

DISTRIBUTION, METABOLISME ET EXCRETION D'UN NOUVEL AGENT ANTI-INFLAMMATOIRE: L'ACIDE *p*-BUTOXYPHENYL-ACETHYDROXAMIQUE (CP 1044 J3)

R. RONCUCCI, M.-J. SIMON, G. LAMBELIN, N. P. BUU-HOI* et J. THIRIAUX

Laboratoire de Pharmacologie, Continental Pharma,
Chaussée de Haecht, 30, Machelen, Brabant, Belgium

(Received 15 February 1966; accepted 30 March 1966)

Abstract—The metabolism of ^{14}C labelled *p*-butoxyphenylacetohydroxamic acid in the rat was studied after an oral administration of various doses. Blood rates in the treated rabbit were determined under the same conditions. Resorption is rapid and represents 40-45 per cent of the administered doses. The amounts recovered in the various organs are always less but parallel to those found in plasma except in the liver and kidneys where it persists longer.

A preferential localization is observed in the adrenal cortex. The radio-activity recovered in the excreta represents approximately 80 per cent of the administered dose and 56 per cent was found in the urine and 44 per cent in the faeces. Excretion was practically complete 24 hr after administration. Eleven metabolites were detected, amongst which *p*-butoxyphenylacetamide and *p*-butoxyphenylacetic acid were identified.

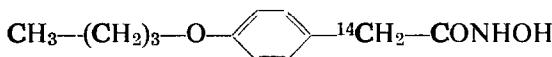
LES ACIDES hydroxamiques ont été étudiés en tant qu'agents anti-tuberculaires,^{1, 2} anti-bactériens, antifongiques³ et comme antagonistes des poisons phosphorés.⁴

Nous avons pu mettre en évidence que certains de ces composés présentaient d'importantes propriétés antiphlogistiques, analgésiques, antipyrétiques et anti-spasmodiques. Parmi eux, l'acide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique ou CP 1044 J3 s'est montré particulièrement actif et peu毒ique.⁵⁻⁷

L'utilisation de techniques radiobiologiques nous a permis d'entreprendre l'étude de sa distribution, de son métabolisme et de son excrétion chez l'animal.

MATERIEL ET METHODES

On utilise le CP 1044 J3 marqué au ^{14}C :



L'activité spécifique obtenue est de $22 \mu\text{c.mM}^{-1.8}$

Experimentation sur le rat

147 rats albinos de souche Wistar et d'un poids moyen de 240 g sont utilisés; ils sont répartis en trois groupes de 40 (I, II et III) et un groupe de 20 (IV). Le groupe I

* Institut du Radium, 26, rue d'Ulm, Paris (Ve) (France)

reçoit une dose unique de 25 mg/kg de CP 1044 J3-¹⁴C; le groupe II de 50 mg/kg, le groupe III de 100 mg/kg et enfin le groupe IV une dose de 200 mg/kg.

Au sein de chaque groupe, les sujets sont sacrifiés à des délais différents après l'administration du produit: 0,5-1-2-4-6-24-48-72-96 et 168 h.

Les examens portent sur quatre sujets des trois premiers groupes et deux sujets du groupe IV pour chaque temps. Les animaux traités sont placés dans des cages à métabolisme maintenues dans un local climatisé. Les rats sont pesés au moment de l'administration et au moment du sacrifice.

On réalise une suspension aqueuse homogène du produit en mucilage de gomme adragante à 1 %. Les doses choisies sont administrées à la sonde oesophagienne aux animaux privés de nourriture solide depuis 15 h. Le volume intubé ne dépasse jamais 3,5 ml par rat.

Outre le sang qui est analysé chez tous les rats, on prélève les organes suivants chez la moitié d'entre eux: cerveau, thyroïdes, cœur, poumons, foie, rate, surrénales, reins, testicules, muscles. La fraction musculaire est toujours prélevée dans le groupe des extenseurs de la cuisse. Tous les organes sont abondamment lavés avant d'être pesés. Le foie est, par surcroît, vidé de son sang en injectant de l'eau physiologique dans les vaisseaux. Lorsque la durée d'expérimentation n'excède pas 24 h, les urines et les matières fécales sont récoltées au moment du sacrifice. Dans les autres cas, la récolte est effectuée quotidiennement et l'analyse porte sur le pool des urines ou des matières fécales d'un même animal. Pour tous les types d'échantillons, on prélève 1 g (ou 1 ml) de matière fraîche ou à son défaut, la totalité de l'organe.

Experimentation sur le lapin

Les essais sur ces animaux n'ont porté que sur le sang total et le plasma. Trois lapins d'un poids moyen de 1.750 g sont utilisés. Deux doses sont testées: 25 et 50 mg/kg, le troisième lapin servant de témoin. Le CP 1044 J3-¹⁴C, sous forme de mucilage, est administré à la sonde gastrique. Les prélèvements de sang sont effectués par ponction cardiaque (prise de 5 ml en seringue héparinée, 2, 4, 6 et 24 h après l'administration du produit).

Mesure de la radioactivité des divers échantillons

Pour le plasma, les urines et les organes, les comptages s'effectuent par scintillation liquide. Les échantillons tant solides que liquides sont digérés dans l'hydroxyde d'hyamine 10 X (1 : 5 p/v ou v/v) pendant environ 16 h à 60°. L'hydroxyde d'hyamine est préparé par le procédé décrit par Eisenberg.⁹ L'échantillon digéré est dilué quatre fois par un mélange de 1,4 dioxane et de méthanol (1 : 1 v/v). La standardisation interne est effectuée sur tous les échantillons. La composition du milieu scintillant s'établit comme suit: 10 g de PPO, 250 mg de POPOP et 100 g de naphtalène pour 1 l. de 1-4 dioxane.

Les matières fécales sont séchées pendant 24 h à 40°, puis finement broyées. Des aliquots de 50 mg sont suspendus dans un mélange de 10 ml de liquide scintillant et 5 ml du milieu diluant défini précédemment mais contenant 450 mg de Cab-O-Sil (Cabot, Boston). Les échantillons sont agités pendant quelques instants pour permettre la formation du gel. Tous les échantillons sont stockés à 4° pendant une semaine pour éliminer les interférences dues à la chemiluminescence des suspensions colorées. Les mesures sont effectuées au moyen d'un spectromètre Packard Tri-carb

sous une haute tension de 1100 V. Le temps de comptage est fixé à trois minutes ou à l'intervalle de temps nécessaire pour atteindre 10.000 coups. La conversion des cpm en μg est calculée en considérant que la radioactivité mesurée dérive uniquement de la molécule du CP 1044 J3- ^{14}C . On mesure la radio-activité du sang total au moyen d'un compteur Geiger-Müller à anti-coïncidence. Les échantillons de 0,1 ml sont séchés aux i.r. directement sur les coupelles de ce dernier.

Radiochromatographies. Les substrats chromatographiés sont préalablement extraits à la méthylisobutylcétone (M.I.B.C.) (1 : 5 v/v) en pH acide.

Les adsorbants utilisés sont les Kieselgels G et GF₂₅₄ de Merck. Les spots (30 à 50 λ) sont généralement développés par un mélange de chloroforme et de méthanol (80 : 20 v/v) rendu basique par addition de 4 gouttes de NH₄OH concentré par 150 ml de solution. La durée de migration est fixée à 30 min.

Divers modes de révélation sont utilisés suivant les buts poursuivis:

(a) détermination du nombre total de taches: les vapeurs d'iode sont adoptées pour l'adsorbant G. Dans certains cas, la lumière u.v. est utilisée pour l'adsorbant GF₂₅₄;

(b) détermination du nombre total de taches radioactives: les plaques, après avoir été fixées au moyen de Néonéatan Merck, sont recouvertes avec un film Gevaert Structurix D10. La durée d'exposition est fixée à 21 jours minimum et

(c) l'identification de la fonction hydroxamique s'effectue par pulvérisation d'une solution à 1% de chlorure ferrique dans l'éthanol 95% contenant 0,1% d'acide chlorhydrique. Les déterminations quantitatives du groupe hydroxamique sont réalisées par la méthode décrite par Bergmann et Segal.¹⁰ Dans le plasma, ces dosages sont effectués après défécation; dans les autres substrats, après extraction avec chloroforme ou M.I.B.C.

RESULTATS

(A) *Chez le rat*

Les résultats concernant la distribution du produit aux différentes doses étudiées figurent au Tableau 1. Pour le plasma, le foie et les reins une interprétation graphique des données est fournie aux Fig. 1, 2 et 3.

Au niveau du plasma (Fig. 1 et tableau 1). Les courbes obtenues sur papier semi-logarithmique correspondent assez bien au modèle proposé par Sheppard.¹¹ On peut, en effet, subdiviser chaque courbe en trois parties. Dans la première ou phase périodique, les concentrations oscillent en fonction du temps. Dans la seconde ou phase apériodique, la concentration décroît régulièrement. Enfin, dans la troisième ou phase résiduelle, les faibles concentrations atteintes décroissent beaucoup plus lentement de sorte qu'elles peuvent être considérées comme quasi constantes pendant un laps de temps assez long. Cette dernière phase n'est pas toujours évidente car les quantités inférieures à 0,1 μg (Traces) n'ont pas été retenues. Dans le plasma, les concentrations maximales sont atteintes assez rapidement: entre 0,5 et 2 h pour toutes les doses testées.

On note, par ailleurs, une augmentation progressive des concentrations maximales en fonction de la dose. Graphiquement (Fig. 2), on s'aperçoit que ces valeurs sont pratiquement distribuées sur une droite. Les phases périodiques du plasma se caractérisent pour le CP 1044 J3, par la présence de deux pics rapprochés quelle que soit la

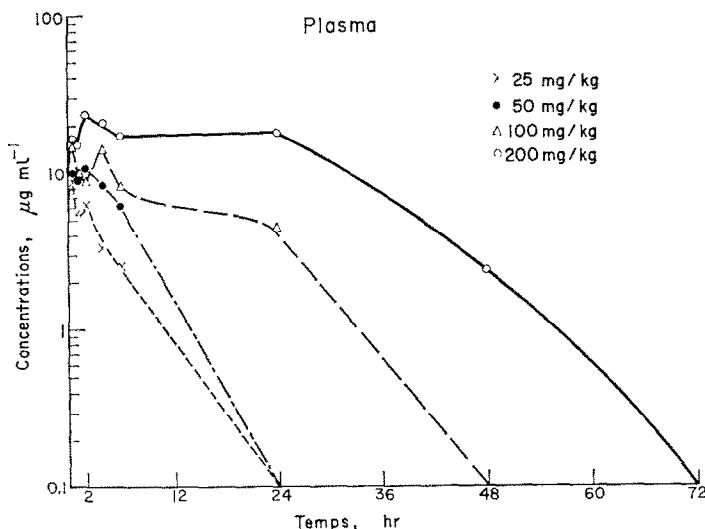


FIG. 1. CP 1044 J3-¹⁴C: taux plasmatiques chez le rat après administration de diverses doses par voie orale.

TABLEAU 1. DISTRIBUTION DU CP 1044 J3 MARQUÉ AU ¹⁴C, ADMINISTRÉ AU RAT PAR VOIE ORALE: VALEURS MOYENNES EXPRIMÉES EN μg PAR ml OU PAR g

Organes	Intervalle traitement-sacrifice (h)								
	0,5	1	2	4	6	24	48	72	168
Plasma	9,05 ± 1,39	5,57 ± 0,36	6,07 ± 0,94	3,34 ± 0,36	2,51 ± 0,75	0			
Foie	7,37 ± 0,77	7,15 ± 0,70	9,90 ± 1,16	8,33 ± 0,45	4,26 ± 0,97	< 0,1	0		
Rein	19,92 ± 4,25	16,73 ± 0,74	14,20 ± 0,97	8,25 ± 0,03	5,30 ± 0,85	< 0,1	0		
Coeur	3,90 ± 0,45	2,18 ± 0,01	2,74 ± 0,23	0,75 ± 0,11	0				
Poumon	< 0,1 ± 0,22	< 0,1 ± 0,29	2,76 ± 0,23	< 0,1 ± 0,20	0				
Testicule	0,50 ± 0,09	0,79 ± 0,17	1,97 ± 0,06	0,75 ± 0,35	0				
Cerveau	2,17 ± 0,09	0,99 ± 0,23	4,02 ± 0,65	0,64 ± 0,20	0				
Muscle	1,47 ± 0,09	0,89 ± 0,23	0,88 ± 0,65	0					
Surrénale	0,01 ± 0,01	0,99 ± 0,99	0,16 ± 0,16	0					
Thyroïde	0,16 ± 0,15	0,27 ± 0,99	0	0	0				
Rate	0	0	0	0	0				

Dose 25 mg/kg.

TABLEAU 1—suite

Organes	Intervalle traitement-sacrifice (h)									
	0,5	1	2	4	6	24	48	72	96	168
Plasma	9,97 ± 1,23	8,38 ± 0,65	10,65 ± 1,35	8,40 ± 1,35	6,09 ± 0,62	0				
Foie	12,31 ± 1,65	10,70 ± 0,90	9,91 ± 0,89	12,56 ± 0,90	14,85 ± 1,65	2,06 ± 0,38	<0,1	0		
Rein	23,96 ± 4,25	23,26 ± 2,97	21,20 ± 1,37	21,40 ± 1,55	16,25 ± 0,16	3,95 ± 0,10	1,34 ± 0,74	0		
Coeur	6,40 ± 1,27	5,55 ± 1,80	2,64 ± 0,23	2,99 ± 1,09	2,81 ± 0,43		<0,1	0		
Poumon	4,25 ± 0,17	3,02 ± 0,15	3,06 ± 0,03	3,21 ± 0,17	2,97 ± 0,50		<0,1	0		
Testicule	2,30 ± 0,12	1,89 ± 0,10	1,40 ± 0,16	2,09 ± 0,21	1,84 ± 0,42		0			
Cerveau	4,46 ± 1,02	2,11 ± 0,07	1,97 ± 0,05	2,81 ± 0,39	1,82 ± 0,28		0			
Muscle	1,83 ± 0,43	1,73 ± 0,05	0,94 ± 0,05	0,96 ± 0,12	0,61 ± 0,42		0			
Surrénale	2,60 ± 0,12	4,36 ± 0,18		2,20 ± 0,32			0			
Thyroïde	<0,1 ± 1,95	<0,1 ± 0,12	<0,1 ± 0	22,05 ± 1,35	0					
Rate	0,65 ± 0,05									

Dose 50 mg/kg.

Organes	Intervalle traitement-sacrifice (h)									
	0,5	1	2	4	6	24	48	72	96	168
Plasma	14,96 ± 1,91	9,82 ± 0,32	9,06 ± 1,17	14,60 ± 1,47	8,40 ± 0,44	4,36 ± 1,71	<0,1	0		
Foie	17,96 ± 1,52	27,59 ± 2,05	26,13 ± 2,70	42,69 ± 2,15	28,53 ± 1,57	19,42 ± 1,50	0,70 ± 0,22	0		
Rein	33,39 ± 1,57	16,39 ± 0,77	25,84 ± 1,73	25,10 ± 2,65	25,70 ± 1,52	11,18 ± 1,25	1,13 ± 0,50	<0,1	0	
Coeur	4,10 ± 0,71	5,15 ± 1,71	4,70 ± 1,15	7,88 ± 0,35	3,76 ± 0,95	2,53 ± 0,80	0			
Poumon	4,54 ± 1,50	8,80 ± 2,75	10,45 ± 3,52	8,84 ± 0,31	2,85 ± 0,62	1,99 ± 0,33	<0,1	0		

TABLEAU 1—*suite*

Testicule	2,55 ± 0,62	2,97 ± 0,51	3,30 ± 0,45	5,87 ± 0,01	2,36 ± 0,37	1,72 ± 0,31	0
Cerveau	2,71 ± 0,62	3,28 ± 0,73	4,98 ± 1,50	5,81 ± 0,30	2,69 ± 0,60	1,69 ± 0,22	0
Muscle	3,24 ± 0,27	2,95 ± 0,02	2,14 ± 0,33	3,09 ± 0,26	1,74 ± 0,24	2,21 ± 0,37	0
Surrénale	2,79 ± 0,27	7,99 ± 2,76	12,65 ± 3,70	17,98 ± 0,77		0	
Thyroïde	0 ±	2,15 0,09	0 2,31	27,43 <0,1	24,18 1,76	0	
Rate	2,47 ± 0,31	5,19 1,60	0	<0,1	<0,1	0	

Dose 100 mg/kg.

Organes	Intervalle traitement-sacrifice (h)									
	0,5	1	2	4	6	24	48	72	96	168
Plasma	15,57 ± 2,30	14,92 ± 1,74	23,29 ± 4,93	21,35 ± 4,83	17,05 ± 6,86	17,32 ± 1,06	2,29 ± 0,35	<0,1	0	
Foie	15,39	14,06	28,23	34,08	27,81	44,91	3,89	2,51	0	
Rein	22,26	28,92	54,47	29,87	45,29	47,01	3,84	5,16	0	
Coeur	6,00	5,75	16,48	7,60	3,86	<0,1	0			
Poumon	5,92	4,91	—	15,42	13,00	10,76	0			
Testicule	1,62	3,48	12,10	4,69	7,56	5,61	0			
Cerveau	5,92	2,32	19,09	4,45	10,42	6,64	0			
Muscle	3,02	2,27	16,99	2,16	7,05	5,78	0			
Surrénale	0	0	19,95	26,04	19,55	15,55	0			
Thyroïde	0	0	<0,1	0	30,0	0				
Rate	0	0	7,55	0						

Dose 200 mg/kg.

dose envisagée. Le second pic tend à se prolonger en plateau lorsque la dose est élevée. Les phases apériodiques sont pratiquement rectilignes et les phases résiduelles absentes ou peu importantes.

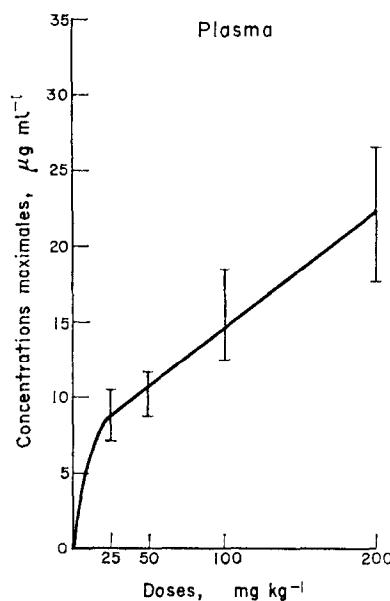


FIG. 2. CP 1044 J3-¹⁴C: concentrations plasmatiques maximales du rat, en fonction de la dose administrée par voie orale.

Sang total (Tableau 2). La teneur du sang total est inférieure à celle du plasma. Si l'on tient compte du fait qu'à 1 ml de plasma correspond 1,6 ml de sang total, on s'aperçoit qu'il existe une bonne corrélation entre les résultats obtenus sur l'un ou l'autre substrat, par deux techniques différentes.

TABLEAU 2. SANG TOTAL DE RAT: TENEUR EN CP 1044 J3-¹⁴C (µg ml⁻¹) APRÈS ADMINISTRATION DE DIVERSES DOSES

Dose (mg/kg)	Intervalle traitement-sacrifice (h)						
	0,5	1	2	4	6	24	48
25	8,9	5,6	5,3	3,2	3,6	1,1	1,1
50	6,2	5,5	1,7	5,6	4,7	2,5	1,1
100	9,0	7,0	12,0	8,1	7,0	4,0	2,3
200	6,3	4,5	13,7	13,4	9,6	9,6	1,8

Organes (Tableau 1). Les fluctuations des teneurs plasmatiques se reflètent dans tous les organes analysés. En prenant les teneurs du plasma comme base de comparaison, on peut distinguer deux groupes d'organes en fonction de leur capacité de concentrer ou non la radioactivité.

Les seuls organes qui accumulent la radioactivité sont le foie et le rein. Au niveau du foie (Fig. 3), les trois phases décrites précédemment sont bien visibles et elles correspondent assez bien à celles du plasma. Les phases apériodiques sont cependant plus longues à toutes les doses considérées. Au niveau des reins (Fig. 4) les teneurs

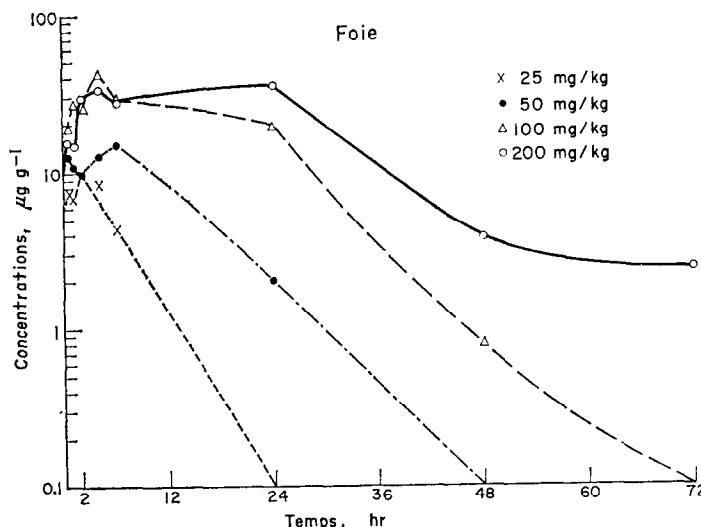


FIG. 3. CP 1044 J3-¹⁴C: taux dans le foie, chez le rat après administration de diverses doses par voie orale.

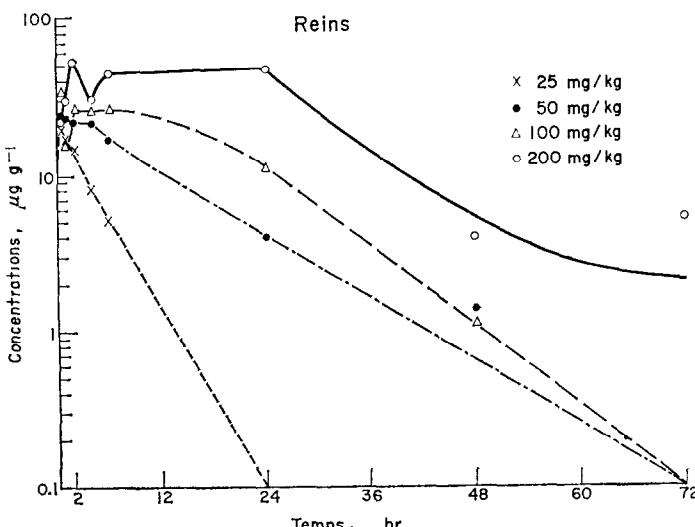


FIG. 4. CP 1044 J3-¹⁴C: taux dans le rein, chez le rat, après administration de diverses doses par voie orale.



FIG. 5. Radiochromatographie d'urine de rat ayant reçu une dose unique de 200 mg/kg de CP 1044 J3-¹⁴C par voie orale. La chromatographie en couche mince est réalisée sur le pool des urines des 48 h suivant l'administration (spot de 30 μ l).

Support: Kieselgel G.

Phase de développement: chloroforme—méthanol (80 : 20 v/v) à pH basique.

sont encore plus élevées que celles observées dans le foie. Les phases apériodiques sont aussi généralement plus longues. Au niveau des autres organes (Tableau 1), les teneurs restent toujours inférieures à celles observées dans le plasma. Le faible poids des thyroïdes et des surrénales entraîne des comptages à bas niveau qui doivent être extrapolés au gramme. De ce fait, les dosages réalisés dans ces organes sont probablement entachés d'erreurs importantes. L'autohistoradiographie montre que les teneurs au niveau de la thyroïde ne dépassent pas en réalité celles du plasma.¹⁵

Excrétion rénale (Tableau 3). La quantité de radioactivité qui apparaît dans les urines de 48 heures représente environ 45% des doses administrées. L'excration maximale est déjà pratiquement atteinte 24 h après l'administration.

TABLEAU 3. RADIOACTIVITÉ RETROUVÉE DANS LES URINES ET LES MATIERES FÉCALES EN % DE LA DOSE DE CP 1044 J3¹⁴C ADMINISTRÉE

Durée d'excration	Dose (mg. kg ⁻¹)							
	25		50		100		200	
	Uries	Fèces	Uries	Fèces	Uries	Fèces	Uries	Fèces
24	38,6	27,5	35,5	29,7	39,1	33,0	35,2	33,1
48	47,3	26,2	50,4	23,8	42,4	32,1	38,6	35,4
72	50,3	33,0	43,6	32,2	53,0	30,0	46,6	35,1
96	43,0	40,2	45,1	35,2	40,8	37,4	41,2	37,4

Excrétion intestinale. L'élimination du CP 1044 J3 par les fèces atteint 30–35% des doses administrées. L'excration par cette voie est pratiquement terminée dans les 24 h qui suivent le traitement.

Métabolisme. La recherche chromatographique des métabolites urinaires est effectuée sur les extraits à la M.I.B.C. et nous a permis de mettre en évidence douze taches radioactives d'intensité différente. Onze de celles-ci sont visibles dans les urines, 48 h après l'administration (Fig. 5).

Trois d'entre elles ont pu être identifiées:

(a) le produit inchangé est décelable grâce à la coloration mauve qu'il donne avec le chlorure ferrique. Il présente dans les extraits d'urines un R_f oscillant entre 0,13 et 0,14;

(b) la *p*-butoxyphénylacétamide a été identifiée sous lumière u.v. et aussi par comparaison des R_f résultants de la chromatographie d'urines témoins additionnées du produit et d'urines d'animaux traités. On dispose à cet effet de la *p*-butoxyphénylacétamide marquée au ¹⁴C. Elle présente dans les urines un R_f oscillant entre 0,70 et 0,74 et

(c) l'acide *p*-butoxyphénylacétique donne une coloration jaune paille en présence de FeCl_3 . Il présente dans les extraits d'urine un R_f compris entre 0,31 et 0,34.

Les autres métabolites sont en cours de détermination. La quantité de produit inchangé a été déterminée dans différents substrats. Au niveau du plasma et pour une

dose de 100 mg/kg, la quantité de CP 1044 J3 varie entre 13 et 21 % de la radioactivité totale retrouvée (Tableau 4). Le Tableau 4 montre également que six heures après le traitement, le plasma ne contient plus que des métabolites dépourvus de fonction hydroxamique. Le CP 1044 J3 et ses dérivés métaboliques se fixent peu ou pas aux protéines plasmatiques (Tableau 5).¹²

TABLEAU 4. TAUX DE CP 1044 J3 NON MÉTABOLISÉ DANS LE PLASMA DE RATS TRAITÉS PAR UNE DOSE DE 100 mg/kg. VALEURS MOYENNES SUR 4 ÉCHANTILLONS

Intervalle traitement sacrifice (h)	CP 1044 J3 (dosé par scintillation liquide) $\mu\text{g/ml}$	CP 1044 J3 inchangé (dosé par colorimétrie) $\mu\text{g/ml}$	% de CP 1044 J3 inchangé
0,5	14,96 \pm 1,91	2,00 \pm 0,90	13,36
1	9,82 \pm 0,32	1,70 \pm 0,67	17,31
2	9,06 \pm 1,17	1,90 \pm 0,75	20,97
4	14,60 \pm 1,47	1,90 \pm 0,63	13,01
6	8,40 \pm 0,44	< 0,1	—
24	4,36 \pm 1,71	0	0
48	< 0,1	0	0

TABLEAU 5. TENEURS EN CP 1044 J3 DES FRACTIONS PROTÉIQUES DU PLASMA: RÉSULTATS EXPRIMÉS EN % DE LA RADIOACTIVITÉ PLASMATIQUE TOTALE AUX DIFFÉRENTS TEMPS

Intervalle traitement-sacrifice (min)	Albumines	Globulines	Eaux mères après précipitation des deux fractions
10	1,6	2,1	81,0
30	0,7	1,3	88,4
240	0,5	0,8	77,8

Les albumines et globulines ont été précipitées par le sulfate d'ammonium.¹²

Dans les urines de 48 h, les produit inchangé ne représente plus que 4 % de la radioactivité totale retrouvée. Enfin, dans les matières fécales, presque la totalité de la radioactivité présente peut être attribuée au CP 1044 J3-¹⁴C inchangé.

(B) *Chez le lapin*

Les teneurs plasmatiques maximales observées sont légèrement supérieures à celles enregistrées aux mêmes doses chez le rat (Tableau 6). Les résultats des dosages pratiqués sur le sang total figurent au Tableau 7. La corrélation plasma-sang total, notée chez le rat, se présente ici dans les mêmes conditions.

TABLEAU 6. TENEUR EN CP 1044 J3-¹⁴C DU PLASMA CHEZ LE LAPIN
($\mu\text{g. ml}^{-1}$)

Dose (mg/kg)	Intervalle traitement-prélèvement (h)			
	2	4	6	24
25	10,5	6,0	3,6	0,2
50	18,1	14,9	8,9	0,9

TABLEAU 7. TENEUR EN CP 1044 J3-¹⁴C DU SANG TOTAL CHEZ LE LAPIN
($\mu\text{g. ml}^{-1}$)

Dose (mg/kg)	Intervalle traitement-prélèvement (h)			
	2	4	6	24
25	4,2	3,2	2,4	0,5
50	7,6	6,5	2,4	0,3

DISCUSSION

Expériences réalisées sur le rat

Résorption. L'absorption intestinale de l'acide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique paraît rapide et importante. En effet, les taux sanguins atteignent des valeurs élevées en des laps de temps très courts et près de la moitié des doses administrées est excrétée par les urines. L'évolution des teneurs plasmatiques montre l'existence de deux pics rapprochés dans la phase périodique: cet aspect pourrait être attribué au passage du produit par deux zones de résorption maximale qui doivent se situer d'après nos études, *in vitro*, au niveau du duodénum et du jéjunum.¹³ Le plateau qui tend à prolonger le second pic est la conséquence de l'instauration d'un équilibre entre absorption, distribution et excrétion et augmente d'importance en fonction de la dose. Enfin, il est intéressant de noter que les teneurs plasmatiques maxima, sont proportionnelles aux doses utilisées au cours de l'expérience.

Distribution. Le CP 1044 J3 ne semble pas se fixer aux éléments figurés du sang, puisqu'on peut établir une équivalence entre les teneurs du sang total et celles du plasma. Venulet¹⁴ a montré que certains acides hydroxamiques étaient susceptibles de se fixer aux hématies, mais cette propriété serait plus particulièrement l'apanage de dérivés halogénés. Dans la majorité des organes, les teneurs observées sont à l'image des taux sanguins. Une place spéciale doit être attribuée au foie, aux reins et aux surrénales. Le foie et les reins sont seuls à pouvoir accumuler le produit et ses dérivés et à les retenir plus longtemps. Cette situation est à mettre en rapport avec la métabolisation et l'excration qui s'opèrent certainement à leur niveau. Quant aux surrénales, elles sont seules à présenter une localisation préférentielle; comme nos études autoradiographiques l'ont montré,¹⁵ les teneurs de la corticale sont en moyenne trois fois supérieures à celles de la médullaire.

Excration. L'excration rénale représente 45% des doses administrées. Le caractère constant de cette valeur confirme le fait que la quantité absorbée est proportionnelle

à la dose. On peut considérer que la totalité du CP 1044 J3 résorbé est pratiquement éliminé par les urines au cours des 24 h qui suivent son administration.

L'excrétion intestinale s'élève à 30-35% de la quantité ingérée, et est également quasi complète après 24 h; les matières fécales ne contiennent que le produit inchangé.

Bilan. La radioactivité globale retrouvée est de l'ordre de 75 à 80% de la dose administrée.

Métabolisme. Six heures après l'administration, le plasma ne contient plus d'acide *p*-butoxyphénylacéthydroxamique mais bien ses métabolites. Cette métabolisation rapide et complète est confirmée par les basses teneurs en CP 1044 J3 inchangé retrouvé dans les urines. Elle est probablement favorisée par le fait que le produit ne se fixe de manière stable ni aux éléments figurés du sang ni aux protéines plasmatiques.

Parmi les onze métabolites décelés, deux seulement sont identifiés avec quasi certitude; il s'agit de la *p*-butoxyphénylacétamide et de l'acide *p*-butoxyphénylacétique; l'étude pharmacologique de ces deux corps a montré qu'ils sont dépourvus d'action antiphlogistique et ont perdu une grande partie de l'action antipyrrétique qui caractérise le CP 1044 J3⁵; la *p*-butoxyphénylacétamide conserve cependant une activité analgésique importante chez l'animal.¹⁶ De nombreux travaux (17-19) indiquent que l'oxydation *in vivo* des acides hydroxamiques conduit à la formation des acides carboxyliques correspondants après passage éventuel par l'amide. Nos travaux sur le CP 1044 J3 viennent donc confirmer ce fait.

Expériences réalisées sur le lapin

Les taux sanguins observés chez cet animal sont voisins de ceux trouvés chez le rat. Comme chez ce dernier, le CP 1044 J3 ne semble pas se fixer aux érythrocytes puisqu'il y a équivalence entre les teneurs plasmatiques et les teneurs du sang total.

Les semi-vies au niveau du plasma sont du même ordre pour les deux espèces: 2,5 et 6 h chez le rat, 2,3 et 4,5 h chez le lapin. Les similitudes observées font penser qu'il est vraisemblable que la distribution du produit se réalise de la même manière.

Remerciements—Les auteurs adressent leurs plus vifs remerciements au Docteur J. Dulcino du département de Radiobiologie du Centre d'Etudes de l'Energie Nucléaire de Mol, pour les précieux conseils qu'il a bien voulu leur donner pour la mesure des échantillons radioactifs.

REFERENCES

1. T. URBANSKI, *Nature, Lond.* **166**, 267 (1950).
2. N. P. BUU-HOÏ, N. DAT XUONG ET N. H. NAM, *C.r. hebd. séanc. Acad. Sci. Paris* **236**, 635 (1953).
3. S. M. A. D. ZAYED, A. F. ABOULEZZ, A. M. SALAMA ET W. S. HANOULY, *J. Pharm. Pharmac.* **17**, 809 (1965).
4. M. A. EPSTEIN ET G. FREEMAN, *Exp. Biol. Med.* **92**, 660 (1956).
5. N. P. BUU-HOÏ, G. LAMBEVIN, C. GILLET, C. LÉPOIVRE, J. THIRIAUX ET G. MEES, *Nature, Lond.* (sous presse).
6. N. P. BUU-HOÏ, G. LAMBEVIN, C. LÉPOIVRE, C. GILLET, M. GAUTIER ET J. THIRIAUX, *C.r. hebd. séanc. Acad. Sci., Paris* **261**, 2254 (1965).
7. G. LAMBEVIN, N. P. BUU-HOÏ, G. MEES, J. THIRIAUX ET M. HURIAUX, *Med. Pharmac. Exp.* (sous presse).
8. C. GILLET, J. THIRIAUX, N. P. BUU-HOÏ, G. LAMBEVIN, R. RONCUCCI ET M.-J. SIMON, *J. of Labelled Compounds* sous presse (1966).
9. F. EISENBERG, *Liquid Scintillation Counting*. Pergamon Press, p. 124 (1958).
10. F. BERGMANN ET R. SEGAL, *Biochem. J.* **62**, 542 (1956).
11. C. W. SHEPPARD, *Basic Principles of the Tracer Method*. p. 214. Wiley, New York and London, (1962).

12. R. MARGARIA, *Principii di Chimica e Fisico—Chimica Fisiologica*. p. 340. Casa Editrice Ambrosiana, Milano (1958).
13. R. RONCUCCI, M.-J. SIMON, G. LAMBEVIN, C. GILLET, J. THIRIAUX et N. P. BUU-HOÏ, en préparation.
14. J. VENULET, K. JAKMOWSKY and A. URBANSKA, *Bull. Acad. pol. Sci. Cl II Sér sci. biol.* IV, no 5, 189 (1956).
15. R. RONCUCCI, G. LAMBEVIN, M.-J. SIMON, J. THIRIAUX et N. P. BUU-HOÏ, *Med. Pharmac. Exp.* sous presse (1966).
16. N. P. BUU-HOÏ, G. LAMBEVIN, G. MEES, C. GILLET et J. THIRIAUX, *C.r. hebd. séanc. Acad. Sci., Paris* **261**, groupe 13, 4907 (1965).
17. R. T. WILLIAMS, *Detoxication Mechanisms*. Chapman and Hall, London (1959).
18. J. LOWENTHAL, *Nature, Lond.* **174**, 36 (1954).
19. H. G. BRAY, R. C. CLOWES, W. V. THORPE, K. WHITE et P. B. WOOD, *Biochem. J.* **50**, 583 (1952).
20. H. G. BRAY, H. HENRY et M. STACEY, *Biochem. J.* **40**, 134 (1946).