

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE 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 : Septembre 2017.

**Présentée par :**

- ✓ BOUCHOU Imane.
- ✓ BOURIAHI Malika.

**Devant le jury :**

- ✓ **Présidente** : Dr. REGGABI Karine, Maitre assistante en Pharmacologie, Faculté de médecine BLIDA.
- ✓ **Examineurs** : Dr. BENGHEZAL Islem, Maitre assistant en Biophysique. Faculté de médecine BLIDA.  
Dr. KHADER Nadia, Maitre assistante en Biophysique. Faculté de médecine BLIDA.
- ✓ **Promotrice** : Dr. REGGABI Feriel, Maitre assistante en Biophysique. Faculté de médecine BLIDA.

2016/2017



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE 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 : Septembre 2017.

**Présentée par :**

- ✓ BOUCHOU Imane.
- ✓ BOURIAHI Malika.

**Devant le jury :**

- ✓ **Présidente** :Dr. **REGGABI Karine**, Maitre assistante en Pharmacologie, Faculté de médecine BLIDA.
- ✓ **Examineurs** : Dr. **BENGHEZAL Islem**,Maitre assistant en Biophysique. Faculté de médecine BLIDA.  
Dr. **KHADER Nadia**,Maitre assistante en Biophysique.Faculté de médecine BLIDA.
- ✓ **Promotrice** : Dr. **REGGABI Feriel**, Maitre assistante en Biophysique.Faculté de médecine BLIDA.

2016/2017

## REMERCIEMENTS

Nos premiers remerciements vont tout d'abord à l'ensemble de nos enseignants du département de pharmacie Blida qui nous ont aidés, orientés par le fruit de leur connaissance, leurs valeurs et leurs qualités professionnelles et humaines, pendant ces six années d'études.

Docteur MAHFOD Mohamed : nous avons eu le privilège de bénéficier de votre haute compétence, sens du devoir, et de votre grande générosité qui nous ont accompagnés et encouragés tout au long de notre cursus. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre admiration et notre grande estime.

Nous remercions profondément notre encadreur Docteur REGGABI Feriel d'avoir dirigé ce travail, de nous avoir bien assisté et orienté, aussi bien sur le plan humain que scientifique, par votre expérience et attitude vous représentez pour nous un véritable exemple d'assiduité et du savoir faire.

Nos vifs remerciements vont surtout aux membres de jury: Docteur REGGABI Karine qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. A Docteur BENGHEZAL Islam, A Docteur KHADER Nadia pour l'effort et le temps qui nous a fourni afin de lire et d'évaluer ce travail. Veuillez croire à nos sentiments les plus sincères.

Et nous tenons aussi à remercier les fonctionnaires de l'EHS hôpital de Frantz Fanon de Blida pour leurs collaborations et leurs aide qui nous y très utile en nous permettons d'examiner et de photographier des ordonnances de l'EHS Frantz Fanon, et de mettre à notre possession le médicament Promaz.

## *Dédicaces*

*Imen*

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries. »

*Me voilà au terme de ce mémoire qui représente un chapitre marquant et un commencement d'une nouvelle étape de ma vie. Je tiens en ces quelques lignes à exprimer ma profonde reconnaissance en dédiant ce modeste travail :*

*A mon chère père **AMAR** et ma chère maman **NACIRA** : pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mon cher époux **FETHI**: pour son encouragement, son soutien, sa patience et sa compréhension,*

*A mes deux anges **LINA** et **INES** : pour leurs sacrifices tout au long de mon parcours universitaire.*

*A mon beau père **MOHAMED** et sa femme **NACIRA***

*A ma sœur **MARWA** et mes frères **ABDELKADER** et **MAHDI***

*A mes belles sœurs **NESRINE** et **SAKINA***

*A mon beau frère **YOUGURTA** et sa femme **WISSAM***

*A ma chère binôme **MALIKA**.*

*Je remercie vivement ces amies à qui je n'ai jamais su exprimer toute l'affection que j'ai pour eux, qui furent présents à mes côtés à tout moment lorsque j'en avais besoin. Je pense en particulier à **IKRAM, MADINA, RADIA, MERIEM**, vous n'imaginez pas l'ampleur de la joie et du confort que me procurent votre compagnie. Votre ambiance agréable et les excellents moments que nous avons passés ensemble me sont d'une valeur inestimable.*

*Enfin à tous les membres de ma famille paternelle et maternelle dont ma réussite leur tient vraiment à cœur. Et à toute personne qui est venue partager avec moi ma joie en ce jour spécial.*



*Dédicaces**Malika*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, à toi mon père.*

*A la plus belle créature sur terre, à la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur  
cet source de tendresse, de patience et de générosité,,,  
A ma mère ! que j'adore.  
A mon cher époux !*

*Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à tout mes frères et à ma sœur, mes nièces, et mes neveux, je dédie ce travail dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour,  
leurs conseils, aides, et encouragements.*

*Aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagnaient durant mon chemin d'études supérieures,*

*A mes aimables amis, collègues d'étude, et frères de cœur,  
tous les étudiants de la promotion 2016/2017*

*A ma chère binôme Imen.*





# Liste des figures

**Figure 01** : schéma du tube capillaire.

**Figure 02** : schéma représentant la méthode d'arrachement.

**Figure 03** : schéma représentant le stalagmomètre.

**Figure 04** : Compte-gouttes à pression vertical.

**Figure 05** : Compte-gouttes classique.

**Figure 06** : Les prototypes des compte-gouttes.

**Figure 07** : Largactil à 4%.

**Figure 08** : Promaz 4%.

**Figure 09** : Dormazine 4%.

**Figure 10** : Doses obtenue expérimentalement avec les différentes spécialités testées, exprimées en pourcentage de la dose indiquée par le fabricant.

# Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Les différentes origines du médicament.

**Tableau 2 :** Tableau de comparaison entre médicament princeps et générique.

**Tableau 3 :** Tests effectués pour l'évaluation des flacons compte-gouttes

**Tableau 4 :** Composition des trois produits étudiés

**Tableau 5 :** Contre indications du médicament

**Tableau 6 :** Interactions médicamenteuses

**Tableau 7 :** Effet indésirable du médicament

**Tableau 8 :** Tableau récapitulatif des spécialités étudiées

**Tableau 9 :** Détermination de la masse moyenne de chaque graduation du Largactil®

**Tableau 10 :** Détermination de la masse moyenne de chaque graduation du Promaz®

**Tableau 11 :** Détermination de la masse moyenne de chaque graduation du Dormazine®

**Tableau 12 :** Tableau représentant la détermination de la masse volumique du Largactil, Promaz, Dormazine.

**Tableau 13 :** Tableau représentant la détermination de la masse d'une goutte du Largactil, Promaz, Dormazine

**Tableau 14 :** Tableau représentant la détermination du volume d'une goutte du Largactil, Promaz, Dormazine

# Sommaire

INTRODUCTION GENERALE .....	2
<b>PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>3</b>
<b>Chapitre I : Généralités sur les produits pharmaceutiques</b> .....	<b>4</b>
<b>I-1-Définition d'un produit pharmaceutique et médicament</b> .....	<b>5</b>
I-2- Origine du médicament : .....	7
I-3- Composition d'un médicament :.....	9
I-3-1- Principe actif : (substance active) :.....	9
I-3-2- Excipient :.....	10
I-4- Médicament princeps :.....	10
I-5- Médicament générique : .....	11
I-5-1- Définition : .....	11
I-5-2-Intérêt d'un médicament générique :.....	11
I-5-3- Types de génériques :.....	11
I-5-4-Evaluation des génériques :.....	12
<b>I-5-5- Contrôle et inspection des génériques :</b> .....	<b>13</b>
<b>I-5-6- Qualité, efficacité et sécurité des génériques :</b> .....	<b>13</b>
I-5-6-1- Qualité :.....	13
I-5-6-2- Efficacité :.....	14
I-5-6-3- Sécurité : .....	15
<b>Chapitre II : La tension superficielle</b> .....	<b>18</b>
II-1- Généralités :.....	19
II-2- Définition : .....	19
II-3- Interface liquide–gaz.....	20
II-3-1-Constante de la tension superficielle :.....	20
II-3-2-Tensions superficielles de quelques liquides : .....	21
II-3-3-Phénomènes superficielles dans les gouttes liquides : .....	22
II-4- Interface liquide – liquide : .....	23
II-5-Tension superficielle des solutions : .....	25
II-5-1- Les faits expérimentaux .....	25
<b>II-8 Définitions :</b> .....	<b>37</b>
II-8-1 Agent tensioactif : .....	37
II-8-2 Surfactif :.....	37
II-8-3 Emulsions : .....	37
II-8-4 Moussant : .....	38

Chapitre III : Flacon compte-gouttes pour solution buvable .....	39
III-1- Généralités : .....	40
III-2- Définition : .....	40
III-3- Type de compte-gouttes : .....	41
<b>III- 4- Fiabilité des compte-gouttes :</b> .....	46
<b>III-5-Recommandations de prescription et d'administration :</b> .....	47
Chapitre IV:La chlorpromazine solution buvable en gouttes .....	48
IV-1-Introduction : .....	49
IV-2- Définitions : .....	49
IV-3- Composition du médicament : .....	50
<b>IV-4- Propriétés pharmacologiques :</b> .....	50
<b>IV-4-1-Propriétés pharmacodynamiques :</b> .....	50
<b>IV-4-2-Propriétés pharmacocinétiques :</b> .....	51
IV-5- Mécanisme d'action : .....	52
IV-6- Indications : .....	52
IV-7- Contre indications : .....	53
Spécialités pharmaceutiques .....	53
Contre indications .....	53
<b>Largactil®</b> .....	53
o Escitalopram. ....	53
<b>Promaz®</b> .....	53
<b>Dormazine®</b> .....	53
IV-8- Interactions médicamenteuses : .....	53
<b>Tableau 06 : Interactions médicamenteuses du médicament [44]</b> .....	53
Spécialités pharmaceutiques .....	53
Interactions médicamenteuses .....	53
<b>Largactil®</b> .....	53
▪ Les médicaments dopaminergiques (risque d'annulation de leurs effets) ; cette association peut néanmoins être nécessaire chez certaines personnes atteintes de la maladie de <i>Parkinson</i> .....	53
<b>Promaz®</b> .....	53
▪ Dopaminergiques non antiparkinsoniens .....	53
▪ Neuroleptiques et déprimeurs centraux.....	53
▪ Atropine et dérivés.....	53
▪ Antihistaminiques .....	53
▪ Lithium et antiparasitaires .....	53
<b>Dormazine®</b> .....	53
<b>VI-9- Effets indésirables :</b> .....	54

<b>Tableau 07</b> : Effets indésirables du médicament. [45] .....	54
Spécialités pharmaceutiques .....	54
Effets indésirables.....	54
<b>Largactil®</b> .....	54
<b>Promaz®</b> .....	54
<b>Dormazine®</b> .....	54
<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	55
<b>I. Objectifs</b> : .....	56
<b>II. Matériels et méthodes</b> .....	56
II.1. Matériels : .....	56
a. Appareillage :.....	56
b. Verreries : .....	56
c. Réactifs : .....	57
d. Matières premières et spécialités pharmaceutiques :.....	57
II.2. Méthodes d'étude :.....	58
1. Principe :.....	58
2. Mode opératoire :.....	58
3.Résultats : .....	59
✓ <b>LARGACTIL® 4% (Princeps)</b> : .....	59
✓ <b>PROMAZ 4% (Générique)</b> :.....	61
✓ <b>DORMAZINE 4% (Générique)</b> : .....	62
▪ <b>Détermination de la masse volumique de chaque produit</b> :.....	63
▪ <b>Mode opératoire</b> : .....	63
▪ <b>Résultats</b> : .....	63
▪ <b>Détermination de la masse d'une goutte de chaque produit</b> : .....	63
▪ <b>Mode opératoire</b> : .....	63
• <b>Détermination de la masse d'une goutte de Largactil®</b> :.....	63
• <b>Détermination de la masse d'une goutte de Dormazine®</b> :.....	64
• <b>Détermination de la masse d'une goutte de Promaz®</b> : .....	64
▪ <b>Résultats</b> : .....	64
❖ <b>Détermination du volume d'une goutte</b> :.....	64
4. Discussion et interprétation: .....	64
5. conclusion .....	65
<b>III. Prescription des psychotropes : difficultés et perspectives</b> .....	66
Conclusion : .....	74
Références bibliographiques :.....	75



---

## Liste des principales abréviations

- ❖ **PA** : Principe actif
- ❖ **DE** : Demande d'enregistrement
- ❖ **HAS** : Haute autorité sanitaire
- ❖ **LNCPP** : Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques
- ❖ **EEN** : Excipient a effet notoire
- ❖ **BPF** : Bonnes pratiques de fabrication
- ❖ **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- ❖ **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- ❖ **FDA** : Food and Drug Administration
- ❖ **HUG** : Hôpitaux universitaires de Genève
- ❖ **CGS** : Centimètre Gramme Seconde.
- ❖ **MKSA** : Mètre Kilogramme Seconde Ampère.
- ❖ **ATB** : Antibiotique.
- ❖ **ADN** : Adénosine Di Nucléotides.
- ❖ **KI** : Iodure du potassium.

---

## INTRODUCTION GENERALE

L'industrie pharmaceutique regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire au niveau des laboratoires pharmaceutiques et des sociétés de biotechnologie.

De nombreuses unités de fabrication des médicaments génériques ont vu le jour ces dernières années, d'une part en raison du rôle qu'occupe l'industrie pharmaceutique dans la croissance de l'économie mondiale, et d'autre part, pour le cout allégé que présente le médicament générique par rapport au médicament princeps.

Cette vulgarisation ne doit cependant pas être faite au détriment de la sécurité, qualité et efficacité de ce dernier, au risque de nuire à la santé du patient et du consommateur. C'est d'ailleurs pour cela que différents contrôles sont exigés avant la mise sur le marché d'un médicament générique.

Au cours de ces dernières années, l'étude comparative de plusieurs compte-gouttes entre les produits princeps et génériques a fait l'objet de plus d'attention par l'industrie pharmaceutique et par les autorités de réglementation. Leur similarité, preuve de leur équivalence est une exigence de l'approbation réglementaire pour la commercialisation des produits génériques.

L'objectif de notre travail est d'effectuer une étude comparative d'un produit de référence le LARGACTIL 4% et deux génériques : PROMAZ 4% et DORMAZINE 4%.

Le travail qui fait l'objet de ce mémoire est organisé en deux parties, une théorique qui traite brièvement quatre chapitres : généralités sur les produits pharmaceutiques, tension superficielle, flacon compte-gouttes pour solution buvable, chlorpromazine 4%.

Et une partie pratique, réalisée au sein de Laboratoire de Biophysique -Faculté de Médecine- Université Saad Dahleb – Blida, qui comporte l'ensemble des résultats qui seront présentés et discutés.



# **PARTIE THEORIQUE**

# **Chapitre I : Généralités sur les produits pharmaceutiques**

## **Chapitre I : Généralités sur les produits pharmaceutiques.**

### **I-1-Définition d'un produit pharmaceutique et médicament**

**Loi n°08-13 du 20 /07/2008 modifient et complètent la loi n° 85-05 du 16/02/1985 relative à la protection et à la promotion de la santé.**

Art. 3. –Les dispositions de l'article 169 de la loi n°85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art 169. –On entend par produits pharmaceutiques, au sens de la présente loi :

- Les médicaments ;
- Les réactifs biologiques ;
- Les produits chimiques officinaux ;
- Les produits galéniques ;
- Les objets de pansement ;
- Le radionucléide qui est l'isotope radioactif ;
- La trousse qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la combinaison avec radionucléide dans le produit pharmaceutique final ;
- Le précurseur qui est tout radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme ;
- Tous autres produits nécessaires à la médecine humaine ;

Art. 4. – les dispositions de l'article 170 de la loi n°85-05 du 16 février 1985,susvisée, sont modifiées et complétées comme suit :

« Art. 170. –On entend par médicament, au sens de la présente loi :

- 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 l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger et modifier ses fonctions organiques ;

- Toute préparation magistrale de médicament préparé extemporanément en officine en exécution d'une prescription médicale ;
- Toute préparation hospitalière préparée sur prescription médicale et selon les indications d'une pharmacopée en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique ou médicament générique disponible ou adapté, dans la pharmacie d'un établissement de santé et destiné à y être dispensé à un ou plusieurs patients ;
- Toute préparation officinale de médicament préparé en officine selon les indications de la pharmacopée ou du formulaire national des médicaments et destinée à être dispensée directement au patient ;
- Tout produit officinal divisé défini comme étant toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable indiquée dans la pharmacopée, préparée à l'avance par un établissement pharmaceutique qui assure sa division au même titre ,que l'officine ou la pharmacie hospitalière ;
- Toute spécialité pharmaceutique préparée à l'avance, présentée selon un conditionnement particulier et caractérisée par une dénomination spéciale ;
- Tout générique qui a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), la même forme pharmaceutique sans indications nouvelles et qui est interchangeable avec le produit de référence du fait de sa bioéquivalence démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ;
- Tout allergène qui est tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunitaire à un agent allergisant ;
- Tout vaccin, toxine ou sérum qui sont tout agent destiné à être administré à l'homme dans le but de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ;
- Tout produit radio pharmaceutique prêt à être administré à l'homme et qui contient un ou plusieurs radionucléides ;
- Tout produit stable dérivé du sang ;
- Tout concentré d'hémodialyse ou solutés de dialyse péritonéale ;
- Les gaz médicaux ».

**Art. 5. – les dispositions de l'article 171 de la loi n°85-05 du 16 février 1985, susvisée, sont modifiées et complétées comme suite :**

**« Art 171. - sont également assimilés à des médicaments :**

- Les produits d'hygiène et produits cosmétique existe substances vénéneuses à des doses et concentration supérieur à celle fixées par le ministère chargé de la santé
- Les produits diététiques qui renferment des substances non alimentaires leur conférant des propriétés utiles. à la santé humaine,
- Les organismes génétiquement modifiés ou organismes ayant subi une modification non naturelle de leurs caractéristiques initiales par ajout ou suppression ou remplacement d'au moins un gène et qui sont utilisés dans les soins, la production de médicaments ou de vaccins ».
- Les produits diététiques ou destinés à l'alimentation animales qui renferment des substances non alimentaire leur confèrent des problèmes sur la sante humaine (01)

## I-2- Origine du médicament :

**Tableau 1** : les différentes origines du médicament [03]

Origine		Exemple
<b>Origine végétale</b> (phytothérapie)	<b>Plante entière</b>	<b>-Basilic</b> : retarde le vieillissement cellulaire et prévient l'apparition des maladies cardio-vasculaires, possède des propriétés antioxydant
	<b>Parties de plante</b>	<b>-La Fleur</b> : Pétales colorés riches en pigments: flavonoïdes, tanins (fleurs de lavande riches en essences, sommités fleuries du millepertuis contenant un antidépresseur). <b>-Les pédoncules floraux</b> : Appelés queues (les queues de cerise sont diurétiques, comme les styles de maïs).
	<b>Extraits de plantes</b>	<b>-Les hétérosides</b> : Digitaline extrait de la feuille de Digitale pourpre est un stimulant cardiaque puissant. <b>-Les alcaloïdes</b> : Alcaloïdes de la morphine extraite de l'opium, traitement

		de la douleur utilisé sous forme des selles solubles (sulfates Chlorhydrates). <b>-Les huiles essentielles :</b> Essences végétales ou de résines qui donnent aux végétaux leurs parfums (le haschisch est une résine extraite du chanvre indien).
<b>Origine animale (Opothérapie)</b>	<b>Organes, tissus humains ou animaux</b>	<b>-Le sang et ses éléments :</b> Considérés comme les véritables tissus (sang et plasma humains, médicaments dérivées du sang). Ex : Albumine
	<b>Extraits de principe actif.</b>	<b>-Hormones :</b> Héparine (médicament anticoagulant extrait des poumons). Ex : Insuline (pancréas)
<b>Origine microbiologique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levure</li> <li>• Bactérie</li> <li>• Verus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pénicilline : (<b>ATB</b>) (espèces de moisissures) Pénicillium</li> <li>• Streptomycine : traitement de la Tuberculose</li> <li>• Chloramphénicol : traitement de la méningite</li> <li>• Ciclosporine : Immunosuppresseur : isolé pour éviter le rejet de greffe dans le receveur</li> </ul>
	<b>Vaccins constitués de toxines inactivées</b>	Vaccins produits à partir de toxines inactivées (anatoxine).
<b>Origine minérale</b>	<b>Produits naturels purifiés</b>	Eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium purgatif, chlorure de sodium, chlorure de calcium, oxyde de zinc, sulfate antiseptique.

<b>Origine synthétique</b>	<b>Synthèse totale</b>	Tels que les sulfamides.
	<b>Hémi-synthèse</b>	Tels que certaines pénicillines, (B-lactamine)
<b>Origine biotechnologique</b>	Obtenus par techniques de génie génétique faisant isoler des cellules vivantes (micro-organismes) cultivés pour la production de molécules identiques à celles produite par l'homme intégrant un ADN recombiné et injecté. Pour produire des produits d'intérêt thérapeutique (interféron, insuline humaine, hormone de croissance recombinante).	
<b>Origine marine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complément nutritionnelles : extrait d'algues KI</li> <li>• Iode : antiseptique</li> <li>• Alginate de la coalgan : hémostatique</li> <li>• Huile de foie de morue : cicatrisant</li> </ul>	

### I-3- Composition d'un médicament :

Un médicament comprend une partie responsable de ses effets sur l'organisme humain, c'est le Principe Actif et une partie inactive faite d'un ou plusieurs Excipients.

#### I-3-1- Principe actif : (substance active) :

Tout composant d'un médicament qui est destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs. [04]

A titre d'exemple :

- l'Aspirine : acide acétylsalicylique (écorce de soule blanc)
- Le Codoliprane : traitement de la douleur intense (paracétamol + codéine)

Terme équivalent : substance active.

### **I-3-2- Excipient :**

Tout composant ; autre que le (s) principe (s) actif(s), qui est présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, et qui est inerte sur le plan thérapeutique. La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au(x) principe(s) actif(s), contribuant ainsi à certaines propriétés du produit telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect, l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication.

La formulation d'un médicament comprend généralement plusieurs excipients. [02]

On distingue plusieurs types d'excipients telle que :

- Agrégats : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation des comprimés.
- Colorants : substances colorées servant de témoin d'homogénéité d'un mélange de poudres ou à identifier le médicament fini. Ex : rouge carmin (Busulfan)
- Edulcorants ou correctifs : modificateurs du goût permettant de rendre une préparation agréable ou de masquer le mauvais goût d'un principe actif.
- Conservateurs : substances destinées à empêcher la dégradation chimique (stabilisants) ou l'altération microbiologique d'un médicament. [04]

### **I-4- Médicament princeps :**

Un médicament princeps ou médicament d'origine est un médicament découvert par un laboratoire qui garde l'exclusivité de sa commercialisation jusqu'à l'expiration du brevet (environ 20 ans d'exploitation), lorsque ce dernier tombe dans le domaine public, les autres laboratoires ont le droit de produire un médicament identique à ce princeps fabriqué avec la même molécule active, ce médicament est appelé: générique.



## **I-5- Médicament générique :**

### **I-5-1- Définition :**

Un médicament générique est un médicament qui à la même composition qualitative et quantitative en PA que la spécialité de référence, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées.

Chlorhydrate de Mébévérine Ex : Duspatalin à 100mg, comprimé, gélule, granule.

Le médicament générique contient donc le même PA (Dénomination Commune Internationale, nom chimique de la substance), mais sous un nouveau nom commercial.

En Algérie, le médicament générique est défini comme étant : « Toute spécialité dont la composition est essentiellement similaire à un produit pharmaceutique original, lorsqu'il a la même composition qualitative et quantitative en principe(s) actif(s), qu'il est présenté sous la même forme pharmaceutique et que, lorsque nécessaire, la bioéquivalence avec le premier produit a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité ».[05]

### **I-5-2-Intérêt d'un médicament générique :**

L'intérêt des médicaments génériques réside en une baisse des prix par rapport à son princeps. Cette diminution est liée d'une part, au fait qu'il soit dispensé d'études pharmaco-toxico-cliniques par rapport à la spécialité, ce qui permet de diminuer son coût, et d'autre part, par la concurrence entre les génériques qui permet aussi de diminuer le prix.

Ces prix plus bas pourraient donc être une solution pour améliorer l'accès aux traitements des populations démunies. [05]

### **I-5-3- Types de génériques :**

Trois catégories de génériques peuvent être distinguées en fonction du lien qui les relie au médicament de marque:

❖ Les génériques copie-copie ou intégraux :

Ce sont des copies exactes du produit leader (même molécule, même quantité de Principe actif, même forme galénique, mêmes excipients et, souvent, même fabricant). [06]

- ❖ Les génériques essentiellement similaires ou équivalents :

Possèdent la même quantité et qualité de principe actif, la même forme galénique mais les excipients changent.[06,07]

- ❖ Les génériques "plus" ou assimilables :

Apportent une amélioration à la thérapeutique par une forme galénique différente (Comprimé au lieu de gélule), la forme chimique du principe actif change (sel au lieu de base); la bioéquivalence de ces génériques doit également être prouvée par rapport au médicament original.[06,07]

#### **I-5-4-Evaluation des génériques :**

Le générique est un médicament à part entière : sa qualité, sa sécurité et son efficacité sont équivalentes aux autres médicaments qui sont sur le marché.

Le générique, comme toute spécialité pharmaceutique, doit faire l'objet avant sa commercialisation, d'une DE (demande d'enregistrement) délivrée par l'HAS (Haute Autorité Sanitaire).

En effet, les exigences en matière de qualité sont identiques pour tous les médicaments (générique ou princeps), des bonnes pratiques de fabrication, de contrôle, de la stabilité, du conditionnement et de l'étiquetage.

Dans certains cas, les médicaments génériques (comme les autres médicaments), contiennent des excipients dits à effet notoire (Annexe II). La majorité de ces excipients (colorants, conservateurs, polyols, édulcorants) sont retrouvés dans les denrées alimentaires et ne sont susceptibles de provoquer des effets indésirables que dans de très rares cas.

Ces EEN sont signalés sur le conditionnement du médicament et dans le répertoire des groupes génériques. Leur présence ne remet pas en cause la qualité et la sécurité de la spécialité qui en contient.

Lorsque deux spécialités sont bio équivalentes, les effets thérapeutiques qu'elles déterminent chez l'homme, son équivalents quand elles sont utilisées dans les mêmes conditions. [05]

**I-5-5- Contrôle et inspection des génériques :**

Le ministère de la santé poursuit le programme spécifique de contrôle de la qualité de l'ensemble des génériques qui consiste à vérifier sur les lieux de développement et de fabrication des génériques :

- Le respect des BPF (les Bonnes Pratiques de Fabrication).
- La conformité des dossiers de lots et des opérations réalisées par rapport au dossier d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).
- Conditions de réalisation des essais de bioéquivalence.

Par ailleurs, des échantillons de toutes les spécialités génériques sont prélevés au hasard et contrôlés par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP). Il s'agit de contrôles:

- pharmaco-technique
- physico-chimiques : caractères organoleptiques, identification et dosage de PA...,
- microbiologique dépendent de la forme pharmaceutique : stérilité, contamination microbienne...,
- toxicologique, également fonction de la forme pharmaceutique : tolérance oculaire ou cutanée... [05]

**I-5-6- Qualité, efficacité et sécurité des génériques :**

Le médicament doit répondre à trois critères: Qualité, Efficacité, Sécurité (Q, E, S) (OMS, 2008).

**I-5-6-1- Qualité :**

L'assurance de la qualité des médicaments génériques et de leur conformité aux exigences réglementaires est un point très important pour leur efficacité thérapeutique.

Pour que le générique obtienne une DE, le laboratoire demandeur doit fournir les preuves de sa bioéquivalence ainsi qu'un dossier attestant de sa qualité pharmaceutique.

Tous les médicaments commercialisés ont subi des analyses physicochimiques, éventuellement microbiologiques, pour vérifier l'absence de résidus toxiques et de risque infectieux ; leurs qualités organoleptiques, leur bonne conservation, l'emballage, les informations sont portées sur la notice. [08]

La qualité des génériques dépend des matières premières, de la fabrication, du conditionnement, et de la validation des procédures analytiques qui reprend en détail chacune de ces étapes depuis l'origine des matières premières, leurs spécificités et leurs contrôles, jusqu'au conditionnement final, ainsi que des études de stabilité qui permettent de déterminer la durée de vie du produit.

La qualité est aussi garantie par les audits faits par les inspecteurs des autorités des affaires réglementaires pour déterminer le respect des BPF. [09,10]

#### **I-5-6-2- Efficacité :**

Les génériques font rarement l'objet d'études cliniques concernant leur efficacité.

Ils contiennent le même PA que le médicament de marque à quantité égale, mais ce qui peut varier, ce sont les excipients.

Le générique doit avoir la même biodisponibilité que le princeps, donc, le PA doit se propager de la même façon dans l'organisme.

Ce n'est que si le profil de diffusion est similaire que la DE est accordée. [11]

Dans ce contexte, au moins au niveau physiologique, les médicaments génériques doivent se comporter de manière très similaire à leurs princeps et par conséquent, montrent théoriquement une efficacité similaire.

En fait, une étude de 2070 cas cliniques de bioéquivalence comparant des doses uniques des médicaments génériques administrés par voie orale approuvée par la Food and Drug Administration (FDA), de 1996 à 2007, a démontré que les produits ne diffèrent pas significativement. [12]

D'autre part, plusieurs études ont documenté le développement d'effets secondaires ou d'échec clinique après le passage du traitement par les médicaments de marque à la formulation générique. [13]

**I-5-6-3- Sécurité :**

La sécurité ou innocuité est déterminée par les études de pharmacocinétique, toxicocinétique, et de toxicologie, de carcinogénèse et de tératogénèse. [14]

Il est important de réaliser que les excipients sont des ingrédients essentiels, sans effets thérapeutiques, qui assurent la stabilité de la substance active et optimisent sa distribution pour une meilleure biodisponibilité. [15]

Selon les patients, le changement de produit, entraînant occasionnellement un changement d'excipients, peut engendrer un risque clinique grave: cas du saccharose, du sodium ou du potassium...etc. Qui peuvent être gravissimes chez les patients atteints de diabète ou de pathologies rénales. Une étude a suggéré qu'une explication possible de la différence clinique entre la formulation de la marque et un modèle générique peut être représentée par la différence dans les excipients, risque d'allergie aux excipients. [16].

En fait, les excipients susceptibles d'influer sur le transit gastro-intestinal (sorbitol et mannitol) ; l'absorption (tensioactifs ou excipients affectant les protéines de transport) ; la solubilité in vivo (Co-solvants); la stabilité in vivo de la substance active sont également indiqués dans la ligne directrice de l'Agence Européenne des médicaments pour la bioéquivalence ont documenté que la différence en excipients est liée à la perte de la réponse au cours du traitement avec les formulations génériques. [17]

**I-6 Comparaison entre médicament princeps et générique :**

Spécialité	Princeps	Générique		
		Copie	Similaire	Assimilable
Critères				
<b>Molécule active</b>	Référence	Identique	Identique	Peut différer
<b>Quantité en PA</b>	norme	Conforme	Conforme	Conforme
<b>Forme galénique</b>	Référence	Identique	Similaire	Peut différer
<b>Excipients</b>	Référence	Identique	Différents	Différents
<b>Effet thérapeutique</b>	Référence	Identique	Similaire	Similaire
<b>(SSC, Cmax)</b>	Référence	Identique	Similaire $\pm$ 20 %	Similaire $\pm$ 20 %
<b>Coût</b>	Le coût moyen de créer un nouveau médicament est de 500 millions à 2 milliards de dollars (US). (Adams et Brantner ,2006)	Le coût moyen de créer un médicament générique de ce même médicament est de 1 million de dollars. (Adams et Brantner ,2006)		
<b>Temps requis</b>	Le médicament doit être soumis à des tests rigoureux et à plusieurs études précliniques et cliniques qui s'échelonnent sur plusieurs années. il faut de 10 à 15 ans pour créer un seul médicament. , (Congressional, Budget office, 1998)	Il faut de 02 à 03 ans environ pour créer une copie générique d'un médicament qui est équivalente sur le plan biologique et identique sur le plan chimique. (Congressional, Budget office, 1998)		

Tableau 2 : Tableau de comparaison entre médicament princeps et générique [06]

# **Chapitre II : La tension superficielle**



## Chapitre II : La tension superficielle

### II-1- Généralités :

Les phénomènes naturels montrent qu'il se produit avec des fluides des phénomènes à priori difficiles à expliquer.

Exemple:

- Formation d'une goutte (une goutte pendante).
- Ascension des liquides dans les capillaires.

Qui sont autant de défis à la statique des fluides. Il existe donc des forces autres que la gravité. Ces phénomènes s'expliquent à l'échelle moléculaire de la zone de transition entre les phases.

Cette zone frontière interfaciale est appelée la *couche capillaire ou superficielle* qui est une frontière discrète où les propriétés changent brutalement, c'est une zone de discontinuité.

En effet, tous les phénomènes superficiels en phase liquide ou solide s'expliquent par l'existence de forces de cohésion interatomiques et intermoléculaires.

La création de nouvelles surfaces entraîne la consommation d'une énergie. Cas des solides dont il faut fournir un travail contre les forces de cohésion pour les rompre, cas des liquides qui tendent spontanément à prendre une surface minimale (sphère: goutte) dont il faut une énergie pour les séparer. [19]

### II-2- Définition :

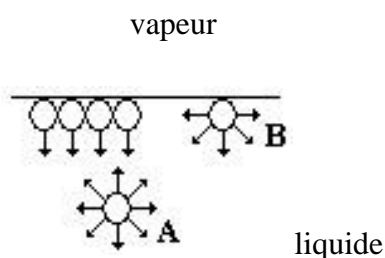
La création de surfaces nouvelles entraîne toujours la consommation d'énergie. C'est vrai pour les solides : pour créer des surfaces nouvelles, il faut rompre un fragment de matière, c'est-à-dire fournir un travail contre la force de cohésion de celui-ci, qu'elle qu'en soit la nature (atomique, ionique ou intermoléculaire). Cela est vrai aussi pour les liquides l'expérience prouve en effet que toute surface liquide tend spontanément à prendre une aire minimale. Les gouttes liquides en effet prennent spontanément la forme sphérique, qui correspond à l'aire minimale pour un volume donné. De même, dans une suspension de gouttelettes d'huile dans l'eau (vinaigrette par exemple) les gouttes d'huile tendent à se rassembler progressivement, ce qui a pour effet de diminuer

l'interface eau-huile. Si l'on veut redisperser la suspension, il est nécessaire de fournir une énergie mécanique par agitation. [20]

## II-3- Interface liquide–gaz

### II-3-1-Constante de la tension superficielle :

Soit une molécule (A) à l'intérieur du liquide. Elle est entourée de tous les côtés par d'autres molécules. Si on néglige l'influence de l'agitation thermique, la résultante des forces d'attraction subies par la molécule (A) est en moyenne nulle:  $\sum F=0$



Pour une autre particule (B) qui se trouve à la surface du liquide. Si on néglige l'attraction des molécules gazeuses, cette molécule est attirée en moyenne vers l'intérieur perpendiculairement à la surface par les molécules liquides voisines. Il en est de même de toutes les molécules superficielles qui forment ainsi une sorte de pellicule tendue qui comprime l'intérieur du liquide.

Pour amener la molécule (A) à la surface, c'est-à-dire augmenter la surface, il faut fournir un Travail.

Toute augmentation de surface ( $\delta s$ ) nécessite une énergie extérieure ( $\delta \omega$ ). Il y a proportionnalité entre ces deux quantités et on peut écrire :  $\delta \omega = \sigma \delta s$

Le coefficient de proportionnalité  $\sigma$ , toujours positif, est appelé *tension superficielle*.

Du point de vue dimensionnel, il représente le quotient d'une énergie par une surface, c'est-à-dire :

$$ML^2T^{-2}L^{-2} = MT^{-2}.$$

En système MKSA, on devrait l'exprimer en joules par m<sup>2</sup>.

En pratique, on utilise le système CGS et on exprime la tension superficielle en ergs par  $\text{cm}^2$ , ou, comme on va le voir maintenant, en dynes par cm.

Seule la définition qui vient d'être donnée (énergie rapportée à une surface) est absolument correcte.

Une autre définition est toujours utilisée, elle consiste à représenter  $\sigma$  comme une force (F)

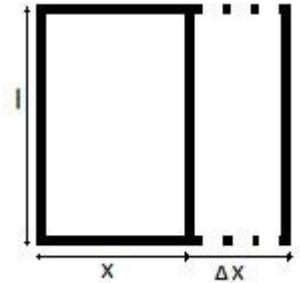
Tangente à la surface.

Soit, une petite surface liquide rectangulaire, de longueur égale à  $l$  est de largeur égale à  $(\delta x)$ .

L'énergie correspondante est :  $\delta\omega = \sigma \times l \times \delta x = F \times \delta x$

Ou encore :

$$F = \frac{\delta\omega}{\delta x} = \sigma \times l$$



La tension superficielle définie correspond à une interface liquide– gaz et la présence de l'air ne la modifie pas considérablement. [21]

### II-3-2-Tensions superficielles de quelques liquides :

Parmi les liquides usuels, l'eau a la tension superficielle la plus élevée et ceci est dû à l'importance de ces liaisons intermoléculaires. On a ainsi, à la température ordinaire (20°C):

H<sub>2</sub>O.....72,8 dynes /cm

Glycérine .....63 dynes/cm

Glycol ..... 46 dynes/cm

Les métaux fondus ont des tensions superficielles plus élevées, de l'ordre de 500 dynes/cm.

Quand la température augmente la tension superficielle diminue, car l'agitation thermique qui s'accroît tend à masquer les effets des forces de liaisons intermoléculaires. [22]

### II-3-3-Phénomènes superficiels dans les gouttes liquides :

Soit une goutte sphérique de rayon  $(r)$ . La membrane superficielle qui l'entoure exerce sur l'intérieur une surpression  $\delta P$ . Autrement dit, si  $P_0$  est la pression extérieure et  $P$  la pression intérieure, on peut écrire:

$$P = P_0 + \delta P$$

—

Calculons cette surpression  $\delta P$ . Si nous faisons croître le volume de la goutte qui passe du rayon  $r$  au rayon  $r + \Delta r$ , il faut fournir une énergie extérieure  $\Delta E$  qu'on peut évaluer de deux façons. Si l'on appelle  $V$  le volume de la sphère, le travail fourni au système est :

$$\Delta W = \delta P \cdot \Delta V = \delta P \Delta \left( \frac{4}{3} \pi r^3 \right) = \delta P \times 4\pi r^2 \Delta r \quad (1)$$

D'autre part, si l'on appelle  $S$  l'aire de la sphère, on peut écrire que ce travail sert à accroître la surface :

$$\Delta W = \sigma \Delta S = \sigma \Delta (4\pi r^2) = \sigma \times 8\pi r \Delta r \quad (2)$$

En rapprochant les formules (1) et (2), on obtient la valeur de la surpression que toute surface sphérique développe dans sa concavité

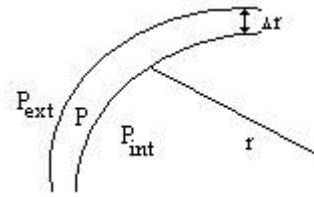
$$\delta P = 2 \sigma / r$$

Applications :

- *Surpression à l'intérieur d'une bulle de savon:*

Si l'on appelle  $\sigma$  la tension superficielle de la solution du savon,  $(r)$  le rayon de la lame intérieure et  $(r + \delta r)$  le rayon de la lame extérieure, on peut écrire:

$$P' - P_0 = 2 \sigma / r + \delta r = \text{surpression créée par la lame extérieure.}$$



$P - P' = 2 \sigma / r =$  surpression créée par la lame intérieure.

- Déséquilibre des deux gouttes:

Lorsque deux gouttes de rayons différents entrent en contact l'une avec l'autre, l'expérience montre qu'elles se fondent l'une dans l'autre, la grosse absorbe la petite. La goutte résultante a une surface plus petite que la somme des deux gouttes originales. [23]

#### II-4- Interface liquide – liquide :

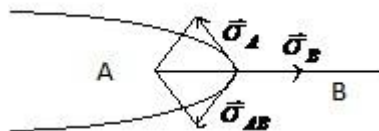
Une interface liquide (A)-liquide (B) d'aire  $\Delta S$  possède une énergie  $\Delta E = \sigma_{AB} \Delta S$ ;

Cette «tension interfaciale» est d'autant plus grande que les liquides A et B sont moins

miscibles, c'est à dire que les liaisons intermoléculaires A B sont moins fortes

Le cas  $\sigma_{AB} = 0$  correspond à la miscibilité parfaite.

On pose une goutte de liquide A sur un liquide B (non miscible): selon les conditions, il reste en goutte ou s'étale à la surface de B.



Pour qu'il reste en goutte, il faut que soit réalisée la relation d'équilibre vectoriel schématisée sur la figure précédente. On peut en effet considérer les différentes tensions superficielles et interfaciales comme autant de vecteurs-forces qui, appliqués à une longueur de 1cm de frontière

commune aux trois phases, tendent à diminuer chacune l'aire correspondante. Cette relation, qui exprime que le point  $M$  est en équilibre, s'écrit:

$$\sigma_{AB} + \sigma_A + \sigma_B = 0$$

Le cas où  $\alpha$  est très petit (grande affinité mutuelle des deux liquides) correspond à l'égalité :

$$\sigma_B = \sigma_A + \sigma_{AB}$$

L'inégalité :

$$\sigma_B \geq \sigma_A + \sigma_{AB} [24]$$

## **II-5-Tension superficielle des solutions :**

### **II-5-1- Les faits expérimentaux**

La plus part des solutions ont une tension superficielle peu différente de celle du solvant.

Les solutés minéraux élèvent le plus souvent la tension superficielle de façon modérée, Ainsi en est –il de la plupart des sels. Par exemple, une solution de ClNa à 10% a une tension superficielle de 77 dynes /cm, et une solution à %25 de 84 dynes / cm.

Cette règle souffre cependant des exceptions : tels sont ClH, NO<sub>3</sub> H et NH<sub>4</sub>OH qui abaissent la tension superficielle.

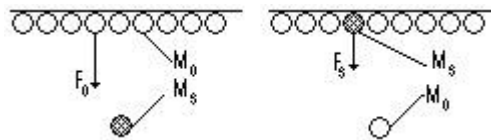
Les solutés organiques abaissent en général la tension superficielle. Le saccharose, même à forte concentration, n'a pratiquement aucun effet.

Certaines substances abaissent par contre la tension superficielle de façon considérable, par exemple l'acide caprylique la diminue de moitié à une concentration de 1%.

On appelle tensio – actifs les agents qui réalisent ces abaissements importants à des concentrations très faibles .Ce sont , par exemple, les alcools et les acides gras dont la longueur de chaine va de C<sub>4</sub> à C<sub>12</sub> ,ou encore les sels biliaries. [25]

### II-5-2 Explication des effets des solutés sur la tension superficielle

Supposons par exemple que la force de liaison intermoléculaire entre solvant (molécules  $M_0$ ) et soluté (molécules  $M_s$ ) soit inférieure aux attractions des molécules de solvant entre elles : chaque fois que l'agitation thermique amène en surface une molécule  $M_s$  qui prend alors la place d'une molécule  $M_0$ , cette situation aura tendance à persister ; la molécule  $M_0$  est plus fortement attirée vers la profondeur que la molécule  $M_s$ . Autrement dit, si l'on considère les deux volets de la figure, la situation schématisée en (b) correspond à une énergie libre plus faible que la situation (a). En effet, pour passer de (b) à (a), il est nécessaire de fournir un travail extérieur. Il découle de cette analyse que les molécules  $M_s$  vont se concentrer à la surface et à son voisinage immédiat ; l'attraction vers la profondeur subie par la couche superficielle est plus faible que si elle était composée exclusivement de molécules de solvant. Ceci signifie que la tension superficielle est abaissée.



*Liaison intermoléculaire entre solvant et soluté*

(On passe de (a) à (b) en remplaçant à l'interface une molécule de solvant  $M_0$  par une molécule de corps dissous

$M_s$ . La force  $F_s$  étant inférieure à  $F_0$ , l'énergie de surface est plus faible en (b) qu'en (a)



Cette concentration en surface n'est pas indéfinie, car, à l'équilibre, l'attraction de la surface est contrebalancée par les forces de diffusion qui tendent à homogénéiser les concentrations superficielle et profonde.

On donne donc le nom d'**adsorption** à cette différence de concentration entre surface et profondeur ; adsorption positive dans le cas où les molécules ( $M_s$ ) se concentrent à l'interface, et négative dans le cas contraire. Quand on parle d'adsorption, sans précision supplémentaire, c'est positive qu'il s'agit.

Les corps tensio – actifs, bien que solubles, ont peu d'affinité pour l'eau ; autrement dit, les liaisons  $M_o M_s$  sont très inférieures aux liaisons  $M_o M_o$ . L'adsorption par la surface

est très forte. Elle est d'ailleurs d'autant plus forte que la solubilité est plus faible.

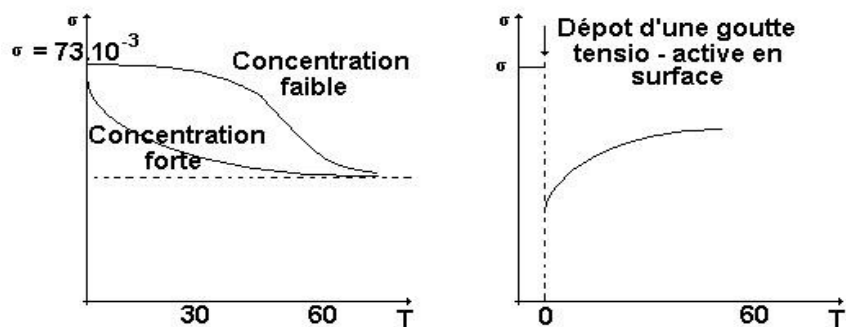
[26]

### II-5-3 Propriétés des solutions tensio – actives :

Concentration de ces solutions : elle dépend beaucoup des conditions expérimentales. Elle dépondra par exemple de l'aire de la surface libre : l'appauvrissement de la profondeur par adsorption est faible dans une éprouvette étroite alors qu'il est considérable dans une cuve large et très plate.

Evolution de la tension superficielle après agitation : l'agitation modifie également ces solutions. Elle détruit l'adsorption et fait passer les molécules dissoutes en profondeur. Quand on remet la solution au repos, elles reviennent peu à peu à la surface ; cette évolution peut être suivie par les mesures successives de la tension superficielle .

Si maintenant on dépose délicatement une goutte concentrée de solution tensio – active à la surface de l'eau, la tension superficielle de celle-ci (la surface de l'eau) subit l'évolution indiquée par la figure 2. Cet aspect est dû à ce que la substance tensio – active se répand beaucoup plus vite en surface qu'en profondeur. Il en résulte une baisse immédiate très importante de la tension superficielle, contrairement de l'étalement en surface ; puis, au fur et à mesure que le corps diffuse en profondeur pour atteindre l'état d'équilibre, la tension superficielle remonte progressivement. Ce phénomène n'est observable que si la redissolution en profondeur est possible, ce qui n'est pas le cas toujours, notamment pour les protéines.



Deux conséquences importantes : en physique des surfaces, la propreté doit être extrêmement rigoureuse puisque des traces infimes de certaines impuretés, corps gras notamment, peuvent modifier de façon importante la tension superficielle. Enfin des précautions toutes spéciales doivent être prises lors de la mesure de la tension superficielle de ces solutions, et toutes les techniques de mesure ne sont pas convenables. [27]

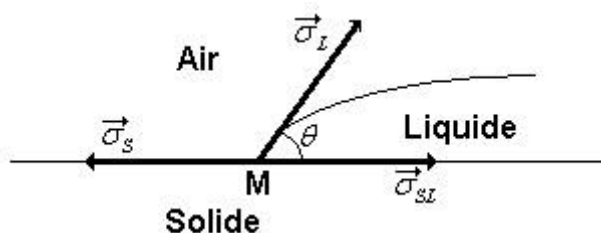
## II-6 Interface liquide –solide

### II-6-1 Expérience

Un liquide trempé dans un liquide peut en ressortir couvert d'une pellicule liquide : on dit alors qu'il mouillable par ce liquide, ou bien il peut en ressortir sec : on dit qu'il n'est pas mouillable.

### VI-6-2 Angle de contact

Considérant en effet l'équilibre d'une goutte liquide posée sur une surface horizontale du solide. La figure montre bien l'existence des trois (03) phases.



L'équilibre du point M s'écrit (composantes horizontales des forces superficielles) :

$$\sigma_S = \sigma_{SL} + \sigma_L$$

L'angle  $\theta$  s'appelle angle de contact. Celui-ci est accessible à la mesure. Le travail d'adhésion peut s'écrire :

$$W_{SL} = \sigma_L (1 + \cos\theta)$$

et devient aussi mesurable.

On voit que plus l'angle  $\theta$  est petit, plus le travail d'adhésion est grand. On considère les cas suivants :

$$\text{➤ } \theta = 0^\circ, \quad W_{SL} = 2 \sigma_L = W_L, \quad \cos \theta = 1.$$

le travail d'adhésion est égal au travail de cohésion du liquide. C'est le cas extrême de l'équilibre qui correspond à un étalement complet du liquide.

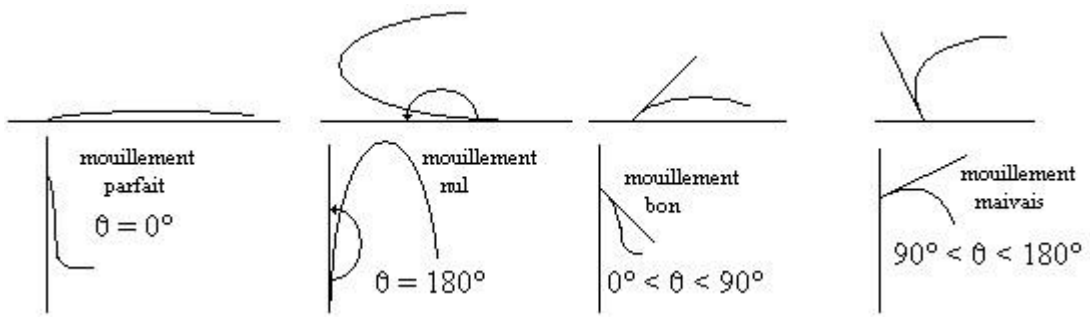
La condition  $W_{SL} = W_L$  est le cas limite du mouillement parfait. A priori, le mouillement est parfait si  $W_{SL} \geq W_L$ .

$$\text{➤ } \theta = 180^\circ, \quad W_{SL} = 0, \quad \cos \theta = -1.$$

le travail d'adhésion est nul. Le mouillement est nul. C'est le cas du mercure très propre sur du verre très propre.

➤  $0 < \theta < 90^\circ$  (aigu) à un mouillement bon mais non parfait.

➤  $90^\circ < \theta < 180^\circ$  (obtus) à un mouillement mauvais mais non nul. [28]



## II-7 Mesure de la tension superficielle d'un liquide

On distingue :

Les méthodes statiques, où le phénomène utilisé pour la mesure est en équilibre indépendant du temps : la constitution des surfaces reste invariable au cours de la mesure. Ces méthodes sont seuls utilisables pour les solutions tensio – actives, dont on sait que l'agitation peut modifier de façon considérable la concentration superficielle.

Les méthodes dynamiques, où le liquide est en mouvement, ce qui ne laisse pas le temps aux surfaces de s'organiser. Ces méthodes sont inadéquates pour les solutions tensioactives. Mais comme elles sont souvent de pratique très simple, elles sont fréquemment utilisées pour les liquides purs et les solutions non tensioactives. De plus, la comparaison des résultats fournis par les méthodes statiques et dynamiques permet d'avoir des renseignements sur la cinétique de l'organisation des couches superficielles.

Les méthodes mixtes, où le liquide est en mouvement, mais très lent, de sorte qu'on se rapproche de l'équilibre. [29]

### II-7-1 Méthode de la lame immergée :

Considérant une lame mince verticale suspendue au plateau d'une balance en équilibre. A ce mouvement la tension ( $F$ ) du fil est égale et de signe opposé au poids ( $Mg$ ) de la lame. Faisons maintenant affleurer (toucher) à celle-ci, jusqu'à ce que le contact soit réalisé. L'équilibre est alors rompu par les forces superficielles, et pour le rétablir il faut que la tension du fil varie d'une quantité  $\Delta F$ .

- Si le liquide mouille la lame. Celle-ci est attirée vers le bas, et  $\Delta F$  est positif.
- Si le liquide ne mouille pas la lame, elle se trouve au contraire repoussée vers le haut, et  $\Delta F$  est négatif.

On peut montrer que la force  $\Delta F$  qui déséquilibre la balance vaut :

$$\Delta F = p \sigma \cos \theta$$

**Les avantages de la méthode sont :**

Sa précision, qu'aucune autre méthode n'égale ;

Sa rapidité pendant la mesure ;

Son caractère statique, qui permet de suivre l'évolution dans le temps de la tension superficielle au fur et à mesure qu'il se modifie, la lame doit rester en permanence en contact avec le liquide. [30]

#### **II-7-2 Méthode du tube capillaire:**

Méthode statique simple basée sur la loi de Jurin, permet de déterminer la valeur de  $\sigma_a$

$$\sigma \cos \theta = h.r.\rho.g / 2 \quad (\text{Loi de Jurin})$$

Si le tube est parfaitement mouillable (verre très propre et eau), on a  $\theta=0$  et :

$$\sigma = h.r.\rho.g / 2$$

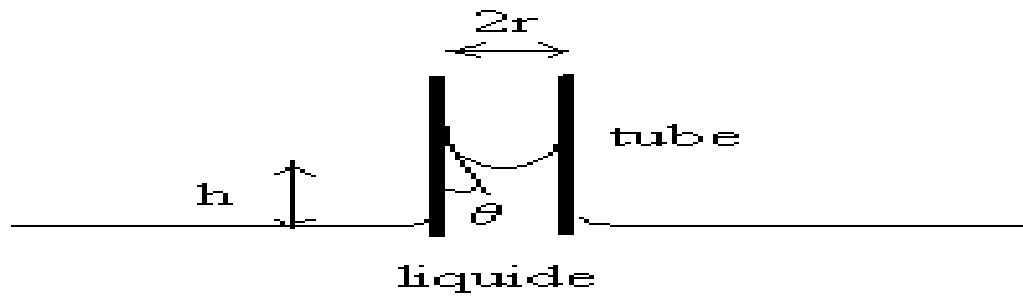


Figure 01 : schéma du tube capillaire.

Exemple : le cas de l'eau  $\rho=1\text{g/cm}^3$  on dispose d'un tube capillaire de  $r=1\text{mm}$  on mesure  $h=14.6\text{ mm}$

D'où  $\sigma_a = 73\text{ dyne/cm}$ . [31]

### II-7-3 Méthode d'arrachement : méthode de l'anneau

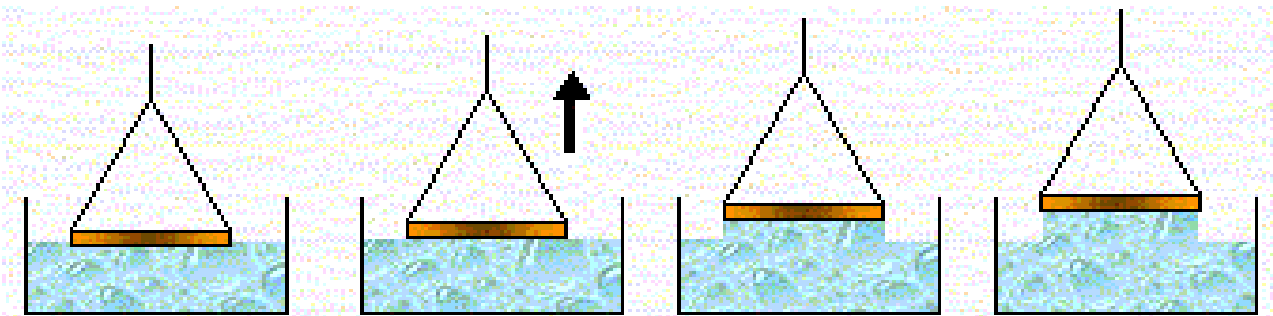


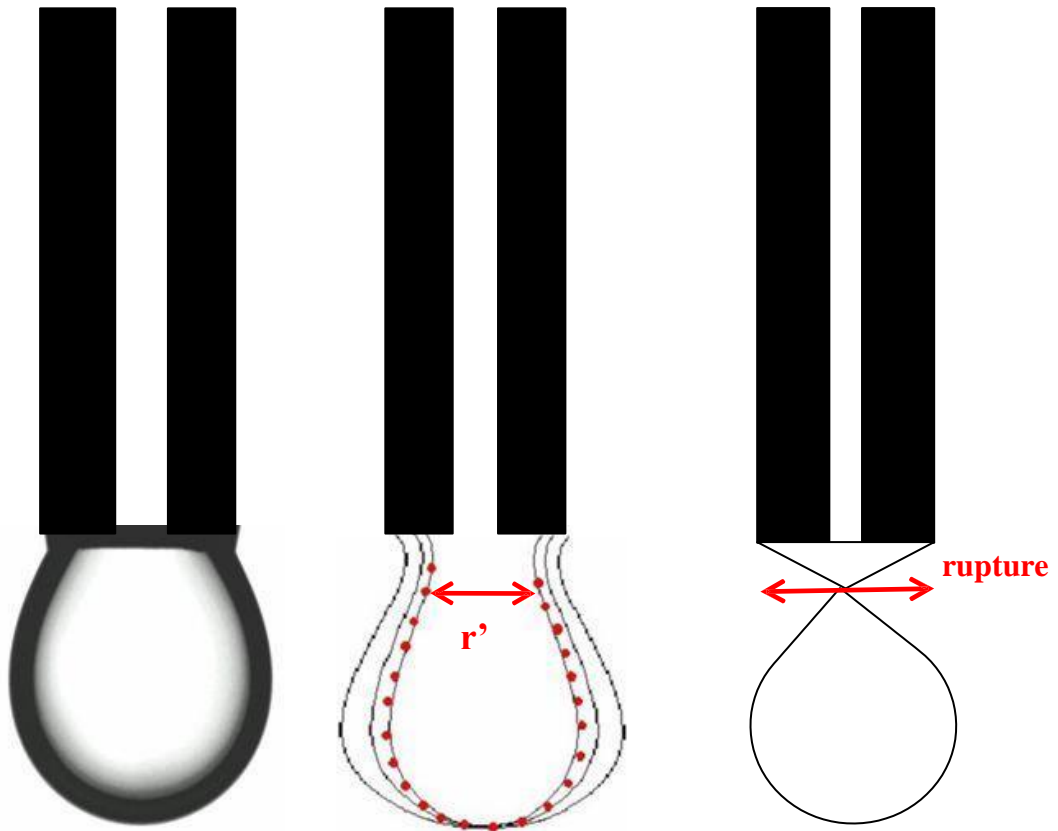
Figure 03 : schéma représentant la méthode d'arrachement.

Méthode basée sur la détermination d'une force  $F=2\sigma l$  qui est la force de tension superficielle et qui correspond à une force d'arrachement d'un anneau circulaire en platine de longueur  $l=2\pi r$ .

Cette force est mesurée à l'aide d'une balance de torsion. [32]

### II-7-4 Méthode des gouttes\_ stalagmométrie

Considérons un compte – goutte dont l'extrémité inférieure est mouillée mais dont la paroi latérale ne l'est pas. On arrive à ce résultat en donnant au compte – goutte la forme représentée sur la figure. Si le liquide s'écoule, la goutte se développe selon le schéma indiqué.



*Figure 03 : schéma représentant le stalagmomètre.*

Au moment où la goutte tombe, son poids est équilibré par la force de tension superficielle

au niveau du collet d'étranglement

On a donc :

$$\text{Poids de la goutte pendante} = 2 \pi r' \sigma$$



Où ( $r'$ ) est le rayon du collet de striction. L'expérience prouve que le rayon du collet est proportionnel à ( $r$ ), rayon extérieur du tube, quel que soit le liquide. Finalement on peut écrire :

$$m g = k . r . \sigma \quad (\text{Loi de Tate})$$

Le poids de la goutte est déterminé par pesée, une fois qu'elle est tombée. La constante ( $k$ ) est déterminée empiriquement ( $k = 3,8$ ).

Dans l'usage courant, on utilise cette méthode pour des mesures relatives de tension superficielle. On utilise un même compte – goutte de volume connu ( $V$ ) dans les mêmes conditions, successivement avec un liquide (1) de tension superficielle connue ( $\sigma_1$ ), puis avec un liquide (2) de tension superficielle ( $\sigma_2$ ) à déterminer. Soit ( $n_1$ ) et ( $n_2$ ) le nombre de goutte des liquides (1) et (2) respectivement contenues dans le même volume ( $V$ ). La formule de *Tate* appliquée à chacun des liquides permet d'écrire :

$$m_2 g = k . r . \sigma_2$$

$$m_2 / m_1 = \sigma_2 / \sigma_1$$

$$m_1 g = k . r . \sigma_1$$

On exprime aussi que le volume écoule est le même :

$$V = n_1 v_1 = n_2 v_2$$

$$= n_1 m_1 / \rho_1 = n_2 m_2 / \rho_2$$

En appelant ( $v_1$ ) le volume d'une goutte du liquide (1) et ( $\rho_1$ ) sa masse volumique. On en déduit :

$$m_2 / m_1 = \sigma_2 / \sigma_1 = \rho_2 / \rho_1 \cdot n_1 / n_2$$

D'où

$$\sigma_2 = \sigma_1 \cdot \rho_2 / \rho_1 \cdot n_1 / n_2$$

Cette méthode est peu précise. Elle est cependant convenable pour les liquides purs et pour les solutions micromoléculaires non tensio – actives (mélanges eau – alcool par exemple). Elle est grossièrement fautive pour les solutions actives, car les molécules dissoutes n'ont pas le temps de se disposer à la surface de la goutte pendant la formation de celle – ci. Aussi la tension superficielle des solutions tensio – actives mesurée dans ces conditions est peu différente de celle du solvant pur. Elle en est d'autant proche que la vitesse d'écoulement des gouttes est plus grande. [33]

## **II-8 Définitions :**

### **II-8-1 Agent tensioactif :**

Un tensioactif est une substance modifiant la tension superficielle entre deux surfaces. Les tensioactifs se composent de molécules amphiphiles présentant un côté lipophile (affinité pour les lipides) et un côté hydrophile (affinité pour l'eau). Cette propriété leur permet également de solubiliser deux phases non miscibles.

Les tensioactifs peuvent être utilisés comme détergent (nettoyage de solide), agent de solubilisation, agent moussant, agent mouillant (ils permettent un meilleur étalement d'un liquide sur un solide), agent dispersant (évite la floculation de particules hydrophobes), agent émulsifiant (facilite l'émulsion entre deux liquides non miscibles) ou antiseptiques (agent bactéricide). [34]

### **II-8-2 Surfactif :**

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). [35]

### **II-8-3 Émulsions :**

Une émulsion est un système comprenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre, sous une forme plus ou moins stable.

Une émulsion est souvent décrite comme une dispersion de gouttelettes de l'une des phases dans l'autre.

On distingue donc une phase dispersée et une phase continue.

Pour que l'émulsion soit durable (c'est-à-dire que l'état dispersé demeure lorsque l'agitation mécanique cesse), il est nécessaire d'utiliser un agent *émulsionnant* ou *émulsifiant*. [36]

**II-8-4 Moussant :**

Réactif utilisé la flottation pour permettre de donner une écume stable en abaissant la tension superficielle de l'eau (l'huile de pin est un moussant classique). [37]

# **Chapitre III : Flacon compte-gouttes pour solution buvable**

## **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.

Cependant, des études récentes réalisées sur la fiabilité des flacons compte-gouttes a mis en évidence des inexactitudes au niveau de ces dispositifs (présence d'écarts entre la dose réellement libérée et celle indiquée par le fabricant). Il a également 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.(18)

### **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. [49]

### **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 04 :Compte-gouttes à pression vertical*

*Figure 05 :Compte-gouttes classique**Figure 06 :Prototypes des compte-gouttes*



Exemples :

*Figure 07 : Largactil 4%*



Figure 08 : Promaz 4%

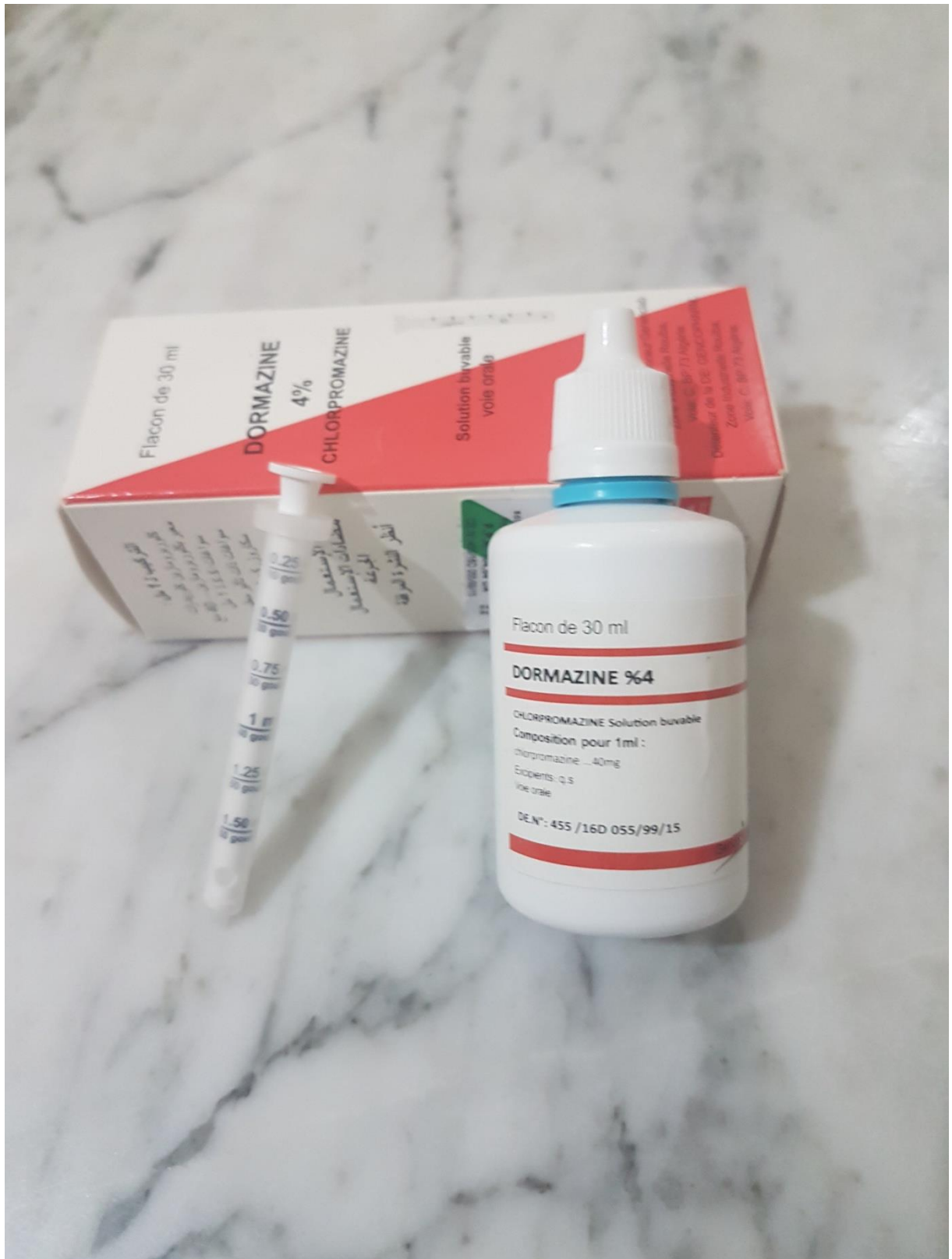


Figure 09 : Dormazine 4%

### III- 4- Fiabilité des compte-gouttes :

La fiabilité des flacons compte gouttes a été évaluée en déterminant le volume des gouttes dispensées dans différentes conditions opératoires : taux de remplissage du flacon, angle d'inclinaison et température (tableau 3). Pour chaque spécialité et chaque test, les mesures ont été répétées 3 fois et avec 3 flacons différents. Les résultats ont été jugés comme acceptables lorsque la différence entre la dose libérée et celle indiquée par le fabricant était inférieure à 10%(18)

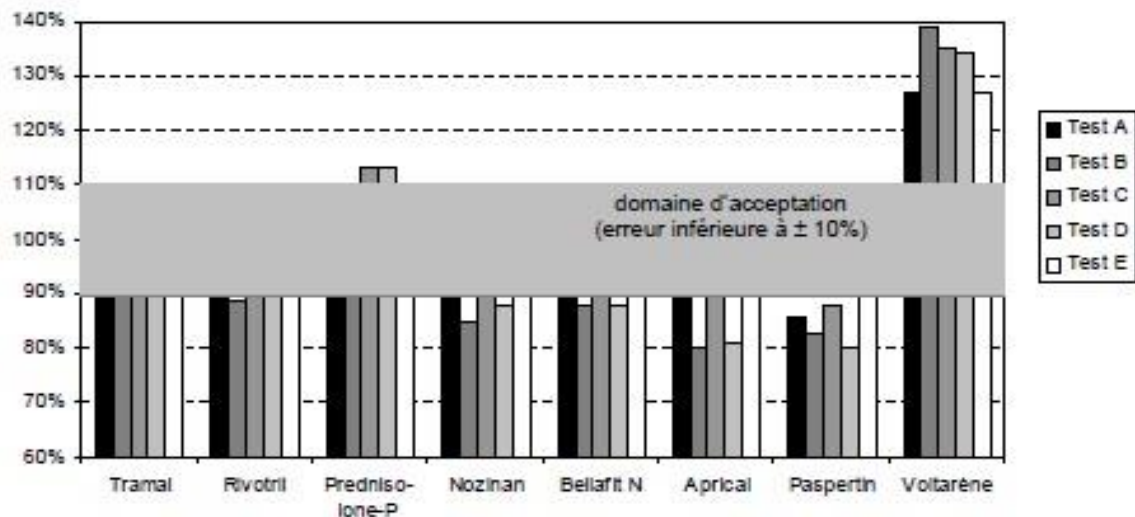
**Tableau 3** : tests effectués pour l'évaluation des flacons compte-gouttes.

Température de la solution	Taux de remplissage du flacon	Angle d'inclinaison du flacon par rapport à la verticale	Test
20°C	100 %	0°	A
		30°	B
	30 %	0°	C
		30°	D
30°C	100 %	0°	E

#### - Résultats pour les flacons compte gouttes testés (figure 10)

##### Exemple :

- ❖ **Tramal®** : résultats acceptables quelles que soient les conditions opératoires
- ❖ **Rivotril®, Nozinan®, Bbellafit® N et Aprical®** : résultats inexacts lorsque les flacons étaient tenus inclinés
- ❖ **Prednisolone-P Streuil** : résultats inexacts lorsque le flacon était à 30 % plein
- ❖ **Paspertin®** : résultats inexacts dans toutes les conditions opératoires (sous-dosage important) !
- ❖ **Voltarène®** : résultats inexacts dans toutes les conditions opératoires (surdosage important) !



**Figure 10** : doses obtenues expérimentalement avec les différentes spécialités testées, exprimées en pourcentage de la dose indiquée par le fabricant.

En résumé

- Les dispositifs compte-gouttes testés ne sont pas tous exacts !
- Les conditions de manipulation ont une forte influence sur les doses libérées.
- Les flacons doivent être tenus verticalement lors de la libération des gouttes.
- Le taux de remplissage et la température n'ont qu'une influence mineure sur la dose libérée. [18]

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

En raison du manque de fiabilité des flacons compte-gouttes et afin d'améliorer la qualité et la sécurité des traitements, il est recommandé :

- De prescrire en quantité de principe actif (mg ou UI) et non en gouttes,
- De convertir les doses prescrites (mg ou UI) en volume (ml),
- D'administrer les solutions à l'aide de dispositifs gradués en volume (ml). (18)

**Chapitre IV: La  
chlorpromazine solution  
buvable en gouttes**

## Chapitre IV : La chlorpromazine solution buvable en gouttes

### IV-1-Introduction :

La *chlorpromazine* est historiquement le premier médicament antipsychotique. Vendue sous forme de chlorhydrate de chlorpromazine, elle fut initialement surnommée la « lobotomie chimique » 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.

Classée comme antipsychotique de 1<sup>re</sup> 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, de certains problèmes liés à la croissance chez l'enfant, et comme préanesthésique. [38]

### IV-2- Définitions :

- **Dénomination commune internationale (D C I) :** Chlorpromazine.
- **Nom commercial (N C) :** LARGACTIL®.
- **Structure :** 2-chloro-10-[3-(diméthylamino) propyl] phénothiazine.
- **Propriétés chimiques :**
  - Formule brute :  $C_{17}H_{19}ClN_2S$  [Isomères].
  - Masse molaire :  $318,864 \pm 0,022$  g /mol.
- **Données pharmacocinétiques :**
  - ✓ Biodisponibilité : de 10 à 70%.
  - ✓ Métabolisme : hépatique.
  - ✓ Demi-vie-d'élimination : 16 à 30 heures.
  - ✓ Excrétion : bile et urine.
- **Considérations thérapeutiques :** oral, rectal, IM, IV. [39]

### IV-3- Composition du médicament :

**Tableau 04** : Composition des trois spécialités pharmaceutiques étudiées [40]

<b>Médicaments</b>			
<b>Compositions</b>	<b>Largactil®</b>	<b>Promaz®</b>	<b>Dormazine®</b>
<b>Principe actif</b>	Chlorpromazine	Chlorpromazine	Chlorpromazine
<b>Excipients</b>	Acide citrique monohydraté. Glycyrrhizinate d'ammonium. Glycérol. Ethanol 96%. Essence de menthe. Caramel. Saccharose. Eau purifiée.	Acide citrique Glycérine Sodium sacharine Alcool éthylique Arome framboise Eau purifiée.	Ethanol. Acide citrique. Glycérine. Saccharine. Essence de menthe. Caramel. Saccharose. Eau purifiée.

### IV-4- Propriétés pharmacologiques :

#### IV-4-1-Propriétés pharmacodynamiques :

##### ➤ ANTIPSYCHOTIQUE.

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés:

- L'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- Les 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. [46]

#### **IV-4-2-Propriétés pharmacocinétiques :**

##### **❖ Absorption**

La chlorpromazine est rapidement absorbée par voie orale. Sa biodisponibilité est faible, en raison d'un effet de premier passage; elle varie de 10 à 69%. Les concentrations plasmatiques de chlorpromazine présentent une très forte variabilité interindividuelle.

##### **❖ Distribution**

La chlorpromazine diffuse largement dans les tissus. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine.

Elle traverse la barrière hémato-encéphalique, diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait maternel.

##### **❖ Métabolisme**

La chlorpromazine est très fortement métabolisée au niveau du foie: formation de métabolites soit actifs (dérivés hydroxylés, déméthylés, anoxydes), soit inactifs (sulfoconjugués). Ceux-ci peuvent subir un cycle entéro-hépatique.

##### **❖ Elimination**

La chlorpromazine est éliminée essentiellement par voie urinaire et biliaire.

Demi-vie plasmatique: la demi-vie de la chlorpromazine est d'environ 30 heures; celle de ses métabolites est beaucoup plus longue (4 semaines ou plus). [47]

**IV-5- Mécanisme d'action :**

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. [41]

**IV-6- Indications :**

C'est un neuroleptique qui appartient à la famille chimique des phénothiazines. Il possède des effets atropiniques marqués, qui ne participent pas à son activité, mais qui expliquent certaines contre-indications et certains effets indésirables.

Il est utilisé dans le traitement de certains troubles psychiques :

- Schizophrénie.
- Différents types de psychoses.
- Des troubles graves du comportement chez l'enfant. [42]

## IV-7- Contre indications :

Tableau 05 : Contre indications du médicament. [43]

Spécialités pharmaceutiques	Contre indications
<b>Largactil®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ hypersensibilité à la chlorpromazine ou à l'un des autres constituants de la solution,</li> <li>▪ risque de glaucome par fermeture de l'angle,</li> <li>▪ risque de rétention urinaire lié à des troubles uréthro-prostatiques,</li> <li>▪ antécédent d'agranulocytose,</li> <li>▪ certaines associations médicamenteuses:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, amantadine, apomorphine...),</li> <li>○ Sultopride,</li> <li>○ Escitalopram.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Promaz®</b>	
<b>Dormazine®</b>	

## IV-8- Interactions médicamenteuses :

Tableau 06 : Interactions médicamenteuses du médicament [44]

Spécialités pharmaceutiques	Interactions médicamenteuses
<b>Largactil®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les médicaments dopaminergiques (risque d'annulation de leurs effets) ; cette association peut néanmoins être nécessaire chez certaines personnes atteintes de la maladie de <i>Parkinson</i></li> <li>▪ Les médicaments susceptibles de provoquer des <i>torsades de pointes</i> : (les antiarythmiques de classe Ia, les antiarythmiques de classe III et certains neuroleptiques)</li> </ul>
<b>Promaz®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dopaminergiques non antiparkinsoniens</li> <li>▪ Neuroleptiques et dépresseurs centraux</li> <li>▪ Atropine et dérivés</li> <li>▪ Antihistaminiques</li> <li>▪ Lithium et antiparasitaires</li> </ul>
<b>Dormazine®</b>	

--	--

## VI-9- Effets indésirables :

**Tableau 07** : Effets indésirables du médicament. [45]

Spécialités pharmaceutiques	Effets indésirables
<b>Largactil®</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Somnolence, surtout en début de traitement.</li> <li>▪ Indifférence, réaction anxieuse, variation de l'humeur.</li> <li>▪ Effets atropiniques : sécheresse de la bouche, constipation, troubles de l'accommodation, rétention d'urine.</li> <li>▪ Hypotension orthostatique.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Raideur musculaire et difficultés à coordonner les mouvements.</li> <li>▪ 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.</li> <li>▪ Prise de poids, hyperglycémie.</li> <li>▪ Rarement : réaction allergique cutanée, photosensibilisation, troubles du rythme cardiaque (torsades de pointes), syndrome malin des neuroleptiques (voir Attention), agranulocytose (exceptionnelle).</li> </ul>
<b>Promaz®</b>	
<b>Dormazine®</b>	

# **PARTIE PRATIQUE**

## **I. Objectifs :**

Notre travail vise à :

- Vérifier la fiabilité des dispositifs compte-gouttes de la Chlorpromazine Princeps et de ses génériques.
- Vérifier la prescription médicale (posologie par unité de dose) et la dispensation réellement faite aux patients (sous-dosage ou surdosage).
- Améliorer la prise en charge des patients à l'origine de prescriptions de psychotropes.

## **II. Matériels et méthodes**

### **II.1. Matériels :**

a. Appareillage :

- Balance analytique.
- Thermomètre.

b. Verreries :

- Béchers.
- Pipettes graduées de précision.
- Dispositif doseur

**PARTIE PRATIQUE**

## c. Réactifs :

- Eau distillée.
- Compresse.

## d. Matières premières et spécialités pharmaceutiques :

-LARGACTIL®solution buvable en gouttes 4% (princeps).

-PROMAZ® solution buvable en gouttes 4% (générique).

-DORMAZINE®solution buvable en gouttes 4% (générique).

**Tableau 8** : Tableau récapitulatif des spécialités étudiées.

Spécialité pharmaceutique	Dosage	Nature	Laboratoires	N° de lot	Date de péremption
LARGACTIL®	1ml=40 gouttes	Princeps	BIOPHARM	186	09/2017
PROMAZ®	1 ml= 25 gouttes	Générique	GROUPE SANTE	1517/15	03/2018
DORMAZINE®	1 ml= 40 gouttes	Générique	GENCOPHARM	0004	10/2018

## II.2. Méthodes d'étude :

Selon la Pharmacopée Européenne chapitre 2.9.27:

### ❖ *UNIFORMITÉ DE MASSE DE LA DOSE DÉLIVRÉE PAR LES RÉCIPIENTS*

#### *MULTIDOSES :*

##### **1. Principe :**

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. [48]

##### **2. Mode opératoire :**

Le travail a été fait dans le laboratoire de Biophysique de la faculté de médecine à Blida dans une température de 30 °C.

- Poser la balance analytique sur un plan ou (surface) horizontale.
- Régler la bulle d'air au centre.
- Allumer la balance.
- Calibrer la balance avec un poids étalon.
- Mettre un bécher sur le plateau de la balance.
- Fermer la porte de la balance.



**PARTIE PRATIQUE**

---

- Appuyer sur la touche Tare pour afficher le zéro.
- Ouvrir la porte de la balance.
- Tenir le compte-goutte verticalement, puis compter le nombre de gouttes pour chaque graduation de la solution de CHLORPROMAZINECHLORHYDRATE.
- Noter le poids lorsque la valeur se stabilise.
- Si vous attendez trop longtemps le poids finira par diminuer à cause de L'évaporation due aux excipients contenus dans la solution (alcool).
- Ouvrir la porte de la balance.
- Récupérer le bécher et le laver avec de l'eau distillée. Puis le sécher à l'aide d'une compresse sèche.
- Refaire l'expérience pour chaque graduation de chaque produit 20 fois.

**3. Résultats :****✓ LARGACTIL® 4% (Princeps) :**

Le Largactil® dispose d'un flacon munis d'un compte-goutte, on s'est contenté de compter le nombre de gouttes et on les a pesés.

Tableau 9 : Détermination de la masse moyenne de chaque graduation de Largactil®.

Nombre de gouttes La masse(g)	10 gouttes	20 gouttes	30 gouttes	40 gouttes	50 gouttes	60 gouttes
1.	0,327	0.660	0,962	1.320	1.619	1,825
2.	0,309	0.674	0,918	1.305	1.635	1,733
3.	0,298	0.675	1,073	1.312	1.640	1,752
4.	0,302	0.673	1,077	1.304	1.645	1,932
5.	0,285	0.666	0,890	1.294	1.640	1,868
6.	0,306	0.676	0,875	1.309	1.637	1,962
7.	0,309	0.666	0,864	1.290	1.653	1,900
8.	0,301	0.672	0,948	1.305	1.607	1,925
9.	0,317	0.673	1,011	1.305	1.656	2,115
10.	0,320	0.679	0,941	1.302	1.624	2,034
11.	0,319	0.681	0,966	1.299	1.636	1,828
12.	0,324	0.676	1,010	1.290	1.648	1,859
13.	0,327	0.677	0,972	1.304	1.660	1,897
14.	0,331	0.673	0,934	1.291	1.662	1,919
15.	0,319	0.679	0,934	1.283	1.617	1,887
16.	0,316	0.681	1,045	1.272	1.635	1,865
17.	0,310	0.685	1,052	1.279	1.649	2,115
18.	0,317	0.674	1,061	1.296	1.656	2,036
19.	0,309	0.670	1,016	1.276	1.714	2,056
20.	0,319	0.684	0,987	1.274	1.654	2,046
<b>Somme</b>	6,265	13,48	19,537	25,9	32,78	38,554
<b>Masse moyenne</b>	0,313	0,674	0,976	1.295	1.639	1,927
Masse $\pm 10\%$	0.2-0.4	0.5-0.7	0.8-1.0	1.1-1.3	1.5-1.3	1.8-2.0
Masse $\pm 20\%$	0.1-0.5	0.4-0.8	0.7-1.1	1.0-1.4	1.4-1.8	1.7-2.1

**PROMAZ 4% (Générique) :****Tableau 10** : Détermination de la masse moyenne de chaque graduation de Promaz®.

<b>Nombre de gouttes</b> <b>La masse(g)</b>	<b>10 gouttes</b>	<b>20 gouttes</b>	<b>30 gouttes</b>	<b>40 gouttes</b>	<b>50 gouttes</b>	<b>60 gouttes</b>
<b>1.</b>	0,327	0.660	0,962	1.320	1.619	1,825
<b>2.</b>	0,309	0.674	0,918	1.305	1.635	1,733
<b>3.</b>	0,298	0.675	1,073	1.312	1.640	1,752
<b>4.</b>	0,302	0.673	1,077	1.304	1.645	1,932
<b>5.</b>	0,285	0.666	0,890	1.294	1.640	1,868
<b>6.</b>	0,306	0.676	0,875	1.309	1.637	1,962
<b>7.</b>	0,309	0.666	0,864	1.290	1.653	1,900
<b>8.</b>	0,301	0.672	0,948	1.305	1.607	1,925
<b>9.</b>	0,317	0.673	1,011	1.305	1.656	2,115
<b>10.</b>	0,320	0.679	0,941	1.302	1.624	2,034
<b>11.</b>	0,319	0.681	0,966	1.299	1.636	1,828
<b>12.</b>	0,324	0.676	1,010	1.290	1.648	1,859
<b>13.</b>	0,327	0.677	0,972	1.304	1.660	1,897
<b>14.</b>	0,331	0.673	0,934	1.291	1.662	1,919
<b>15.</b>	0,319	0.679	0,934	1.283	1.617	1,887
<b>16.</b>	0,316	0.681	1,045	1.272	1.635	1,865
<b>17.</b>	0,310	0.685	1,052	1.279	1.649	2,115
<b>18.</b>	0,317	0.674	1,061	1.296	1.656	2,036
<b>19.</b>	0,309	0.670	1,016	1.276	1.714	2,056
<b>20.</b>	0,319	0.684	0,987	1.274	1.654	2,046
<b>Somme</b>	6,265	13,48	19,537	25,9	32,78	38,554
<b>Massemoyenne</b>	0,313	0,674	0,976	1.295	1.639	1,927
Masse $\pm 10\%$	0.2-0.4	0.5-0.7	0.8-1.0	1.1-1.3	1.5-1.3	1.8-2.0
Masse $\pm 20\%$	0.1-0.5	0.4-0.8	0.7-1.1	1.0-1.4	1.4-1.8	1.7-2.1

## ✓ DORMAZINE 4% (Générique) :

Tableau 11 : Détermination de la masse moyenne de chaque graduation de Dormazine®.

Nombre de gouttes La masse(g)	10 gouttes	20 gouttes	30 gouttes	40 gouttes	50 gouttes	60 gouttes
1.	0,327	0,660	0,962	1,320	1,619	1,825
2.	0,309	0,674	0,918	1,305	1,635	1,733
3.	0,298	0,675	1,073	1,312	1,640	1,752
4.	0,302	0,673	1,077	1,304	1,645	1,932
5.	0,285	0,666	0,890	1,294	1,640	1,868
6.	0,306	0,676	0,875	1,309	1,637	1,962
7.	0,309	0,666	0,864	1,290	1,653	1,900
8.	0,301	0,672	0,948	1,305	1,607	1,925
9.	0,317	0,673	1,011	1,305	1,656	2,115
10.	0,320	0,679	0,941	1,302	1,624	2,034
11.	0,319	0,681	0,966	1,299	1,636	1,828
12.	0,324	0,676	1,010	1,290	1,648	1,859
13.	0,327	0,677	0,972	1,304	1,660	1,897
14.	0,331	0,673	0,934	1,291	1,662	1,919
15.	0,319	0,679	0,934	1,283	1,617	1,887
16.	0,316	0,681	1,045	1,272	1,635	1,865
17.	0,310	0,685	1,052	1,279	1,649	2,115
18.	0,317	0,674	1,061	1,296	1,656	2,036
19.	0,309	0,670	1,016	1,276	1,714	2,056
20.	0,319	0,684	0,987	1,274	1,654	2,046
<b>Somme</b>	6,265	13,48	19,537	25,9	32,78	38,554
<b>Masse moyenne</b>	0,313	0,674	0,976	1,295	1,639	1,927
Masse $\pm 10\%$	0,2-0,4	0,5-0,7	0,8-1,0	1,1-1,3	1,5-1,3	1,8-2,0
Masse $\pm 20\%$	0,1-0,5	0,4-0,8	0,7-1,1	1,0-1,4	1,4-1,8	1,7-2,1

❖ **Détermination de la masse volumique de chaque produit :**▪ **Mode opératoire :**

- Prélever 5 ml de la solution buvable de la Chlorpromazine, à l'aide d'une pipette graduée de 5 ml.
- Peser les 5ml par gravimétrie à l'aide d'une balance analytique.
- Noter les masses pour chaque produit étudié.
- Déterminer la masse volumique par l'équation suivante :  $\rho = m/v$ .

▪ **Résultats :****Tableau 12** : Tableau représentant la masse volumique de chaque produit

	<b>LARGACTIL®</b>	<b>DORMAZINE®</b>	<b>PROMAZ®</b>
La masse (g) de 5ml	5,730	5,735	5,060
La masse volumique $P = m/ v$ (g/ml)	1,146	1,147	1.010

❖ **Détermination de la masse d'une goutte de chaque produit :**▪ **Mode opératoire :**• **Détermination de la masse d'une goutte de Largactil®:**

Après avoir pesé les 40 gouttes de la solution du Largactil qui correspondent au volume 1ml, on obtient la masse d'une goutte en divisant la masse moyenne obtenue pratiquement par 40.

Les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 13.

- **Détermination de la masse d'une goutte de Dormazine®:**

Après avoir pesé les 40 gouttes de la solution du Dormazine qui correspondent à la graduation 1ml, on obtient la masse d'une goutte en divisant la masse moyenne obtenue pratiquement par 40.

Les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 13.

- **Détermination de la masse d'une goutte de Promaz® :**

Après avoir pesé les 25 gouttes qui correspondent à la graduation 1ml, on obtient la masse d'une goutte en divisant la masse moyenne obtenue par 25.

Les résultats obtenus sont reportés sur le tableau 13.

- **Résultats :**

**Tableau 13 :** Tableau représentant la masse d'une goutte de chaque produit.

	<b>LARGACTIL®</b>	<b>DORMAZINE®</b>	<b>PROMAZ®</b>
La masse d'une goutte (g)	0,032	0,029	0,041

- ❖ **Détermination du volume d'une goutte :**

On a déterminé le volume d'une goutte après avoir déterminé la masse volumique et la masse d'une goutte de la solution du Chlorpromazine de chaque produit, par l'équation suivante :

$$v = m/\rho$$

**Tableau 14 :** Tableau représentant la détermination du volume d'une goutte.

	<b>LARGACTIL®</b>	<b>DORMAZINE®</b>	<b>PROMAZ®</b>
Le volume d'une goutte (ml)	0,027	0,025	0,040

#### 4. Discussion et interprétation:

Nous avons constatés selon notre étude que les différents dispositifs compte-gouttes étaient bon.

**Le Largactil :**

Pendant notre travail, nous avons remarqué que le Largactil ne possédant pas de dispositif doseur, il était difficile de calculer le nombre exacte de gouttes. (Influencé par : l'inclinaison, le taux de remplissage du flacon, et aussi la température qui a été élevée),

**Le Promaz :**

Même si, les résultats sont corrects, nous avons remarqué que le dispositif compte-goutte n'était pas toujours fiable. Qu'il ne délivre pas toujours 25 gouttes pour 1ml comme indiqué par le fabricant sur la notice.

**Le Dormazine :**

Même si, les résultats sont corrects, nous avons remarqué que la pipette doseuse ne délivrait pas toujours le même nombre de gouttes : 1ml= 40gouttes, comme indiqué par le fabricant sur la notice.

**5. conclusion**

**Nous avons constatés selon notre étude que les différents dispositifs compte-gouttes étaient acceptable, mais il faut tenir compte :**

Aux conditions de manipulation qui ont une forte influence sur les doses libérées.

Les flacons doivent être tenus verticalement lors de la libération des gouttes.

Le taux de remplissage et la température n'ont qu'une influence mineure sur la dose libérée.

**En raison du manque de fiabilité des flacons compte-gouttes et afin d'améliorer la qualité et la sécurité des traitements, il est recommandé :**

- De prescrire en quantité de principe actif (mg ou UI) et non en gouttes,
- De convertir les doses prescrites (mg ou UI) en volume (ml),
- D'administrer les solutions à l'aide de dispositifs gradués en volume (ml).

### III. Prescription des psychotropes : difficultés et perspectives

La prescription des psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques, antidépresseurs pour l'essentiel) est un problème de santé majeur et complexe, particulièrement chez les sujet jeune (enfant plus de trois ans) et les sujets âgés surtout que ces médicaments sont à l'origine d'une iatrogénie importante (chutes, confusions, sédation excessive ..... ) et l'hospitalisation indues.

Suite à notre stage au CHU Frantz-Fanon de BLIDA, nous avons constaté que toutes les prescriptions étaient faites en Largactil 4%, d'où la nécessité de vérifier les posologies mentionnées sur les ordonnances et les quantités réellement distribuées aux patients.

Nous avons pris plusieurs ordonnances et nous avons fait les constats suivants :

#### **Explication :**

Le dosage 4 % :

Largactil 4%

Promaz 4%

Dormazine 4%

4g de chlorpromazine dans 100ml de la solution

4000mg de chlorpromazine dans 100ml de la solution donc 40mg correspond à 1ml

1ml de la solution contient 40mg de principe actif (chlorpromazine)

#### **Largactil 4% :**

Selon ce qui a été mentionné par le fabricant sur la notice : 1ml correspond à 40 gouttes

1ml --- 40 gouttes

1ml-----40mg

Donc : 1 goutte contient 1mg de principe actif

Selon l'USP 40 Edition 2017 un écart de  $\pm 10\%$  sur la teneur en principe actif dans cette forme pharmaceutique



***PARTIE PRATIQUE***

---

Donc : une goutte peut contenir entre 0.9mg et 1.1mg

**Promaz 4% :**

Selon ce qui a été mentionné par le fabricant sur la notice : 1ml correspond à 25gouttes

1ml-----25 gouttes

1ml-----40mg

1goutte=  $40/25 = 1.6\text{mg}$

Donc : une goutte contient 1.6mg de principe actif

Selon l'USP 40 Edition 2017 un écart de  $\pm 10\%$  sur la teneur en principe actif dans cette forme pharmaceutique

Donc : une goutte peut contenir entre 1.5 et 1.7mg

**ORDONNANCE N°01 :**

WILAYA DE BLIDA  
HOPITAL PSYCHIATRIQUE  
FRANTZ - FANON - BLIDA

ORDONNANCE 26/756

N° 182151

Médecin consultant : .....

Nom du malade : ..... Age : 17 ans

BLIDA le : 27/8/20

① Olanzapine cp 10mg  
∞ - ∞ - 01

② N-Quin cp 100mg  
1/2 - ∞ - 01

③ Lamictal gttes  
30 - 30 - 40

OSP  
03 mg  
+ RDO  
=

Service de Psychiatrie Adulte - D. V. Blida  
Hôpital Frantz Fanon - Blida  
Consultation

**Largactil 4% :**

1 goutte → 1mg

Patient prend 30gouttes correspond à 30mg de principe actif par prise

**Promaz 4% :**

1 goutte → 1.6mg

Patient prend 30gouttes correspond à 48mg ( $1.6 \times 30 = 48\text{mg}$ ) de principe actif par prise

**Soit :**  $\frac{48-30}{30} \rightarrow \frac{18}{30} = 0.6$

Un surdosage de 60% par prise

**ORDONNANCE N°02 :**

WILAYA DE BLIDA  
HOPITAL PSYCHIATRIQUE  
FRANTZ - FANON - BLIDA

ORDONNANCE  
N° 179456 5328

Médecin consultant : [REDACTED]

Nom du malade : [REDACTED] Age : [REDACTED]

BLIDA le : 14/08/2017 20

① Afnofranil  $\varphi$  7/3.  
100 01. 00. 01.

② Loxacil  $\varphi$  4/2 P.S.P.  
15- 00. 20. 03mg

③ Prezine  $\varphi$  10g.  
 $\frac{1}{2} - \frac{1}{2} : \frac{1}{2}$

RDV: 06/11 [REDACTED]

**Largactil 4% :**

1 goutte → 1mg

Patient prend 15gouttes correspond à 15mg de principe actif par prise

**Promaz 4% :**

1 goutte → 1.6mg

Patient prend 15gouttes correspond à 24mg de principe actif par prise

**Soit :**  $\frac{24-15}{15} = \frac{9}{15} = 0.6$

Un surdosage de 60% par prise

ORDONNANCE N°03

WILAYA DE BLIDA  
 HOPITAL PSYCHIATRIQUE  
 FRANTZ - FANON - BLIDA

ORDONNANCE 1547  
 Dr **ENBOUZE** 77848  
 Médecin Psychiatre  
 Assistante Chef

Médecin consultant : .....  
 Nom du malade [redacted] Age : .....  
 BLIDA le : 14/08/2017

Largo Miqui;  
 20 - 0 - 50  
 300 mg  
 13/11/2017

[Redacted signature area]

**Largactil 4% :**

1 goutte → 1mg

Patient prend 50 gouttes correspond à 50mg de principe actif par prise

**Promaz 4% :**

1 goutte → 1.6mg

Patient prend 50 gouttes correspond à 80 mg de principe actif par prise

**Soit :**  $\frac{80-50}{50} = \frac{30}{50} = \mathbf{0.6mg}$

Un surdosage de 60% par prise.

## Conclusion :

La difficulté pour le praticien ainsi que pour le patient pour la mise en place d'une thérapeutique à base de psychotropes sera de trouver la posologie minimum efficace recherchée mais comme dans certains cas, un Princeps et un générique peuvent être tolérés de manière différente par un même patient, notamment en cas d'allergie à l'un des composants (par exemple colorant) présent dans un médicament, mais absent dans l'autre ou pour une raison d'indisponibilité de l'un des produits, avec ce changement de traitement, Promaz au lieu de Largactil, il y aura un changement majeur de la posologie; un surdosage de **60%** a été constaté pour chaque prise journalière, ce qui engendrera forcément des conséquences sur l'efficacité du traitement et à la bonne prise en charges des patients et de leur suivi.

S'il est important de connaître l'impact en termes de bénéfice et de risque de tout médicament mis sur le marché, cela est particulièrement important pour les médicaments psychotropes du fait que leur cible thérapeutique porte sur les fonctions les plus nobles, de par leur capacité à modifier les émotions, les activités intellectuelles et relationnelles des sujets qui en font usage.

Certains de ces effets sont très discrets, gênants en début de traitement mais diminuent ensuite par effet de tolérance et lors de la réduction des posologies initiales. Il faut prendre en compte l'inconfort et la dévalorisation de l'image de soi que provoquent par exemple les effets endocriniens et métaboliques (aménorrhées, prise de poids troubles de la concentration,...), constituent le handicap individuel et social le plus important ; ils conduisent à des préjudices graves quant à la qualité de vie, la relation thérapeutique, l'observance du traitement et le fonctionnement social.

Ces effets indésirables très divers induits par les psychotropes sont susceptibles d'altérer, parfois gravement, la qualité de vie ; c'est pourquoi il convient d'attirer l'attention sur la nécessité de la prise en compte de la qualité de vie lors de l'établissement du projet de soins. Ce sont des doses réduites de psychotropes c'est-à-dire établies qu'au cas par cas en fonction de l'effet symptomatique et de la tolérance du traitement qui assurent les meilleures habiletés sociales des patients.

En aucun cas, les effets secondaires cliniques des psychotropes ne doivent être considérés comme étant le prix à payer.



**Références bibliographiques :**

- [01]Loi n°08-13 du 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé
- [02] Jean-marcaïache \_ Ericbeyssac \_jean-michelcardot-valériehoffart-robertrenoux : initiation à la connaissance du médicament (5 ème édition)
- [03]TalbertMarc,WILLOQUETGérard,GERVAIS Roselyne. Guide pharmaco pour étudiants professionnels et paramédicaux. 7 eme édition.France.2006 p1085
- [04] JACQUES DANGOUMAU : Pharmacologiegénérale.université de VICTOR segalen-Bordeaux2. Département de pharmacologie. France.Edition2006
- [05]Groupe Sidal : le médicament générique procédures scientifiques et techniques de développement (acte du séminaire international Alger 18,19 20 février 2000
- [6] Bagheri H, 2007Génériques, équivalentsthérapeutiques, copies, princeps : similitudes et différences, Genesis 126 :9-11.
- [07] ANDRIOLLO O1997 « Approvisionnement pour l'aide humanitaire ou les pays en développement » La qualité du médicament multi sources S.T.P pharma pratique 7,6 ; 4012-429
- [8]Académie nationale de Pharmacie, 2012, Médicaments génériques .consulté le 18 /11/2013 sur : <http://www.acadpharm.org/dos-public/RAPPORT-Génériques-VF-2012.12.21.pdf>
- [09] OMS, 2008, autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain notamment d'origine multi source (générique) : manuel à l'usage des autorités de réglementation pharmaceutique. SériréglementationPharmaceutique; 13.ISBN 978 92 4 259702 eight.
- [10] Tange M., Yoshida M., Nakai Y., and Ushida T., 2012, Comparisonbetween original and generic versions of ceftriaxone sodium preparation for injection: Compatibility with calcium-containing product. ChemPharm Bull (Tokyo), 60:426-434
- [11]Ramenskaya GV, and Shokhin IE, 2009, modern aproaches to qualityevaluation of genericdrugs for their registration (areview). Pharmaceutical Chemistry Journal 43, 9: 512-515
- [12]Davit BM, Nwakama PE, BUEHLER GJ, Conner DP, Haidar SH and Patel DT, 2009. Comparing generic and innovator drugs: A review of 12 years bioequivalence data from the United States Food and Drug administration. Ann Pharmacother, 43: 1583 1597.

- [13] Ringe JD and Moller G. 2009, differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int*, 30:213-221.
- [14] Scicchitano F., Giofré C., Palleria C., Mazzitello C., Ciriaco M. and Galleli L., 2012, Pharmacovigilance and drugsafety 2011 in Calabria( Italy) : Adverse events analysis. *J Res Med Sci*, 17 :872-875
- [15] De Vuono A., Palleria C., De Sarro G. and Galleli L., 2013a, Skin rash during the treatment with generic itraconazole : Description of a case. *J Pharmacol Pharmacother*. 52 :321-27
- [16] Versantvoort C., Maliepaard M. and Lekkerkerker F., 2008 Generics: What the role of registration authorities. *Neth J Med*;66:62-66.
- [17] <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1fin.pdf>
- [18] Ansermot N, Griffiths W U, Bonnabry P. Déterminations de la fiabilité des flacons compte-gouttes pour l'administration des solutions orales. Mise au point d'un test standardisé et application à des spécialités pédiatriques. *Le pharmacien hospitalier* 2002 ; 37(151) ; 233-7.
- [19] Cours d'Ali AKSAS professeur de biophysique, Faculté de Constantine.
- [20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,33] Livre *Eléments de biophysique* par F.GREMY et J.C.PAGES. *Eléments de biophysique et de physique médiale*.
- [32] Cours de biophysique, Faculté Saad Dahleb Blida.
- [34] [www.futura-science.com](http://www.futura-science.com) Définition classé sous : CHIMIE, TENSION SUPERFICIELLE, SURFACE.
- [35] Dictionnaire de Français LAROUSSE.
- [36] Livre *Eléments de biophysique* par F.GREMY et J.C.PAGES. *Eléments de biophysique et de physique médiale*.
- [37] Dictionnaire Français de LAROUSSE.
- [38,39] Site Wikipédia (Dr Heinz Lehmann<sup>2</sup>) date de vérification 20 juillet 2017.
- [40] Notice des trois spécialités pharmaceutiques (Largactil®, Promaz®, Dormazine®).
- [41] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mlarga01-LARGACTIL>.
- [42] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-mlarga01-LARGACTIL.html#9GrPo7jAt957CYD0.99>.
- [43] Notice des trois spécialités pharmaceutiques (Largactil®, Promaz®, Dormazine®).

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

---

- [44] Notice des trois spécialités pharmaceutiques( Largactil®,Promaz®,Dormazine®).
- [45] Notice des trois spécialités pharmaceutiques( Largactil®,Promaz®,Dormazine®).
- [46,47]<http://www.medisite.fr/dictionnaire-des-medicaments-largactil-4-pour-cent-solution-buvable-en-gouttes.606442.8028.html#DwRQC308ibt6uWVF.99>.
- [48] Pharmacopée Européenne 6<sup>ème</sup> édition, chapitre 2.9.27.
- [49] Par MalalaIbakipuo jacques Etude de la tension superficielle des solutions.

**Résumé :**

Les formes pharmaceutiques à doses multiples présentent l'avantage par rapport aux formes unitaires de permettre une individualisation facile de la dose à partir d'une seule formule. Par contre, lorsque le médicament est dispensé en gouttes, il peut en résulter un manque de fiabilité du dispositif compte-gouttes entraînant des erreurs dans le dosage.

Le but de ce travail a été d'évaluer la fiabilité des flacons compte-gouttes et de tester l'influence des conditions opératoires sur le volume des gouttes dispensées pour les spécialités : Largactil 4% Princeps et ses génériques Dormazine 4% et Promaz 4%.

L'adéquation entre la dose réellement délivrée et celle indiquée par le fabricant a été vérifiée car des inexactitudes pourraient conduire dans certains cas à des différences cliniquement significatives.

Le choix d'une molécule de psychiatrie, notamment, la chlorpromazine c'est porté sur le fait que la prescription de médicaments psychotropes permet aux patients d'être moins marginalisés, de maintenir leurs relations socio-familiales. Elle diminue leurs difficultés individuelles tout en leur permettant de poursuivre leurs participations socioprofessionnelles.

La difficulté pour médecins et patients sera de trouver la posologie minimum efficace recherchée mais comme dans certains cas, pour des raisons d'indisponibilité de l'un des produits, avec le changement de traitement (basculer d'une molécule à une autre ex : Promaz au lieu de Largactil), il y aura un changement majeur de la posologie; ce qui engendrera forcément des conséquences sur l'efficacité du traitement et à la bonne prise en charges des patients et de leur suivi, cet aspect sera également traité dans notre mémoire, car en aucun cas, les effets secondaires cliniques des psychotropes ne doivent être considérés comme étant le prix à payer.

**Mots clés :** Dispositif compte-goutte, Médicament psychotropes, La chlorpromazine, La posologie minimale efficace.

## Summary:

Multiple dosage forms have the advantage over unit forms of allowing easy dose individualization from a single formulation. On the other hand, when the drug is dispensed in drops, it can result in a lack of reliability of the dropper device, leading to errors in the dosage. The aim of this work was to evaluate the reliability of the dropper bottles and to test the influence of the operating conditions on the volume of drops dispensed for the specialties: Largactil 4% Princeps and its generics Dormazine 4% and Promaz 4%. The adequacy between the actual delivered dose and that given by the manufacturer has been verified as inaccuracies could lead in some cases to clinically significant differences. The choice of a molecule of psychiatry, in particular, chlorpromazine is focused on the fact that the prescription of psychotropic drugs allows patients to be less marginalized, to maintain their socio-familial relationships. It reduces their individual difficulties while allowing them to continue their socio-professional participations. The difficulty for doctors and patients will be to find the effective minimum dosage sought but as in some cases, for reasons of unavailability of one of the products, with the change of treatment (switch from one molecule to another eg Promaz instead of Largactil), there will be a major change in dosage; which will result in consequences for the effectiveness of the treatment and for the proper care and follow-up of patients, this aspect will also be treated in our brief, because in no case should the clinical side effects of psychotropic drugs be considered as the price to pay.

**Keywords:** Droppingdevice, Psychotropicmedication, Chlorpromazine, Minimal effective dosage.

## خلاصة القول

أشكال الجرعة متعددة الجرعة لها ميزة على أشكال وحدة السماح للجرعة الفردية من صياغة واحدة. من :

سلبيات، عندما يعطى الدواء في قطرات، فإنه يمكن أن يؤدي إلى عدم وجود مصداقية الجهاز قطارة تسبب أخطاء في وكان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم موثوقية زجاجات بالقطارة واختبار تأثير ظروف التشغيل على قطرات الفحص وقد تم التحقق .% و 4 % Dormazine Promaz والأدوية Largactil 4% Princeps: حجم الاستغناء عن التخصصات من كفاية بين الجرعة التي تم تسليمها الفعلية والتي قدمتها الشركة المصنعة لأن عدم الدقة يمكن أن يؤدي في بعض الحالات اختيار جزئي الطب النفسي، على وجه الخصوص، وتركز الكلوربرومازين على حقيقة أن . إلى اختلافات كبيرة سريريا وصفة طبية للدواء العقلية تسمح للمرضى ليكون أقل تهميش، للحفاظ على العلاقات الاجتماعية والعائلية. فهو يقلل من وسيكون التحدي بالنسبة للأطباء والمرضى في . صعوباتهم الفردية ويسمح لهم بمواصلة مشاركتهم الاجتماعية - المهنية إيجاد الحد الأدنى من الجرعة الفعالة سعت ولكن في بعض الحالات لأسباب عدم توفر واحدة من المنتجات مع تغيير العلاج بدلا من لارغاكسيل)، سيكون هناك تغيير كبير في الجرعة. Promaz (التحول من جزئي واحد إلى آخر على سبيل المثال والتي سوف تولد التأثيرات تؤثر على فعالية العلاج ورسوم أخذ جيد للمرضى ومتابعة، وسيتم تغطية هذا أيضا في ذاكرتنا، لأنه في أي حال، فإن الآثار الجانبية السريرية للأدوية العقلية ينبغي النظر فقط وسعر لدفع

**كلمات البحث:** إسقاط الجهاز، المخدرات المؤثرات العقلية، كلوربرومازين، الحد الأدنى من الجرعة الفعالة



✓ **BOUCHOU Imane.**

✓ Imenebouchou@yahoo.com.

✓ **BOURIAHI Malika.**

✓ Malikabouriahio@gmail.com.

## **Résumé :**

Les formes pharmaceutiques à doses multiples présentent l'avantage par rapport aux formes unitaires de permettre une individualisation facile de la dose à partir d'une seule formule. Par contre, lorsque le médicament est dispensé en gouttes, il peut en résulter un manque de fiabilité du dispositif compte-gouttes entraînant des erreurs dans le dosage.

Le but de ce travail a été d'évaluer la fiabilité des flacons compte-gouttes et de tester l'influence des conditions opératoires sur le volume des gouttes dispensées pour les spécialités : Largactil 4% Princeps et ses génériques Dormazine 4% et Promaz 4%.

L'adéquation entre la dose réellement délivrée et celle indiquée par le fabricant a été vérifiée car des inexactitudes pourraient conduire dans certains cas à des différences cliniquement significatives.

Le choix d'une molécule de psychiatrie, notamment, la chlorpromazine c'est porté sur le fait que la prescription de médicaments psychotropes permet aux patients d'être moins marginalisés, de maintenir leurs relations socio-familiales. Elle diminue leurs difficultés individuelles tout en leur permettant de poursuivre leurs participations socioprofessionnelles.

La difficulté pour médecins et patients sera de trouver la posologie minimum efficace recherchée mais comme dans certains cas, pour des raisons d'indisponibilité de l'un des produits, avec le changement de traitement (basculer d'une molécule à une autre ex : Promaz au lieu de Largactil), il y aura un changement majeur de la posologie; ce qui engendrera forcément des conséquences sur l'efficacité du traitement et à la bonne prise en charges des patients et de leur suivi, cet aspect sera également traité dans notre mémoire, car en aucun cas, les effets secondaires cliniques des psychotropes ne doivent être considérés comme étant le prix à payer.

**Mots clés :** Dispositif compte-goutte, Médicament psychotropes, La chlorpromazine, La posologie minimale efficace.