

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

TENSION SUPERFICIELLE :
COMPARAISON DE PLUSIEURS COMPTE-GOUTTES
CAS DE CHLORPROMAZINE

Thèse d'exercice

Présentée en Vue de l'Obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session :Juillet 2021 .

Présentée par : BELHOUT KHAOULA

Devant le jury :

Présidente : Dr. GUERFI maitre assistante en chimie thérapeutique faculté de médecine –Blida-

Examineurs : Dr KHADER maitre assistante faculté de médecine –Blida-

Dr.DJELLOULI maitre assistante faculté de médecine –Blida-

Promoteur : Dr. BENGHEZAL maitre assistante faculté de médecine –Blida-

**“Chaque homme, chaque objet est à lui seul un prix, une étude,
Une propriété.”**

Ralph Emerson

Table de matière

Liste des Tableaux	5
Liste Des Figures.....	6
Remerciement.....	8
Introduction	9
Chapitre I :princeps contre générique	13
I-1 Définition d'un produit pharmaceutique	13
I-2 Médicament princeps.....	13
I-3 Médicament générique	13
I-3-1 Introduction.....	13
I-3-2 Intérêt de médicament générique	14
I-4 Comparaison.....	16
Chapitre II :Les phénomènes de surface.....	18
II-1 Généralités.....	18
II-2 Tension Superficielle.....	19
II-3 Exemples de phénomènes de surface	20
II-4 Méthodes de mesures	21
II-4-1 Méthode de la goutte pendante ou stalagmométrie.....	21
II-4-2 Tube capillaire	21
II-4-3 Arrachement de l'anneau.....	23
II-5 Agent tensioactif.....	24
II-6 Surfactifs	25
II-7 Emulsions.....	25
II-8 Agent moussant	25
Chapitre III :Flacon compte-gouttes pour solution buvable.....	27
III-1- Généralités :.....	27
III-2- Définition :	27
III-3- Type de compte-gouttes :.....	27
III- 4- Fiabilité des compte-gouttes	30
III-5- Recommandations de prescription et d'administration :	32

Chapitre V :La chlorpromazine.....	35
V-I -Généralités	35
V-II-Composition du princeps et du générique.....	38
V-III- Indication et effet indésirable	39
V-III-1 Largactil (Chlorpromazine) en goutte 4%	39
V-III-1-1 indication.....	39
V-III-1-2 Effets indésirables	40
V-III-2PROMAZ en goutte 4%.....	41
V-III-2-1indication	41
V-III-2-2 Effets indésirables	41
I-Objectifs	44
II-Matériels et Méthode.....	44
II.1 Matériel.....	44
II-1-1 Matières premières et spécialités pharmaceutique	44
II-1-2 Réactifs	45
II-1-3 Verreries :	45
II-1-4 Appareillage.....	45
II.2. Méthodes d'étude :.....	45
II.2. 1. Etude de la Fiabilité d'un compte-goutteμ.....	45
II.2. 1.1. Mode opératoire :.....	45
II.2.2. Détermination du volume d'une goutte :.....	46
II.2.2. 1. Détermination de la masse volumique de chaque produit :	46
II.2.2.1 .1Mode opératoire :.....	46
II.2. 1.2. Résultats :.....	49
II.2. 1.2.1 LARGACTIL® 4% (Princeps) :	49
II. 2. 1.2.2 PROMAZ 4% (Générique) :.....	51
II.2.2.2. Détermination de la masse Moyenne d'une goutte de chaque produit :.....	54
II.2.2.2.1 Mode opératoire :.....	54
II.2.2.2.2 Résultats :	54
II.2.2.3 Résultats	54

III- Discussion	56
V- Vérification de la prescription médicale (posologie par unité de dose) et la dispensation réellement faite aux patients (sous dosage ou surdosage).	57
Conclusion.....	60
Résumé.....	62
Références	63

Liste des Tableaux

Tableau 1:Tableau comparative entre Largactil et Promaz	38
Tableau 2:Tableau d'indication de prescription de chlorpromazine	39
Tableau 3: Tableau représente largactil	44
Tableau 4: Flacon Promaz.	44
Tableau 5 : Résultats de l'essai de masse de Largactil.....	50
Tableau 6:Résultats de l'essai de masse de Promaz	51
Tableau 7:Résultat de l'essai pour nombre goutte de Promaz	52
Tableau 8:Masse volumique de 1ml (Largactil -Promaz)	53
Tableau 9: Masse d'une goutte de chaque produit	54
Tableau 10:Volume d'une goutte de chaque produit	54

Liste Des Figures

Figure 1: Phénomène de tension superficiel	19
Figure 2: Stalagmométrie	21
Figure 3 : Loi de Jurin	23
Figure 4 : Méthode d'arrachement d'anneau.....	24
Figure 5: Compte goutte à pression verticale.....	28
Figure 6 : Compte goutte classique.....	29
Figure 7 : Prototype de compte goutte	30
Figure 8: Médicament Promaz (Chlorpromazine)	31
Figure 9: Médicament Largactil (Chlorpromazine)	31
Figure 10: Recommandation pour dispositif compte-gouttes	33
Figure 11 : Structure de Chlorpromazine	36
Figure 12 : Identification de Chlorpromazine	36
Figure 13 : Propriétés de Chlorpromazine	37

Remerciement

Remerciement

Ce travail est le fruit de la combinaison d'efforts de plusieurs personnes. Je remercie tout d'abord le tout puissant qui, par sa grâce m'a permis d'arriver au bout de mes efforts en me donnant la santé, la force, le courage et en me faisant entourer des merveilleuses personnes dont je tiens à remercier. Je remercie :

Mon promoteur de mémoire, Dr Benghezal pour son encadrement sans faille, son soutien moral, sa rigueur au travail, ses multiples conseils, ses orientations et sa disponibilité malgré ses multiples occupations.

L'ensemble du jury pour ses contrôles et ses orientations.

Tous les enseignants de la faculté, pour leurs enseignements de qualité et leurs conseils qui nous ont permis de poursuivre notre itinéraire académique jusqu'à présent.

Ma mère et ma sœur et en particuliers pour leurs aides et encouragement multiples

Tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à l'accomplissement de ce travail.

Introduction

Outre le choix de la substance active, la considération de la forme galénique et de type du conditionnement primaire et secondaire pour bien faciliter l'utilisation des dispositifs d'administration des médicaments, peut avantager l'observance, pour y achever un degré de sécurité pour le patient et le fabricant.

La tension superficielle ou tension de surface est le rapport entre le travail réversible fourni pour étendre une interface de séparation liquide - gaz et l'extension correspondante de l'interface, toutes choses étant égales par ailleurs. On souhaite établir une comparaison entre plusieurs comptes gouttes d'un psychotrope neuroleptique anti psychotique de première génération, appelé la Chlorpromazine.

Les génériques utilisés dans ce travail sont Largactil fabriqué par le laboratoire Biopharm et Promaz le produit de laboratoire Groupe Santé,

La comparaison a pour objectifs :

- la vérification de la fiabilité des dispositifs compte-gouttes du princeps et de ses générique.
- La vérification de la prescription médicale (posologie par unité de dose) et la dispensation réellement faite aux patients (sous dosage ou surdosage) à fin d'améliorer la prise en charge des patients à l'origine de prescriptions de psychotrope .

Les médicaments en solution buvable sont apportés avec des dispositifs d'administration telle que le compte-gouttes. Quelle est la limite de la délivrance par un compte-gouttes ?

Cependant, parmi les principaux problèmes avec tels matériels de conditionnements, est l'échelle micrométrique des gouttes ce qui engendre l'incapacité à estimer les erreurs de la délivrance.

Ce mémoire est organisé comme suit :

On a commencé par une partie théorique chapitré comme suite : le chapitre 1 intitulé Princeps vs Générique suivi par une description sur les phénomènes de surface présenté en chapitre deux allant vers les flacons compte-goutte et leurs fiabilités et on a terminé par La chlorpromazine qui présenté par la molécule mère du produit qu'on a bien choisi

En deuxième partie, la pratique a pris lieu avec une présentation du matériel et de la méthode suivie d'une discussion et interprétation, une conclusion. Le chapitre prescription de psychotrope a marqué la fin de notre deuxième partie

Enfin, on terminera notre travail par des perspectives et une conclusion générale.

PARTIE

THEORIQUE

Chapitre I

Chapitre I :princeps contre générique

I-1 Définition d'un produit pharmaceutique

« Le médicament n'est pas un produit comme les autres »

Selon la présente loi de 18-11, , correspondant au 2 juillet 2018 ,relative à la santé publique, chapitre 6 titre v produits pharmaceutiques et dispositifs médicaux ,Art. 208 «Le médicament , est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques .

I-2 Médicament princeps

Médicament princeps est un produit pharmaceutique initialement commercialisé, protégé par un brevet d'innovation et d'invention, qui confère à son titulaire une exclusivité commerciale temporaire pendant 20 ans à partir de la date de demande du brevet de médicament via la protection du principe actif, de la forme galénique, des microorganismes et du processus de synthèse et fabrication .Après l'expiration du brevet, le médicament peut être produit et vendu par d'autres compagnies . Les médicaments génériques sont donc des médicaments déjà connus au moment de leur commercialisation. (1)

Pour une nouvelle molécule un DCI représenté par un seul laboratoire pharmaceutique jusqu'à l'expiration du brevet d'invention, en cas de non-renouvellement du brevet, les autres laboratoires pharmaceutiques seront autorisé à commercialiser la molécule sous d'autre nom commerciale . (2)

I-3 Médicament générique .

I-3-1 Introduction

Le médicament générique n'est pas la copie conforme du médicament. Des différences peuvent exister telles que la forme d'un comprimé, sa couleur, le goût d'un sirop... Ces différences ne sont tolérées que si elles n'altèrent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport à son princeps. Cette bioéquivalence est le seul paramètre qui définit l'analogie de l'activité thérapeutique. (3)

Du fait de ces différences de galéniques possibles, on admet plusieurs types de médicament générique : (4)

- Les « copie-copie » : médicaments rigoureusement identiques et souvent issues de la même chaîne de fabrication.
- Les Essentiellement similaires : seuls les excipients différent,
- Les médicaments assimilables : la forme chimique du principe actif ou la forme galénique sont différents.

I-3-2 Intérêt de médicament générique

Les médicaments génériques présentent plusieurs avantages aussi bien pour les patients que pour les professionnels de la santé, mais aussi pour un état.

- La retombée des molécules dans le domaine public a **initié** la baisse du prix de vente des médicaments génériques et fait jouer la concurrence entre les laboratoires. Même les laboratoires qui ne possèdent pas le brevet initial, comme pour le tiers monde, peuvent fabriquer des génériques.
- Ces catégories de médicaments sont plus accessibles, car la plupart ne sont pas soumis à une prescription médicale. Ils peuvent être achetés librement en pharmacie.
- Grâce à une bonne connaissance des médicaments de référence, la prescription des médicaments génériques ne posera plus de problèmes majeurs aux professionnels de la santé.
- L'existence de ce type de médicaments renforce le partenariat existant entre les médecins et les pharmaciens. Le droit de substitution a été accordé aux pharmaciens, dans le cadre exclusif du groupe générique mentionné dans le Répertoire de l'ANSM (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est un établissement public français.).

Quatre conditions sont à respecté : (5)

- Pas de mention manuscrite « non substituable » sur l'ordonnance du prescripteur
L'opposition du prescripteur ne peut s'appliquer que pour des raisons particulières tenant au patient.
 - Sont substituables uniquement les spécialités inscrites au Répertoire des groupes génériques approuvés par l'ANSM.
 - Le patient ne s'est pas opposé à la substitution, ce droit ne peut en effet s'exercer qu'après avoir recueilli son consentement.
- Prescrire des génériques permet de réduire le coût et de faire des économies pour le système de soins. Les médicaments génériques sont moins chers car les coûts de recherche et de développement du principe actif original ont été économisés par le laboratoire qui les produit. Tous les pays développent une politique pour promouvoir les génériques afin de faire des économies. En Allemagne, au Royaume-Uni ou au Pays-Bas, la part des génériques représente plus de 60 % des quantités de médicaments vendus. Aux États-Unis c'est 89 % et 81 % au Canada. En France, la part de marché n'est que de 24 % mais tend à augmenter chaque année. L'intérêt des génériques est donc clairement économique (sans compromettre son efficacité) avec un prix inférieur en moyenne de 30 %.
- L'Algérie a mis en place le droit de substitution en plus des incitations financières accordées aux médecins et pharmaciens. On dénombre ainsi une majoration de 20 % pour les médecins qui prescrivent des génériques et 50 % quand il s'agit des médicaments de la production nationale, 15 DA pour chaque médicament générique délivré par le pharmacien à la place du princeps, 10 % de majoration du montant de l'ordonnance en faveur du pharmacien qui délivre pour tous les médicaments prescrits des produits génériques et 20 % de majoration du montant de l'ordonnance quand il s'agit des produits fabriqués localement.

I-4 Comparaison

L'autorisation de mise sur le marché qui permet la commercialisation d'un médicament générique repose sur les données de sécurité et d'efficacité obtenues avec le médicament original. Des études cliniques visant à confirmer cette efficacité ne sont donc pas nécessaires. Néanmoins, comme la forme et les excipients contenus dans les médicaments génériques ne sont pas toujours identiques à ceux du médicament original, des études sont faites pour s'assurer que le médicament générique est bien absorbé, dans des conditions identiques ou très proches de celles du médicament original.

Le cout d'un médicament est un tarif fixé par les pouvoirs publics .Comme le fabricant n'a pas à investir pour découvrir un nouvel ingrédient actif le générique est économiquement avantageux pour le patient parce qu'il est moins cher.

Les médecins et les pharmaciens jouent un rôle décisif dans le bon usage et le développement des médicaments génériques.

Cependant,le médecin sait ses patients et ses pathologies. Il peut juger qu'en raison particulière liée à un patient particulier, Évitez de substituer des médicaments génériques (par exemple, si vous êtes allergique à des excipients spécifiques) Ou traitement délicat à équilibrer). Les pharmaciens sont les principaux acteurs de la distribution des médicaments génériques.

Chapitre II

Chapitre II :Les phénomènes de surface

II-1 Généralités

Un milieu est homogène quand, il possède les mêmes propriétés en tout point de sa structure. La surface est la partie extérieure d'un corps, qui le limite en tous sens ; face apparente, alors que l'interface est la limite commune à deux systèmes, permettant des échanges réciproque. (6)

La mécanique des fluides est un domaine de la physique consacré à l'étude du comportement des fluides et des forces internes associées. Les fluides sont des milieux déformables, ils regroupent les gaz qui sont des fluides compressibles et les liquides. (6)

Un système thermodynamique fait partie de l'univers physique avec une limite sur laquelle l'observation est focalisée pour une analyse d'étude. Tout ce qui fait partie de l'extérieur du système est appelé environnement. Le système est séparé de l'environnement par la limite du système. En thermodynamie, l'état d'équilibre stable d'un système est exprimé par une énergie libre minimale, la surface minimale est caractérisée par une énergie minimale, les liquides arrangent leurs formes pour minimiser leur énergie de surface. (6)

Les grandeurs caractéristiques de la surface sont :

1. Tension superficielle et inter faciale.
2. Energie de cohésion : L'énergie de cohésion d'un liquide, l'énergie qu'il faut lui fournir pour le dissocier.
3. Travail d'adhésion : l'énergie nécessaire pour la séparation de deux systèmes
4. Phénomène de capillarité :est généralement la capacité des liquides à monter naturellement le long d'une tubulure très fine malgré la force de gravité, c'est l'étude des interfaces entre deux liquide non miscible ,entre liquide et l'air et entre un liquide et une surface .

II-2 Tension Superficielle

C'est un phénomène qui présente une grandeur intensive propre aux liquides ou bien c'est une force qui s'exerce à la surface d'un liquide.

Dans un liquide au repos les molécules sont soumises à la force d'attraction entre elle, la somme de ces forces est nulle en moyenne .Alors que à la surface de système la force ne présente plus une symétrie d'une somme nulle et la résultante normale est dirigé vers l'intérieur de fluide ,donc la tension inter faciale est la force nécessaire pour rompre la surface entre deux liquides immiscibles. (6)

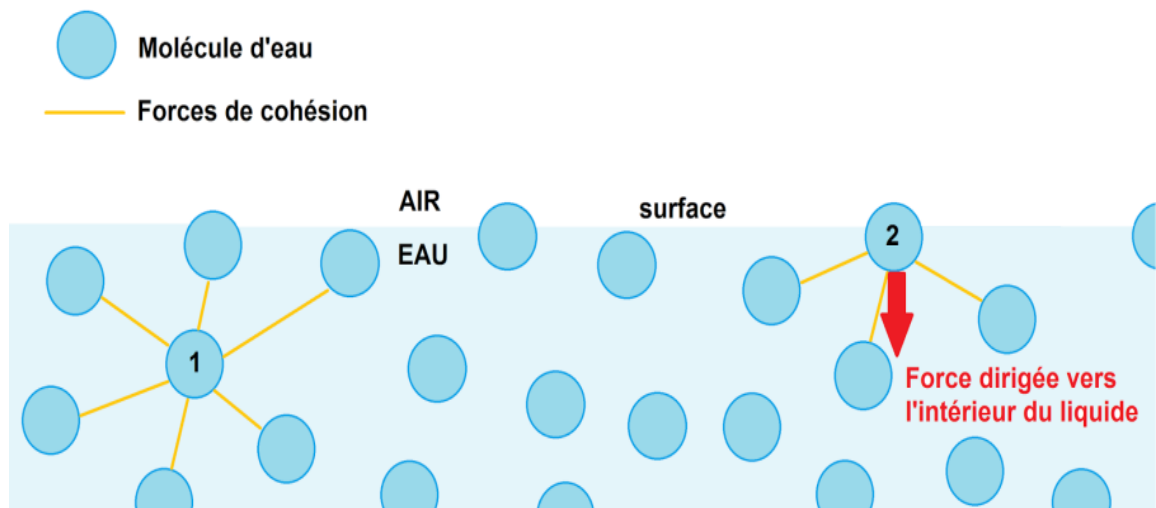


Figure 1: Phénomène de tension superficiel

Elle est mesurée en Newtons / mètre ($N \cdot m^{-1}$) et définie comme la force qui doit être exercée par unité de longueur le long d'une ligne perpendiculaire à la surface du liquide à l'état d'équilibre, ou comme le travail exercé par la force sur une surface unitaire. L'unité de tension superficielle ($N \cdot m^{-1}$) est égale au joule par mètre carré ($J \cdot m^{-2}$), qui correspond à une unité d'énergie de surface

Cette grandeur présente une action capillaire (Capillus = cheveux), elle est impliquée dans la pénétration de liquide dans des espaces étroits, le ruissèlement, la formation de gouttelettes, la formation de bulles (gaz dans un liquide) et la mouillabilité de surface ...

La mesure de la tension de surface explique plusieurs phénomènes naturels et s'est reflétée dans de nombreux domaines d'application. En chimie, biologie, agronomie et en procédés de fabrications. La tension superficielle tend à rendre la surface du liquide sphérique, et la gravité la rend horizontale, à grande échelle la force exercée par le poids est majoritaire alors qu'à petite échelle c'est la force de la tension de surface qui gagne, ce qui explique la différence entre les grandes gouttes aplatis et les petites gouttes arrondies ou moins aplatis. (6)

II-3 Exemples de phénomènes de surface

II-3-1 Formation de gouttelette

Pour les gouttelettes sur les solides, il existe de nombreux types de formes de gouttelettes (sphériques, larmes, etc.). Ce sont les forces qui déterminent sa forme (poids, tension superficielle, inertie ou frottement visqueux dû aux chutes de mouvement).

La forme de la gouttelette déposée sur le solide est déterminée selon sa taille, par rapport à la longueur du capillaire. Les gouttelettes statiques sur les solides peuvent être décrites de la même manière que les gouttelettes dans l'air. S'il est suffisamment petit, la principale force qui détermine sa forme est la tension superficielle.

Par conséquent, le modèle de Young de la tension superficielle d'équilibre décrit l'angle de contact auquel la gouttelette reste à l'état solide ou humide. L'angle de contact lui-même à l'équilibre est physiquement difficile à mesurer. Si la gouttelette est grosse (généralement plus grande que la longueur du capillaire), la gravité l'aplatira et la transformera en flaque d'eau.

II-3-2 Ménisque d'un liquide dans un tube

Cela se passe entre le liquide et le tube. Le ménisque est la surface incurvée au sommet d'une ligne de liquide. Pour la plupart des liquides, comme l'eau, on mesure le fond du

ménisque concave. Pour le mercure, on commence à mesurer à partir du haut du ménisque convexe.

Les exemples ci-dessous ne sont pas exhaustifs

II-4 Méthodes de mesures

II-4-1 Méthode de la goutte pendante ou stalagmométrie (La loi de Tate)

En physique la stalagmométrie est la mesure de la tension superficielle d'un liquide. Une baisse de contour est observée. En ajustant avec précision la forme d'une série de courbes connues, plus la taille de la gouttelette, la longueur du capillaire peut être connue et la densité du liquide, permet de déduire la tension superficielle.

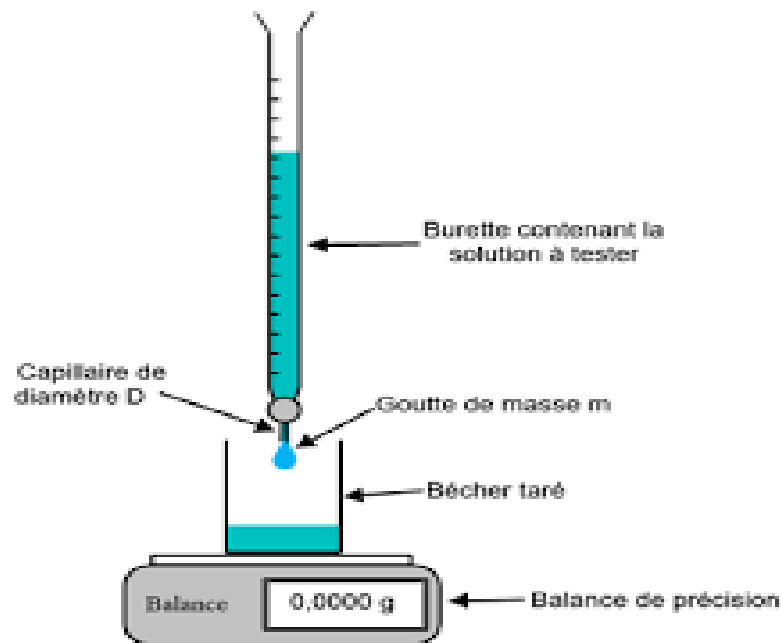


Figure 2:Stalagmométrie

II-4-2 Tube capillaire (La loi de Jurin)

En physique, la loi de Jurin donne la hauteur d'ascension ou de dépression d'un liquide dans un tube capillaire.

Cette loi s'exprime par :

$$h = \frac{2 \cdot \gamma \cdot \cos(\theta)}{r \cdot \rho \cdot g}$$

Où :

h : est la hauteur du liquide.

γ : est la tension superficielle du liquide.

θ : est l'angle de contact entre le liquide et la paroi du tube, aussi appelé angle de raccordement.

ρ : est la masse volumique du liquide.

r : est le rayon du tube.

g : est l'intensité de la pesanteur.

Les conditions de validité sont les suivantes : il faut que le diamètre du tube soit petit par rapport à la longueur capillaire, qui vaut typiquement deux millimètres pour de l'eau à température et pression ambiantes. Si le tube est tenu oblique alors la loi de Jurin donne la hauteur verticale (pas la hauteur mesurée le long du tube).

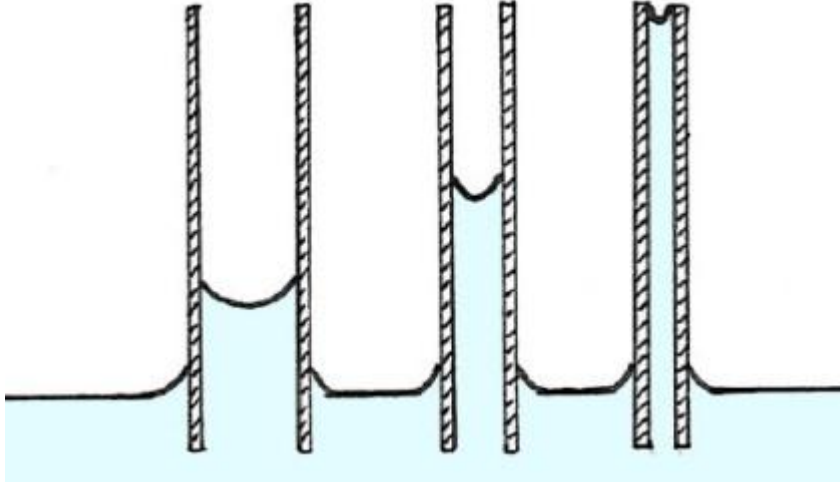


Figure 3 : Loi de Jurin

II-4-3 Arrachement de l'anneau (tensiomètre de Nouy)

Le tensiomètre à anneau de Nouy est un appareil utilisant un anneau qui permet de mesurer la tension superficielle à une interface liquide-air et la tension interfaciale à une interface entre deux liquides non miscibles.

La force F , nécessaire pour retirer l'anneau de la surface du liquide est mesurée et liée à la tension de surface de ce dernier γ :

$$F = 2\pi \cdot (r_i + r_a) \cdot \gamma$$

avec r_i rayon intérieur de l'anneau , r_a rayon extérieur de l'anneau

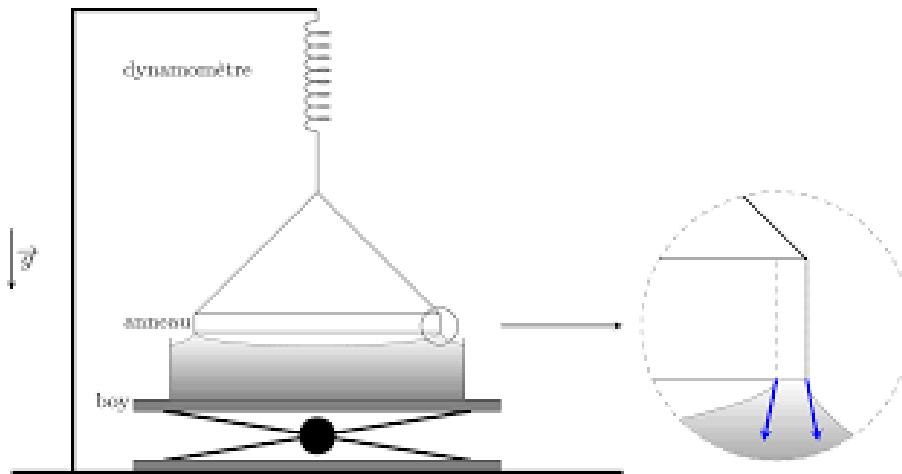


Figure 4 : Méthode d'arrachement d'anneau

II-5 Agent tensioactif

Un tensioactif ou agent de surface (surfactant en anglais) est un composé qui modifie la tension superficielle entre deux surfaces. Les composés tensioactifs sont des molécules amphiphiles

Ils permettent ainsi de solubiliser deux phases non miscibles, en interagissant avec l'une apolaire (c'est-à-dire lipophile donc hydrophobe), par sa partie hydrophobe ; tandis qu'avec l'hydrophile peut l'emporter sur la lipophile et vice versa.

Pour chaque molécule tensioactive, on peut ainsi définir une HLB (balance hydrophile lipophile) sur une échelle de 1 à 20. Une émulsion huile dans l'eau nécessitera un tensioactif de HLB élevée alors qu'une émulsion eau dans l'huile nécessitera un tensioactif de HLB faible.

Il existe quatre types de composés tensioactifs, classés selon la nature de la partie hydrophile :

- Les tensioactifs anioniques : partie hydrophile chargée négativement. HLB relativement élevée car ils ont une tendance hydrophile plus marquée
- Les tensioactifs cationiques : partie hydrophile chargée positivement.
- Tensioactifs amphotères : ils possèdent à la fois une charge électrique positive et une charge négative, et la charge globale est nulle. HLB élevée.

- Tensioactifs non ioniques : la molécule ne comporte aucune charge l'autre phase qui est polaire, il interagira par sa partie hydrophile.

II-6 Surfactifs

Produit dont la solution aqueuse présente une concentration plus forte aux interfaces que dans la masse. Les surfactifs sont des tensioactifs surtout utilisés dans le nettoyage.

Il faut noter que tous les amphiphiles ne possèdent pas une telle activité; pour cela il faut que la molécule ait des propriétés relativement équilibrées, c'est-à-dire qu'elle ne soit ni trop hydrophile, ni trop hydrophobe. Ce terme n'est équivalent à "surfactant" que si l'on suppose que l'activité superficielle ou inter faciale se traduit nécessairement par un abaissement de la tension ce qui est vrai dans beaucoup de cas qui ont un intérêt pratique.

II-7 Emulsions

Milieu hétérogène constitué par la dispersion, à l'état de particules très fines, d'un liquide dans un autre liquide.

Les émulsions sont instables du point de vue thermodynamique, cependant elles peuvent être stables du point de vue cinétique sur une importante période, ce qui détermine leur durée de vie. Cette durée doit être mesurée, afin d'assurer la bonne qualité du produit pour le client final.

Exemple :

- Une crème hydratante

Phase huileuse : huile et ingrédients solubles dans l'huile

Phase aqueuse : eau et ingrédients solubles dans l'eau émulsifiant

II-8 Agent moussant

C'est un agent qui facilite la formation de mousse tel qu'un tensioactif ou un agent gonflant. Un tensioactif, lorsqu'il est présent en petites quantités, réduit la tension superficielle d'un liquide ou augmente sa stabilité colloïdale en inhibant la coalescence des bulles. (7)

Chapitre III

Chapitre III :Flacon compte-gouttes pour solution buvable

III-1- Généralités :

Les solutions orales (sirops, gouttes) présentent l'avantage par rapport aux formes solides (comprimés, gélules) de permettre une individualisation facile de la dose à partir d'une seule formulation .De plus, ces solutions sont d'une grande utilité chez les patients muni d'une sonde naso-entérale ou ayant des difficultés à avaler.

Il été montré que les conditions opératoires (notamment l'inclinaison du flacon) avaient une forte influence sur la dose administrée. Ces inexactitudes pouvaient conduire dans certains cas à des différences cliniquement significatives.

III-2- Définition :

Un compte-goutte est un tube en verre ou en plastique effilé, avec un goulot d'étranglement, surmonté d'un embout (en caoutchouc ou en plastique souple), servant à compter les gouttes de liquide, il illustre la force associée à la tension superficielle de ce liquide.

Une compression est exercée sur l'embout, une partie de tube est prolongé à la verticale dans le liquide à prélever, la pression est relâchée lentement, le tube est retiré du liquide puis l'embout est à nouveau comprimé pour distribuer le prélèvement.

Le dispositif est utilisé pour distribuer certaines préparations pharmaceutiques, telles les solutions buvables, les gouttes nasales, auriculaires et les collyres, ainsi qu'en chimie analytique pour par exemple un dosage nécessitant quelques gouttes d'indicateur de **pH**.

En effet, une goutte de liquide qui mouille le tube du compte-goutte ne tombera pas par l'orifice circulaire que si elle est assez pesante pour vaincre la force de la tension superficielle. (8)

III-3- Type de compte-gouttes :

Les compte gouttes sont constitués généralement d'une tétine, d'une capsule avec ou sans bague d'inviolabilité et d'une pipette doseuse.

-Tétines : peuvent être en caoutchouc ou en silicone selon le produit que le flacon contient pour qu'il n'y ait pas d'interactions contenu-contenant.

-Capsules : généralement en matière plastique (polypropylène), parfaitement étanches et compatibles avec le contenu, peuvent être munis de sécurité enfants (appuyer sur le bouton puis tourner pour dévisser), avec ou sans bague d'inviolabilité.

-Pipettes : en plastique (PP ou PE) ou en verre, nue ou imprimée (avec ou sans graduations), de différentes longueurs et peuvent être de différentes formes (bout rond ou effilé).



Figure 5: Compte goutte à pression verticale



Figure 6 :Compte goutte classique

-Les capsules sont de normes Pharmacie, PP, DIN, Europa, GCMI... et en matière PP ou Thermodur.

-La matière de la tétine est déterminée en fonction de la compatibilité avec le produit. Les tétines sont en PVC, Caoutchouc naturel ou synthétique (Nitril, Elastomère, Sentoprène, Thermoplastique).

-Les pipettes en verre ou plastique présentent des embouts de formes diverses en fonction du type de délivrance, de la taille de la goutte et de la viscosité du produit.

-Les capsules peuvent être teintées dans la masse, laquées, métallisées et chapées en or, argent, etc., ...



Figure 7 :Prototype de compte goutte

III- 4- Fiabilité des compte-gouttes

La fiabilité des formes orales selon la pharmacopée est destinée aux formes pharmaceutiques orales telles que les granulés, les poudres orales et les liquides pour usage oral, qui sont conditionnées en récipients multi doses auxquels le fabricant adjoint un dispositif doseur.

Pesez séparément 20 doses, prélevées au hasard dans un ou plusieurs flacons à l'aide du dispositif doseur et déterminez leur masse individuelle et la masse moyenne. 2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 10 pour cent aucune ne s'en écarte de plus de 20 pour cent. (9)



Figure 8: Médicament Promaz (Chlorpromazine)



Figure 9: Médicament Largactil (Chlorpromazine)

III-5- Recommandations de prescription et d'administration :

Des erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation de pipettes, cuillères-mesure, seringues orales, compte-gouttes, sont régulièrement signalées à l'ANSM pour les médicaments sous forme de solutions buvables en flacons multi doses (hors produits homéopathiques).

Potentiellement graves du fait des surdosages ou sous-dosages qui en résultent, ces erreurs touchent principalement les nourrissons et les enfants âgés de 2 à 11 ans.

Comme annoncé en 2013, l'ANSM publie, à destination des industriels pharmaceutiques, des recommandations relatives aux critères de sécurité de ces dispositifs d'administration.

Les professionnels de santé sont par ailleurs de nouveaux invités à sensibiliser leurs patients et leurs proches à ces risques d'erreurs, pour lesquels une affiche "Ne mélangez pas les pipettes" est disponible depuis 2013.

Outre une vigilance particulière, l'ANSM conseille aux patients de suivre des règles qui permettent de limiter ces risques. Leurs conséquences peuvent être graves pour les patients, principalement des nourrissons et des enfants âgés de 2 à 11 ans, que la dose administrée soit trop importante ou insuffisante, donc dangereuse et/ou inefficace.

Plusieurs causes ont été identifiées parmi lesquelles :

- Des erreurs humaines, comme l'administration d'un médicament avec le dispositif d'un autre médicament ou avec une cuillère à café ou à soupe ;
- Une incompréhension des modalités d'utilisation et de la prescription, comme l'administration de x pipettes au lieu de x gouttes ;
- Le dispositif d'administration du fait, par exemple, de la présence d'une double graduation ou d'un manque de lisibilité.

En novembre 2013, l'ANSM annonçait qu'un groupe de travail "Erreurs médicamenteuses" devaient proposer prochainement des recommandations à l'intention des laboratoires pharmaceutiques visant à améliorer et sécuriser les dispositifs fournis avec les solutions buvables médicamenteuses.

Ces recommandations sont à présent publiées et synthétisées dans l'Encadré ci-dessous (10)

Encadré 1 - Synthèse des recommandations de l'ANSM aux industriels pharmaceutiques

- Fournir un dispositif d'administration pour chaque solution buvable de médicament présenté en conditionnement multidoses (flacons).
- Apposer la dénomination de la spécialité, sauf exception, sur le dispositif d'administration (nom du médicament, dosage et forme pharmaceutique),
- Graduer le dispositif d'administration fourni :
 - dans la même unité que celle utilisée pour la posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP) et la notice,
 - de la manière la plus précise et la plus lisible possible.
- Permettre au dispositif d'administration fourni de prélever la plus petite dose et, si possible, la plus grande dose en fonction de la posologie décrite.
- Ajouter un schéma explicatif du mode d'utilisation du dispositif d'administration sur la notice et si possible sur la boîte du médicament.

Figure 10:Recommandation pour dispositif compte-gouttes

Outre les efforts demandés aux industriels, les médecins et les pharmaciens sont invités à sensibiliser les patients et leurs proches pour éviter les erreurs médicamenteuses liées aux dispositifs d'administration des solutions buvables.

L'ANSM conseille aux parents de suivre 4 règles simples pour limiter ces risques :

-Utiliser exclusivement le dispositif d'administration fourni avec le flacon. Les dispositifs d'administration ne sont pas universels.

-Toujours conserver le dispositif dans la boîte du médicament correspondant après utilisation. Le dispositif d'administration ne doit pas être séparé du flacon.

-En cas de doute, ne jamais utiliser un dispositif inapproprié et demander conseil à un professionnel de santé.

-Toujours lire la notice d'information avant toute utilisation d'un dispositif d'administration.

Chapitre IV

Chapitre V :La chlorpromazine

V-I -Généralités

La chlorpromazine est historiquement le premier médicament antipsychotique. Vendue sous forme de chlorhydrate de chlorpromazine, elle fut initialement surnommée la « lobotomie chimique » par le Dr Heinz Lehmann en raison des effets similaires avec cette pratique neurochirurgicale controversée. Le surnom de « camisole chimique » fut par la suite généralisé en raison de son effet narcotique. Elle possède un effet anxiolytique, hypnotique, antihypertenseur, antiémétique et anticholinergique. Elle est aujourd'hui considérée comme un antipsychotique typique. (11)

Classée comme antipsychotique de 1^{re} génération, elle est utilisée dans le traitement des psychoses aiguës et chroniques, comme la schizophrénie et certaines phases maniaques du trouble bipolaire.

On l'utilise aussi dans le traitement de la porphyrie, du tétanos, retard de croissance et comme pré anesthésique mais aussi à faible dose comme anxiolytique en substitution et/ou association aux benzodiazépines. Elle fait partie des médicaments existants testés contre la Covid-19, dans le cadre du projet ReCovery, au Groupe hospitalier universitaire (GHU) Paris psychiatrie & neuroscience. (12)

La chlorpromazine figure sur la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (mise à jour en avril 2013). (14)

C'est un dérivé de la phénothiazine. Ce n'est qu'un antagoniste du récepteur de la dopamine D₂, pas un antagoniste du récepteur de la sérotonine 5HT_{2A} unique aux nouveaux antipsychotiques atypiques. 100 mg de chlorpromazine équivaut à 2 mg d'halopéridol, un autre antipsychotique typique de la famille des butyrophénones (13)

Les effets indésirables sont particulièrement liés au système moteur extrapyramidal: tremblements, troubles du mouvement précoces, tardifs et invalidants.

Lorsque l'occupation des récepteurs D₂ dans le striatum dépasse 80%, des symptômes extrapyramidaux apparaissent (Nyberg et al. 1998). En raison de la moindre occupation des récepteurs dopaminergiques et de l'activité antagoniste 5-HT₂ des récepteurs sérotoninergiques, la fréquence de ces effets indésirables est réduite lors de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques (tels que la clozapine). La fréquence de la SEP est supérieure à 10%. (13)

La chlorpromazine est un dérivé de la phénothiazine. Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique, et des effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la chlorpromazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est nette. Les effets extrapyramidaux sont nets, mais modérés.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

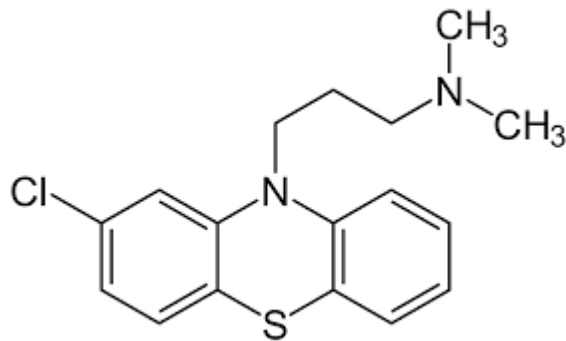


Figure 11 :Structure de Chlorpromazine

Identification	
Nom UICPA	2-chloro-10-[3-(diméthylamino)propyl] phénothiazine
Synonymes	Largactil (France), Thorazine (USA)
N° CAS	50-53-3
N° ECHA	100.000.042
N° CE	200-045-8
Code ATC	N05AA01

Figure 12 :Identification de Chlorpromazine

Propriétés chimiques	
Formule	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ S [Isomères]
Masse molaire ¹	318,864 ± 0,022 g/mol C 64,03 %, H 6,01 %, Cl 11,12 %, N 8,79 %, S 10,06 %
Données pharmacocinétiques	
Biodisponibilité	de 10 à 70 %
Métabolisme	hépatique
Demi-vie d'élim.	16 à 30 heures
Excrétion	bile et urine
Considérations thérapeutiques	
Voie d'administration	orale, rectale, IM, IV
Grossesse	médicament déconseillé
Conduite automobile	niveau 2
Caractère psychotrope	
Catégorie	Neuroleptique antipsychotique de première génération
Mode de consommation	voie orale, voie intramusculaire
Risque de dépendance	faible

Figure 13 : Propriétés de Chlorpromazine

V-II-Composition du princeps et du générique

Tableau 1:Tableau comparative entre Largactil et Promaz

Nom	
LARGACTIL (princeps)	PROMAZ (générique)
composition	
Chlorhydrate de chlorpromazine 4,458 g Quantité correspondant à chlorpromazine base 4,000 g Pour 100 ml.	Chlorpromzine40 mg
Liste des excipients	
Acide citrique monohydratée, saccharose, glycyrrhizinate d'ammonium, caramel à l'ammoniaque, huile essentielle de menthe poivrée, alcool éthylique à 95 pour cent (v/v), glycérol, eau purifiée.	acide citrique, glycerine, sodium saccharine, alcool éthylique, arome framboise, eau purifiée

V-III- Indication et effet indésirable

Tableau 2:Tableau d'indication de prescription de chlorpromazine

Chez enfants plus de 6 ans et l'adulte	<p>La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.</p> <p>La dose journalière sera répartie en 2 ou 3 prises.</p>
Chez enfant plus de 6 ans	<p>Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité :</p> <p>La posologie est de 1 à 5 mg/kg/jour.</p>
Chez l'adulte	<p>Etats psychotiques aigus.</p> <p>Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).</p> <p>La posologie est de 25 à 300 mg/jour.</p> <p>Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 600 mg/jour maximum.</p>

V-III-1 Largactil (Chlorpromazine) en goutte 4%

V-III-1-1 indication

Il est utilisé pour traiter une maladie caractérisée par des symptômes tels que le fait d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, d'avoir une suspicion inhabituelle, des croyances erronées, un discours et un comportement incohérents et un retrait affectif et social.

Les personnes qui présentent cette maladie peuvent également se sentir déprimées, coupables, anxieuses ou tendues.

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans.

V-III-1-2 Effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Dès les faibles doses

Troubles neuro-végétatifs

- Hypotension orthostatique;
- Effets anticholinergiques à type de sécheresse de bouche, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire, constipation voire îleus paralytique Troubles neuropsychiques
- Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement;
- Indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

A doses plus élevées

Troubles neuropsychiques

- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...);
- Syndrome extrapyramidal:
 - Akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
 - Hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur,
- Dyskinésies tardives, survenant surtout lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

-Troubles endocriniens et métaboliques

- Hyperprolactinémie: aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité
- Dysrégulation thermique
- Prise de poids
- Hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose
- Dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

Autres troubles observés

- De très rares cas de Lupus érythémateux systémique ont été rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine. Dans certains cas, une positivité des anticorps antinucléaires peut être observée sans lupus érythémateux clinique;
- De rares cas d'ictère cholestatique et d'atteintes hépatiques, principalement de type cholestatique, cytolytique ou mixte, ont été rapportés;
- Très rares cas de priapisme;
- Syndrome malin des neuroleptiques

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexplicée ont été rapportés chez des patients traités par la chlorpromazine, souvent en association avec d'autres neuroleptiques.

Des cas de thrombo embolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques - fréquence inconnue

Grossesse et conditions périnatales : syndrome de sevrage néonatal

V-II-2PROMAZ en goutte 4%

V-II-2-1indication

Il est utilisé dans le traitement de certains troubles psychiques (schizophrénie, différents types de psychoses et les troubles graves du comportement chez l'enfant...).

V-II-2-2 Effets indésirables

Somnolence, surtout en début de traitement. Indifférence, réaction anxieuse, variation de l'humeur. Effets atropiniques : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, rétention d'urine. Hypotension orthostatique. Mouvements involontaires ou inadaptés, tics, pouvant survenir lors de la première prise (notamment en cas de surdosage) ou, plus tardivement, lors d'un traitement prolongé.

Raideur musculaire et difficultés à coordonner les mouvements. Augmentation de la sécrétion de prolactine pouvant se traduire par : absence des règles, augmentation du volume des seins, écoulement de lait par le mamelon. Troubles sexuels. Prise de poids, hyperglycémie.

Rarement : réaction allergique cutanée, photosensibilisation, troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes), syndrome malin des neuroleptiques (voir Attention), agranulocytose (exceptionnelle).

PARTIE PRATIQUE

Partie Pratique

I-Objectifs

Notre objective est de vérifier la fiabilité des dispositifs compte-gouttes du princeps et de ses générique et non seulement celle de la prescription médicale (posologie par unité de dose) et la dispensation réellement faite aux patients (sous dosage ou sur dosage) mais aussi l'amélioration de la prise en charge des patients à l'origine de prescription de psychotrope

II-Matériels et Méthode

II.1 Matériel :

II-1-1 Matières premières et spécialités pharmaceutique :

-Flacon Largactil 30 ml.

Tableau 3: Tableau représente largactil

Laboratoire	Biopharm
Numéro de lot	264
Date de péremption	05 -2022
Date de fabrication	05-2018
Dosage	4%
Princeps / Générique	Princeps

-Flacon Promaz 30ml

Tableau 4: le flacon Promaz.

Laboratoire	Groupe Santé
Numéro de lot	1917/19
Date de péremption	05/2022
Date de fabrication	06/2019
Dosage	4%
Princeps /Générique	Générique

II-1-2 Réactifs : Aucun

II-1-3 Verreries :

-Bécher.

II-1-4 Appareillage :

-Balance analytique. (Ohaus)

- Micro pipette.

II.2. Méthodes d'étude :

II.2. 1. Etude de la Fiabilité d'un compte-goutte

L'essai suivant a été réalisé selon la Pharmacopée Européenne, le chapitre 2.9.27: Intitulé l'uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multi doses :

« L'essai suivant est destiné aux formes pharmaceutiques orales telles que les granulés, les poudres orales et les liquides pour usage oral, qui sont conditionnées en récipients multi doses auxquels le fabricant adjoint un dispositif doseur. »

« Pesez séparément 20 doses, prélevées au hasard dans un ou plusieurs flacons à l'aide du dispositif doseur et déterminez leur masse individuelle et la masse moyenne. 2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 10 pour cent et aucune ne s'en écarte de plus de 20 pour cent. »

II.2. 1.1. Mode opératoire :

Tenir le compte-goutte verticalement, puis compter le nombre de gouttes pour chaque graduation du dispositif doseur de la solution de CHLORPROMAZINE CHLORHYDRATE.

Noter la masse indiquée sur la balance. Refaire l'expérience pour chaque graduation de chaque produit 20 fois.

II.2.2. Détermination du volume d'une goutte :

La détermination du volume d'une goutte s'effectue après avoir déterminé la masse volumique et la masse d'une goutte de la solution du Chlorpromazine de chaque produit, par l'équation suivante :

$$v = m/\rho$$

II.2.2. 1. Détermination de la masse volumique de chaque produit :

II.2.2.1 .1 Mode opératoire :

A l'aide d'une micro pipette de 1ml, Prélever le volume correspondant de la solution buvable de la Chlorpromazine

Peser les volumes prélevés par gravimétrie à l'aide d'une balance analytique.

Noter les masses pour chaque produit étudié.

Répéter l'opération 20 fois pour chaque volume

Déterminer la masse volumique par l'équation suivante : $\rho = m/v$.

Déterminer la masse volumique moyenne.

On a travaillé avec une micropipette de 1 ml pour 20 essayé à cause de manque de matière première suffisante pour les deux flacons de 30ml.

Selon la pharmacopée la densité d'une substance est le rapport entre la masse d'un volume donné de cette substance à une température t1 et la masse d'un volume égal d'eau à une température t2.

La masse volumique ρ_{20} , définie comme la masse d'une unité de volume de la substance à 20 °C, peut également être utilisée. Elle s'exprime en kilogrammes par mètre cube ou en grammes par centimètre cube ($1 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3} = 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$). Ces quantités sont liées par les

équations suivantes, dans lesquelles la masse volumique est exprimée en grammes par centimètre cube :

$$\rho_{20} = 0,998203 \times d_{20}^{20} \text{ ou } d_{20}^{20} = 1,00180 \times \rho_{20}$$

$$\rho_{20} = 0,999972 \times d_4^{20} \text{ ou } d_4^{20} = 1,00003 \times \rho_{20}$$

$$d_4^{20} = 0,998230 \times d_4^{20}$$

Mesurez la densité ou la masse volumique avec le nombre de décimales prescrit dans la monographie, à l'aide d'un pycnomètre (solides ou liquides), d'une balance hydrostatique (solides), d'un aréomètre (liquides) ou d'un densimètre digital muni d'un capteur à tube oscillant (liquides et gaz). Si la détermination est faite par pesée, ne tenez pas compte de la flottabilité de l'air qui peut être une source d'erreur de 1 unité à la 3e décimale.

Si vous utilisez un densimètre, la flottabilité de l'air n'a aucune influence. Densimètre muni d'un capteur à tube oscillant. L'appareil est constitué des éléments suivants :

- un tube en U, généralement en verre borosilicaté, qui contient le liquide à examiner
- un système d'excitation électromagnétique ou piézoélectrique qui fait vibrer le tube comme un oscillateur en porte-à-faux, à une fréquence caractéristique qui dépend de la masse volumique du liquide à examiner ;
- un moyen de mesure de la période de l'oscillation (T) qui peut être convertie par l'appareil pour fournir une lecture directe de la masse volumique ou qui peut servir à calculer la masse volumique à l'aide des constantes A et B décrites ci-après .

La fréquence de résonance (f) est une fonction de la constante du ressort (c) et de la masse du système (m) :

$$f^2 = \frac{1}{T} = \frac{C}{m} \times \frac{1}{4\pi^2}$$

Soit :

$$T^2 = \left(\frac{M}{C} + \frac{\rho \times V}{C} \right) \times 4\pi^2$$

M = masse du tube,

V = volume intérieur du tube.

L'introduction des 2 constantes $A = C/(4\pi^2 \times V)$ et $B = M/V$, permet d'obtenir l'équation classique relative au capteur à tube oscillant :

$$\rho = A \times T^2 - B$$

Déterminez les constantes A et B en remplissant le tube en U de l'appareil avec 2 échantillons différents de masse volumique connue, comme par exemple l'eau R dégazée et l'air. Effectuez des mesures de contrôle quotidiennes en utilisant de l'eau R dégazée

. Les résultats affichés pour la mesure de contrôle avec de l'eau R dégazée ne doivent pas s'écarter de plus de l'erreur spécifiée pour la valeur de référence ($\rho_{20} = 0,998203 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$, = 1,000000). Par exemple :

un appareil dont l'erreur est spécifiée à $\pm 0,0001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ doit afficher $0,9982 \pm 0,0001 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ pour être approprié aux mesures ultérieures. Dans le cas contraire, un réajustement est nécessaire. Pratiquez régulièrement un étalonnage avec des matières de référence certifiées

Effectuez les mesures en utilisant le même procédé que pour l'étalonnage. Equilibrez le liquide à examiner dans un thermostat à 20 °C avant de l'introduire dans le tube, si nécessaire, pour éviter la formation de bulles et réduire le temps nécessaire à la mesure.

Les facteurs affectant l'exactitude de la mesure sont :

- l'uniformité de la température à travers le tube,
- la non-linéarité sur un intervalle de masse volumique
- les effets parasites de la résonance,

— la viscosité, par laquelle des solutions ayant une viscosité supérieure à celle de l'étalon affichent une masse volumique supérieure à la valeur réelle.

Les effets de la non linéarité et de la viscosité peuvent être évités en utilisant des étalons ayant une masse volumique et une viscosité proches de celles du liquide à examiner (± 5 pour cent pour la masse volumique, ± 50 pour cent pour la viscosité). Certains densimètres disposent de fonctions permettant la correction automatique de la viscosité et la correction des erreurs liées aux variations de température et à la non-linéarité.

La fidélité est fonction de la répétabilité et de la stabilité de la fréquence de l'oscillateur, qui dépendent de la stabilité du volume, de la masse et de la constante du ressort de la cellule.

Les densimètres permettent des mesures avec une erreur de l'ordre de $1 \times 10^{-3} \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ à $1 \times 10^{-5} \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ et une répétabilité de $1 \times 10^{-4} \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ à $1 \times 10^{-6} \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. 3.26

Note : le protocole de la détermination de la masse volumique n'a pas suivi une référence, elle aurait dû se faire selon le chapitre 2.2.5 de la pharmacopée « la mesure de la densité », selon des étapes bien précises, la masse volumique n'a pas suivi un protocole bien défini à cause de manque de matériel.

II.2. 1.2. Résultats :

II.2. 1.2.1 LARGACTIL® 4% (Princeps) :

Détermination de la masse moyenne de chaque graduation de Largactil®.

Tableau 5:les résultats de l'essai de masse de Largactil en g

	1 gouttes	10 gouttes	40 gouttes	100 gouttes	120 gouttes
ESSAI DE MASSE					
1	0,027	0,319	1,019	2,819	4,069
2	0,024	0,312	1,325	2,679	3,237
3	0,026	0,308	1,046	2,984	4,038
4	0,025	0,307	1,011	3,274	4,132
5	0,026	0,325	1,014	3,261	3,880
6	0,021	0,312	1,043	3,326	3,347
7	0,022	0,326	1,127	3,249	3,426
8	0,027	0,257	1,293	3,192	3,955
9	0,024	0,261	1,293	3,167	3,920
10	0,030	0,282	1,064	3,244	4,208
11	0,026	0,309	1,044	3,198	3,567
12	0,030	0,311	1,051	3,293	3,941
13	0,031	0,316	1,079	2,728	3,540
14	0,030	0,313	1,117	3,282	3,276
15	0,030	0,320	1,083	3,082	3,653
16	0,030	0,255	1,067	2,751	4,103
17	0,026	0,271	1,073	3,235	4,098
18	0,024	0,262	1,074	3,275	3,848
19	0,026	0,260	1,071	3,233	3,895
20	0,032	0,266	1,274	3,327	4,005
Moyenne	0,027	0,294	1,108	3,129	3,806
ecart type	0,003	0,026	0,101	0,214	0,306
CV	11,544	8,969	9,115	6,850	8,048
MASSE MOYENNE d'une goutte	0,026	0,029	0,027	0,026	0,0317

limite supérieure 10%	0,029	0,324	1,219	3,442	4,187
limite inférieure 10%	0,024	0,265	0,997	2,816	3,426
limite supérieure 20%	0,032	0,353	1,330	3,755	4,568
limit inférieure 20%	0,021	0,235	0,886	2,503	3,045

II. 2. 1.2.2 PROMAZ 4% (Générique) :

Détermination de la masse moyenne de chaque graduation de Promaz®.

Tableau 6:les résultats de l'essai de masse de Promaz en g

	0.25ml	0.5ml	0.75ml	1ml	1.2 ml	0,3ml	0,6ml
ESSAI DE MASSE							
1	0,202	0,430	0,693	0,945	1,165	0,274	0,530
2	0,206	0,426	0,709	0,961	1,187	0,261	0,534
3	0,214	0,446	0,675	1,008	1,169	0,215	0,572
4	0,248	0,447	0,656	0,951	1,195	0,283	0,572
5	0,214	0,447	0,695	0,893	1,178	0,306	0,533
6	0,217	0,452	0,706	0,967	1,109	0,284	0,577
7	0,223	0,404	0,692	0,882	1,184	0,259	0,546
8	0,191	0,473	0,736	0,921	1,160	0,301	0,557
9	0,217	0,397	0,686	0,808	1,161	0,272	0,564
10	0,266	0,464	0,649	0,934	1,169	0,273	0,536
11	0,207	0,396	0,661	0,941	1,132	0,249	0,529
12	0,233	0,413	0,652	0,954	1,210	0,296	0,562
13	0,245	0,414	0,731	0,967	1,178	0,253	0,538
14	0,208	0,438	0,672	0,935	1,210	0,251	0,582
15	0,208	0,429	0,700	0,995	1,118	0,264	0,572
16	0,165	0,425	0,679	0,984	1,227	0,293	0,545
17	0,219	0,454	0,715	0,925	1,212	0,283	0,522
18	0,195	0,469	0,740	0,963	1,160	0,273	0,555
19	0,205	0,423	0,744	0,957	1,212	0,309	0,673
20	0,247	0,465	0,718	0,941	1,195	0,287	0,578
Moyenne	0,216	0,435	0,695	0,941	1,176	0,274	0,558
ecart type	0,022	0,023	0,029	0,043	0,031	0,022	0,032
CV	10,581	5,432	4,249	4,638	2,698	8,291	5,880
MASSE MOYENNE d'une goutte	0,036	0,043	0,043	0,044	0,043	0,039	0,042

limite supérieure 10%	0,238	0,479	0,764	1,035	1,294	0,301	0,614
limite inférieure 10%	0,194	0,392	0,625	0,847	1,058	0,246	0,502
limite supérieure 20%	0,259	0,522	0,834	1,129	1,411	0,329	0,670
Limite inférieure 20%	0,173	0,348	0,556	0,753	0,941	0,219	0,447

Tableau 7:Résultat de l'essai pour nombre goutte de Promaz

	Nombre de goutte						
	0.25ml	0.5ml	0.75ml	1ml	1.2 ml	0,3ml	0,6ml
ESSAI							
1	5	10	16	21	27	7	12
2	6	10	16	21	27	7	12
3	7	10	16	23	24	8	11
4	8	13	14	22	24	8	10
5	5	13	18	21	30	5	11
6	5	7	17	22	32	5	10
7	6	7	17	22	26	5	13
8	7	12	14	23	26	9	13
9	6	7	15	19	27	8	13
10	7	10	16	20	27	9	12
11	5	10	16	19	28	8	12
12	5	9	15	18	26	6	12
13	7	10	15	21	25	7	13
14	5	10	18	22	28	7	12
15	6	12	18	21	28	8	13
16	6	11	16	23	27	6	13
17	6	9	16	21	27	7	12
18	6	10	15	19	27	6	12
19	6	10	17	21	27	7	12
20	6	10	15	21	27	7	12
Moyenne	6	10	16	21	27	7	12
ecart type	0,858	1,716	1,213	1,414	1,806	1,213	0,917
CV	14,306	17,167	7,587	6,734	6,690	17,3424	7,647

Tableau 8: Masse volumique de 1ml (Largactil -Promaz)

	Masse du Volume de 1 ml	
	LARGACTIL®	PROMAZ®
Essai		
1	1,020	0,937
2	1,023	0,930
3	1,026	0,944
4	1,023	0,932
5	1,021	0,942
6	1,023	0,935
7	1,025	0,939
8	1,023	0,938
9	1,023	0,937
10	1,020	0,934
11	1,023	0,940
12	1,026	0,936
13	1,019	0,938
14	1,023	0,937
15	1,027	0,936
16	1,023	0,935
17	1,025	0,939
18	1,023	0,935
19	1,023	0,937
20	1,022	0,937
Moyenne	1,023	0,936
ecart type	0,002	0,003
CV	0,201	0,337

II.2.2.2. Détermination de la masse Moyenne d'une goutte de chaque produit :

II.2.2.2.1 Mode opératoire :

II.2.2.2.2 Résultats :

Tableau représentant la masse de chaque produit

Tableau 9: La masse d'une goutte de chaque produit

	LARGACTIL®	PROMAZ®
La masse d'une goutte (g)	0,028	0,041

II.2.2.3 Résultats

Tableau représentant le volume de chaque produit

Tableau 10: Le volume d'une goutte de chaque produit

	LARGACTIL®	PROMAZ®
Le volume d'une goutte (ml)	0,027	0,044

Discussion

III- Discussion

Dans le cadre d'une comparaison entre deux comptes gouttes, nous avons mené l'expérience de peser 20 doses, prélevées au hasard d'un flacon de **Largactil** à l'aide du dispositif doseur (le compte-goutte)

Nous avons Pesé séparément 20 doses, prélevées au hasard d'un flacon de largactil à l'aide du dispositif doseur (le compte-goutte) nous avons déterminé leur masse individuelle et la masse moyenne sous Excel

Pour une goutte de **largactil**, 6 valeurs s'écartent de la masse moyenne de moins de 10% et une valeur s'écarte de moins 20% et une autre de plus de 20 %

Le cas d'une dose de 10 gouttes ,3 masse s'écartent de la valeur moyenne de moins de 10%

Le cas de 40 gouttes de **largactil** comprend 3 valeurs qui s'écart de la valeur moyenne de plus de 10%, nous avons poursuivi notre expérience pour 100 gouttes où nous avons constaté 2 valeurs inférieures à 10% de la masse moyenne

En fin, pour 120 gouttes de **largactil** 2 valeurs s'écartent de la masse moyenne de moins de 10%

Suivons les exigences qui dit que 2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 10 pour cent et aucune ne s'en écarte de plus de 20 pour cent.

Nous concluons que la fiabilité de dispositif doseur de **largactil** pour une goutte est non conforme car une valeur s'écarte de plus de 10%, contrairement 10 ,100 ,120 gouttes qui sont jugé fiable.

Nous avons repris la même expérience qui se résume dans le fait de peser séparément au hasard d'un flacon de **Promaz** à l'aide du dispositif doseur (le compte-goutte) nous avons déterminé leur masse individuelle et la masse moyenne sous Excel.

Cette fois-ci on se refait à un volume en ml pas en goutte, nous avons mené l'expérience pour les volumes suivants 0,25 - 0,5 - 0,75 - 1 - 1,2 - 1,3 - 1,6.

Toutes les valeurs sont fiables malgré qu'on constate sur la colonne 0,25 une seule valeur supérieure de 10% à la valeur moyenne de **Promaz** et une valeur inférieure à la limite inférieure de 10% .

Ainsi que pour la colonne qui correspond à 0,3 ml de **Promaz** une seule valeur et supérieure de plus de 10% de la valeur moyenne.

Vu nos résultats nous pouvons conclure que le dispositif doseur de Promaz garde la reproductibilité mieux que le dispositif de largactil.

Et en comparant le volume d'une goutte, le volume d'une goutte de **Promaz** est supérieure à celle de **largactil** de 82,88%.

V- Vérification de la prescription médicale (posologie par unité de dose) et la dispensation réellement faite aux patients (sous dosage ou surdosage).

Si on prend le cas de la schizophrénie, la posologie est de 25 -300 gouttes pour largactil le patient délivre de 0,7 – 8,4 g et pour Promaz le patient délivre 1,025 - 12,3g

Et pour le cas des troubles graves, la posologie est de 1-5 gouttes/Kg/jours le patient délivre avec **largactil** 0,14 g au maximum et avec le **Promaz** 0,205 g

Vu l'intérêt économique et le soutien des assurances maladies, le nombre des génériques disponibles sur le marché devrait connaître une spectaculaire progression dans les années à venir. Cette progression attendue des génériques aura des conséquences au sein de l'industrie pharmaceutique, notamment sur la recherche et le développement et peut être même le développement de nouvelles spécialités.

Plusieurs situations peuvent engendrer un surdosage ou une intoxication. Si l'on met les actes volontaires, les surdosages et les intoxications peuvent être la conséquence soit d'une erreur humaine ou liée au matériel, soit d'une situation aboutissant à une augmentation de la concentration du médicament dans l'organisme ; dans ce cas, on parlera de surexposition.

- Les erreurs d'origine humaine ou liées au matériel

Elles peuvent survenir à chaque étape allant de la prescription à l'administration du médicament. Ainsi, toute rédaction d'ordonnance peut faire l'objet d'une erreur (de médicament, de posologie, de durée de traitement,...), auxquelles peuvent s'ajouter des erreurs de préparation (dilution d'une solution injectable,...), des erreurs de délivrance (erreur de lecture de l'ordonnance,...), des erreurs d'administration (mauvais respect des consignes de posologie ou d'horaires,...).

Les populations les plus exposées aux surdosages et aux intoxications sont les enfants et les personnes âgées. En effet, ces deux groupes cumulent les facteurs de risque cités ci-dessus :

-Risque élevé d'erreurs d'administration : Absence de formes galéniques adaptées à l'enfant imposant une préparation extemporanée des médicaments (formes orales ou injectables) ; mauvaise vue ou troubles cognitifs chez les sujets âgés, multiplicité des médicaments favorisant les prises répétées (ou les oublis).

Conclusion

Conclusion

Le médicament, est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et tous produits pouvant être administrés à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger et de modifier ses fonctions physiologiques

Le médicament générique doit avoir la même composition qualitative (la même molécule) et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique que le médicament original ou princeps. Cependant, il peut présenter des différences, à condition qu'elles n'affectent pas la bioéquivalence du médicament générique par rapport au médicament de référence, seule garantie d'une activité thérapeutique et d'une sécurité identiques. En d'autres termes, ces différences ne doivent pas modifier la quantité et la vitesse auxquelles le principe actif est libéré dans l'organisme.

Le médicament générique contient le même principe actif que le médicament original et obligatoirement en même quantité. Mais un médicament générique n'est donc pas toujours une copie conforme du médicament princeps, il peut présenter un aspect différent.

Notre but est d'améliorer les pratiques de prescriptions des professionnels et l'usage des médicaments psychotropes, en terme de dosage car il existe une relation entre le taux plasmatique du médicament et ses effets cliniques (effet thérapeutique, effets secondaires, toxicité).

La tension superficielle c'est un phénomène qui présente une grandeur intensive propre aux liquides ou bien c'est une force qui s'exerce à la surface d'un liquide.

En physique la stalagmométrie est la mesure de la tension superficielle d'un liquide. Une baisse de contour est observée. En ajustant avec précision la forme d'une série de courbes connues, plus la taille de la gouttelette, la longueur du capillaire peut être connue et la densité du liquide, permet de déduire la tension superficielle.

Selon la Pharmacopée Européenne chapitre 2.9.27: uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multi doses :

L'essai suivant est destiné aux formes pharmaceutiques orales telles que les granulés, les poudres orales et les liquides pour usage oral, qui sont conditionnées en récipients multidoses auxquels le fabricant adjoint un dispositif doseur.

Pesez séparément 20 doses, prélevées au hasard dans un ou plusieurs flacons à l'aide du dispositif doseur et déterminez leur masse individuelle et la masse moyenne.

2 masses individuelles au maximum peuvent s'écarter de la masse moyenne de plus de 10 pour cent et aucune ne s'en écarte de plus de 20 pour cent.

Dans le présent travail nous somme focaliser sur la comparaison de Chlorpromazine, entre un princeps Largactil et son générique Promaz

Nos travaux en laboratoire consistaient en la pesé des gouttes depuis un dispositif doseur

Ces travaux ont était soumis à une analyse mathématique –statistique- sous Excel puis soumis à des critères conventionnels de fiabilité

Les résultats montrent qu'une goutte de Promaz est plus lourde qu'une goutte de largactil, en terme de volume par 82,22 %

Résumé

لقد أدركت وصفة العقاقير النفسية العديد من المشاكل ، لا سيما بالنسبة للمحلول الفموي في شكل قطرة وبالتحديد فيما يتعلق بدقة الجرعة التي يتم تسليمها في الواقع من وصفة طبية الممثل بالأصلي الكلوربروماز في هذا العمل ، سنقارن بين مثالين من أجهزة الجرعات التي اخترنا لها كمثال لاركاكيتيل و المكافئ له البروماز من اجل التحقق من موثوقية أجهزة الجرعات وفقاً لمتطلبات دستور الأدوية ، سنلاحظ فرقاً في التسليم لصالح المنتج الاصيلي .

La prescription des psychotropes a connu en réalité plusieurs problèmes notamment pour la forme solution buvable en goutte, précisément en ce qui concerne l'exactitude de dose délivré, Dans ce travail on va comparer entre deux compte-gouttes citant la chlorpromazine, son princeps Largactil et son générique Promaz afin de vérifier la fiabilité des dispositifs doseurs selon les exigences de la pharmacopée ,on va remarquer une différence de délivrance entre les diapositives en faveur du princeps.

The prescription of psychotropic drugs has in fact known several problems in particular for the form of oral solution in drop form, precisely with regard to the accuracy of the dose delivered. In this work we will compare between two dropper citing chlorpromazine, its princeps Largactil and its generic Promaz in order to verify the reliability of the dosing devices according to the requirements of the pharmacopoeia, we will notice a difference in delivery between the delivered dose in favor of the princeps .

Références

OUVRAGE

1. **Berget, Lucie.** *Le conditionnement des médicament un élément essentiel de protection des patients.* 2015.

LIENS

2. **www.dictionnairedesfrancophone.org, [éd.]**. *dictionnaire francophone.*

3. *santé le figaro.fr* Consulté en Avril

4. *dictionnaire vidal* Consulté en Avril

5. *Doctisomio.fr* .Consulter en Avril

6. *projet lutithium*.Consulté en Février

7. *technoscience .net* Consulté en juin

8. *wikipédia.org - compte gouttes*.Consulté en Février

9. *pharmacopée européenne.* 2008.

10. *Vidal.fr-recommandation de prescription.*

11. *Benjamin Chin-Yee, « Heinz Lehmann and the dawn of psychopharmacology » , sur hekint.org .*

12. *Traitement contre le Covid-19 : les effets d'un antipsychotique prometteurs, une première étude sur l'homme lancée en France » , sur Franceinfo, 4 mai 2020 (consulté le 5 mai 2020).*

13. *Wikipédia la chlorpromazine .*

14. *WHO Model List of Essential Medicines, 18th list,avril 2013.*

15. *vidal.fr_ forme médicament .*

+