'autres études d'absorption percutanée menées chez le lapin avec diverses formulations contenant le salicylate de diéthylamine, comme seul principe actif, montrent un bon pourcentage d'absorption qui varie en fonction de la nature de la préparation (HAUSLEITER, Kali-Chemie, tableaux 1, 8 et 9).

TABLEAU 1

PREPARATION	ABSORPTION (%)	REFERENCES *
ALGESAL BAUME	42 %	1980 b
ALGESAL MOUSSE	= 52 %	1980 c
ALGESAL SURACTIVE	= 60 %	1982
ALGESAL GEL	= 58 %	1980 a

HALPERN et Coll.(1948)(2) ont réalisé une étude sur la perméabilité cutanée et cellulaire vis-à-vis du salicylate de sodium, du salicylate de diéthylamine et du salicylate de méthyle sur 3 lots de 5 lapins.

La répartition des lots est la suivante :

- . le 1er lot reçoit le salicylate de sodium,
- . le 2ème lot reçoit le salicylate de méthyle,
- . le 3ème lot reçoit le salicylate de diéthylamine.

Les salicylates sont administrés inclus dans un excipient standard par voie percutanée sur la peau préalablement rasée de chaque animal, à la dose de 300 mg de principe actif, avec un massage lors de l'administration.

Les mesures sont recueillies sur 48 heures et l'acide salicylique est dosé par colorimétrie.

On administre 5 g de pommade sur l'abdomen de chaque animal préalablement rasé.
Un cathéter placé sous la veine jugulaire externe permet de recueillir le sang dans lequel on dose la salicylémie.

Les animaux sont répartis comme suit :

- . 4 groupes de 3 animaux (2 chats, 1 lapin) chez lesquels on mesure la salicylémie de 0 à 4h,
- . 4 groupes de 2 chats chez lesquels on mesure la salicylémie de 3 à 6h,
- . 4 groupes de 2 lapins chez lesquels on mesure la salicylémie de 48h.

2.2.2 Résultats

Les résultats homogènes reflètent un comportement semblable des 2 espèces animales choisies vis-à-vis de l'absorption cutanée du salicylate de diéthylamine contenu dans les pommades testées.

Les courbes de salicylémies obtenues sont les suivantes :

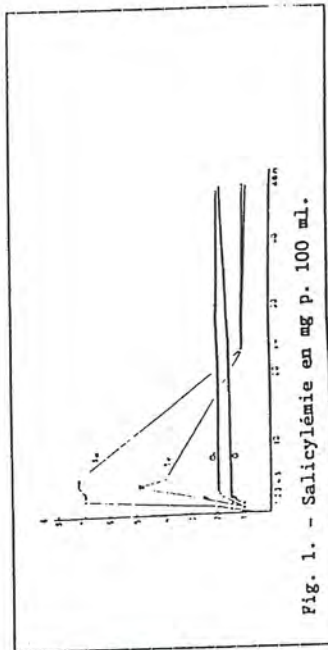


Fig. 1. - Salicylémie en mg p. 100 ml.

La concentration maximale obtenue avec la pommade S est 4 fois plus élevée qu'avec la pommade O.

Il est constaté, au vu des courbes de salicylémies, une apparition plus rapide dans le sang de l'acide salicylique avec les formulations S₅ et S₁₀.

Ce temps d'apparition réduit de l'acide salicylique dans le sang semble-

Le but est de comparer la résorption de 2 dérivés ionisés à celle d'un composé salicylique non ionisable, le salicylate de méthyle.

2.1.2 Résultats

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après :

	SALICYLATE DE SODIUM	SALICYLATE DE METHYLE	SALICYLATE DE DIETHYLAMINE
ACIDE SALICYLIQUE MIS EN OEUVRE POUR CHAQUE ANIMAL (en mg)	300	300	300
ELIMINATION URINAIRE MOYENNE (en mg)	28,45	39,2	123,5
POURCENTAGE D'ACIDE SALICYLIQUE ELIMINE EN 48 HEURES	9,48 %	13,06 %	41,16 %

Ils montrent que le salicylate de diéthylamine est mieux résorbé que le salicylate de méthyle ou que le salicylate de sodium.

2.2 INFLUENCE D'UN SURFACTIF NON IONIQUE SUR L'ABSORPTION DU SALICYLATE DE DIETHYLAMINE ADMINISTRE PAR VOIE PERCUTANEE

POUSSARD-BLANPIN et Coll.(1961)(1) ont réalisé une étude de pénétration percutanée comparée chez 16 chats et 8 lapins d'un poids moyen de 2,5 kg.

2.2.1 Méthode expérimentale

4 pommades sont testées ; elles contiennent 10 % de salicylate de diéthylamine. Elles diffèrent par leurs teneurs en émulsion qui est un surfactif non ionique et par la composition de l'excipient de base qui est plus ou moins riche en corps paraffiniques.

- . la pommade O contient un excipient qui est une émulsion huile / eau,
- . la pommade O₅ contient le même excipient et 5 % d'Emulsoy,
- . la pommade S₅ contient un excipient moins riche en corps paraffinique et 5 % d'Emulsoy,
- . la pommade S₁₀ contient le même excipient que S₅ et 10 % d'Emulsoy.

TABLEAU 2

Etude chez le chien :
concentrations moyennes de salicylate ¹⁴C dans divers tissus
après une dose orale et une application locale
d'un sel de l'acide salicylique

TISSUS	MOYENNE µg ¹⁴ C-SALICYLATE/g TISSUS	
	ORAL	POMMADE
Os	1,36 ± 0,26*	1,00 ± 0,10
Moelle osseuse	0,90 ± 0,40	1,05 ± 0,36
Cartilage	0,43 ± 0,03	1,62 ± 0,49
Fascia	1,04 ± 0,28	16,40 ± 1,96
Coussinet	1,00 ± 0,10	5,60 ± 1,20
Ligament	0,05 ± 0,16	2,00 ± 0,20
Menisque	0,62 ± 0,15	0,86 ± 0,30
Muscle	1,76 ± 0,16	38,20 ± 5,16
Peau	0,64 ± 0,09	312,20 ± 40,80
Synovie	0,62 ± 0,10	0,74 ± 0,12
Liquide Synovial	1,00 ± 0,10	0,80 ± 0,12
Tendon	0,20 ± 0,03	3,00 ± 0,44
Urine	12,57 ± 5,16	0,16 ± 0,09
Sang Total	34,80 ± 2,33	2,60 ± 0,02
. 30 minutes	30,60 ± 0,24	0,22 ± 0,02
. 60 minutes		

* erreur standard à la moyenne

- Chez le porc, les concentrations cutanées sont également importantes (PRATZEL, 1979)(24).

LJUNGBERG et Coll., (1968)(20) montrent chez la souris qu'il existe une bonne corrélation entre les taux sanguins en acide salicylique et l'effet analgésique.

rait indiquer une absorption plus rapide pour ces deux pommades.

Pommade	0	O ₅	S ₅	S ₁₀
Temps (mn)	50	25	15	5

L'Emulsov semble améliorer la résorption cutanée et un excipient moins riche en corps paraffiniques accentue le phénomène.

- Chez le chien, RABINOWITZ et Coll.(1982)(25) montrent que les concentrations plasmatiques d'un sel de triéthanolamine du salicylate ¹⁴C sont 100 fois plus faibles après applications locales qu'après une équidose orale, mais les concentrations cutanées élevées sont en faveur d'une pénétration directe à travers la peau vers les tissus tels ligaments, tendons, cartilages et les muscles environnants dont les concentrations sont 20 fois plus élevées qu'après une administration orale (tableau 2). Des concentrations similaires en salicylate sont retrouvées dans l'os, la synovie et le liquide synovial. A une distance supérieure de 10 cm du point d'application de la formulation, on ne retrouve que des faibles concentrations tissulaires.

Des résultats voisins, bien qu'inférieurs, sont retrouvés (VON DASCHI et Coll., 1983)(27) concernant les taux plasmatiques (0,2 µg/ml) après application de pomnade à 2 % en acide salicylique).

HUTHER et Coll.(1982)(15) confirmant chez le volontaire sain les valeurs trouvées chez le lapin soit 48 % absorbés en 24 heures et excrétés en 48 heures pour une dose de salicylate de 473,9 mg. Habituellement les salicylémies obtenues en thérapeutique antalgique sont de l'ordre de 50 µg/ml pour une dose unique per os variant entre 500 mg et 1 g. Pour des doses antiinflammatoires (4 à 8g/24heures) les concentrations plasmatiques moyennes obtenues sont de 300 µg/ml (GIROUD et Coll., 1978)(14).

Les concentrations synoviales sont équivalentes à celles du plasma pour une même dose et une même voie d'administration (GIROUD et Coll., 1978 (14)). Une étude chez le sujet jeune et âgé (25-92 ans)(NETTER et Coll., 1985)(22) rapporte des concentrations sériques comprises entre 10 et 80 µg/ml pour le sujet jeune et 25 à 80 µg/ml et 40 à 150 µg/ml pour les tranches 70 et 90 ans respectivement, pour une même dose de 1 g/1,73 m² en ester de salicylate.

Après une dose orale de 1 g d'acétyl salicylate dans l'intervalle de temps compris entre la 1^{ère} et la 4^{ème} heure après l'administration, CARLO et Coll.(1955)(10) rapportent des salicylémies comparables (45-70 µg/ml).

Les taux plasmatiques et synoviaux après administration orale sont corrigés (> 50 µg/ml) à une activité analgésique et antiphlogistique de l'acide salicylique (GIROUD et Coll., 1978)(14).

Une étude comparative (RABINOVITZ et Coll., 1982)(25), montre que pour une équidose administrée, les concentrations synoviales en salicylate retrouvées après applications épicutanées représentent 60 % de celles après une prise orale ; les taux plasmatiques étant 100 fois plus faibles, ces résultats confirmant ceux rapportés dans les autres études : la nature liposoluble du sel de triéthanolamine expliquant son passage sans biotransformation à travers les couches cutanées.

2.3 RESORPTION PERCUTANEE CHEZ L'HOMME

Une étude effectuée chez l'homme (AMHER et Coll., 1986)(3) comparant une application cutanée (genou) de 5 g de pomnade à 10 % soit 500 mg de salicylate (pansement occlusif pendant 12 heures) versus 1,5 g/j en trois applications, montre qu'entre ces deux traitements, il n'existe qu'une faible différence en valeur absolue entre les concentrations plasmatiques moyennes obtenues, avec cependant une variation interindividuelle importante de l'ordre de 50 % (tableau 3).

TABLEAU 3

DOSE DE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE	CONCENTRATION PLASMATIQUE
500 mg x 1/24 h. (unique)	319 ± 140 ng/ml
50 mg x 3/24 h. (1 semaine)	299 ± 159 ng/ml

En revanche, en regard de la dose administrée, l'administration répétée en 3 fois/jour semble plus efficace pour maintenir des taux plasmatiques et synoviaux de même ordre.

Les concentrations du salicylate trouvées dans le liquide synovial sont voisines des concentrations plasmatiques (tableau 4).

TABLEAU 4

DOSE DE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE	CONCENTRATION SYNOVIALE
500 mg x 1/24 h. (unique)	288 ± 175 ng/ml
50 mg x 3/24 h. (1 semaine)	325 ± 146 ng/ml

Les variations interindividuelles sont également importantes. Néanmoins, l'écart entre les deux types d'administration est plus important et il est inversé. On remarque également que l'administration répétée est plus efficace dans le maintien des taux synoviaux efficaces.

Le caractère liposoluble du sel de diéthylamine est plus accentué par rapport au sel de triéthanolamine, celui-ci comportant 3 groupes hydroxy (OH) engendrant une polarité plus marquée.

2.4 DISTRIBUTION ET VOIES D'ELIMINATION DES SALICYLES

Le profil pharmacocinétique de l'élimination des salicylates est différent selon que l'administration s'effectue en i.m. ou percutanée ; dans ce dernier cas l'élimination du produit semble plus étalée dans le temps, par le biais d'une accumulation locale des salicylates dans la couche cutanée de la peau, à partir de laquelle l'acide salicylique est délivré dans la circulation générale (phase d'invasion)(AMMER, 1986)(3).

Le relargage à partir d'une couche cutanée explique en partie les concentrations effectives retrouvées dans les tissus inflammatoires après application locale. Il apparaît alors que celle-ci ne peut pas constituer une pharmacothérapie systémique mais apporte une quantité suffisante de salicylate pour être active sur le site local de l'inflammation (AMMER, 1986)(3).

Les profils de distribution et d'élimination du produit suivent ceux de l'acide salicylique résultant de l'hydrolyse du sel.

L'acide salicylique est normalement fortement lié aux protéines plasmatiques (albumine) à 80-90 % et aux taux plasmatiques thérapeutiques (95 % à 14 µg/ml ; 80 % à 300 µg/ml)(GIROUD et Coll., 1978(14) ; CLISSOLD, 1986(11) ; GOODMAN & GILMAN, 1985(13) ; NEEDS, 1985(21) et LEVY, 1980(19)). Il en résulte un faible volume apparent de distribution (0,17 ± 0,03 l/kg pour la dose de 1,2 g/j)(GOODMAN & GILMAN, 1985)(13). Ce volume augmente si la concentration augmente, car la fraction libre augmente avec elle. Cette distribution bien que faible concerne les liquides extracellulaires et la plupart des tissus (liquide synovial, liquide péritonéal, salive, lait, exsudats inflammatoires)(CLISSOLD, 1986(11) ; NEEDS, 1985(21)).

La distribution générale est régie par une diffusion passive pH dépendante. Seule la fraction non-ionisée passe lentement la barrière hémato-encéphalique selon un processus de transport actif saturable de faible capacité. L'acide salicylique passe la barrière foeto-placentaire (GOODMAN & GILMAN, 1985(13) ; CLISSOLD, 1986(11) ; GIROUD et Coll., 1978(14)).

L'élimination de l'acide salicylique est complexe et fait appel à 5 voies différentes et compétitives, une rénale et 4 métaboliques.

Les trois métabolites principaux sont l'acide salicylique (conjugué à la glycine), le glucuronide du salicyl phénolique et le glucuronide de l'acide salicylique.

Seule une faible part est biotransformée en acide gentisique. Les deux premiers métabolites sont produits selon une cinétique Michaëlienne, dose dépendante (CLISSOLD, 1986(11) ; ROTH, 1988(26)). Les autres voies sont linéaires, d'ordre 1 (LEVY, 1965(16), 1972(17), 1979(18), 1980(19)).

Ces biotransformations du salicylate ont lieu dans le réticulum endoplasmique et le système mitochondrial hépatique (GOODMAN & GILMAN, 1985(13) ; CLISSOLD, 1986(11)).

La rapidité de l'élimination dépend donc de la dose délivrée et non de la voie d'administration (GIROUD et Coll., 1978(14)). L'excrétion urinaire de l'acide salicylique et de ses métabolites varie donc en fonction de la dose et du pH urinaire. Alors qu'à fortes doses, les quantités excrétées d'acide salicylique inchangé, de glucuronide acyl salicylique et de gentisate augmentent car résultent de la saturation des voies Michaëliennes, à faibles doses (< 300 mg), 90 % des produits éliminés proviennent des voies saturables.

L'acide salicylique libre subit une filtration glomérulaire suivie d'une résorption tubulaire distale partielle. A pH acide (pH=6) 10 % du salicylate sont éliminés ; à pH alcalin (pH=8) 70 % du salicylate sont excrétés (GIROUD et Coll., 1978)(14) démontrant une excrétion urinaire pH dépendante (CLISSOLD, 1986(11) ; NEEDS, 1985(21) ; LEVY, 1979(18) ; PLOTZ, 1985(23)).

La sécrétion tubulaire bien que faible est également plus importante à pH alcalin (GIROUD et Coll., 1978(14)).

Les valeurs des clairances totales varient en fonction de la dose et donc en fonction des concentrations plasmatiques de l'acide salicylique et sont plus importantes ($0,88 \pm 0,16 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) pour des concentrations comprises entre 11 et 16 $\mu\text{g/ml}$, que pour des taux plus importants ($0,20 \pm 0,01 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) pour 134-157 $\mu\text{g/ml}$ et $0,18 \pm 0,02 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ pour 254-312 $\mu\text{g/ml}$ (GOODMAN & GILMAN, 1985)(13).

La demi-vie d'élimination de l'acide salicylique est donc dose-dépendante ; aux doses thérapeutiques, elle se situe vers 2-3 heures mais peut augmenter jusqu'à 30 heures et plus pour des doses importantes, ce qui n'est pas le cas lors d'administrations cutanées (CLISSOLD, 1986(11); ROTH, 1988(26)).

3. LA MYRTECAÏNE

JACQUOT C. et Coll.(1982)(9) ont réalisé une étude d'absorption et de biodisponibilité de deux sels de myrtecaïne ^{14}C chez le lapin et une étude d'absorption percutanée de la myrtecaïne *in vitro* chez le rat.

3.1 CINÉTIQUE DE SELS DE MYRTECAÏNE CHEZ LE LAPIN ET DE LA BIODISPONIBILITÉ ABSOLUE ET RELATIVE

JACQUOT et Coll.(1982)(9) ont étudié la biodisponibilité de citrate de myrtecaïne et de laurylsulfate de myrtecaïne à l'aide des produits marqués (la myrtecaïne ^{14}C a une activité spécifique de 30 mCi/mM).

3.1.1 Méthode expérimentale

Les études sont menées sur 10 lapins mâles Néo-Zélandais, répartis en 2 lots :

- . 4 animaux d'un poids moyen de 2,8 kg reçoivent le citrate de myrtecaïne par voie intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille gauche,
- . 6 animaux d'un poids moyen de 2,3 kg reçoivent le laurylsulfate de myrtecaïne en cross-over avec une période de wash-out de 9 jours, d'abord par voie orale, à l'aide d'une sonde œsophagienne, puis par voie intraveineuse dans la veine marginale de l'oreille gauche.

Chaque lapin reçoit une dose de 5 mg/kg de myrtecaïne base. Les prélèvements de sang sont effectués à l'aide d'un cathéter installé dans l'artère centrale de l'oreille droite. Les temps de prélèvements sont compris entre 15 minutes et 2 heures pour la voie i.v. entre 15 minutes et 24 heures per os. La mesure de la radioactivité est effectuée par comptage direct.

3.1.2 Résultats

Les résultats sont exprimés en concentration équivalente de la myrtecaïne (Tableau 5).

La myrtécaïne radioactive ¹⁴C (30 mCi/mM) est incorporée dans l'Algesal[®] en 2 temps, par la réalisation d'un citrate de myrtécaïne ¹⁴C émulsionné puis par l'addition d'une solution de laurylsulfate de sodium pour former le laurylsulfate de myrtécaïne ¹⁴C.

3.2.1 Méthode expérimentale

L'étude est réalisée sur des rats mâles, souche Attrichin, dont on prélève la peau au niveau abdominal. Des dosages de myrtécaïne sont effectués aux temps 2, 4, 6, 8, 10 et 24 heures. Les résultats sont exprimés en poids de substance (myrtécaïne base).

3.2.2 Résultats

Les résultats moyens sont les suivants et correspondent à 18 déterminations expérimentales (associés à leur écart-type).

C R E M E n	Quantités absorbées cumulées µg/cm ² ±	Temps en Heures					
		2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	24 h
1	0,0119 ± 0,0119	0,1287 ± 0,0119	0,3875 ± 0,2497	0,8683 ± 0,4861	1,4436 ± 0,681	7,3819 ± 2,348	
8	0,0023 ± 0,0022	0,0253 ± 0,0185	0,0761 ± 0,0451	0,1712 ± 0,0893	0,285 ± 0,1265	1,473 ± 0,494	
	Kp	0,5881 ± 0,59	3,1689 ± 2,5197	6,3594 ± 4,0981	10,6867 ± 5,9829	14,2139 ± 6,7066	30,285 ± 9,6332
	6 10 cm.h						

L'absorption percutanée du chlorhydrate de myrtécaïne est faible : 2h. après l'application, 0,012 % sont détectés et après 24 heures de contact, la quantité totale retrouvée atteint 1,5 % de la quantité déposée. Pour une peau normale, l'absorption du chlorhydrate de myrtécaïne est lente et présente un temps de latence d'environ 6 heures 30 minutes (Figure 2), qui permet de classer la myrtécaïne parmi les substances à faible diffusion.

Les principales données pharmacocinétiques sont exprimées par rapport à la radioactivité totale (Tableau 6).

On calcule le facteur de biodisponibilité par le rapport :

$$F = \frac{\text{AUC/o}^{\text{a}} \text{ per os}}{\text{AUC/o}^{\text{a}} \text{ i.v.}}$$

Pour le laurylsulfate de myrtécaïne F = 0,64.

Si on compare le laurylsulfate et le citrate, on trouve une AUC/o^a plus grande pour le laurylsulfate ; le rapport est égal à 1,12. Cette faible différence indique une similitude de comportement entre les 2 sels de myrtécaïne.

3.1.3 Conclusion

La pharmacocinétique plasmatique de la myrtécaïne ne diffère pas nettement selon l'anion qui salifie le produit. On note, dans le cas de la radioactivité totale, une augmentation paradoxale des concentrations plasmatiques après administration intraveineuse. Ce phénomène, qui n'existe pas avec le produit libre s'explique par la faible solubilisation des sels de myrtécaïne à pH=7,40 et par la voie d'administration constituée par un vaisseau sanguin de faible calibre.

Les résultats montrent l'existence probable d'un effet de premier passage hépatique et/ou digestif. (cf. Tableaux 7 et 8).

3.2 ABSORPTION PERCUTANÉE DE LA MYRTECAÏNE CONTENUE DANS L'ALGESAL[®] ETUDE IN VITRO.

L'absorption percutanée in vitro a été étudiée par JACQUOT et Coll. sur des biopsies de peau placées dans une cellule de diffusion permettant de mettre au contact le derme et un liquide de survie dans lequel la substance absorbée sera dosée (schéma en Figure 1).

3.3 BIODISPONIBILITE PERCUTANEE DE 2 SELS DE MYRTÉCAINE CHEZ LE RAT

3.3.1 Méthode expérimentale

JACQUOT et Coll.(1982)(9) ont réalisé une étude de biodisponibilité percutanée du laurylsulfate et du citrate de myrtécaïne chez le rat "HAIRLESS".

La résorption de la myrtécaïne ¹⁴C est mesurée selon le protocole de FELDMAN et MAIBACH (1987)(12), en comparant l'intensité des éliminations urinaires et fécales en fonction du temps, après administration i.v. ou percutanée (massage et pansement occlusif) des 2 sels de myrtécaïne ¹⁴C, le citrate et le laurylsulfate de myrtécaïne.

Les urines et les fèces sont collectés respectivement aux temps 6,12, 24, 48, 72 et 96 heures pour les voies orales et i.v. et 24 h. pour la voie percutanée, et 24, 48, 72 et 96 heures quelque soit la voie d'administration.

La biodisponibilité de la voie percutanée est calculée selon la formule suivante :

$$F = \frac{\% \text{ cumulé excrété de } T = 0 \text{ à } T = \infty \text{ (voie percutanée)}}{\% \text{ cumulé excrété de } T = 0 \text{ à } T = \infty \text{ (voie i.v.)}}$$

3.3.2 Résultats

3.3.2.1 Elimination urinaire et fécale après administration i.v.

Les résultats, pour le citrate de myrtécaïne, sont regroupés dans le Tableau 7 et la Figure 3.

Les résultats, pour le laurylsulfate de myrtécaïne, sont regroupés dans le Tableau 8 et la Figure 4.

La radioactivité est retrouvée rapidement dans les urines, après 72 heures, 67 % pour le citrate de myrtécaïne et 55 % pour le laurylsulfate.

Cette élimination devient plus faible entre 12 et 24 heures, elle est de 6 % pour les deux produits. L'élimination décroît après 24 heures et se stabilise à 1 % d'excrétion par 24 heures.

L'excrétion urinaire est, en 72 heures, de 74,3 % pour le citrate et de 62 % pour le laurylsulfate.

L'excrétion fécale est faible, en 24 heures, elle est de 3 % pour le citrate, et de 6 % pour le laurylsulfate. Après 72 heures elle est de 12,5 % pour le citrate et de 13,5 % pour le laurylsulfate de myrtécaïne.

Les moyennes ne sont pas significativement différentes pour les 2 sels de myrtécaïne (p < 0,05).

Le bilan des excréctions cumulées urinaire et fécale sur les 72 heures après l'administration montre une excrétion exprimée en radioactivité totale de 86,8 % pour le citrate, et 75,5 % pour le laurylsulfate.

3.3.2.2. Eliminations urinaire et fécale après administration percutanée

Les résultats sont regroupés dans le Tableau 9 et la Figure 5.

L'élimination urinaire durant les 24 heures suivant l'application représente 6,9 % de la dose radioactive administrée.

Cette élimination devient plus faible entre 24 et 48 heures (6 %) pour se maintenir à 1 % durant les 24 heures qui suivent.

L'élimination urinaire est de 19 % en 24 heures ; l'élimination fécale ne dépassant pas 1 % par 24 heures, pour atteindre 5 % en 96 heures.

Le bilan des excréctions cumulées urinaire et fécale est de 23,5 % en 96 heures.

Selon le protocole de FELDHAHN et MAIBACH (1987)(12), les valeurs de l'élimination urinaire et fécale de la myrtécaïne après administration i.v. et percutanée permettent de calculer la biodisponibilité de la myrtécaïne. Calculée sur le citrate i.v. et sur 72 heures, elle est de 22,6 %.

3.3.3 Conclusion

In vivo, le pourcentage d'absorption de la myrtécaïne est assez important, ce qui est en contradiction avec les résultats obtenus in vitro ; ceci s'expliquant par l'existence dans le premier modèle du flux sanguin dermique.

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES ETUDES FOURNIES AU DOSSIER D'AMM

- 1 FOUSSARD-BLANPIN O. & Coll.
Influence d'un surfactif non ionique sur la pénétration percutanée du salicylate de diéthylamine.
C.R. Soc. Bio. 155, 1369, 1961.
- 2 HALPERN B.N. & Coll.
Influence des cations sur la perméabilité cutanée et cellulaire vis-à-vis de certains dérivés salicylés.
Recherches sur la perméabilité cellulaire chez les algues d'eau douce.
C.R. Soc. Bio. 142, 822, 1948.

LISTE DES ETUDES POST AMM

- 3 AMMER K. & Coll.
Perkutane Resorption einer Salicylat und Flufenaminsäure enthaltenden anti-rheumatischen Creme.
Therapiewoche, 1, 193-198, 1986.
- 4 BALEA J. & Coll.
Influence de la myrtécaïne sur l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine chez l'animal d'expérience.
Gazette Médicale, tome 82, 10, 1145-1150, 1975.
- 5 DUPRONT A. & Coll.
Salicylate de diéthylamine ¹⁴C et myrtécaïne ¹⁴C : résorption percutanée chez l'animal dans 3 véhicules différents.
Biopharm. Pharmacokinet. Em. Congr., 2nd, 1, 493-ts02, 1984.

13 GOODMAN-GILMAN
The pharmacological basis of therapeutics.
7^{me} Ed., p 680-689 et 1663 à 1667 et 1707, 1985.

14 GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.
Antiinflammatoires non stéroïdiens par H. BROUILLET et J.P. GIROUD.
Pharmacologie clinique - Bases de la Thérapeutique, p 957-994, 1978.

15 HÜTHER K.J. & Coll.
Transdermale Salicylat-Resorption nach epidermaler Applikation einer analgetischen/antiphlogistischen Salben - und Gel-Zubereitung.
Arzneim.-Forsch/Drug Res. 32 (I), 1, 69-72, 1982.

16 LEVY G.
Pharmacokinetics of Salicylate Elimination in Man.
J. Pharm. Sci. 54, n° 7, 959-967, 1965.

17 LEVY G., TSUCHIYA T.
Salicylate accumulation kinetics in man.
New Eng. J. Med., 287, n° 9, 430-432, 1972.

18 LEVY G.
Pharmacokinetics of Salicylate in man.
Drug Met. Rev., 9, 1, 3-9, 1979.

19 LEVY G.
Clinical pharmacokinetics of salicylates : a re-assessment.
Br. J. Clin. Pharmac., 10, 285S-290S, 1980.

20 LJUNGBERG S. & Coll.
Analgesic activity of acetylsalicylic and salicylic acid and its relation to blood concentrations in mice.
Acta Pharm. Suecica, 5, 489-500, 1968.

6 HAUSLEITER H.J. & Coll.
Percutane Resorption von ¹⁴C-Salicylat aus Algesalona am Kaninchen.
Kali-Chemie, Hanovre, 29.11.1979.

7 HAUSLEITER H.J.
Percutane Resorption von ¹⁴C-Salicylat am Algésal^R baume am Kaninchen.
Kali-Chemie, 18.12.1980.

8 HAUSLEITER H.J.
Resorption of ¹⁴C-Salicylate after topical application of Algésal^R cream t the rabbit.
Kali-Chemie, Hannover, 6.8.1982.

9 JACQUOT C.
Pharmacocinétique et biodisponibilité de deux sels de myrtécaïne ¹⁴C chez le lapin ;
Pharmacocinétique percutanée de la myrtécaïne in vivo, in vitro chez le rat.
15 Décembre 1982.

LISTE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

10 CARLO P. & Coll.
Plasma levels after the oral administration of acetylsalicylic Acid and N-Acetyl-p-Aminophenol in different forms to human subjects.
J. Am. Pharm. Ass., 44, 326, 1955.

11 CLISSOLD S.P.
Aspirin and Related Derivatives of Salicylic Acid.
Drugs 32 (suppl. 4), 8-26, 1986.

12 FELDMANN R.J., MATBACH H.I.
Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man.
J. Invest. Derm., 48, 181-183, 1967.

- 21 NEEDS C.J., BROOKS P.H.
Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates.
Clin. Pharmacok., 10, 164-177, 1985.
- 22 NETTER P. & Coll.
Salicylate kinetics in old age.
Clin. Pharmacol. Ther. 38, n° 1, 6-11, 1985.
- 23 PLOTZ P.H.
Aspirin and salicylate.
Textbook of Rheumatology, 2nd, 725-752, V.B. SAUNDERS Com., 1985.
- 24 PRATZEL H.
Pharmacokinetics studies of percutaneous permeability of salicylic acid in bath.
Arch. Dermatol. Res. 264, 124, 1979.
- 25 RABINOWITZ J.
Comparative tissue absorption of oral ¹⁴C aspirine and topical triethanol-amine ¹⁴C-salicylate in human and canine knee joints.
J. Clin. Pharmacol. 22, 42-48, 1982.
- 26 ROTH S.H.
Salicylates Revisited.
Are they still the Hallmark of Anti-inflammatory Therapy ?
Drugs, 36, 1-6, 1988.
- 27 VON DASCH V. & Coll..
Transdermale Salicylat-Resorption und Verhalten des Corticosteroid-Plasma-spiegels nach epidermaler Applikation einer antiphlogistisch wirksamen Salbe.
Arzneim.-Forsch/Drug Res. 33 (II), 8, 1196-1199, 1983.

T A B L E A U X

TABLEAUX

TABLEAU 1 Pourcentage d'absorption percutanée chez l'animal, variant en fonction de la nature de la préparation (Hausleiter).

TABLEAU 2 Etude chez le chien : concentrations moyennes de salicylate ¹⁴C dans divers tissus après une dose orale d'une application locale d'un sel de l'acide salicylique.

TABLEAU 3 Résorption percutanée chez l'homme : concentrations plasmatiques.

TABLEAU 4 Résorption percutanée chez l'homme : concentration synoviale.

TABLEAU 5 Cinétique plasmatique de la radioactivité totale chez le lapin, après administration i.v. ou orale d'une dose de 5 mg / kg (myrtécaïne base). Les résultats (mcg Eq / ml) représentent la moyenne + B.T. de différents animaux (n = 4 à 6).

TABLEAU 6 Principales caractéristiques cinétiques des sels de myrtécaïne .

TABLEAU 7 Excrétion urinaire, fécale et bilan d'excrétion chez le rat après administration i.v. de citrate de myrtécaïne (5 mg/kg + 100 µCi/kg).

TABLEAU 8 Excrétion urinaire, fécale et bilan d'excrétion chez le rat après administration i.v. de laurylsulfate de myrtécaïne (5 mg/kg + 10 µCi/kg).

TABLEAU 9 Excrétion urinaire, fécale et bilan d'excrétion cumulée chez le rat après administration percutanée d'Algésal crème[®] à 1 %.

TABLEAU 10 Influence de la myrtécaïne sur l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine : tubes (A) contenant la myrtécaïne à 1 %.

TABLEAU 11 Influence de la myrtécaïne sur l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine : tubes (B) sans myrtécaïne.

TABLEAU 1

Pourcentage d'absorption percutanée chez l'animal, variant en fonction de la nature de la préparation (Hausleiter)

PREPARATION	ABSORPTION (%)	REFERENCES *
Algésal BAUME	42 %	1980 b
Algésal MOUSSE	= 52 %	1980 c
Algésal SURACTIVE	= 60 %	1982
Algésal GEL	= 58 %	1980 a

TABLEAU 2

Etude chez le chien : concentrations moyennes de salicylate ¹⁴C dans divers tissus après une dose orale et une application locale d'un sel de l'acide salicylique

TISSUS	MOYENNE µg ¹⁴ C-SALICYLATE/g TISSUS	
	ORAL	FORMADE
Os	1,36 ± 0,26*	1,00 ± 0,10
Moelle osseuse	0,90 ± 0,40	1,05 ± 0,36
Cartilage	0,43 ± 0,03	1,62 ± 0,49
Fascia	1,04 ± 0,28	16,40 ± 1,96
Coussinet	1,00 ± 0,10	5,60 ± 1,20
Ligament	0,05 ± 0,16	2,00 ± 0,20
Menisque	0,62 ± 0,15	0,86 ± 0,30
Muscle	1,76 ± 0,16	38,20 ± 5,16
Peau	0,64 ± 0,09	312,20 ± 40,80
Synovie	0,62 ± 0,10	0,74 ± 0,12
Liquide Synovial	1,00 ± 0,10	0,80 ± 0,12
Tendon	0,20 ± 0,03	3,00 ± 0,44
Urine	12,57 ± 5,16	0,16 ± 0,09
Sang Total	34,80 ± 2,33	2,60 ± 0,02
. 30 minutes	30,60 ± 0,24	0,22 ± 0,02
. 60 minutes		

* erreur standard à la moyenne

TABEAU 5

CINETIQUE PLASMATIQUE DE LA RADIOACTIVITE TOTALE CHEZ LE LAPIN,
 APRES ADMINISTRATION i.v. OU ORALE D'UNE DOSE DE 5 mg/kg
 (HYRTECAINE BASE). LES RESULTATS (mcg Eq/ml) REPRESENTENT
 LA MOYENNE + B.T. DES DIFFERENTS ANIMAUX (n = 4 A 6).

TEMPS	CITRATE DE HYRTECAINE i.v.	LAURYSULFATE DE HYRTECAINE i.v.	LAURYSULFATE DE HYRTECAINE p.o.
M I N U T E S			
5	0,976 ± 0,273	0,715 ± 0,443	-
15	0,872 ± 0,222	0,945 ± 0,475	0,185 ± 0,239
30	0,977 ± 0,228	1,040 ± 0,509	0,861 ± 0,311
45	-	-	1,492 ± 0,538
1	1,148 ± 0,217	1,077 ± 0,440	1,675 ± 0,598
H 1h30	-	-	1,624 ± 0,459
2	1,188 ± 0,284	1,271 ± 0,504	1,304 ± 0,422
4	0,943 ± 0,21	0,980 ± 0,295	0,713 ± 0,268
8	0,445 ± 0,140	0,489 ± 0,175	0,245 ± 0,030
12	0,279 ± 0,152	0,338 ± 0,155	0,106 ± 0,045
16	0,164 ± 0,069	0,220 ± 0,078	0,080 ± 0,046
20	0,116 ± 0,051	0,164 ± 0,080	0,057 ± 0,029
24	0,093 ± 0,054	0,119 ± 0,052	0,038 ± 0,019

- = non déterminé.

TABEAU 3

Résorption percutanée chez l'homme : concentration plasmatique

DOSE DE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE	CONCENTRATION PLASMATIQUE
500 mg x 1/24 h. (unique)	319 ± 140 ng/ml
50 mg x 3/24 h. (1 semaine)	299 ± 159 ng/ml

TABEAU 4

Résorption percutanée chez l'homme : concentration synoviale

DOSE DE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE	CONCENTRATION SYNOVIALE
500 mg x 1/24 h. (unique)	288 ± 175 ng/ml
50 mg x 3/24 h. (1 semaine)	325 ± 146 ng/ml

TABLEAU 7

EXCRETION URINAIRE, FECALE ET BILAN D'EXCRETION CHEZ LE RAT
 APRES ADMINISTRATION i.v. DE CITRATE DE MYRTECAINE
 (5 mg/kg + 100 µCi/kg)

Bilan urinaire

Heures	0 - 6	6 - 12	12 - 24	24 - 48	48 - 72	0 - 72
% Dose Administrée	43,86 ± 18,80	23,09 ± 17,56	4,96 ± 1,53	1,78 ± 0,53	0,65 ± 0,22	74,34 ± 6,20

Bilan fécal

Heures	0 - 24	24 - 48	48 - 72	0 - 72
% Dose Administrée	3,54 ± 3,68	5,97 ± 4,62	3,03 ± 1,65	12,54 ± 8,14

Bilan d'excrétion

Heures	0 - 24	24 - 48	48 - 72	0 - 72
% Dose Administrée	75,45 ± 7,67	7,76 ± 4,68	3,68 ± 1,76	86,88 ± 12,56

- = non déterminé.

TABLEAU 6

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CINETIQUES DES SELS DE MYRTECAINE

MODELE	LAURYSULFATE i.v.		LAURYSULFATE p.o.		CITRATE i.v.	
	Bicompartimental ouvert	Bicompartimental ouvert	Bicompartimental ouvert	Bicompartimental ouvert	Bicompartimental ouvert	Bicompartimental ouvert
DISTRIBUTION t _{1/2} (α)h	2,31	1,69	2,71			
ELIMINATION t _{1/2} (β)h	8,99	8,19	9,70			
V _d (l)	14,98	39,20	-			
AUC / 0 [∞] -1 mcg Eq.h ml	12,99	8,33	11,64			

- = non déterminé.

TABEAU 9

EXCRETION URINAIRE, FECALE ET BILAN D'EXCRETION CUMULEE CHEZ LE RAT APRES
ADMINISTRATION PERCUTANEE D'ALGESAL SURACTIVE[®] à 1 Z

Bilan urinaire

Heures	0 - 24	24-48	48-72	72-96	0 - 72	0 - 96
% Dose Administrée	6,34 ± 1,45	5,72 ± 1,5	4,13 ± 2,09	2,76 ± 1,38	16,19 ± 2,31	18,95 ± 2,64

Bilan fécal

Heures	0 - 24	24-48	48-72	72-96	0 - 72	0 - 96
% Dose Administrée	0,51 ± 0,17	1,58 ± 0,57	1,39 ± 0,13	0,98 ± 0,25	3,48 ± 0,65	4,46 ± 0,53

Bilan d'excrétion cumulée totale

Heures	0 - 24	24-48	48-72	72-96	0 - 72	0 - 96
% Dose Administrée	6,85 ± 1,35	7,30 ± 1,2	5,52 ± 2,1	2,74 ± 1,15	19,67 ± 1,75	23,41 ± 2,41

TABEAU 8

EXCRETION URINAIRE, FECALE ET BILAN D'EXCRETION CHEZ LE RAT
APRES ADMINISTRATION i.v. DE LAURYSULFATE DE MYRTECAINE
(5 mg/kg + 100 µCi/kg)

Bilan urinaire

Heures	0 - 6	6 - 12	12-24	24-48	48-72	72-96	0 - 72	0 - 96
% Dose Administrée	32,88 ±11,26	21,33 ± 9,47	5,85 ± 3,07	1,47 ±0,23	0,55 ±0,07	0,31 ±0,08	61,99 ±14,69	62,30 ±14,66

Bilan fécal

Heures	0-24	24-48	48-72	72-96	0 - 72	72-96
% Dose Administrée	6,17 ± 1,98	6,07 ±1,71	1,23 ±0,62	0,51 ±0,08	13,47 ± 1,86	13,98 ± 1,80

Bilan d'excrétion

Heures	0 - 24	24-48	48-72	72-96	0 - 72	72-96
% Dose Administrée	12,02 ± 2,89	7,54 ±1,15	1,78 ±0,45	0,82 ±0,08	75,46 ±11,50	76,28 ±13,93

- = non déterminé.

TABEAU 11

Tubes (B) sans myrtécaïne.

Lapins N°	Salicylée (mcl) en fonction du temps (h.)											a	b	r
	0	3	6	7	9	11								
I	0	6	11	14	19	21	2,06	- 0,36	0,99					
II	0	5	7	7	0	11	1,02	+ 0,7	0,97					
III	+													
IV	0	7	12	16	8	20	2,04	+ 0,4	0,99					
V	0	2	5	7	8	10	0,94	- 0,3	0,99					
VI	0	4	7	9	2	15	1,30	- 0,1	0,99					
VII	0	5	7	10	9	10	1,06	+ 0,9	0,94					
VIII	0	5	7	8	8	17	0,90	+ 1,1	0,94					
IX	0	4	4	4	5	7	0,48	+ 1,0	0,87					
X	0	2	3	4	5	3	0,54	+ 0,1	0,99					
XI	0	3	3	3	5	6	0,46	+ 0,5	0,91					
XII	0	3	3	3	3	3	0,30	+ 0,9	0,79					
X	0	4,18	6,27	7,72	9,27	11,18	1,01	+ 0,44	0,94					*
± Sd	0	1,60	3,10	4,34	5,25	6,35	0,60		0,52					

* Une erreur par faute de frappe s'est glissée dans le dossier de l'expert : r = 0,94.

TABEAU 10

INFLUENCE DE LA MYRTECAÏNE SUR L'ABSORPTION PÉRIODIQUE DE SALICYLATE DE DIETHYLAMINE

Tubes (A) contenant de la Myrtécaïne à 1 %.

Lapins N°	Salicylémie (mcg/ml) en fonction du temps (h.)											a
	0	3	6	7	9	11						
I	0	6	10	15	21	23	2,34					
II	0	10	17	24	31	34	3,38					
III	+											
IV	0	6	10	12	22	29	2,20					
V	0	7	24	26	38	38	4,28					
VI	0	5	8	11	17	25	1,76					
VII	0	9	13	15	11	7	1,38					
VIII	0	8	23	28	33	40	3,90					
IX	0	8	10	10	14	14	1,40					
X	0	5	7	10	14	15	1,14					
XI	0	3	7	6	11	1,14						
XII	0	3	7	9	7	0,94						
X	0	6,36	12,36	15,09	19,54	25,00	2,16					
± Sd	0	2,29	6,26	7,50	10,45	11,40	1,18					

FIGURES

Figure 1 Cellule de diffusion sans renouvellement du compartiment

Figure 2 Absorption percutanée de la myrtécaïne base dans l'Algésal Suractivé[®] sous forme de chlorhydrate.

Figure 3 Excrétion urinaire, fécale et bilan d'excrétion chez le rat après administration i.v. de citrate de myrtécaïne (5 mg/kg + 100 µCi/kg).

Figure 4 Excrétion urinaire, fécale et bilan d'excrétion chez le rat après administration de laurylsulfate de myrtécaïne (5 mg/kg + 100 µCi/kg).

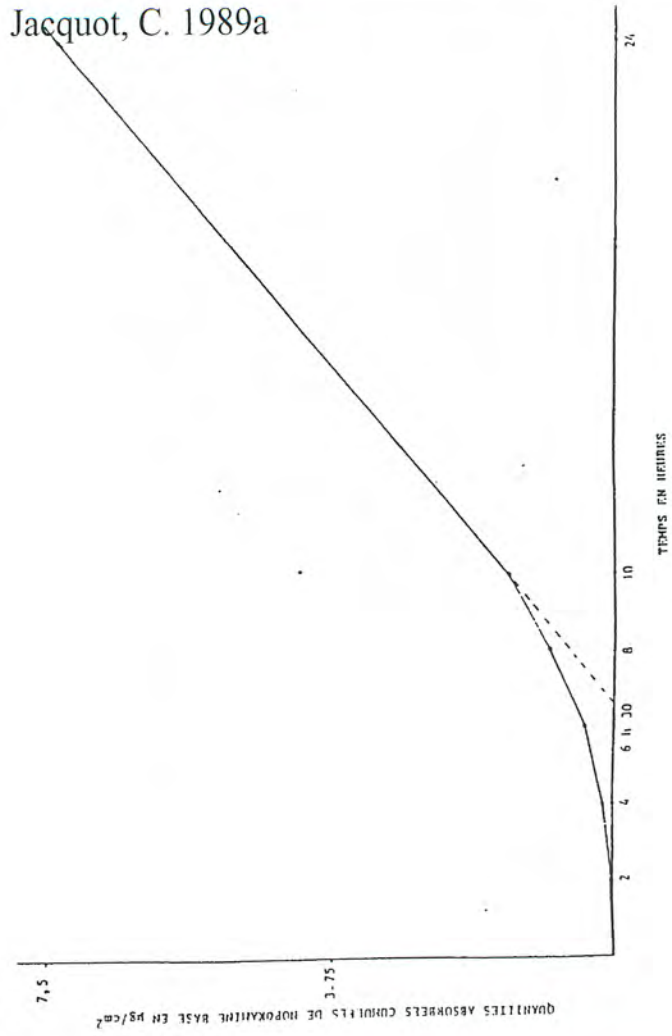
Figure 5 Excrétion urinaire, fécale et bilan d'excrétion chez le rat après administration percutanée d'Algésal Suractivé[®] à 1 %.

Figure 6 Influence de la myrtécaïne sur l'absorption percutanée du salicylate de diéthylamine : courbes individuelles de salicylémie.

F I G U R E S

Figure 2

ABSORPTION PERCUTANEE DE LA MYRTECAINE BASE DANS LA POMMADE ALGESAL
SOUS FORME DE CHLORYDRATE.



Jacquot, C. 1989a

Figure 1

CELLULE DE DIFFUSION SANS RENOUVELLEMENT DU COMPARTIMENT DERMIQUE.

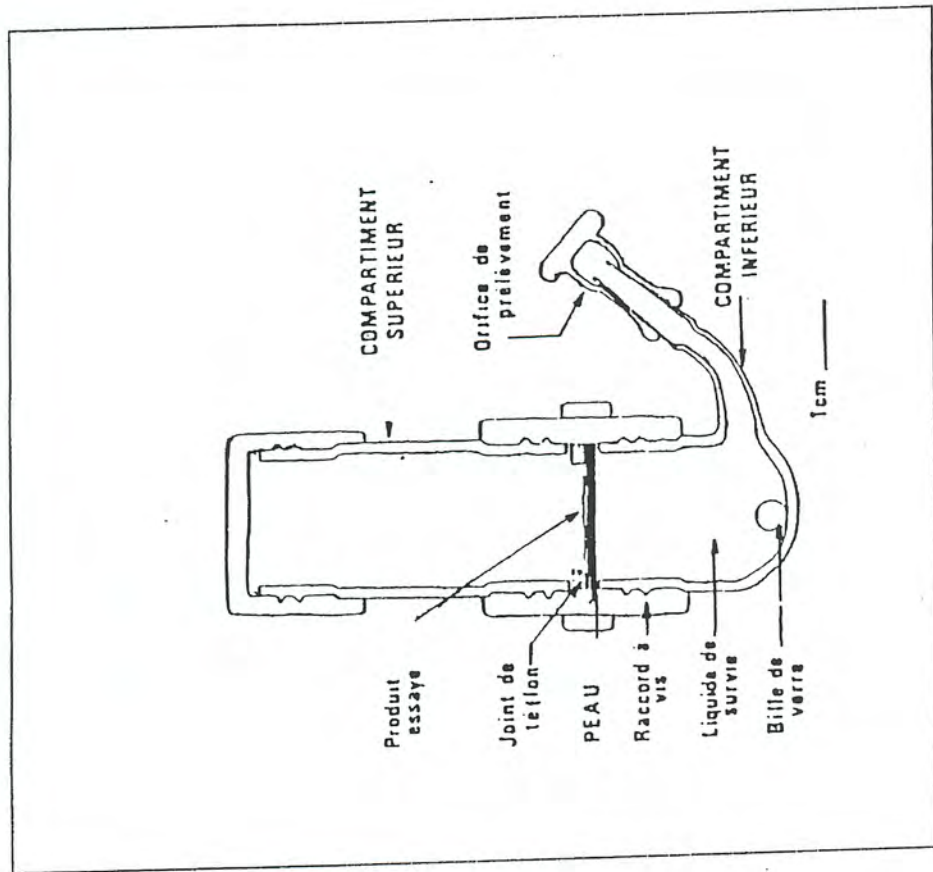


Figure 4

EXCRETION URINAIRE, FECALE ET BILAN D'EXCRETION CHEZ LE RAT
APRES ADMINISTRATION DE LAURYL SULFATE DE MYRTECAINE

(5 mg / kg + 100 µCi / kg)

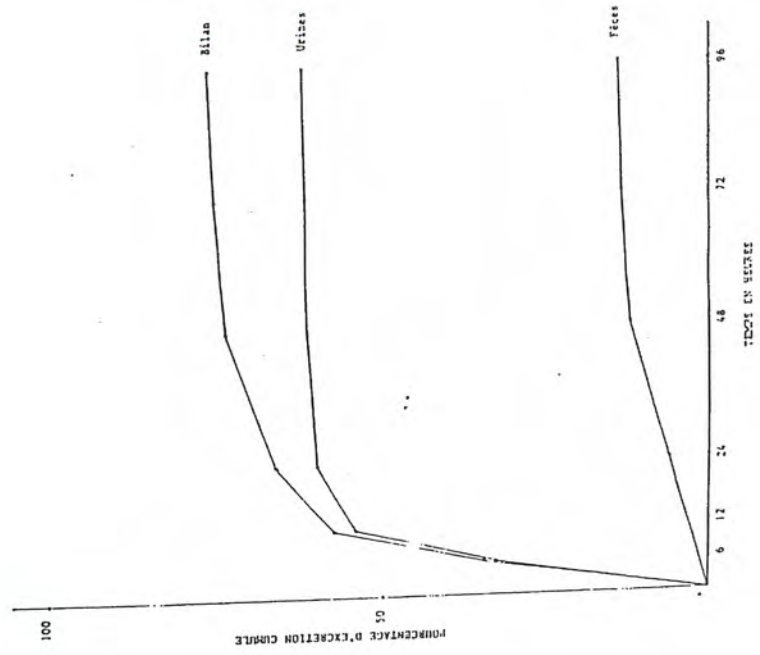


Figure 3

EXCRETION URINAIRE, FECALE ET BILAN D'EXCRETION CHEZ LE RAT
APRES ADMINISTRATION i.v. DE CITRATE DE MYRTECAINE

(5 mg / kg + 100 µCi / kg)

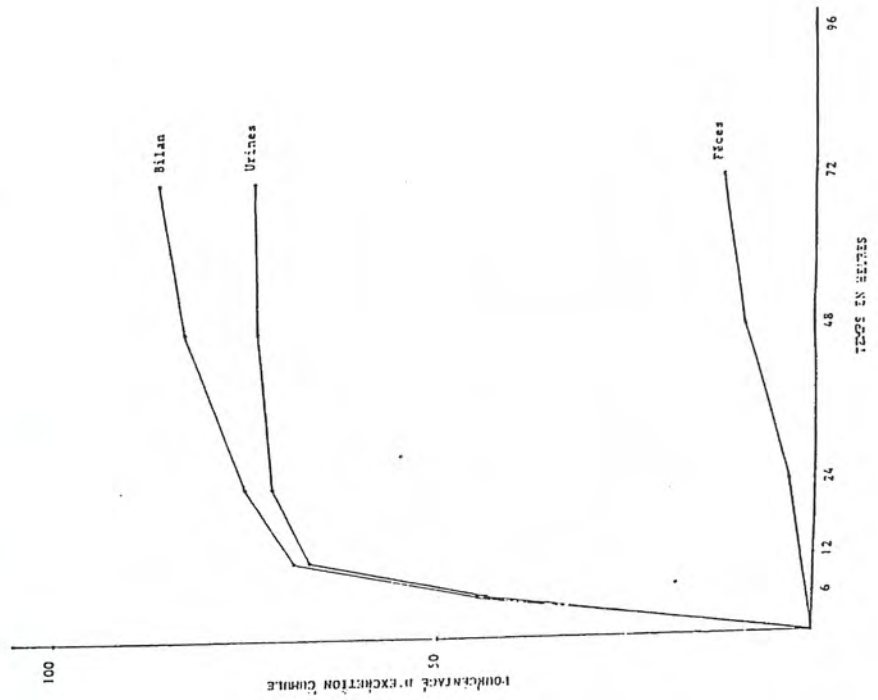


Figure 6
INFLUENCE DE LA MYRTÉCAÏNE SUR L'ABSORPTION PERCUTANÉE
DU SALICYLATE DE DIÉTHYLAMINE

Courbes individuelles de Salicylémie
 (·-·-) : avec Myrtécaïne
 (+·+·) : sans Myrtécaïne

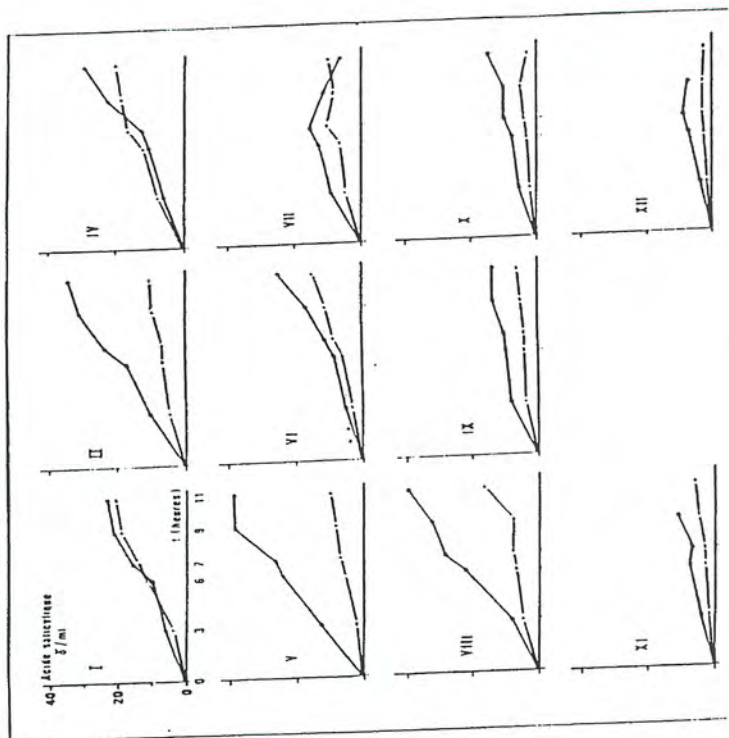


Fig. 1 : Courbes individuelles de salicylémie.
 (·-·-) : avec Noposamine
 (+·+·) : sans Noposamine

Figure 5
EXCRETION URINAIRE, FÉCALE ET BILAN D'EXCRETION CHEZ LE RAT
APRÈS ADMINISTRATION PERCUTANÉE D'ALGESAL® À 1 X

