

Dossier n° 00961

ALGESAL SURACTIVE

Dossier Pharmacocinétique

Clinique

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

\*\*\*\*\*

**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 céthylique	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	q.s.p. 100 g

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".

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 (Rabinowitz et coll., 1982).

De par sa liposolubilité, le sel de diéthylamine diffuse passivement sans biotransformations à travers la peau et s'accumule dans les tissus cutanés. Son relargage à partir de ce site est progressif, l'élimination (Michaëlienne 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 (AMMER, 1986).

L'administration locale réitérée 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 maximalisantes, 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

  
G. JACQUOT

. ALGESAL SURACTIVE<sup>R</sup> .

. DOSSIER PHARMACOCINETIQUE CLINIQUE .

SOMMAIRE

	Pages
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">1 RESORPTION PERCUTANEE</div>	1-3
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">2 DISTRIBUTION ET VOIES D'ELIMINATION DES SALICYLES</div>	3-5
BIBLIOGRAPHIE	6-7
TABLEAUX	8

1 RESORPTION PERCUTANEE CHEZ L'HOMME
--------------------------------------

Une étude effectuée chez l'homme (AMMER et Coll., 1986)(1) comparant une application cutanée (genou) de 5 g de pommade 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 1).

TABLEAU 1

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 2).

TABLEAU 2

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.

Des résultats voisins, bien qu'inférieurs, sont retrouvés (VON DASCH et Coll., 1983)(16) concernant les taux plasmatiques (0,2 µg/ml) après application de pommade à 2 % en acide salicylique).

HUTHER et Coll.(1982)(6) 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)(5).

Les concentrations synoviales sont équivalentes à celles du plasma pour une même dose et une même voie d'administration (GIROUD et Coll., 1978 (5)). Une étude chez le sujet jeune et âgé (25-92 ans)(NETTER et Coll., 1985)(12) 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 m<sup>2</sup> en ester de salicylate.

Après une dose orale de 1 g d'acétyl salicylate dans l'intervalle de temps compris entre la 1<sup>ère</sup> et la 4<sup>ème</sup> heure après l'administration, CARLO et Coll.(1955)(2) rapportent des salicylémies comparables (45-70 µg/ml).

Les taux plasmatiques et synoviaux après administration orale sont corrélés ( $\geq 50$  µg/ml) à une activité analgésique et antiphlogistique de l'acide salicylique (GIROUD et Coll., 1978)(5).

Une étude comparative (RABINOWITZ et Coll., 1982)(14), 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.



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 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)(1).

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, 1986-1).

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(5) ; CLISSOLD, 1986(3) GOODMAN & GILMAN, 1985(4) ; NEEDS, 1985(11)et LEVY, 1980(10)). Il en résulte un faible volume apparent de distribution ( $0,17 \pm 0,03$  l/kg pour la dose de 1,2 g/j)(GOODMAN & GILMAN, 1985)(4). 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(3) ; NEEDS, 1985(11)).

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(4) ; CLISSOLD, 1986(3) ; GIROUD et Coll., 1978(5)).

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(3) ; ROTH, 1988(15)). Les autres voies sont linéaires, d'ordre 1 (LEVY, 1965(7), 1972(8), 1979(9), 1980(10)).

Ces biotransformations du salicylate ont lieu dans le réticulum endoplasmique et le système mitochondrial hépatique (GOODMAN & GILMAN, 1985(4) ; CLISSOLD, 1986(3)).

La rapidité de l'élimination dépend donc de la dose délivrée et non de la voie d'administration (GIROUD et Coll., 1978(5)). 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 ( $\leq$  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)(5) démontrant une excrétion urinaire pH dépendante (CLISSOLD, 1986(3) ; NEEDS, 1985(11) ; LEVY, 1979(9) ; PLOTZ, 1985(13)).

La sécrétion tubulaire bien que faible est également plus importante à pH alcalin (GIROUD et Coll., 1978(5)).

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 ( $0,88 \pm 0,16 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ) pour des concentrations comprises entre 11 et 16  $\mu\text{g/ml}$ , que pour des taux plus importants ( $0,20 \pm 0,01 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ) pour 134-157  $\mu\text{g/ml}$  et  $0,18 \pm 0,02 \text{ ml.min}^{-1}.\text{kg}^{-1}$  pour 254-312  $\mu\text{g/ml}$  (GOODMAN & GILMAN, 1985)(4).

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(3); ROTH, 1988(15)).

BIBLIOGRAPHIEETUDE POST AMM

- 1 AMMER K. & Coll.  
Perkutane Resorption einer Salicylat und Flufenaminsäure enthaltenden anti-rheumatischen Creme.  
Therapiewoche, 1, 193-198, 1986.

LISTE DES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 2 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.
- 3 CLISSOLD S.P.  
Aspirin and Related Derivatives of Salicylic Acid.  
Drugs 32 (suppl. 4), 8-26, 1986.
- 4 GOODMAN-GILMAN  
The pharmacological basis of therapeutics.  
7<sup>ème</sup> Ed., p 680-689 et 1663 à 1667 et 1707, 1985.
- 5 GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.  
Antiinflammatoires non stéroïdiens par H. BROUILHET et J.P. GIROUD.  
Pharmacologie clinique - Bases de la Thérapeutique, p 957-994, 1978.
- 6 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.
- 7 LEVY G.  
Pharmacokinetics of Salicylate Elimination in Man.  
J. Pharm. Sci. 54, n° 7, 959-967, 1965.

- 8 LEVY G., TSUCHIYA T.  
Salicylate accumulation kinetics in man.  
New Eng. J. Med., 287, n° 9, 430-432, 1972.
  
- 9 LEVY G.  
Pharmacokinetics of Salicylate in man.  
Drug Met. Rev., 9, 1, 3-9, 1979.
  
- 10 LEVY G.  
Clinical pharmacokinetics of salicylates : a re-assessment.  
Br. J. Clin. Pharmac., 10, 285S-290S, 1980.
  
- 11 NEEDS C.J., BROOKS P.M.  
Clinical Pharmacokinetics of the Salicylates.  
Clin. Pharmacok., 10, 164-177, 1985.
  
- 12 NETTER P. & Coll.  
Salicylate kinetics in old age.  
Clin. Pharmacol. Ther. 38, n° 1, 6-11, 1985.
  
- 13 PLOTZ P.H.  
Aspirin and salicylate.  
Textbook of Rheumatology, 2nd, 725-752, W.B. SAUNDERS Com., 1985.
  
- 14 RABINOWITZ J.  
Comparative tissue absorption of oral <sup>14</sup>C aspirine and topical triethanol-  
amine <sup>14</sup>C-salicylate in human and canine knee joints.  
J. Clin. Pharmacol. 22, 42-48, 1982.
  
- 15 ROTH S.H.  
Salicylates Revisited.  
Are they still the Hallmark of Anti-inflammatory Therapy ?  
Drugs, 36, 1-6, 1988.
  
- 16 VON DASCH W. & 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

TABLEAU 1

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

TABLEAU 2

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