

Thérapie, 1961, XVI, 916-964

Influence d'un surfactif non ionique sur l'absorption et sur l'activité du salicylate de diéthylamine administré par voie percutanée (*)

Par M^{lle} O. BLANPIN et J. BRETAUDEAU (**)

L'influence des surfactifs sur la pénétration et l'activité des médicaments a fait l'objet de nombreux travaux dont les résultats se sont révélés souvent contradictoires. Si les surfactifs peuvent, en effet, dans certains cas, faciliter la pénétration de diverses substances au travers des barrières physiologiques de l'organisme — épithéliums cutané et cornéen, muqueuses rhino-pharyngées, digestives... — et par là même intensifier leur activité, le phénomène inverse n'est pas rare, l'addition d'un surfactif provoquant alors une diminution notable de l'effet médicamenteux.

Ces résultats ne sont pas autrement surprenants si l'on envisage la complexité des phénomènes mis en jeu au niveau de la membrane cellulaire lorsque de telles associations sont réalisées. En conclusion d'une mise au point de cette question parue en 1958 [5], nous disions : « les surfactifs exercent, suivant leur nature et leur condition d'emploi, un effet de sens variable sur l'intensité d'activité pharmacodynamique de divers médicaments. Du point de vue des applications, il faudra donc faire un choix judicieux des corps à associer aux médicaments et des rapports quantitatifs entre les uns et les autres afin de parvenir aux associations les plus favorables ».

On admet actuellement qu'un corps peu pénétrant à travers la peau peut être introduit par cette voie à condition de l'incorporer à un excipient que sa constitution et ses propriétés physico-chimiques rendent facilement absorbant. S. ROTHMAN [19], G. VALETTE [23], A. WILMSMANN et A. MARKS [28], entre autres auteurs, ont réuni un ensemble de données bibliographiques et expérimentales dans ce domaine. Nous n'en rappellerons que les principales conclusions essentielles à la bonne compréhension de notre travail.

Si la pénétration de la plupart des substances au travers de la peau peut s'effectuer avec une relative facilité par les orifices des glandes sudoripares et sébacées, l'eau et les solutions aqueuses ne peuvent néanmoins pas pénétrer dans les follicules par simple capillarité; selon S. ROTHMAN, l'opération devient possible en utilisant des produits mouillants. La traversée de l'épiderme s'avère beaucoup plus compliquée et difficile du fait

(*) Communication présentée à la séance du 15 novembre 1961 de la Société de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.
(**) Adresse : Laboratoire de Pharmacodynamie de l'École Nationale de Médecine et de Pharmacie de Tours (Indre-et-Loire).

de la charge négative des couches moyennes; on admet cependant que les substances possédant une bonne solubilité dans l'eau et dans les graisses peuvent emprunter cette voie de passage. Grâce à leurs propriétés physico-chimiques, les surfactifs sont capables de fournir la solubilité amphotère indispensable (M. MAILLIEN) [17]. Ces produits réagissant, en outre, avec la kératine dans le *stratum corneum* déterminent une augmentation de la possibilité de pénétration de l'eau dans la peau et un gonflement de celle-ci, gonflement qui, d'après E. K. GÖTTE, serait en rapport étroit avec la concentration critique micellaire; au-dessus de cette concentration critique micellaire, en effet, les micelles formées pénètrent dans le réseau structural des cellules basales de l'épiderme, ce qui se traduit par un accroissement de l'état de gonflement (LUNDGREN).

L'emploi des surfactifs s'est considérablement accru au cours de ces dernières années, particulièrement en Pharmacie et en Cosmétologie. De nombreuses crèmes et pommades sont actuellement préparées à l'aide de ces substances, mouillants non ioniques surtout, préférés aux autres surfactifs en raison des nombreux avantages liés à leurs propriétés d'être chimiquement neutres, stables, solubles, bien tolérés par les tissus vivants. Ici même, M. LEBAS [16] a relaté les excellents effets qu'il avait obtenus dans le traitement des brûlures étendues, par l'application d'un lait thérapeutique renfermant delta-hydrocortisone et tyrothricine dans un excipient semi-liquide à base d'huile d'amandes, tween 80, lambritol et eau.

L'incorporation de surfactifs non ioniques du type des tweens aux excipients pour pommades peut, dans certaines conditions, en effet, entraîner une augmentation notable du pouvoir diffusionnel *in vitro* et *in vivo*, à condition, toutefois, de ne pas dépasser, toutes autres conditions optimales étant réalisées, une concentration en surfactif correspondant à la concentration critique micellaire (H. S. BEAN) [4], (D. Y. BARKER) [2]. Mais, dans certains cas, comme l'ont montré L. J. VINSON et B. R. CHOMAN [27] avec les sels de nickel, la présence du surfactif non ionique n'entraîne aucun changement dans la pénétration percutanée du principe médicamenteux. Parfois même, il y a incompatibilité; malgré leur inertie chimique, en effet, un certain nombre de surfactifs non ioniques peuvent réagir avec divers médicaments, provoquant la formation de complexes qui modifient la solubilité, la stabilité et même l'activité pharmacologique des composés médicamenteux. De telles interactions entre surfactifs et médicaments se rencontrent dans les associations de tweens avec les para-oxybenzoates, salicylates, phénols... se traduisant, selon les rapports de concentration, par une diminution d'activité ou une instabilité de la forme galénique (S. S. AHSAN) [1], (D. PRASANO) [18]. Nous avons mentionné, par ailleurs, la diminution d'activité de divers antibiotiques, antiseptiques, anesthésiques locaux... lorsqu'ils sont associés à des surfactifs non ioniques [5].

Nous apportons ici notre propre contribution au problème de la pénétration percutanée d'un dérivé salicylé, le salicylate de diéthylamine. Après un bref rappel des travaux les plus récents exécutés dans ce domaine, nous donnerons le détail et les résultats de notre expérimentation.

Dès 1917, l'absorption cutanée de l'acide salicylique et de ses dérivés avait donné lieu à un nombre important de travaux rapportés par G. VALETTE et R. CAVIER [25]. S'il est reconnu, en effet, par tous les chercheurs, que l'acide salicylique appliqué sur la peau, sous quelque forme que ce soit, est rapidement résorbé, la pénétration des salicylates, par contre, n'a pas été admise de façon aussi unanime. Néanmoins, G. VALETTE

et R. CÉSAR [26] ont observé une pénétration percutanée du salicylate de sodium appliqué en association avec l'eucalyptol. Il semble, en outre, que, dans la série des esters salicylés, l'absorption varie en fonction inverse du coefficient de partage huile/eau, puisque les pouvoirs de pénétration comparés s'inscrivent comme suit :

Salicylate de méthyle	1
Salicylate de glycol	2,17
Méthoxysalicylate de méthyle.....	0,49
Salicylate d'éthyle	0,34
Salicylate de propyle	0,20
Salicylate de butyle	0,26
Salicylate d'amyle	0,15

Comparant le pouvoir de pénétration des salicylates de sodium, méthyle et diéthylamine appliqués sur la peau dénudée du Lapin (300 mg de pommades à 10 p. 100 réparties sur une surface de 225 cm²) en mesurant la salicylurie de 48 heures. B. N. HALPERN, O. GAUDIN et M^{lle} STIFFEL [15] mentionnent la nette supériorité du salicylate de diéthylamine (total de l'élimination, 124 mg avec un maximum vers 20 heures).

Plus récemment, les travaux de V. F. CORTY et coll. [11] semblent contredire ces derniers résultats. Etudiant l'absorption percutanée de divers salicylates chez le Lapin, en dosant la salicylémie, ces auteurs constatent, en effet, que l'application sur la peau du ventre de l'animal, sur une surface de 75 cm² par kg. de salicylate de diéthylamine en solution alcoolique à 10 p. 100 ne détermine, en 3 heures, que l'apparition de traces de salicylate dans le sang (0,5 mg p. 1 000) et que des pommades également titrées à 10 p. 100 de salicylate de diéthylamine n'entraînent aucune salicylémie notable, que l'excipient soit du polyéthylène glycol ou le véhicule de l'algésal dont s'étaient servis B. N. HALPERN et coll. Les mêmes auteurs étudient comparativement la pénétration percutanée chez l'Homme de deux pommades salicylées et constatent que la salicylurie atteint son maximum 6 heures après application de 30 g de pommade titrant 1,76 p. 100 de salicylate de méthyle, mais 40 heures seulement après application de 20 g de pommade à 10 p. 100 de salicylate de diéthylamine; dans ce dernier cas, les auteurs précisent que la salicylémie est nulle.

Parmi les facteurs susceptibles d'intervenir pour modifier les processus d'absorption, V. F. CORTY et coll. ont particulièrement étudié l'importance de la nature du véhicule; après application de diverses pommades titrant 10 p. 100 en salicylate de méthyle, le taux de la salicylémie varie, en effet, avec l'excipient :

Excipient	Salicylémie maximum
Vaseline	30 mg/litre
Lanoline	20 mg/litre
Polyéthylène glycol	nulle
Huile de vaseline	40 mg/litre
Emulsion eau-huile	90 mg/litre
Emulsion huile eau contenant un agent de surface, le LN 3, alkyl-phosphate contenant des tri-lauryl tétra-glycol éther phosphates	65 mg/litre

*Pénétration percutanée du salicylate de méthyle
selon V. F. CORTY et coll. [11]*

M. E. STOLAR et coll. [20] constatent, eux aussi, que les excipients émulsionnés sont plus favorables que la vaseline à la pénétration de l'acide salicylique et du salicylate de sodium, ce dernier étant toujours moins absorbé que l'acide. 4 à 6 heures après l'application de 7,50 g des diverses pommades sur la peau du dos des Lapins, la salicylémie, qui à ce moment est généralement la plus élevée, varie selon les excipients de 0 à 120 mg par litre :

<i>Excipient</i>	<i>Salicylémie</i>	<i>Excipient</i>	<i>Salicylémie</i>
Polyéthylène glycol ..	± nulle	Polyéthylène glycol ..	0
Vaseline	60 mg/litre	Vaseline	0
Emulsion eau/huile ..	80 mg/litre	Emulsion eau/huile ..	10 mg/litre
Emulsion huile/eau ..	120 mg/litre	Emulsion huile/eau ..	40 mg/litre
<i>Pénétration percutanée de l'acide salicylique (selon STOLAR [20])</i>		<i>Pénétration percutanée du salicylate de sodium (selon STOLAR [20])</i>	

L'addition de surfactifs non ioniques span et tween 60, myrj 52, à raison de 1, 3, 5 ou 10 p. 100 à ces diverses pommades salicylées, influence différemment, selon la nature de l'excipient de base, la pénétration percutanée de l'ion salicylé; s'ils augmentent le pouvoir de pénétration de la vaseline, ils ne modifient pas celui, pratiquement nul, du polyéthylène glycol; l'absorption du salicylate de sodium incorporé dans les excipients émulsionnés reste inchangée, celle de l'acide salicylique est augmentée lorsque l'émulsion est de type E/H, mais diminuée dans le cas d'une émulsion H/E; un excès de solubilité dans la phase aqueuse, lorsque celle-ci est la phase dispersante, semble nuire à la pénétration de l'ion salicylé vraisemblablement par diminution de concentration du principe actif dans la phase dispersée.

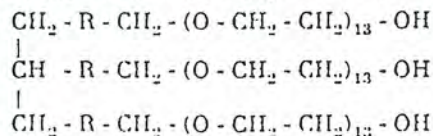
Citons enfin les récents travaux de P. FEBVRE et coll. [13] qui étudient l'influence de la nature des excipients sur l'absorption percutanée du salicylate de sodium et de l'acide salicylique, ces recherches étant faites chez le Rat en dosant la salicylurie 6, 12 et 24 heures après l'application de diverses pommades renfermant 5 p. 100 du dérivé salicylé. Les résultats obtenus par ces auteurs montrent que l'absorption est très faible pour la lanoline, la vaseline et les polyéthylènes glycols, que les émulsions E/H et H/E favorisent la pénétration de l'acide salicylique plus fortement que les pommades grasses anhydres, à moins que ces dernières ne soient additionnées d'un surfactif non ionique (ester laurique de polyéthylène glycol). Pour le salicylate de sodium, la pénétration est la plus forte avec les excipients gras anhydres, atténuée lorsqu'on y ajoute un surfactif non ionique tel qu'un ester laurique de polyéthylène glycol. Parmi les excipients émulsionnés, ce sont ceux du type E/H qui sont le plus favorables, contrairement à ce qui se passait avec l'acide, le principe médicamenteux se concentrant ici dans la phase aqueuse.

Pénétration percutanée de l'acide salicylique et du salicylate de sodium (selon P. FÉVRE et coll. [13])		
Excipient	Salicylurie de 24 h d'acide salicylique	Après application de salicylate de sodium
Vaseline	nulle	nulle
Lanoline	traces	traces
Axonge	5,8	6,8
Emulsion eau/huile + oléate de polyéthylène glycol	10,9	7,4
Glycérides interestérifiés + ester laurique de polyéthylène glycol ..	7,7	5,3
Glycérides interestérifiés	7,7	11,4
Emulsion huile/eau (pH = 6,7) + cétylsulfate d'ammonium	12,1	5,6
Emulsion huile/eau (pH = 7,4) + alcool cétylique polyéthoxylé	11,5	4,6
Polyéthylène glycol	traces	traces

De l'ensemble de ces travaux, il apparaît donc que sels et esters salicylés sont susceptibles de franchir la barrière cutanée lorsqu'on les applique sur la peau dans des conditions optimales qui doivent être déterminées dans chaque cas particulier. Comme l'a précisé G. VALETTE [24], la pénétration percutanée varie avec le coefficient de partage du principe actif entre l'eau et les lipides. Le rôle des surfactifs dans l'absorption sera conditionné par le devenir de ce coefficient de partage et la concentration atteinte par les principes médicamenteux dans les deux phases du système.

Poursuivant nos recherches relatives à l'influence exercée par les surfactifs sur l'activité de certains médicaments, nous avons étudié les modifications de pénétration percutanée et d'activité anti-inflammatoire qui résultent de l'addition d'un surfactif non ionique, l'Emulsov 0 extra P, à des pommades renfermant du salicylate de diéthylamine.

L'Emulsov 0 extra P^o est un polyéthéroxyde résultant d'une autocondensation d'huile de ricin avec l'oxyde d'éthylène :



(R étant l'acide ricinoléique et l'oxyde d'éthylène étant fixé sur le radical hydroxylé en position 12).

Nous avons déterminé les principales propriétés pharmacodynamiques de ce corps [7] [9], et avons constaté que ce surfactif non ionique se comportait très souvent comme les tweens; on note, en effet, sous son influence, une diminution des effets anesthésiques locaux du chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du Lapin, une inhibition des effets contractants de l'histamine et de l'acétylcholine sur l'intestin isolé, mais aucune modification des propriétés anesthésiques locales du chlorhydrate

(*) Emulsov 0 extra P des Laboratoires SOVITO.

de procaine sur le dos du Cobaye et, au contraire, une augmentation des effets exercés par l'histamine et l'acétylcholine sur le tractus génital de la Rate ovariectomisée [6] [7].

Nous avons expérimenté sur quatre pommades possédant la même concentration en salicylate de diéthylamine (10 p. 100), mais différentes les unes des autres par une teneur plus ou moins élevée en Emulsox 0 extra P et par la composition de l'excipient de base plus ou moins riche en corps paraffiniques (**).

- Pommade « 0 » dont l'excipient est une émulsion du type H/E.
- Pommade « 05 » dont l'excipient, de même nature, contient, en outre, 5 p. 100 d'Emulsox.
- Pommade « S5 » dont l'excipient de base est moins riche en corps paraffiniques et renferme, en plus, 5 p. 100 d'Emulsox.
- Pommade « S10 » dont l'excipient, identique à celui de la pommade « S5 », est additionné de 10 p. 100 d'Emulsox.

Il était ainsi possible d'étudier l'influence de l'addition d'Emulsox à deux types d'émulsions servant d'excipients au salicylate de diéthylamine et de voir si l'augmentation du taux de surfactif exerçait un effet plus marqué.

I. — ÉTUDE DE LA DIFFUSION « IN VITRO »

La technique de mesure [3] repose sur la diffusion, dans une gélose additionnée d'un réactif indicateur au perchlorure de fer, du salicylate de diéthylamine contenu dans les diverses pommades. La gélose réactive étant coulée à chaud dans une série de boîtes de Pétri, on dispose au centre des boîtes, sur la surface prise en masse après refroidissement, de petits tubes calibrés ouverts à leurs deux extrémités, renfermant des quantités identiques de pommade. Lors de sa diffusion, le salicylate de diéthylamine produit une coloration violette de la gélose dans la totalité de l'espace parcouru; il est possible de mesurer le halo coloré en disposant les boîtes de Pétri sur du papier millimétrique et d'évaluer ainsi, assez exactement, le diamètre de diffusion. La diffusion du salicylate de diéthylamine contenu dans les pommades 0, 05, S5 et S10 a été suivie de cette façon pendant 24 heures; les résultats des mesures sont inscrits dans le tableau ci-après :

Pommades	Diamètre du halo coloré				
	1 h	4 h	6 h	18 h	24 h
« 0 »	—	25 mm	28 mm	45 mm	53 mm
« 05 »	+	28 mm	30 mm	50 mm	60 mm
« S5 »	+	25 mm	28 mm	45 mm	53 mm
« S10 »	+	28 mm	35 mm	50 mm	60 mm

(**) Pommades préparées par les Laboratoires LARMA que nous remercions de leur obligeance.

Il semble donc que la diffusion *in vitro* du salicylate de diéthylamine dans la gélose soit favorisée par l'addition de 5 p. 100 d'Emulsoy à l'excipient de base ou par l'addition de 10 p. 100 de ce même surfactif à l'excipient le moins riche en corps paraffiniques. Notons néanmoins que les différences observées sont malgré tout très minimes, ce qui nous a incités à passer à l'expérimentation *in vivo*.

II. — ÉTUDE DE LA PÉNÉTRATION « IN VIVO »

Nos essais [8] ont porté sur 16 chats et 8 lapins d'un poids voisin de 2,5 kg, endormis par injection intrapéritonéale de penthiobarbital (35 mg/kg), dont on dénudait une assez large surface de l'abdomen (15 × 15 cm) par épilation à la main, 6 heures au moins avant l'expérience.

Une canule est laissée à demeure dans une veine fémorale extériorisée, de façon à permettre d'hépariner l'animal et d'ajuster l'anesthésie quand il en est besoin.

Un cathéter de fin diamètre, introduit dans une veine jugulaire externe, réunit le sang veineux de l'animal à un autoanalyseur Technicon permettant de suivre le taux de la salicylémie en continu pendant plusieurs heures. Nous utilisons pour le dosage photocolorimétrique ainsi pratiqué, après étalonnage de l'appareil, la réaction colorée que donne l'ion salicylé avec les sels ferriques.

La salicylémie de base étant reconnue égale à zéro, 5 g de pommade sont appliqués par massage énergique sur la peau dénudée des animaux.

Il suffit ensuite d'observer l'apparition, dans le temps, d'un décrochage de la ligne de base tracée par le stylet enregistreur, signe du passage du salicylate dans le sang, et de noter la densité optique de la coloration responsable, témoin du niveau de la salicylémie.

Sur trois animaux par type de pommade (2 chats et 1 lapin), nous avons ainsi étudié la progression du taux de la salicylémie depuis le temps zéro, au moment de l'application de la pommade, jusqu'à la quatrième heure.

Sur quatre groupes de deux chats, nous avons suivi la salicylémie en continu entre la troisième et la sixième heure.

Sur quatre groupes de deux lapins, enfin, nous avons procédé au dosage de la salicylémie 24 et 48 heures après l'application des diverses pommades et déterminé également la salicylurie de 48 heures en utilisant la méthode d'extraction préconisée par F. SYMET [21].

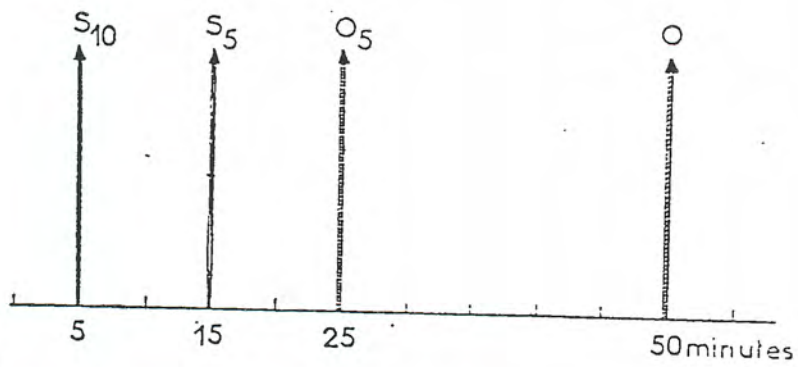
Les résultats obtenus ont été, dans l'ensemble, assez homogènes, les deux espèces animales se comportant sensiblement de la même façon en ce qui concerne la pénétration respective des diverses pommades.

Ayant établi, à chaque instant, le taux moyen de salicylémie, pour les animaux d'un même lot, nous avons retenu comme particulièrement caractéristiques :

- la vitesse d'apparition du salicylate dans le sang (*fig. 1*) ;
- le taux de la salicylémie à 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 5, 21 et 48 heures (*fig. 2, 3, 4*) ;
- l'élimination urinaire au cours des 48 heures qui suivent l'administration des divers types de pommades (*fig. 5*).

Comme il est aisé de le constater sur les graphiques, la présence d'Emulsoy semble accélérer le processus de perméation au travers de la

INFLUENCE D'UN SURFACTIF NON IONIQUE



Vitesse d'apparition du Salicylate dans le sang.

FIG. 1

Salicylémie en mg p.100 ml.

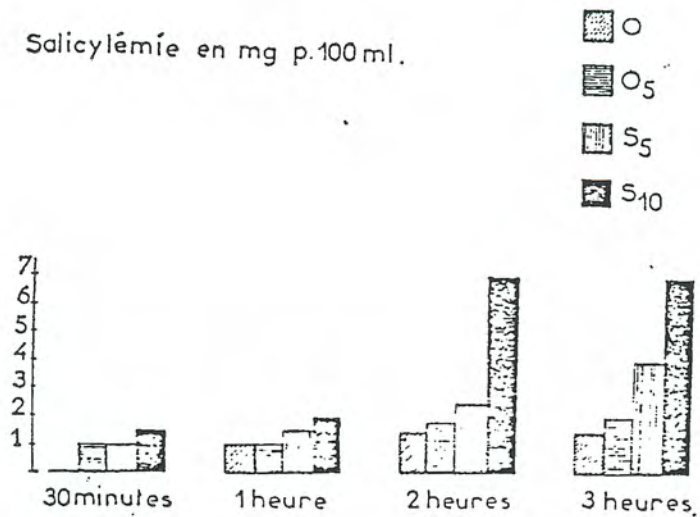


FIG. 2

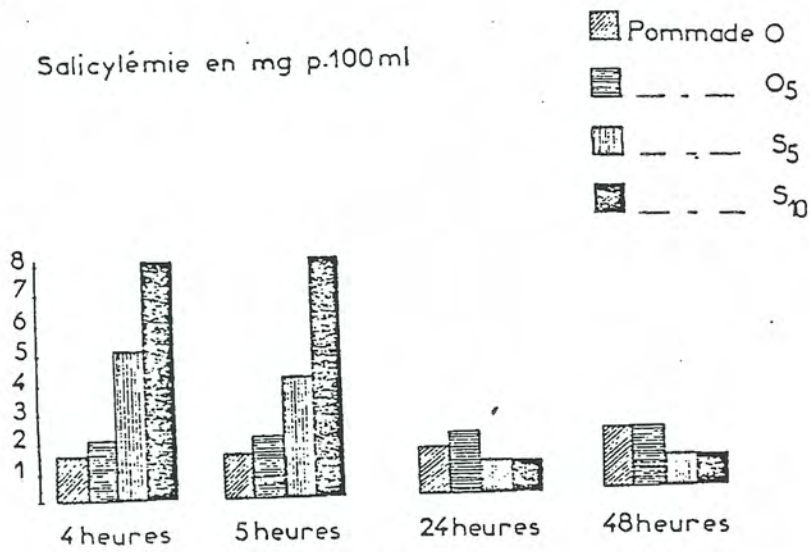


FIG. 3

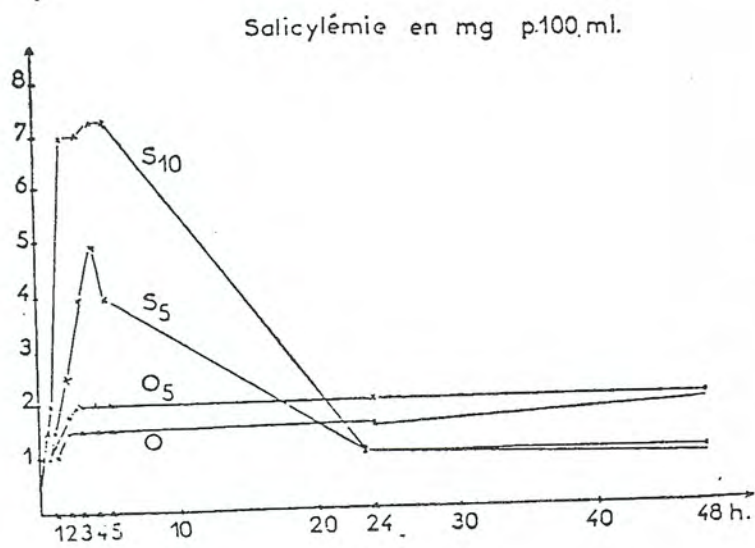


FIG. 4

barrière cutanée et ce, d'autant plus que le surfactif se trouve à une concentration plus élevée ($S_{10} > S_5$); la présence de l'excipient le moins riche en corps paraffiniques accentue encore le phénomène ($S_5 > 0_5$).

Au cours des heures qui suivent l'application de la pommade au salicylate de diéthylamine, on assiste à une montée de la salicylémie beaucoup plus accusée en présence d'Emulsoy qu'en son absence; le taux

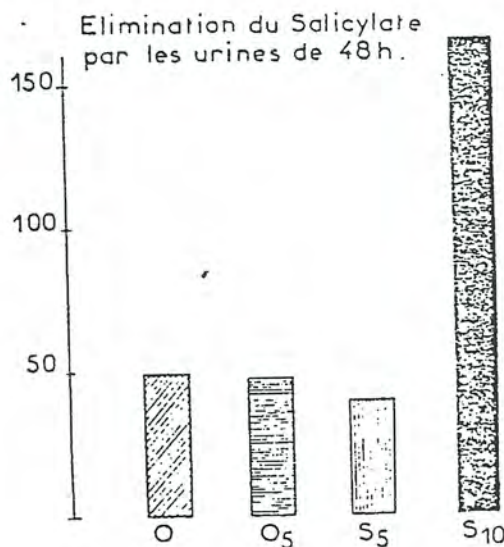


FIG. 5

maximum de salicylate trouvé dans le sang après application de la pommade 0 se trouve en effet multiplié par 4 dans le cas de S10. Mais, au bout de 24 heures, du fait d'une élimination accrue et peut-être aussi d'une destruction accélérée, la salicylémie des animaux ayant reçu les pommades S5 et S10 se trouve inférieure à celle des animaux traités par les pommades 0 et 05. Il semble que l'addition d'Emulsoy à l'excipient le moins riche en corps paraffiniques assure une diffusion plus rapide non seulement au travers de la barrière cutanée, mais encore à l'intérieur de l'organisme; il en résulte une augmentation importante de l'élimination.

L'addition d'Emulsoy à l'excipient de la pommade 0 accélère moins la pénétration, mais permet un maintien plus prolongé du niveau de la salicylémie.

III. — ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

Les propriétés anti-inflammatoires des sels de l'acide salicylique sont connues et utilisées en clinique depuis longtemps; expérimentant sur le Rat, L. THIÉLOT, S. BLAISE et J. M. BIDOT 22 ont montré que l'activité anti-inflammatoire du salicylate de diéthylamine s'exerceait vis-à-vis des deux composantes de l'inflammation, œdème et réaction leucocytaire, et que son efficacité était supérieure à celle du salicylate de sodium.

Pour déterminer l'activité anti-inflammatoire comparée de nos quatre pommades salicylées 0, 05, S5 et S10, nous avons utilisé la technique de M^{me} S. GARÇET [14], variante de la méthode de Domenjoz, dans laquelle l'inflammation expérimentale est obtenue en injectant dans le faisceau musculaire, constitué par les fléchisseurs métatarsiens de la patte postérieure du Rat, 0,125 ml d'une suspension de kaolin à 10 p. 100 dans l'eau distillée stérile. La réaction œdémateuse évolue rapidement et l'on peut apprécier quantitativement son importance en sectionnant les deux pattes postérieures au-dessus de l'articulation tibio-astragalo-calcanéenne, et en comparant le poids de la patte ainsi injectée à celui de l'autre patte qui sert de témoin.

L'agent anti-inflammatoire pouvant être administré à des moments variables par rapport à l'installation de l'inflammation expérimentale et l'appréciation de l'inflammation pouvant être faite à différentes heures, nous avons constitué 6 lots de rats (rats albinos pesant de 100 à 120 g, de même âge et provenant d'un même élevage), chacun des lots comprenant 5 groupes de 10 animaux répartis comme il est indiqué ci-dessous :

- A : témoins;
- B : animaux traités par la pommade « 0 »;
- C : animaux traités par la pommade « 05 »;
- D : animaux traités par la pommade « S5 »;
- E : animaux traités par la pommade « S10 ».

Les pommades étaient appliquées à raison de 1 g par animal sur la peau du dos dénudée par épilation préalable; un massage énergique de quelques minutes suffisait pour assurer la pénétration complète de la pommade, du moins dans l'épaisseur du derme.

Les modalités d'expérimentation selon les lots ont été les suivantes :

— Pour les lots 1, 2, 3, 4 et 5, les pommades étaient appliquées au moment même où nous procédions à l'injection de la suspension de kaolin; selon les lots, l'inflammation était mesurée par section et pesée des pattes, respectivement 1, 3, 4, 6 et 21 heures plus tard.

— Les animaux du lot 6 ont reçu la pommade 3 heures avant l'injection de kaolin; l'inflammation était mesurée par section et pesée des pattes 4 heures après le kaolin.

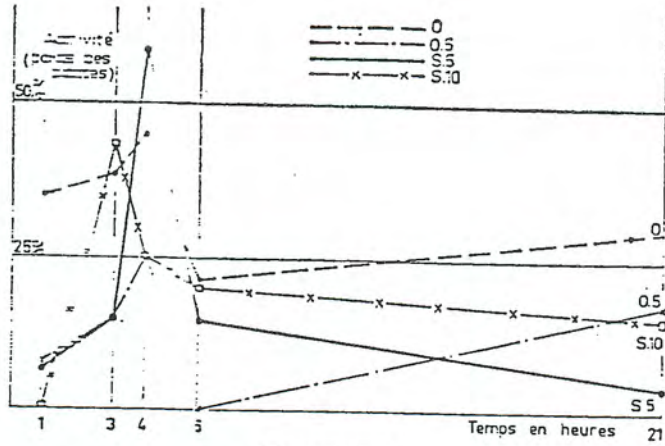
Deux autres lots ont été traités un peu différemment, quant au procédé d'évaluation du degré de l'inflammation; au lieu de couper les pattes et de les peser, nous nous sommes efforcés de suivre l'évolution de la réaction inflammatoire en mesurant, au 1/10 de mm, le diamètre de l'articulation tibio-astragalo-calcanéenne (lot 7) ou l'épaisseur de la patte à l'endroit de l'injection du kaolin (lot 8).

L'administration de pommade et l'injection de la suspension de kaolin étant pratiquées simultanément, nous avons mesuré les inflammations :

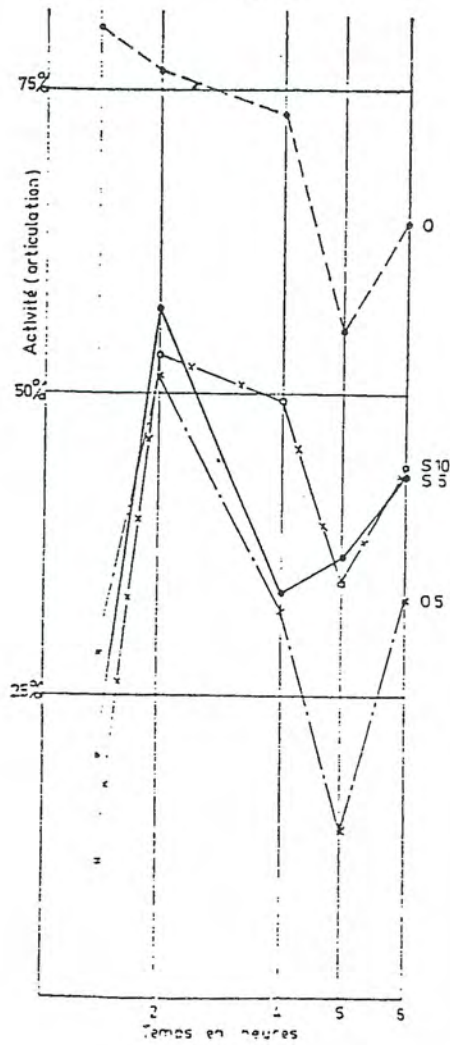
- 1, 2, 4, 5 et 6 heures plus tard dans le lot 7;
- 1 h 30 et 3 heures plus tard dans le lot 8.

Dans les tableaux ci-après, nous avons groupé la moyenne des résultats expérimentaux obtenus dans chacun des groupes de 10 animaux, l'inflammation et l'activité y sont calculées selon [14].

Pour discuter des résultats obtenus dans cette série de recherches concernant l'influence exercée par l'émulsoy sur l'activité inflammatoire du salicylate de diéthylamine par voie percutanée, nous avons tracé les courbes d'activité des diverses pommades salicylées en fonction du temps. Trois séries de graphiques ont été ainsi obtenues, correspondant aux trois types de modalités expérimentales :

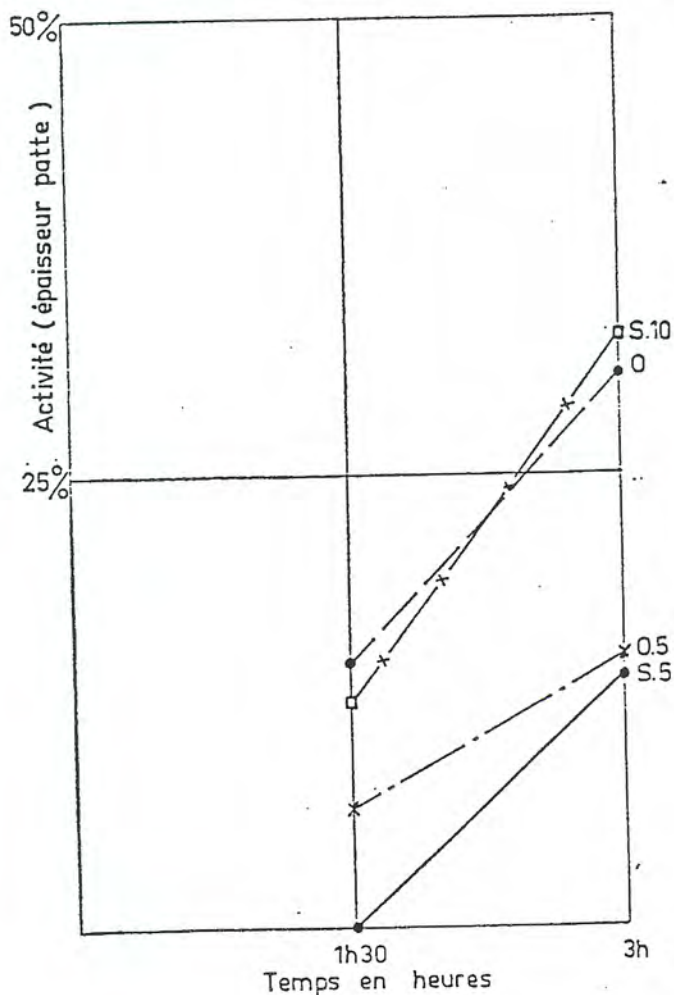


GRAPHIQUE A



GRAPHIQUE B

— Graphique A, correspondant aux essais effectués avec les lots 1, 2, 3, 4 et 5 : mesure de l'activité anti-inflammatoire par section et pesées des pattes, respectivement 1, 3, 4, 6 et 21 heures après le traitement simultané des animaux par le kaolin et chacune des pommades.
 — Graphique B, relatif aux essais exécutés sur le lot 7 : appréciation des activités anti-inflammatoires comparées des pommades 0, 05, S5



GRAPHIQUE C

et S10 par la mesure des diamètres des articulations tibio-astragalo-calcanéennes 1, 2, 3, 5 et 6 heures après administration simultanée de kaolin et de pommades.

— Graphique C, illustrant les essais effectués sur le lot 8 : appréciation des effets anti-inflammatoires des diverses pommades par mesure de l'épaisseur des pattes 1 h 30 et 3 heures après l'injection de kaolin et l'application de chacune des pommades.

De l'observation de ces diverses courbes, il est possible de tirer quelques conclusions :

1° toutes les pommades manifestent une incontestable activité anti-inflammatoire;

2° le maximum d'activité se situe généralement entre 2 et 4 heures; à noter toutefois que lorsque le test d'activité est basé sur le diamètre de l'articulation, l'intensité maximum de l'effet anti-inflammatoire est toujours plus précoce;

3° quantitativement, si l'on compare les tracés A, B et C, l'activité des diverses pommades se présente comme suit :

Lots		Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D	Groupe E
1	inflammation activité	52,5	34 35,2	48,5 7,6	49 6,6	53,6 0
2	inflammation activité	56,5	34,6 38,7	47,9 15,3	48 14,9	31,8 43,7
3	inflammation activité	65,4	35,3 45,2	45,6 25,6	27,3 58,2	48,8 25,3
4	inflammation activité	77,9	60,9 21,7	78 0	66,4 14,7	62,3 20
5	inflammation activité	62,7	44,1 29,6	51,7 17,5	60,1 4,1	53,2 15,1
6	inflammation activité	71,1	37,1 47,3	35,3 49,6	42 40,9	58,4 17,9
7	inflammation					
	1 h	9,1	2	6,5	7,3	8
	2 h	19,1	4,5	9,2	8,2	8,9
	4 h	30	8,1	20,4	20	15,2
	5 h	30,2	13,5	26	19,1	19,7
	6 h	37,3	14,4	25	20	20,5
	activité					
	1 h		80	28,7	20	11,6
	2 h		76,4	51,5	57	53,2
	4 h		73	32	33,3	40,3
	5 h		55,2	14	36,7	34,7
	6 h		61,3	33	43,6	44,6
8	inflammation					
	1 h 30	66	56,4	61,4	67,7	57,6
	3 h	108	75	91,6	93,2	72,8
	activité					
1 h 30		14,5	6,0	0	12,7	
3 h		30,5	15,1	13,7	32,5	

L'erreur à craindre sur la moyenne des valeurs expérimentales d'inflammation est telle que dans chaque lot 3 E est voisin de 15.

— en A, l'activité va en croissant de 05 qui est la moins active à S10, S5, et 0, S5 étant, à son maximum d'action, plus active que 0;

— en B, 05 manifeste encore l'activité la plus faible, S5 et S10 sont sensiblement identiques l'une à l'autre, dépassées, ici encore, par 0 qui manifeste sans conteste une activité plus importante;

— en C, 0 et S10 sont les plus actives, pratiquement semblables l'une à l'autre, 05 est ici intermédiaire, l'activité la plus réduite étant dévolue à S5;

4° si l'on examine enfin l'évolution de l'activité anti-inflammatoire avec le temps, on constate que la pommade 0 manifeste l'activité la plus durable, puis viennent 05 et S10 et enfin S5.

Si l'on compare maintenant les résultats obtenus dans les essais 3, 4 et 6, dans lesquels les mesures sont faites respectivement dans les 4, 6 ou 7 heures après l'administration de pommade, celle-ci étant appliquée en même temps que l'on injectait le kaolin (lots 3 et 4) ou 3 heures avant (lot 6), on constate que l'activité de chacune des pommades s'avère différente surtout pour celles additionnées de surfactif, sans qu'il soit possible d'en tirer des conclusions formelles; l'application préalable semble favorable surtout pour 05 et S5.

DISCUSSION DES RESULTATS

L'étude de la diffusion *in vitro* dans la gélose nous a donné la série décroissante suivante :

S10 et 05 puis 0 et S5.

Lorsque nous avons étudié le taux de salicylémie consécutif à l'application des diverses pommades sur la peau dénudée de Lapin ou de Chat, nous avons constaté, aussi bien du point de vue vitesse d'apparition que niveau de la salicylémie, la série décroissante : S10, S5, 05, 0.

Ainsi, le pouvoir diffusionnel plus élevé de S10 se retrouve *in vivo* et *in vitro*, ce qui témoigne de la validité des essais sur gélose [10].

Quant aux essais pharmacologiques concernant l'activité anti-inflammatoire comparée des pommades étudiées :

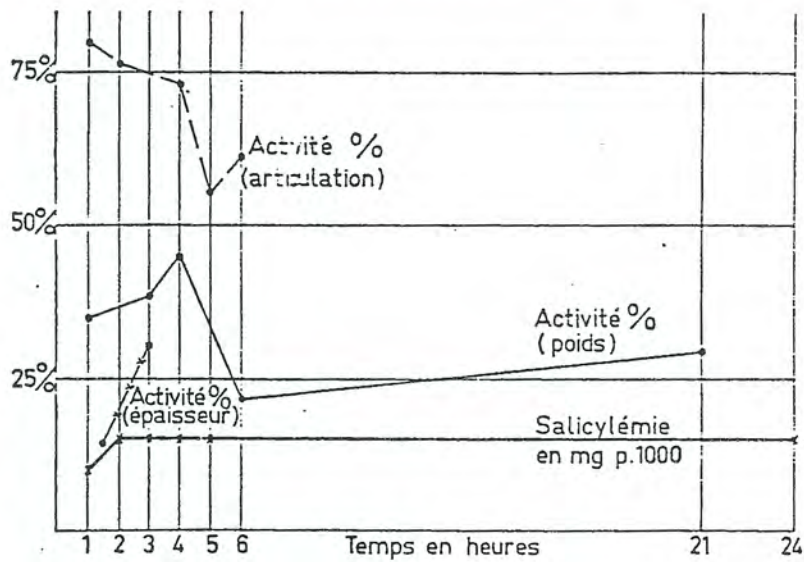
— l'activité maximum est la plus intense avec S5 et 0 puis S10 et enfin 05, tandis que l'activité globale, compte tenu de la durée, décroît selon la série 0, S5 et S10 puis 05.

Il semble donc, à première vue, qu'aucun parallélisme ne puisse être établi entre le taux de la salicylémie et l'activité anti-inflammatoire. Et cependant, lorsque pour chacune des pommades on porte sur un même graphique, respectivement D-E-F-G, en fonction du temps, le pourcentage d'activité, exprimé différemment, selon les diverses modalités de mesure et le niveau de la salicylémie, il apparaît qu'un parallélisme certain existe : le maximum d'activité se situe au niveau où la salicylémie est maximum, du moins, lorsque l'on procède à la pesée des pattes, le test de l'articulation montrant une activité plus précoce.

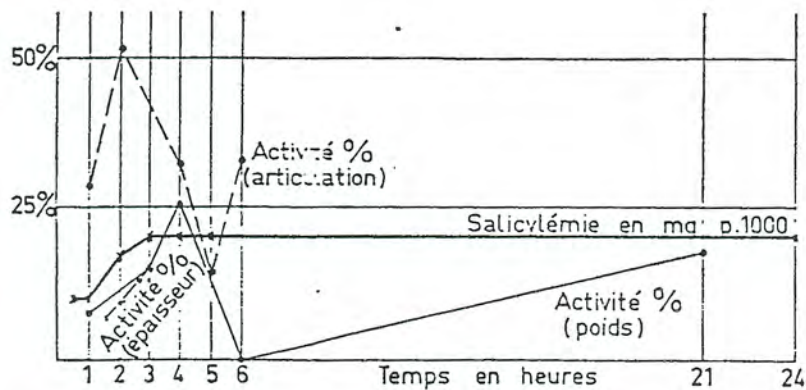
Par conséquent, si l'Emulsoy favorise la pénétration du salicylate dans le sang et s'il a tendance à diminuer l'activité anti-inflammatoire des pommades, la raison doit en être cherchée dans un antagonisme pharmacologique possible; il pénètre davantage de salicylate au travers de la peau, mais ce salicylate se trouve peut-être sous une forme pharmacologiquement moins active, à moins que le surfactif qui a favorisé le

INFLUENCE D'UN SURFACTIF NON IONIQUE

passage du salicylate de diéthylamine dans le sens peau/sang s'oppose à la fixation de cet agent médicamenteux sur les récepteurs périphériques mis en cause dans le déclenchement de la lutte contre la réaction

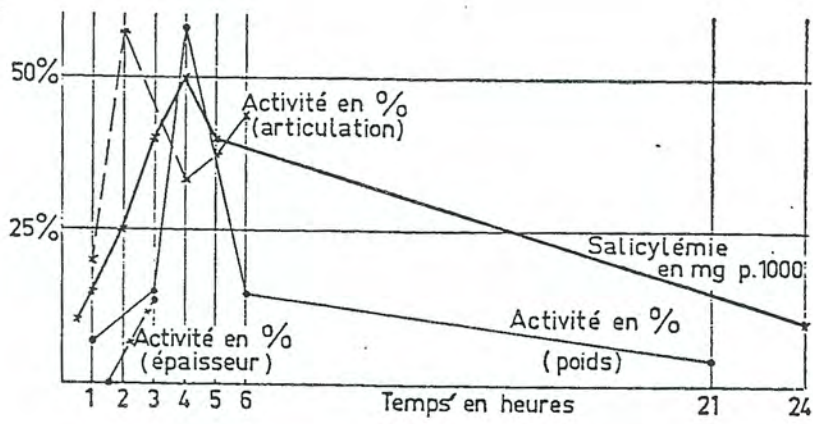


GRAPHIQUE D. — Relations salicylémie-activité de la pommade O.

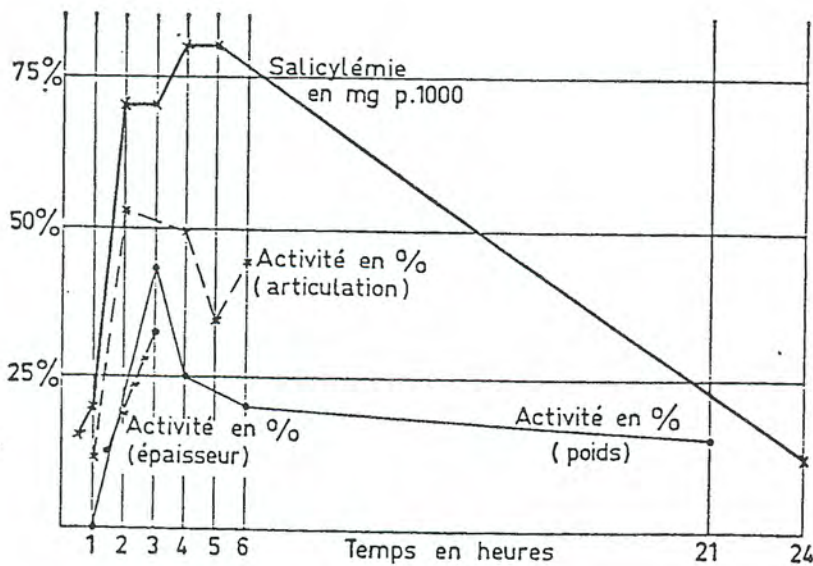


GRAPHIQUE E. — Relations salicylémie-activité de la pommade O₂.

inflammatoire. Comme le signalent G. DASTUGUE et coll. [12], il se pourrait que, sous l'influence d'un excès de concentration en surfactif, il y ait passage trop rapide de la substance pharmacologique sur des récepteurs spécifiques.



GRAPHIQUE F. — Relations salicylémic-activité de la pommade S_x.



GRAPHIQUE G. — Relations salicylémic-activité de la pommade S_{1a}.

CONCLUSION

L'Emulsoy, ajouté à une pommade à base de salicylate de diéthylamine, accélère la pénétration du principe actif au travers de la barrière cutanée permettant, en outre, d'atteindre un taux de salicylémie plus élevé qu'en son absence. La nature de l'excipient auquel on ajoute l'Emulsoy joue également un rôle, car il arrive qu'en présence du surfactif, la diffusion accrue soit accompagnée d'une élimination elle-même accélérée, contre-carrant à la longue les effets de l'Emulsoy sur le niveau de la salicylémie.

La majoration du niveau de la salicylémie sous l'effet du surfactif n'est pas accompagnée, au contraire, d'une augmentation des effets anti-inflammatoires des pommades administrées par voie percutanée. Le salicylate ayant traversé la barrière cutanée se trouve, peut-être alors en présence d'Emulsoy, sous une forme pharmacologiquement moins active.

(Laboratoire de Pharmacodynamie
de l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de Tours [I.-et-L.])

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ARSAN (S. S.) et BLATT (S. M.). — *Drug Standards*, 1960, 28, (4), 95.
- (2) BARKER (D. Y.). — *Dissert. Abstracts*, 1960, 20, Mic 59-6260.
- (3) BARKER (D. Y.), KAY (M. G. de) et CHRISTIAN (J. E.). — *Journ. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Edit.)*, 1956, 8, 527.
- (4) BEAN (H. S.). — *Pharm. Act. Helvet.*, 1960, 35, (9-10), 512.
- (5) BLANPIN (M^{lle} O.). — *Prod. Pharm.*, 1958, 13, (9), 425.
- (6) BLANPIN (M^{lle} O.). — *Thérapie*, 1960, 15, 61.
- (7) BLANPIN (M^{lle} O.), BARBIER (M^{me} J.) et MAYNIER (J.). — *Ann. Pharm. Franç.*, 1960, 18, (3), 53.
- (8) BLANPIN (M^{lle} O.) et BRETACHEAU (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1961 (sous presse).
- (9) BLANPIN (M^{lle} O.) et HARRICHOUX (P.). — *Rev. Méd. Tours*, 1960, 1, (3), 275.
- (10) COTTE (J.) et FÉVRIER (M^{me} F.). — *Labo Pharma*, 1960, 8, (76), 11.
- (11) COTTY (V. F.), SKERPAC (J.), EDERMA (H. M.), ZURZOLA (F.) et KUŠA (M.). — *Journ. of Soc. of Cosm. Chem.*, 1960, 11, (2), 57.
- (12) DASTEGUE (G.), BASTIDE (P.) et DIEGOS (M.). — *Ann. Pharm. Franç.*, 1959, 17, 269 et 1959, 17, 359.
- (13) FERRÉ (P.), DENJEAN (M^{lle} Ch.) et COUDLAT (R.). — *Ann. Pharm. Franç.*, 1961, 19, (6), 442.
- (14) GAUCET (M^{lle} S.). — *Thérapie*, 1958, 13, (3), 549.
- (15) HALPERN (B. N.), GAUDIN (O.) et SIFFELLE (M^{me}). — *C. R. Soc. Biol.*, 1948, 142, 819.
- (16) LEVAS (M.) et THUIT (M.). — *Thérapie*, 1961, 16, (1), 121.
- (17) MARILLER (M.). — *Labo Pharma*, 1959, 66, 15.
- (18) PISANO (F. D.) et KOSTENBAUDER (H. B.). — *Journ. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Edit.)*, 1959, 48, (6), 310.
- (19) ROHMAY (S.). — *Physiology and biochemistry of the skin*, University of Chicago, Press, Chicago, 1954, 4.
- (20) STOLAR (M. L.) et coll. — *Journ. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Edit.)*, 1960, 49, (3), 144.
- (21) SYMÉL (L.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1948, 30, (1-2), 120.
- (22) THUÉLOT (L.), BLAISE (M^{me} S.) et BODT (J. M.). — *Thérapie*, 1960, 15, 1018.

- (23) VALETTE (G.). — *Actualités pharmacologiques*, Paris, 1^{re} série, 1949, p. 127.
 (24) VALETTE (G.). — *Journ. Physiol. Pathol. Gén.*, 1954, 46, 51.
 (25) VALETTE (G.) et CAVIER (R.). — *Journ. de Physiol.*, 1947, 39, (1), 137.
 (26) VALETTE (G.) et CÉSAR (R.). — *Ann. Pharm. Franç.*, 1948, 6, 16.
 (27) VINSON (L. J.) et CHOMAN (B. R.). — *Journ. Soc. Cosmet. Chem.*, 1959, 10, 127.
 (28) WILMSMANN (A.) et MARKS (A.). — *Felle-Seifen-Anstrich-mittel.*, 1959, 61, 965.

RÉSUMÉ

Poursuivant nos recherches relatives à l'influence exercée par les surfactifs sur l'activité de divers médicaments, nous avons étudié les modifications de pénétration et d'activité anti-inflammatoire qui résultent de l'addition d'un surfactif non ionique, l'Emulsoy O extra P, à des pommades renfermant du salicylate de diéthylamine.

Il est apparu que le surfactif accélère la pénétration du principe actif au travers de la barrière cutanée, permettant en outre d'atteindre un taux de salicylémie plus élevé qu'en son absence. Mais la majoration du niveau de la salicylémie ne semble pas accompagnée d'une augmentation des effets anti-inflammatoires des pommades administrées par voie percutanée, le salicylate de diéthylamine ayant traversé la barrière cutanée se trouvant peut-être, sous l'effet du surfactif, sous une forme pharmacologiquement moins active.

SUMMARY

Pursuing our researches on the influence exercised by the surfactives on the action of various medicaments, we have studied the modifications of penetration and the anti-inflammatory action resulting from the addition of a non-ionic surfactive, Emulsoy O extra P, to ointments containing salicylates of diethylamine.

It transpired that the surfactive accelerates the penetration of the active principle across the cutaneous barrier, and also makes possible the attainment of a higher rate of salicylémie than in its absence. But the raising of the level of salicylémie does not seem to be accompanied by an increase in the anti-inflammatory effects of ointments administered by percutaneous path, perhaps because the salicylate of diethylamine that has traversed the cutaneous barrier assumes, under the effect of the surfactive, a pharmacologically less active form.

RESUMEN

Prosiguiendo sus investigaciones relativas a la influencia ejercida por los surfactivos sobre la actividad de diversos medicamentos, hemos estudiado las modificaciones de penetración y de actividad antiinflamatoria que resultan de la adición de un surfactivo no iónico, el Emulsoy O extra P, a las pomadas conteniendo salicilato de dietilamina.

Se manifiesta que el surfactivo acelera la penetración del principio activo a través de la barrera cutánea, permitiéndolo, además, alcanzar una proporción de salicilemia más elevado que si él falta. No obstante, el aumento de nivel de la salicilemia no parece acompañado de aumento de los efectos antiinflamatorios de las pomadas administradas por vía percutánea, por hallarse el salicilato de dietilamina que atravesó la barrera cutánea, tal vez, bajo el efecto del surfactivo, bajo una forma, farmacológicamente, menos activa.