





---

## **Remerciements**

---

Au terme de ce travail, c'est un devoir agréable d'exprimer en quelques lignes la reconnaissance que nous devons à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, qu'ils trouvent ici nos vifs respects et notre profonde gratitude.

Mais avant tout, nous remercions, d'abord, Allah le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné de la force, de la patience et du savoir pour accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier chaleureusement notre promoteur le docteur BEN SI SAID Hassan pour sa disponibilité, ses conseils, son suivi permanent et son assistance dans la concrétisation du présent mémoire.

Nos remerciements vont aussi à notre co-promotrice D<sup>r</sup> AKLI Karima ainsi qu'à tous les résidents de la chimie analytique pour leur disponibilité, leurs conseils et leur contribution à la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier tous nos enseignants du département de pharmacie qui sans eux, nous ne serons pas aujourd'hui capables de réaliser un tel travail.

Enfin, nous présentons nos plus sincères remerciements au président du Jury P<sup>r</sup> MAMOU, qui nous a accompagné et guidé tout le long de notre cursus au sein de cette faculté, ainsi qu'à tous les membres du Jury qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail.

---

*Dédicaces*

---

*Je dédie ce modeste travail,*

*À mes chers parents pour leur soutien, leurs énormes  
efforts et sacrifices*

*À mes frères et sœurs pour leurs aides et  
encouragements*

*À tous mes proches et amis*

*-Amina AZIDANE-*

---

## *Dédicaces*

---

*Je dédie ce modeste travail de fin d'études, en guise d'amour, de reconnaissance, de respect et de remerciements :*

*À ceux que les mots n'arrivent jamais à exprimer l'amour que je leur dois, à la lumière de ma vie, à mes chers parents.*

*L'amour de ma vie, ma chère grand-mère.*

*Mon adorable sœur Loubna et mes deux frères.*

*Yasmine ma belle sœur*

*Ma belle-famille.*

*À la personne la plus précieuse de ma vie, qui me supporte et pousse toujours vers le haut. Ma source de motivation et ma joie Mohamed Amine.*

*À ma défunte tante Malika.*

*À mes tantes, Yamina et Djamilia et Zahia.*

*À mes oncles, leurs femmes et tous mes cousins.*

*À mes amies : Sarah, Meriem, Samia, Randa, Rym.*

*Mon amie d'enfance Salema.*

*À tous ceux qui m'ont aidé soutenue, encouragé pendant mon cursus et les chères personnes que je n'ai pas mentionnées.*

*KALLOUCHE Meriem*

---

## Dédicaces

---

*Je dédie ce modeste travail*

*À mes chers parents, SAMIA et KRIMOU, grâce à vous que j'ai pu surmonter les difficultés et arriver où je suis aujourd'hui. Un grand merci pour vous, de m'avoir soutenu, aidé, conseillé et encouragé durant tous mon cursus notamment cette dernière année.*

*À mon cher époux, ABDELAZIZ, merci pour tous tes sacrifices pour mon bien-être et tes encouragements. Que DIEU nous aidera à réaliser nos projets et nos rêves ensemble.*

*À mon petit prince MOHLAND IDIR, ma source de force et de joie.*

*À mes chers frères, OUSSAMA que de la réussite dans ta vie professionnelle et personnelle, ZAKARIA que du succès dans tes études.*

*Que DIEU, le tout puissant ; vous garde pour moi, vous procure santé, bonheur et longue vie. J'espère que vous serez heureux et fières de moi.*

*À ma belle-mère LAKRI, à mon beau-frère ABDENNOUR, ma belle-sœur RAZIKA ainsi que mes adorables MALAK, AYA et RAHMA.*

*À la mémoire de mon grand-père maternel AMOKRANE, mes deux oncles maternels KRIMOU et YUCEF, ainsi que mon beau-père IDDIR, que Dieu vous accueille dans son vaste paradis.*

*À mes grands-parents paternels Elhadj TAHAR et Elhadja DAH'BIA et ma grand-mère maternelle ZHOR qui m'ont toujours soutenu et accompagné par leurs prières.*

*À tous mes cousins et cousines, mes tantes et leurs époux, ainsi que mes oncles et leurs épouses paternels et maternels qui cherchent derrière ma réussite.*

*À toute la famille AOUDJEGHOUT et TAÏBI*

*À mon trinômes AZIDANE Amina et KAHLOCHE Meriem que je remercie pour leur compréhension et patience avec moi, ainsi que leurs familles.*

*À mes amies et à toute la promotion de pharmacie 2014.*

*Et à tous ceux que j'aime et qui m'aiment*

*AOUDJEGHOUT Roumaïssa*

<b>Table des matières</b>	
<i>Table des matières</i> .....	<i>i</i>
<i>Liste des abréviations</i> .....	<i>iv</i>
<i>Liste des figures</i> .....	<i>vi</i>
<i>Listes des tableaux</i> .....	<i>vii</i>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Objectifs</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE THEORIQUE</b> .....	<b>2</b>
<b>CHAPITRE I FUROSEMIDE</b> .....	<b>3</b>
1. Définition .....	3
2. Caractéristiques organoleptiques .....	3
3. Caractéristiques physicochimiques .....	3
4. Formes médicamenteuses du Furosémide .....	4
4.1. Formes administrées par voie orales .....	4
4.2. Formes administrées par voie injectables .....	4
5. Propriétés pharmacologiques .....	4
5.1. Propriétés Pharmacocinétiques .....	4
5.2. Propriétés pharmacodynamiques .....	6
6. Mécanisme de synthèse .....	6
7. Toxicité .....	7
7.1. Chez l'homme .....	7
7.2. Chez l'animal .....	8
<b>CHAPITRE II COMPRIMÉS</b> .....	<b>9</b>
1. Définition .....	9
2. Caractéristiques organoleptiques .....	9
2.1. Formes et dimensions .....	9
2.2. Couleur .....	9
2.3. Marquage .....	9
3. Composition des comprimés .....	10
3.1. Principe actif .....	10
3.2. Excipients .....	10
3.3. Conditionnement .....	11
4. Avantages et inconvénients des comprimés .....	11
5. Types des comprimés .....	12
5.1. Comprimés à libération conventionnelle .....	12
5.2. Comprimés à libération modifiée .....	12
5.3. Comprimés spéciaux utilisés dans la cavité buccale .....	13
6. Fabrication des comprimés .....	13
7. Contrôle .....	14
7.1. Matière première .....	14
7.2. En cours de fabrication .....	15
7.3. Produit fini .....	15
8. Comprimés Sécables .....	17
8.1. Définition .....	17
8.2. Fabrication .....	18

8.3. Contrôle .....	18
9. Comprimés du Furosemide.....	18
<b>CHAPITRE III SÉCABILITÉ .....</b>	<b>19</b>
1. Définition.....	19
2. Avantages et buts de la sécabilité .....	19
3. Inconvénients et risques de la sécabilité.....	20
4. Facteurs influençant .....	20
4.1. Facteurs galéniques.....	20
4.2. Facteurs humains.....	21
5. Outils de fractionnement des comprimés sécables.....	21
6. Limites de la sécabilité.....	22
6.1. Limites liées à la formulation et/ou comprimés .....	22
6.2. Limites liées aux patients.....	22
7. Sécabilité dans les référentiels .....	23
7.1. Pharmacopée britannique .....	23
7.2. Food and Drug Administration (FDA).....	23
7.3. Pharmacopée Européenne.....	23
7.4. Pharmacopée américaine (USP).....	25
7.5. Comparaison entre l'EP et l'USP .....	26
8. Outils statistiques de la sécabilité .....	26
8.1. Etude préliminaire de la dispersion des variables statistiques.....	27
8.2. Tests d'hypothèses .....	29
8.3. Corrélation statistique.....	36
<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>37</b>
<b>CHAPITRE I MATÉRIEL ET MÉTHODES.....</b>	<b>37</b>
1. Matériel .....	37
1.1. Matières premières .....	37
1.2. Réactifs.....	37
1.3. Appareillages et équipements .....	38
1.4. Verrerie et autres .....	39
2. Méthodes .....	39
2.1. Méthodes de manipulation .....	39
2.2. Méthode d'évaluation et de traitement des résultats .....	42
<b>CHAPITRE II RÉSULTATS .....</b>	<b>46</b>
1. Résultats de l'étude de l'uniformité de la masse .....	46
1.1. Résultats des pesées.....	46
1.2. Pertes de la masse.....	47
1.3. Test de l'EP pour l'uniformité de la masse des comprimés sécables.....	50
1.4. Analyse statistique des variations de la masse.....	53
2. Résultats de l'étude de l'uniformité de la teneur en PA.....	68
2.1. Courbe d'étalonnage.....	68
2.2. Valeurs des teneurs.....	69
2.3. Test de l'EP pour l'uniformité de la teneur en PA.....	70
2.4. Analyse statistique des variations de la teneur en PA.....	72
<b>CHAPITRE III DISCUSSION .....</b>	<b>77</b>
1. Etude de l'uniformité de la masse .....	77
1.1. Perte de la masse .....	77
1.2. Test de l'EP pour l'uniformité de la masse.....	78
1.3. Etude statistique.....	78
2. Etude de l'uniformité de la teneur en PA.....	81

<b>2.1. Test de l'EP</b> .....	<b>81</b>
<b>2.2. Analyse statistique</b> .....	<b>82</b>
<b><i>CONCLUSION</i></b> .....	<b>84</b>
<b><i>BIBLIOGRAPHIE</i></b> .....	<b>86</b>
<b><i>ANNEXES</i></b> .....	<b>89</b>

**Liste des abréviations**

	<b>%</b>	
%		
pourcentage .....		5
	<b>°C</b>	
°C		
Degré Celsius .....		15
	<b>D</b>	
DCI		
Dénomination Commune Internationale .....		4
DL <sub>50</sub>		
Dose létale à 50% .....		8
	<b>E</b>	
EP		
Pharmacopée européenne .....		9
	<b>F</b>	
FDA		
Food and Drug Administration .....		23
	<b>G</b>	
g		
gramme .....		4
	<b>H</b>	
HPLC		
Chromatographie Liquide Haute Performance .....		42
	<b>I</b>	
IM		
intramusculaire .....		4
IUPAC		
Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée .....		4
IV		
intraveineuse .....		4
	<b>K</b>	
kg		
kilogramme .....		5
	<b>L</b>	
l		
litre .....		5

---

LNCPP	
Laboratoire National du Contrôle des Produits Pharmaceutiques.....	40

**M**

mg	
milligramme.....	1
min	
minutes .....	5
ml	
millilitre .....	42
mm	
millimètre.....	20
mol	
Mole.....	4

**N**

N	
Newton.....	21
NF	
Formulaire National .....	25
nm	
nanomètre.....	43

**P**

PA	
Principe actif.....	16
PVC	
Chlorure de polyvinyle .....	11

**R**

RSD	
Coefficient de variation relatif (Relative Standard Deviation) .....	27

**U**

USP	
United States Pharmacopeia .....	25
UV	
Ultraviolet .....	42

**M**

µl	
microlitre.....	43

---

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Structure 3D du Furosémide .....	3
<b>Figure 2</b> : Propriétés pharmacodynamiques du Furosémide .....	6
<b>Figure 3</b> : Schéma de la synthèse chimique du Furosémide .....	7
<b>Figure 4</b> : Etapes de la fabrication des comprimés .....	14
<b>Figure 5</b> : Image d'un coupe comprimé .....	21
<b>Figure 6</b> : Schéma d'un diagramme en boîte .....	28
<b>Figure 7</b> : Schéma illustratif d'un diagramme en bande .....	29
<b>Figure 8</b> : Schéma représentatif d'un diagramme de dispersion.....	29
<b>Figure 9</b> : Diagramme en boîte de la perte de masse des comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé .....	50
<b>Figure 10</b> : Diagramme en boîte de la dispersion de la perte de masses des comprimés coupés à la main. ....	50
<b>Figure 11</b> : Diagramme en boîte de la dispersion des masses des fractions des comprimés coupés à la main .....	54
<b>Figure 12</b> : Diagramme de dispersion des masses des fractions des comprimés coupés à la main .....	54
<b>Figure 13</b> : Diagramme en bande des masses des fractions des comprimés coupés à la main	55
<b>Figure 14</b> : Diagrammes en boîte des masses des fractions des comprimés divisés à l'aide d'un coupe-comprimé .....	56
<b>Figure 15</b> : Diagramme de dispersion des masses des fractions des comprimés divisés par un coupe-comprimé .....	56
<b>Figure 16</b> : Diagramme en bande des masses des fractions des comprimés divisés par un coupe-comprimé .....	57
<b>Figure 17</b> : Diagrammes en boîte comparant la dispersion des masses des fractions (1) divisées par différents outils .....	58
<b>Figure 18</b> : Diagrammes en boîte comparant la dispersion des masses des fractions (2) divisées par différents outils .....	58
<b>Figure 19</b> : Diagrammes de dispersion comparant la distribution des masses des fractions (1) des comprimés .....	59
<b>Figure 20</b> : Diagrammes de dispersion comparant la distribution des masses des fractions (2) des comprimés .....	59
<b>Figure 21</b> : Diagrammes en bande comparant la distribution des masses des fractions (1) des comprimés.....	60
<b>Figure 22</b> : Diagrammes en bande comparant la distribution des masses des fractions (2) des comprimés.....	60
<b>Figure 23</b> : Courbe d'étalonnage du Furosémide .....	69
<b>Figure 24</b> : Diagrammes en boîte de la distribution des teneurs en PA des deux séries de fractions.....	73
<b>Figure 25</b> : Diagrammes de dispersion de la distribution des teneurs en PA des deux séries de fractions.....	73
<b>Figure 26</b> : Diagrammes de bande de la distribution des teneurs en PA des deux séries de fractions.....	74

## Listes des tableaux

<b>Tableau I :</b> Caractéristiques physicochimiques du Furosémide .....	4
<b>Tableau II :</b> DL <sub>50</sub> du Furosémide chez l'espèce animale (mg/l) .....	8
<b>Tableau III :</b> Adjuvants utilisés dans la fabrication des comprimés .....	10
<b>Tableau IV :</b> Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients des comprimés.....	11
<b>Tableau V :</b> Exigences du test de la Pharmacopée Européenne.....	15
<b>Tableau VI :</b> Interprétation du test de l'uniformité de la masse.....	24
<b>Tableau VII :</b> Interprétation des résultats de l'uniformité de la teneur en PA.....	24
<b>Tableau VIII :</b> Tableau comparatif des exigences des pharmacopées sur les comprimés sécables .....	26
<b>Tableau IX :</b> Tableau des matières premières utilisées .....	37
<b>Tableau X :</b> Tableau des réactifs utilisés .....	38
<b>Tableau XI :</b> Tableau présentatif des équipements et appareillages utilisés .....	38
<b>Tableau XII :</b> Tableau récapitulatif de l'ensemble de la verrerie utilisée .....	39
<b>Tableau XIII :</b> Tableau résumant la préparation de la gamme d'étalonnage .....	42
<b>Tableau XIV :</b> Masses des comprimés entiers et de leurs fractions coupées à la main.....	46
<b>Tableau XV :</b> Masses des comprimés entiers et de leurs fractions coupées au coupe-comprimé .....	47
<b>Tableau XVI :</b> Perte de la masse des comprimés coupés à la main.....	48
<b>Tableau XVII :</b> Perte de la masse des comprimés coupés avec un coupe-comprimés.....	49
<b>Tableau XVIII :</b> Comparaison des résultats de perte de masse à la main et au coupe-comprimé .....	50
<b>Tableau XIX :</b> Tableau récapitulatif des masses des fractions (2) ainsi que leurs % par rapport à la moyenne calculée.....	51
<b>Tableau XX :</b> Résultats du test de l'EP pour les comprimés sécables .....	51
<b>Tableau XXI :</b> Tableau récapitulatif des masses des fractions (2) coupés par un coupe-comprimé et leurs % par rapport à la moyenne calculée .....	52
<b>Tableau XXII :</b> Résultats du test pour les fractions (2) coupées par un coupe-comprimé .....	52
<b>Tableau XXIII :</b> Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés divisés à la main.....	53
<b>Tableau XXIV :</b> Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés divisés par un coupe-comprimé .....	55
<b>Tableau XXV :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test de Shapiro Wilk sur les masses des fractions des comprimés coupés à la main.....	61
<b>Tableau XXVI :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test de Shapiro Wilk sur les masses des fractions des comprimés coupés par in coupe-comprimé.....	61
<b>Tableau XXVII :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour les masses des comprimés coupés à la main.....	62
<b>Tableau XXVIII :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour les masses des comprimés coupés à la main .....	62
<b>Tableau XXIX :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour les masses des comprimés coupés à la main.....	62
<b>Tableau XXX :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour les masses des comprimés coupés à la main.....	63
<b>Tableau XXXI :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé .....	63
<b>Tableau XXXII :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé.....	64
<b>Tableau XXXIII :</b> Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé .....	64

---

<b>Tableau XXXIV</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé .....	64
<b>Tableau XXXV</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division .....	65
<b>Tableau XXXVI</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division .....	65
<b>Tableau XXXVII</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division .....	66
<b>Tableau XXXVIII</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division .....	66
<b>Tableau XXXIX</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division .....	66
<b>Tableau XL</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division .....	67
<b>Tableau XLI</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division .....	67
<b>Tableau XLII</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division .....	68
<b>Tableau XLIII</b> : Tableau présentatif des résultats des teneurs en PA de chaque demi-comprimé.....	69
<b>Tableau XLIV</b> : Tableau récapitulatif des teneurs en PA des fractions (2) et leurs % par rapport à la teneur moyenne.....	70
<b>Tableau XLV</b> : Tableau résumant les résultats de l'uniformité de la teneur en PA selon le test de l'EP .....	71
<b>Tableau XLVI</b> : Tableau récapitulatif de la dispersion des teneurs en PA des 2 fractions des comprimés .....	72
<b>Tableau XLVII</b> : Tableau résumant les résultats du test de Shapiro Wilk sur les distributions des teneurs en PA.....	74
<b>Tableau XLVIII</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main.....	75
<b>Tableau XLIX</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main.....	75
<b>Tableau L</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main.....	75
<b>Tableau LI</b> : Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main.....	76

# **INTRODUCTION**

## Introduction

Un médicament est défini par plusieurs critères à savoir sa forme et son dosage. La forme galénique la plus fabriquée et la plus utilisée est le comprimé. Ces derniers ont gagné le terrain de l'industrie pharmaceutique grâce à leurs nombreux avantages et bénéfices industriels et sanitaires.

Le développement de nombreuses molécules et le besoin d'une adaptation posologique en fonction de l'âge et de l'état physiopathologique des patients engendre une contrainte de fabrication de plusieurs dosages. Pour pallier cet inconvénient, les firmes pharmaceutiques optent de plus en plus pour les comprimés sécables.

La sécabilité des comprimés est un nouveau concept donnant plusieurs avantages socio-économiques et thérapeutiques. Ce sujet d'actualité pose plusieurs problématiques.

Notre étude s'intéresse à l'impact de la sécabilité des comprimés sur l'uniformité de la masse et de la teneur en principe actif. Elle traite la problématique du meilleur outil de diviser un comprimé sécable (main versus coupe comprimés) en se basant sur la masse des portions issues de ces comprimés après division ainsi que leurs teneurs.

Afin de répondre à cette problématique nous prenons comme cas pratique les comprimés du Furosémide à 40mg. Ce dernier est un diurétique de l'anse. Il est utilisé à grande échelle en demi-comprimé dans les adaptations posologiques en fonction du stade de l'hypertension, de l'œdème ou de la cardiopathie.

Pour traiter notre sujet, après fixation des objectifs exacts, trois chapitres théoriques seront détaillés à savoir :

- Le premier comporte des généralités sur Furosémide, dont ses caractéristiques physicochimiques et pharmacologiques.
- Le deuxième traite les comprimés ; leurs propriétés, types, fabrication et contrôle.
- Le troisième entame la sécabilité ; ses généralités, ses avantages et inconvénients ainsi que son contrôle selon plusieurs référentiels.

En plus de cette partie théorique, une partie pratique discutera les observations et les résultats de notre étude.

## Objectifs

### L'objectif principal

- Etude de la sécabilité des comprimés.

### Les objectifs secondaires

- Etude de l'uniformité de la masse des comprimés sécables après division.
- Etude de l'uniformité de la teneur en principe actif des comprimés sécables après division.
- Comparaison entre les outils de division des comprimés sécables (main vs coupe comprimés).

# **PARTIE THEORIQUE**

# **CHAPITRE I**

# **FUROSEMIDE**

Les diurétiques sont des molécules qui augmentent la diurèse. Il existe plusieurs types, dont le plus important est dit : diurétique de l'anse. Ce type regroupe différentes molécules ; la plus utilisée est le Furosémide.

Le Furosémide est indiqué dans le traitement des œdèmes rénaux et hépatiques, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension artérielle, il garde son efficacité même dans l'insuffisance rénale sévère(9).

### 1. Définition

Le Furosémide est un diurétique à action puissante et rapide (diurèse forcée), inscrit dans la liste II des médicaments. C'est un dérivé de l'acide anthranilique.

Chimiquement, c'est l'acide 4-chloro-N-furfuryl-5-sulfamoyl anthranilique. Sa teneur est de 98,5% à 101,0% (substance séchée)(10-13).

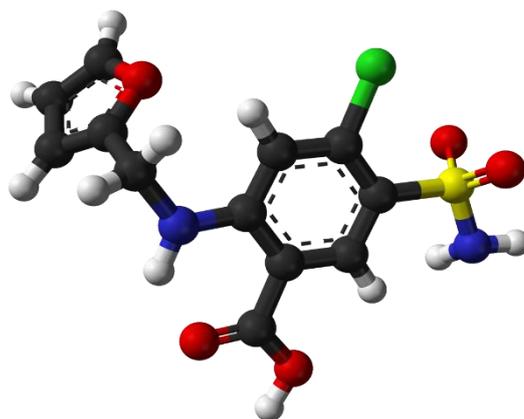


Figure 1 : Structure 3D du Furosémide(1)

Acide 4-chloro-2 - [(furan-2-ylméthyl) amino] -5-sulfamoylbenzoïque(10).

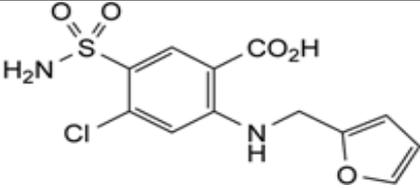
### 2. Caractéristiques organoleptiques

Le Furosémide se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou presque blanche, inodore et pratiquement insipide(10, 14).

### 3. Caractéristiques physicochimiques

Les propriétés physicochimiques du Furosémide sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau I:** Caractéristiques physicochimiques du Furosémide(1, 10, 14)

DCI	Furosémide
IUPAC	Acide 4-chloro-2-(furan-2-ylmethylamino)-5-sulfamoylbenzoïque
Formule chimique brute	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S
Masse moléculaire	330,74g/mol
Formule développée	
Point de fusion	Environ 210°C
pKa	3.9
Solubilité	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pratiquement insoluble dans l'eau et le chlorure de méthylène.</li> <li>- Peu soluble dans l'éthanol et le chloroforme.</li> <li>- Soluble dans l'acétone, le méthanol et les solutions d'hydroxydes alcalins.</li> </ul>

#### 4. Formes médicamenteuses du Furosémide

##### 4.1. Formes administrées par voie orales

- Comprimés sécables à 20mg, 40mg et 500mg ;
- Comprimés non sécables à 20mg ;
- Gélules à libération prolongée à 60mg ;
- Solutions buvables à 10mg(9).

##### 4.2. Formes administrées par voie injectables

Solutions injectables de 20mg/2ml en IM ou en IV(9).

#### 5. Propriétés pharmacologiques

##### 5.1. Propriétés Pharmacocinétiques

###### 5.1.1. Absorption

L'absorption du Furosémide par voie orale est rapide (concentration sérique maximale atteinte dans une heure) mais incomplète avec une biodisponibilité de 50% (9, 15).

**5.1.2. Distribution**

La fixation du Furosémide aux protéines plasmatiques est importante, elle est de 95% - 98%. Le volume de distribution apparent est d'environ 0,15 l/kg (9).

**5.1.3. Métabolisme**

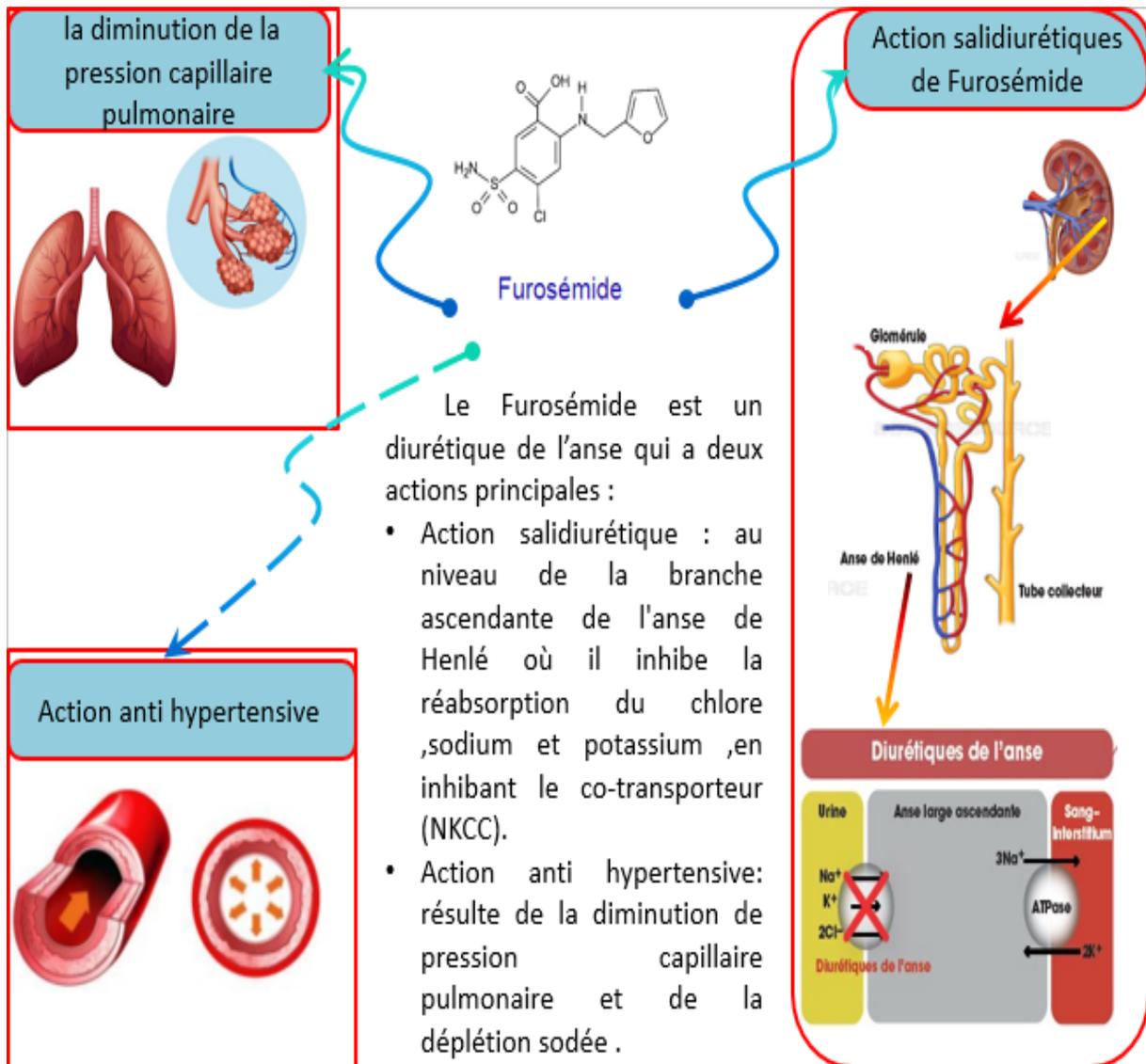
Seule une faible fraction de la quantité absorbée est métabolisée au niveau du foie par clivage de la chaîne latérale donnant l'Acide 2-amino-4-chloro-5-sulfamoylbenzoïque. Le Furosémide est métabolisé accessoirement par glucuroconjugaison(1, 16).

**5.1.4. Elimination**

Le Furosémide est éliminé principalement sous sa forme active. L'élimination de ce dernier est essentiellement urinaire (2/3 de la dose absorbée) et accessoirement biliaire (1/3). En cas d'insuffisance rénale cet équilibre est rompu par diminution de la filtration glomérulaire en faveur de la sécrétion biliaire(9, 16).

La demi-vie d'élimination du Furosémide est d'environ 50min(9).

## 5.2. Propriétés pharmacodynamiques



**Figure 2 :** Propriétés pharmacodynamiques du Furosémide(3)

## 6. Mécanisme de synthèse

La synthèse chimique de Furosémide se déroule en trois étapes essentielles :

- Sulfonation de l'acide 2,4-dichlorobenzoïque par la chlorhydrique sulfurique ( $\text{HSO}_3\text{Cl}$ ) grâce à une substitution électrophile aromatique ;
- Traitement par l'ammoniac (substitution nucléophile) ;
- Introduction du radical méthyl furyl par substitution nucléophile(17, 18).



**7.2. Chez l'animal**

La toxicité aiguë du Furosémide a été étudiée chez 4 espèces animales :

**Tableau II** : DL<sub>50</sub> du Furosémide chez l'espèce animale (mg/l)(16)

Espèce animale	DL <sub>50</sub> (voie orale)
Souris	1000
Rat	4600
Lapin	700
Chien	2000

La toxicité aiguë se caractérise par des signes de collapsus vasomoteur, parfois accompagné de légères convulsions. Les survivants ont souvent montré des signes de déshydratation et de déplétion électrolytique. Chez le rat nouveau-né, l'administration intragastrique du médicament a causé de l'hyperactivité et de l'anorexie(14).

Comme tout principe actif, le Furosémide est formulé sous différentes formes galéniques garantissant son efficacité, sa stabilité et sa sécurité. En Algérie, le Furosémide existe sous forme injectable pour répondre aux urgences en milieu hospitalier ; et sous formes destinées à la voie orale (comprimés) assurant, généralement, un traitement ambulatoire. Grâce à leurs multitudes avantages et négligeables inconvénients, les comprimés restent la forme la plus utilisée.

# **CHAPITRE II**

# **COMPRIMÉS**

Toute substance active doit faire l'objet d'une forme pharmaceutique précise pour être administrée à l'homme. Ces formes sont diverses et dont on note le comprimé. Ce dernier est une forme pharmaceutique solide, sèche, destinée généralement à la voie orale. C'est l'une des formes les plus répandues dans le marché du médicament et les plus utilisées par les patients grâce à ses nombreux avantages.

### **1. Définition**

Selon la pharmacopée européenne (EP) 8<sup>ème</sup> édition : « *les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour libérer la substance active* »(10).

### **2. Caractéristiques organoleptiques**

Les comprimés sont fabriqués sous différentes formes, couleurs et dimensions (9, 19).

#### **2.1. Formes et dimensions**

Selon la pharmacopée européenne, un comprimé correspond en général à « *Un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et des bords biseautés* »(10).

#### **2.2. Couleur**

La couleur du comprimé correspond à celle du mélange de matières premières ou à la coloration de l'enrobage. En plus de son rôle dans la différenciation entre les comprimés et l'éviction de confusion, elle joue un rôle dans son esthétique et son acceptabilité par le patient. Comme elle peut être un indice de l'altération du comprimé (19-22).

#### **2.3. Marquage**

Le marquage des comprimés peut se faire à l'aide de motifs en relief, de gravures ou des impressions. Il facilite la reconnaissance des comprimés et peut lutter contre la contrefaçon(21, 23).

### 3. Composition des comprimés

Un comprimé se compose d'un (de) principe(s) actif(s) responsable(s) de l'effet pharmacologique et d'excipients.

#### 3.1. Principe actif

Selon l'EP la substance active est : « toute substance destinée à être utilisée dans la fabrication d'un comprimé et qui, lorsqu'elle est utilisée, devient un ingrédient actif du médicament. Ces substances sont destinées à fournir une activité pharmacologique ou tout autre effet direct dans le diagnostic, la guérison, l'atténuation, le traitement ou la prévention des maladies, ou à affecter la structure et la fonction de l'organisme»(10).

#### 3.2. Excipients

Un excipient est tout composant d'un médicament qui n'est pas considéré comme substance active dans sa formulation(10).

**Tableau III :** Adjuvants utilisés dans la fabrication des comprimés (6-8, 21)

Excipients	Rôle	Exemples
Diluants	Remplissage, quand la quantité du principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.	- Amidon. - Sucres. - Sels minéraux.
Liants ou agglutinants	Liaison des particules entre elles et réduction de la force de compression. Utilisés secs ou en solution dans l'eau ou dans l'alcool.	- Polyéthylène glycol. - Gommés.
Lubrifiants	- Amélioration de la fluidité. - Prévention de l'adhésion aux parois. - Diminution des frictions. - Amélioration de l'esthétique	- Talc. - Stéarates de magnésium.
Délitants ou désintégrant	Amélioration de la désagrégation du comprimé.	- Amidon. - Cellulose.
Mouillants	Compensation des propriétés trop hydrofuges de certains constituants.	- Laurylsulfate de sodium.
Substances tampons	- Protection du principe actif contre les variations de pH. - Réduire l'action irritante au niveau des muqueuses.	- Sels de calcium. - Glycocolle.
Colorants	- Amélioration de l'aspect. - Eviction des confusions entre les comprimés.	- Erythrosine. - Dioxyde de titane.
Aromatisants	- Masquage des saveurs désagréables.	- Saccharose.

### 3.3. Conditionnement

Les comprimés peuvent être conditionnés en boîtes, tubes ou flacons. Certains d'entre eux exigent une protection spécifique contre la lumière et l'humidité par usage de conditionnement opaque et étanche avec des cartouches de déshydratant.

La tendance actuelle est au conditionnement unitaire sous bande de matière plastique (PVC) et/ou de complexe d'aluminium (blister)(6).

### 4. Avantages et inconvénients des comprimés

Cette forme galénique présente des avantages, d'où sa large utilisation ; mais aussi, elle présente des inconvénients faisant appel à d'autres formes.

Ils sont récapitulés dans le tableau suivant :

**Tableau IV :** Tableau récapitulatif des avantages et inconvénients des comprimés(6-8)

<b>Comprimés</b>	
<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manipulation aisée lors du conditionnement et du transport grâce à la solidité et au volume réduit des comprimés.</li> <li>- Administration facile d'une dose précise (voie orale).</li> <li>- Intéressante pour les PA peu solubles.</li> <li>- Forme sèche, conférant une meilleure stabilité chimique et microbiologique (bonne conservation).</li> <li>- Masquage des saveurs désagréables grâce à l'enrobage.</li> <li>- Modification de la biodisponibilité en PA par la libération modifiée.</li> <li>- Résolution des problèmes d'incompatibilité lors de l'association de plusieurs PA par les comprimés à couches multiples.</li> <li>- Production industrielle à grande échelle et à coût faible.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque d'irritation du tube digestif si le délitement n'est pas assuré rapidement (forme concentrée).</li> <li>- Compression impossible des principes actifs liquides.</li> <li>- Mise au point délicate.</li> <li>- Risque d'effets secondaires à cause de l'utilisation de nombreux excipients.</li> <li>- L'effet du premier passage hépatique.</li> <li>- Limite d'administration pour les malades inconscients, les enfants et les personnes âgées.</li> </ul>

## **5. Types des comprimés**

On distingue deux catégories de comprimés selon leurs types de libération :

- Comprimés à libération conventionnelle (immédiate).
- Comprimés à libération modifiée.

En plus de ces derniers, on distingue également des comprimés spéciaux.

### **5.1. Comprimés à libération conventionnelle**

Ce sont des formes pour lesquelles le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques, sans mise en œuvre de formulations particulières et/ou de procédés de fabrication spéciaux. On en distingue, les comprimés nus et les comprimés enrobés.

#### **5.1.1. Comprimés nus (non enrobés)**

Ce sont des comprimés à couche unique ou couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Ils se désagrègent rapidement(6).

#### **5.1.2. Comprimés enrobés**

Ce sont des comprimés dont la surface est recouverte d'une ou plusieurs couches plus ou moins épaisses d'un mélange de substances inertes. Leur vitesse de désagrégation est plus lente que celle des comprimés non enrobés et dépend de l'enrobage(7).

### **5.2. Comprimés à libération modifiée**

Ce sont des comprimés, enrobés ou non, préparés avec des excipients spéciaux et/ou par des procédés particuliers, pour modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la (ou des) substance(s) active(s)(24).

#### **5.2.1. Comprimés à libération prolongée**

Ils ont une libération ralentie visant à obtenir une concentration constante en PA dans l'organisme et ayant par conséquent la diminution de la fréquence d'administration du médicament(24).

**5.2.2. Comprimés à libération retardée**

Ce sont des formes galéniques où le principe actif est libéré à un moment ou à un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie. Le cas notamment des comprimés gastro-résistants(24).

**5.2.3. Comprimés à libération accélérée**

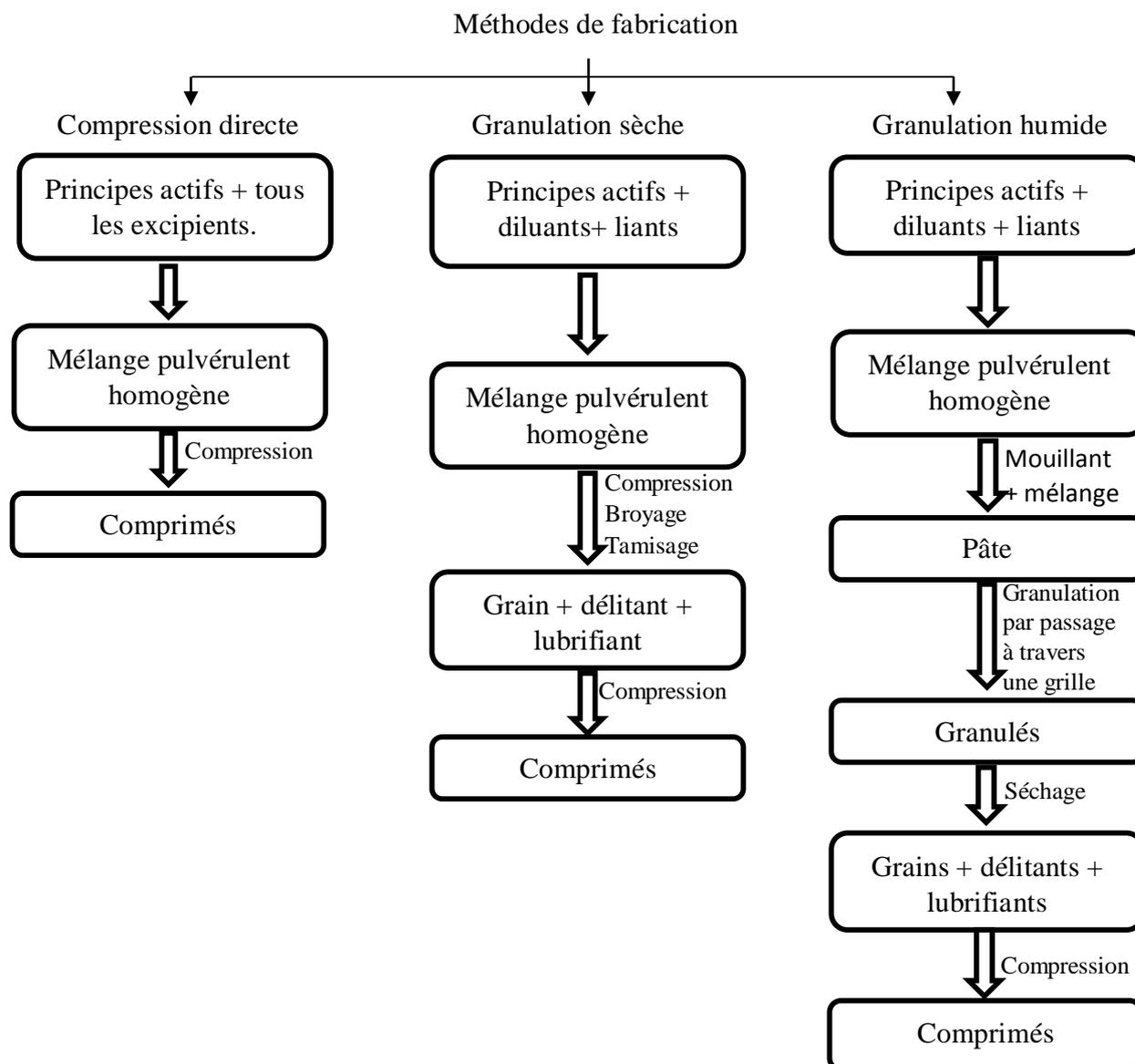
Ce sont des comprimés dont la vitesse de la libération du PA est plus rapide. Ils sont généralement administrés après mise en solution, cas des comprimés effervescents et des comprimés dispersibles(24).

**5.3. Comprimés spéciaux utilisés dans la cavité buccale**

Ce sont le plus souvent des comprimés non enrobés qui doivent se désagréger ou se dissoudre dans une partie définie de la cavité buccale(6).

**6. Fabrication des comprimés**

On distingue trois méthodes de fabrication des comprimés, qui sont représentées dans la figure suivante :



**Figure 4 :** Etapes de la fabrication des comprimés(6-8)

## 7. Contrôle

Afin d'assurer la qualité du médicament avant la mise sur le marché, les comprimés doivent répondre aux exigences des essais qu'ils subissent, à savoir les essais effectués sur la matière première, en cours de fabrication et sur le produit fini.

### 7.1. Matière première

Contrôle de l'identité, de la pureté et des propriétés physiques et mécaniques des substances actives et des différents adjuvants(8).

## 7.2. En cours de fabrication

### 7.2.1. Sur le grain

Le contrôle consiste à :

- Vérifier l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif ;
- Doser l'humidité résiduelle après dessiccation dans la granulation par voie humide ;
- Contrôler la fluidité du grain(6).

### 7.2.2. Sur les comprimés

Consiste à prouver que la machine ne se dérègle pas en cours de la fabrication par :

- Vérification de la dureté par le duromètre qui exerce une force sur le comprimé jusqu'à sa cassure. Si celle-ci varie, il faut régler le poinçon(8).
- Vérification du poids moyen d'un échantillon, qui doit être compris dans des limites spécifiés(6).
- Vérification de la friabilité : mesure de la perte de masse des comprimés après frottements et chutes.
- Vérification de la désagrégation : calcule du temps nécessaire à la désagrégation des comprimés dans de l'eau à 37°C en utilisant un appareillage spécifique.

## 7.3. Produit fini

### 7.3.1. Essais exigés par la pharmacopée

#### 7.3.1.1. Essais pharmacotechniques

##### A. Uniformité de la masse

Selon l'EP 8ème édition le test s'effectue de la manière suivante : « *Pesez individuellement 20 unités ou, pour les préparations unidoses présentées en récipients individuels, le contenu de 20 unités prélevées au hasard et déterminez la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui qui est indiqué dans le tableau 2.9.5.-1, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.* »<sup>(10)</sup>.

**Tableau V** : Exigences du test de la Pharmacopée Européenne(10)

Masse moyenne	Ecart limites	Ecart toléré pour 2 comprimés
≤80mg	±10%	±20%
>80mg et <250mg	±7,5%	± 15%
≥250mg	±5%	±10%

**B. Uniformité de la teneur**

Ce test consiste à dissoudre 10 comprimés séparément dans un milieu adéquat et de doser, à l'aide de techniques analytiques appropriées, le principe actif libéré. La limite admise par l'EP est un écart de  $\pm 15\%$  de la moyenne.

Si une valeur se situe entre  $\pm 15\%$  et  $\pm 25\%$ , le test doit être refait sur 20 unités. Aucune de ces concentrations ne doit dépasser l'écart limite de  $\pm 15\%$ , si non, le test est rejeté(10).

**C. Temps de désagrégation ou de délitement**

Selon la EP : « *la désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inférieure du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable* »(10).

L'appareillage utilisé ainsi que l'interprétation des résultats diffèrent en fonction des dimensions des comprimés.

**D. Vitesse de dissolution**

C'est la vitesse avec laquelle le PA passe en solution. La pharmacopée décrit quatre méthodes pour sa détermination, reposant toutes sur le principe de mettre les comprimés au fond des récipients contenant un bain de dissolution à  $37^\circ$  avec un système de rotation (palette ou panier), tournant à une vitesse bien déterminée(6, 23).

**E. Sécabilité**

Cet essai se réalise sur les comprimés susceptibles d'être divisés. Il consiste à peser les deux ou quatre fractions et de s'assurer qu'elles ont des masses dans les limites fixées par l'EP(6, 23).

**F. Friabilité**

Dans un appareil approprié et pendant un temps déterminé, les comprimés (5 comprimés) à essayer subissent des frottements et des chutes. La pesée de ces comprimés est faite avant et après le traitement. La perte de masse doit être minimale, la valeur maximale acceptable est de 1%(6, 8, 10).

**G. Dureté ou résistance à la rupture**

Ce test consiste à exercer une pression croissante sur le comprimé jusqu'à sa cassure, à l'aide d'un duromètre(6, 8).

**H. Essai de conservation**

Tous les essais précédents seront refaits après la conservation des comprimés à contrôler à différentes conditions de température, d'humidité, d'éclairage et autres (6, 8).

**7.3.1.2. Tests liés à la nature du PA**

Ces tests sont représentés par des analyses qualitatives et quantitatives du PA, des substances apparentées ainsi que des produits de dégradation(25).

**7.3.1.3. Essais d'identification et de dosage de diverses impuretés**

Autres que ceux déjà citées ; l'eau (dans les formes sèches), les solvants résiduels et des métaux lourds sont considérés comme impuretés(25).

**7.3.1.4. Essais microbiologiques**

Pour assurer la qualité microbiologique du produit, des précautions doivent être prises lors de la fabrication, conditionnement, conservation et distribution et des tests de contrôle qualité doivent être assurés à chaque étape(6, 25)

**7.3.2. Essais non exigés par la pharmacopée**

Ces essais permettent de vérifier des caractéristiques spécifiques pour une spécialité pharmaceutique bien précise. Leurs normes ne se retrouvent que dans le dossier de l'autorisation de mise sur le marché, elles sont déterminées par le laboratoire fabricant. Ils sont représentés par des contrôles macroscopiques et dimensionnels des comprimés(6, 23).

**8. Comprimés Sécables****8.1. Définition**

Les comprimés sécables sont des comprimés portant une ou plusieurs barres de cassure et pouvant être cassés en fractions, soit pour faciliter la prise du médicament soit pour satisfaire à la posologie(10).

### **8.2. Fabrication**

La fabrication des comprimés sécables suit le même cheminement que les comprimés conventionnels, la seule différence entre les deux réside dans la forme du poinçon qui intervient dans la compression. Il comporte une ou deux rainures selon que le comprimé soit respectivement bisécable ou quadrisécable(6).

### **8.3. Contrôle**

En plus des tests conventionnels sur les comprimés entiers, les portions des comprimés sécables doivent, selon l'EP, répondre au test de l'uniformité de teneur (essai A de l'uniformité de teneur de l'EP) ainsi que l'uniformité de la masse(10).

## **9. Comprimés du Furosémide**

Les comprimés du Furosémide en Algérie se commercialisent sous différents noms commerciaux ainsi que différents dosages (20mg, 40mg, 500mg), à savoir Furozal® à 40mg. Ce dernier se présente sous forme de petits comprimés de forme ronde et de couleur blanche. Ils sont des comprimés nus, bisécables et à libération conventionnelle. Ils se commercialisent dans des boîtes de 20 unités.(26).

Les comprimés se présentent sous plusieurs types et structures. Cette forme pharmaceutique démontre constamment une évolution considérable en plus des nouvelles approches qui apparaissent, dont la notion de sécabilité et des comprimés sécables.

# **CHAPITRE III**

## **SÉCABILITÉ**

---

Les comprimés présentant une ou deux rainures permettant leur fractionnement sont dits comprimés sécables. Ils sont à usage courant et quelquefois même nécessaire, en particulier dans la prise en charge des sujets âgés et des enfants.

### **1. Définition**

La sécabilité d'un comprimé est la possibilité de le diviser en portions conformes aux exigences officielles se prononçant sur la masse et la teneur en PA de chaque portion. Cette dernière doit avoir aussi les mêmes propriétés pharmaco-techniques que le comprimé entier(10, 27).

### **2. Avantages et buts de la sécabilité**

- Ajustement thérapeutique : la raison la plus importante de la sécabilité des comprimés est d'obtenir des doses non existantes sur le marché.
- Réduction des coûts : le coût des médicaments peut être considérablement réduit en mettant en œuvre le fractionnement du comprimé. Pour certains schémas thérapeutiques, le coût peut être réduit jusqu'à 50%.

Ce phénomène provient du « flat pricing », une pratique de l'industrie pharmaceutique qui consiste à fixer un prix identique pour des dosages différents de la même substance active.

- Facilitation de l'avalement du médicament : certaines personnes ayant des troubles de la déglutition (spécialement les personnes âgées et les enfants) ne peuvent pas avaler de gros comprimés.
- Selon certaines industrielles, la sécabilité d'un comprimé permettrait d'améliorer la compliance des patients.
- A cause de certaines exigences, l'industrie pharmaceutique préfère la fabrication d'un comprimé sécable qu'une reformulation galénique, car une reformulation sous forme d'une poudre est exposée au risque de contamination et une forme liquide est éventuellement instable (28-33).

### **3. Inconvénients et risques de la sécabilité**

- Difficulté de couper le comprimé même en présence de la rainure, plus exprimée par les sujets âgés.
- Obtention de fragments inégaux responsable d'une variabilité de la dose. Cette dernière est cliniquement plus significative pour les PA à index thérapeutique étroit.
- Perte de la masse sous forme de poudre ou de fragments supplémentaires pendant la coupe. Cette perte est accompagnée d'une perte du PA, donc la dose administrée sera inférieure à celle désirée.
- Modification des conditions de stockage.
- Modification des caractères organoleptiques (31, 34-36).

### **4. Facteurs influençant**

La facilité de la division des comprimés sécables est influencée par plusieurs facteurs à savoir les facteurs galéniques et les facteurs humains.

#### **4.1. Facteurs galéniques**

Ces facteurs sont liés au comprimé et inclus :

##### **4.1.1. Forme du comprimé**

Les comprimés peuvent être oblongs ou ronds. Selon des études faites sur l'influence de cette forme, les comprimés oblongs sont les plus faciles à subdiviser par rapport aux autres(37).

##### **4.1.2. Dimensions du comprimé**

Afin d'être divisible avec une meilleure précision, le comprimé ne doit pas avoir des dimensions trop petites. Une longueur de 10mm et une largeur qui représente la moitié de la longueur sont optimales pour une meilleure sécabilité d'un comprimé(37, 38).

##### **4.1.3. Rainure**

La rainure de sécabilité sur un comprimé ne doit pas être trop superficielle. Une profondeur de 0.5mm est souhaitée.

Les comprimés sans ligne de sécabilité sont les plus difficile à diviser et donnent des portions inégales(37, 39).

#### 4.1.4. Autres

Après compression, la liaison interparticulaire ainsi que le comportement élastique élevé des comprimés sont en faveur d'une meilleure sécabilité.

La dureté trop élevée du produit fini empêche la division de celui-ci, tandis qu'une dureté de très faibles valeurs cause une friabilité et une fragilité du comprimé qui se casse en plusieurs fractions. La dureté optimale est estimée à 100N(40).

#### 4.2. Facteurs humains

Ces facteurs sont liés au patient et influencent la qualité des portions du comprimé coupé. Ils incluent :

- Force appliquée sur le comprimé.
- Visualisation de la rainure du comprimé.
- Outil utilisé pour couper.
- Etat physique du patient, à savoir les tremblements, la fatigue, ... (35).

#### 5. Outils de fractionnement des comprimés sécables

Les comprimés sécables peuvent être fractionnés par différents outils à savoir la main, le couteau ou le coupe-comprimé.



**Figure 5:** Image d'un coupe comprimé(5)

Un coupe-comprimé est un dispositif simple, comprenant un moyen de maintenir le comprimé en place, une lame et généralement un compartiment dans lequel est stocké la fraction non administrée(5, 34).

## **6. Limites de la sécabilité**

Les limites de la sécabilité peuvent être liées à la formulation ou aux comprimés ou même liées aux patients.

### **6.1. Limites liées à la formulation et/ou comprimés**

Il existe des types de comprimés non recommandés à être sécables et même des PA à ne pas formuler en comprimés sécables. On cite :

- Certains principes actifs à index thérapeutique étroit, car par une légère modification de la dose on tombe dans l'inefficacité.
- Principes actifs sensibles au suc gastrique formulé en comprimés enrobés ou gastro-résistants ; leur division provoquera la dégradation du principe actif par l'acidité gastrique.
- Comprimés contenant des principes actifs photosensibles et thermosensibles (vitamines A, B, C), car le déconditionnement après la division entraîne la dégradation de ces derniers par leur exposition à l'air et la lumière aboutissant à une inefficacité par diminution de la teneur en PA et aux effets indésirables dus aux produits de dégradation.
- Comprimés à base de substances irritantes (fer, chlorure de potassium, alendronate), car leur fractionnement exposera le tube digestif au risque d'irritation.
- Comprimés contenant des produits toxiques (cytostatiques, immunosuppresseurs), en cas de nécessité, il faut utiliser des mesures de protection adéquates.
- Principes actifs ayant un mauvais goût masqué par l'enrobage, car cette division va l'exposer.
- Comprimés à libération modifiées car la fragmentation affecte le taux de dissolution et les caractéristiques d'absorption (39, 41, 42).

### **6.2. Limites liées aux patients**

Ces limites sont beaucoup plus observées chez le sujet âgé, à savoir :

- Diminution des capacités cognitives et neurosensoriels.

- Etat physiopathologique des patients ; par exemple la maladie de parkinson, faiblesse musculaire, atteintes oculaires, ...
- Manque de précision lors de la division(43).

## **7. Sécabilité dans les référentiels**

### **7.1. Pharmacopée britannique**

La pharmacopée britannique n'a exigé aucun test obligatoire spécifique des comprimés sécables. Elle utilise le test d'uniformité de masse des comprimés entiers(44, 45).

### **7.2. Food and Drug Administration (FDA)**

La FDA a publié, en Mars 2013, 5 lignes directrices à respecter dans le cadre de la sécabilité et des comprimés sécables, exigeant que :

- La posologie censée être atteinte après division du comprimé ne doit pas être inférieure à la dose thérapeutique minimale indiquée sur l'étiquetage approuvé.
- Après sécabilité, les portions du comprimé ne doivent présenter aucun risque pour le manipulateur.
- Les comprimés à libération modifiée, pour lesquels le contrôle de la libération du médicament peut être compromis par le fractionnement ne devraient pas être sécables.
- Après sécabilité, les portions des comprimés conservées dans les récipients de distribution de pharmacie doivent observer une stabilité adéquate à 25°C et 60% d'humidité relative pendant 90 jours.
- Les portions de comprimés fractionnés doivent répondre aux mêmes exigences de résistance équivalente qu'un comprimé entier(46).

### **7.3. Pharmacopée Européenne**

La Pharmacopée Européenne a présenté pour la première fois des normes pour les comprimés sécables en 2002, et depuis plusieurs révisions ont été faites.

Actuellement, l'EP impose deux exigences particulières de contrôle des comprimés sécables, à savoir l'uniformité de la masse et de la teneur en PA(10, 47).

### 7.3.1. Uniformité de masse

Ce test consiste à suivre ces étapes :

1. Prélever 30 comprimés au hasard.
2. Casser ces derniers à la main.
3. Récupérer une fraction de chaque comprimé cassé.
4. Peser individuellement chacune des 30 fractions récupérées.
5. Calculer la masse moyenne des fractions pesées.

**Tableau VI:** Interprétation du test de l'uniformité de la masse(10)

% des masses par rapport à la masse moyenne	Toutes >85% et <115%	Une au plus <85% et >75% ou >115% et <125%	Une ou plus <75% ou >125%
Interprétation	Conforme	Conforme	Non conforme

### 7.3.2. Uniformité de teneur

Ce test consiste à prélever 10 portions de comprimés coupés, les doser individuellement puis calculer leur teneur moyenne en PA.

**Tableau VII:** Interprétation des résultats de l'uniformité de la teneur en PA(10)

% des teneurs	Toutes >85% et <115%	Une ou plus <75% ou >125	Une au plus <85% et >75% ou >115% et <125%
Interprétation	Conforme	Non conforme	Compléter le dosage

Si la teneur d'une portion au plus se situe dans les limites de 75-85% ou 115-125% de la teneur moyenne, on procède à un autre dosage de 20 portions de comprimés. Ces derniers sont conformes si la teneur d'une portion au plus des 30, se situe en dehors des limites de 85-115% et aucune ne se situe en dehors des limites de 75-125% de la teneur moyenne(10).

#### **7.4. Pharmacopée américaine (USP)**

L'USP 40-NF 35 a proposé un nouveau chapitre donnant un ensemble de procédures et de critères spécifiques afin d'évaluer la qualité des comprimés sécables et la performance des parties subdivisées. Ce chapitre (chapter <705> "Quality Attributes of Tablets Labeled as Having a Functional Score") se prononce sur la variation de la masse des portions des comprimés, leur désintégration ainsi que leur dissolution et affirme que les portions issues d'un comprimé sécable sont censées être conforme aux qualités d'un comprimé entier(44).

##### **7.4.1. Test de variation de masse**

Ce test consiste à suivre ces étapes :

1. Prendre au hasard 30 comprimés.
2. Peser individuellement les 30 comprimés et noter la masse de chacun.
3. Pour chaque comprimé, déterminer la masse théorique de ses portions en division la masse du comprimé entier sur le nombre de portions.
4. Diviser chaque comprimé à la main et peser chaque portion.
5. Pour chaque comprimé, déterminer le pourcentage de la masse de chacune de ses portions par rapport à la masse théorique.

Pour qu'un comprimé soit conforme, il doit se subdiviser en le nombre prévu de portions et chacune de ces portions doit avoir une masse comprise dans la limite de 75% à 125% de la masse théorique calculée.

Ces comprimés satisfont l'essai si au moins 28 des 30 comprimés sont conformes(27).

##### **7.4.2. Test de dissolution**

Le test de dissolution se pratique sur les portions conformes au premier test. Ces dernières sont traitées de la même manière que les comprimés entiers(27).

##### **7.4.3. Test de désintégration**

Ce test n'est utilisé que pour remplacer le test de dissolution des cas spécifiés dans les monographies.

Il consiste à utiliser les portions des comprimés qui sont conformes au premier test de masse. Ces portions sont considérées comme des unités et sont traitées de la même façon que les comprimés entiers(27).

### 7.5. Comparaison entre l'EP et l'USP

**Tableau VIII :** Tableau comparatif des exigences des pharmacopées sur les comprimés sécables(10, 27)

Tests		EP	USP
<b>Uniformité de la teneur</b>		Exigée	Non exigée
<b>Dissolution ou désintégration</b>		Non exigée	Exigée
<b>Uniformité de la masse (exigée par les deux)</b>	<b>Nombre de comprimés</b>	30 comprimés	30 comprimés
	<b>Outil de division</b>	A la main	A la main
	<b>Procédé</b>	-Casser les 30 comprimés. -Récupérer une fraction de chaque comprimé. -Peser chacune des 30 fractions. -Calculer la masse moyenne.	-Peser chacun des 30 comprimés. -Calculer la masse théorique des portions de chaque comprimé. -Diviser les comprimés et peser chaque portion. -Déterminer le pourcentage de la masse de chaque portion par rapport à la masse théorique.
	<b>Interprétation</b>	-La masse d'une portion au plus se situe en dehors des limites de 85-115% de la masse moyenne. - Toutes les masses des portions doivent être dans les limites de 75-125% de la masse moyenne.	-Au moins 28 des 30 comprimés doivent satisfaire le test. -Les comprimés doivent se subdiviser en le nombre prévu de portion. -La masse de chaque portion doit être dans les limites de 75-125% de la masse théorique.

### 8. Outils statistiques de la sécabilité

En plus des contrôles exigés par les pharmacopées, des tests statistiques peuvent être utilisés afin de vérifier la qualité des comprimés sécables. Ces tests sont nombreux à savoir les tests d'hypothèses et les tests étudiant la dispersion des variables et leur corrélation.

### 8.1. Etude préliminaire de la dispersion des variables statistiques

Le calcul préliminaire des mesures de dispersion est une étude de la distribution de valeurs quantitatives autour d'une valeur centrale. Il nous renseigne sur la distribution, l'étendue et l'homogénéité des variations.

Cette étude peut être menée à l'aide de paramètres absolus (comparaison de distributions ayant une même valeur centrale et une même unité de mesure) ou relatifs à une valeur centrale, comme l'écart-type et le coefficient de variation.

Comme elle peut être appréciée par certains diagrammes à savoir les diagrammes en boîte à moustaches, les diagrammes en bande et les diagrammes de dispersion(48, 49).

#### 8.1.1. Ecart-type

L'écart-type ( $\sigma_x$ ) est un paramètre de dispersion absolu. Il permet d'apprécier la disposition générale des données obtenues empiriquement par rapport à la moyenne.

Le paramètre  $\sigma_x$  mesure la distance moyenne entre la moyenne et les modalités de la variable X :

- Plus il est petit, plus les caractères sont concentrés autour de la moyenne (on dit que la série est homogène).
- Plus il est grand, plus les caractères sont dispersés autour de la moyenne (on dit que la série est hétérogène)(50, 51).

Ce paramètre est calculé pour un échantillon (écart-type corrigé) à l'aide de la formule suivante :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

- $\bar{x}$  : moyenne.
- $x_i$  : modalité.
- $n$  : taille de la population.

#### 8.1.2. Coefficient de variation

Le coefficient de variation est un paramètre de distribution relatif. Ce coefficient ainsi que le coefficient de variation relatif (RSD) évaluent l'importance relative de la dispersion. Il

est plus intéressant que l'écart-type car il permet d'avoir un rapport de l'écart-type à la moyenne(50, 51).

Ce coefficient se calcule selon la formule :

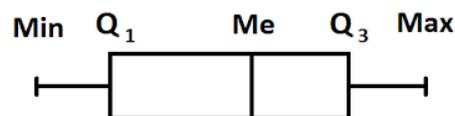
$$Cv = \frac{\sigma}{\bar{x}}$$

- $Cv$  : Coefficient de variation.
- $\sigma$  : écart-type.
- $\bar{x}$  : moyenne.

### 8.1.3. Diagramme en boîte à moustaches

Le diagramme en boîte est une représentation graphique simple illustrant la répartition des observations d'une variable.

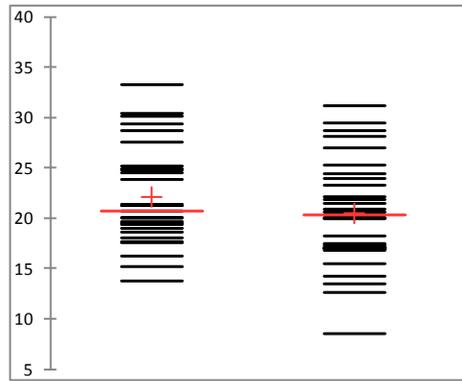
Il identifie certaines valeurs à savoir la médiane, le premier et le troisième quartile et les valeurs extrêmes, comme il peut représenter la moyenne et la taille d'une population(4).



**Figure 6** : Schéma d'un diagramme en boîte(4)

### 8.1.4. Diagramme en bande

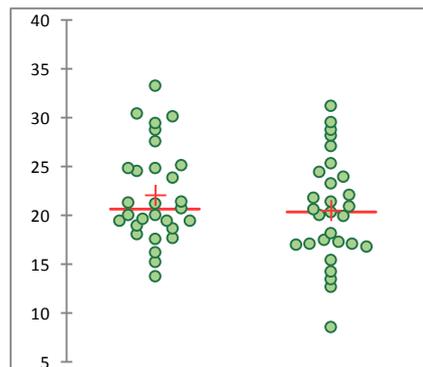
Le diagramme en bande également appelé strip plot est une représentation en strie des modalités d'une variable quantitative. Il illustre la médiane par une strie de couleur différente et la moyenne par une croix. Il donne un aperçu sur la symétrie et l'homogénéité de la distribution de la série étudiée par rapport à la médiane(51).



**Figure 7 :** Schéma illustratif d'un diagramme en bande

### 8.1.5. Diagramme de dispersion

Le diagramme de dispersion ou le Scattergramme est un type de graphe représentatif de la distribution d'une variable en utilisant un nuage de points. Il précise la médiane et la moyenne de la série. Il détaille la position de chacune des modalités par rapport à la médiane(51).



**Figure 8 :** Schéma représentatif d'un diagramme de dispersion

## 8.2. Tests d'hypothèses

### 8.2.1. Définitions

#### 8.2.1.1. Test statistique ou test d'hypothèse

Un test d'hypothèse est une procédure ayant pour but de fournir une règle de décision permettant de faire un choix entre deux hypothèses statistiques, en se basant sur les résultats de comparaison des paramètres ou de distributions d'un ou de plusieurs échantillons(52).

Il existe différents tests utilisés en statistique. Le choix du test convenant à la situation à étudier est fait selon des critères à savoir le type de la variable, le nombre d'échantillons,

---

l'indépendance ou non des échantillons, la comparaison de paramètres (moyennes, variance) ou de distributions(53).

### **8.2.1.2. Hypothèse**

Une hypothèse statistique est un énoncé (une affirmation) concernant les caractéristiques (valeurs des paramètres, forme de la distribution des observations) d'une population.

L'hypothèse nulle notée  $H_0$  est celle que l'on considère vraie à priori. Le but du test est de décider si elle est crédible.  $H_1$  est l'hypothèse qui diffère de l'hypothèse nulle(52).

### **8.2.1.3. Echantillons indépendants**

Deux échantillons sont dits indépendants lorsque l'échantillon (1) est constitué de manière indépendante de l'échantillon (2) (le contraire des échantillons appariés)(52, 54).

### **8.2.1.4. Deux échantillons appariés**

Deux échantillons  $x = (x_1, \dots, x_n)$  et  $y = (y_1, \dots, y_n)$  sont appariés s'ils correspondent à des mesures prises sur les mêmes individus dans des conditions différentes ou des instants différents. Les observations seront présentées sous forme de couples  $(x_1, y_1) \dots (x_n, y_n)$  (53).

### **8.2.1.5. Notion de rang**

Le rang représente la position de la valeur  $x_i$  parmi les  $x_1, \dots, x_n$  dans la série ordonnée des valeurs des deux échantillons fusionnés(55).

### **8.2.1.6. Seuil de signification $\alpha$**

Le seuil de signification également appelé risque de première espèce, est le risque pris à l'avance de rejeter  $H_0$  alors qu'elle est vraie(52).

### 8.2.1.7. Test paramétrique

C'est un test dont la variable aléatoire  $X$  suit une loi normale (modèle gaussien) avec une distribution aléatoire caractérisée par des paramètres (moyenne, variance, écart-type...) estimables. Ces tests sont plus puissants que les tests non paramétriques(56).

### 8.2.1.8. Test non paramétrique

C'est un test qui ne nécessite pas d'estimation de la moyenne et de la variance. En fait, il n'utilise même pas les valeurs  $x_i$  recueillies dans les échantillons, mais seulement leurs rangs dans la liste ordonnée de toutes les valeurs, cette transformation en rang le rend plus robuste.

Les tests non paramétriques sont moins puissants que leurs équivalents paramétriques lorsque la loi des données est gaussienne, mais, si la distribution des données est non gaussienne, les non paramétriques sont presque systématiquement plus puissants(57).

## 8.2.2. Test de Shapiro Wilk

Le test de Shapiro Wilk est un test d'hypothèse vérifiant la normalité d'une distribution. C'est le test de normalité le plus puissant particulièrement pour  $n \leq 50$ .

La statistique du test est :

$$W = \frac{\left[ \sum_{i=1}^{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor} a_i (x_{(n-i+1)} - x_i) \right]^2}{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

- $a_i$  : Constantes fournies par une table spécifique

Cette statistique teste les hypothèses suivantes :

- $H_0$  : la distribution de la variable étudiée suit une loi normale.
- $H_1$  : la distribution de la variable étudiée ne suit pas une loi normale.

Cette statistique peut être interprétée comme le coefficient de détermination entre la série des quantiles générés à partir de la loi normale et les quantiles empiriques obtenus à partir des données. Elle est comparée à un  $W_{crit}$  lu sur la table de Shapiro Wilk pour un risque  $\alpha$  et un  $n$  donnés.

L'hypothèse nulle affirmant la normalité de la distribution de la variable étudiée est acceptée si  $W > W_{crit}$ .

Une p-valeur peut être aussi calculée et comparée au risque alpha ; si  $p\text{-value} > \alpha$  on accepte l'hypothèse nulle  $H_0$  (58).

### 8.2.3. Test de Student

Le test de Student est un test paramétrique de comparaison de moyennes.

Il est appliqué dans trois situations différentes :

- Test  $t$  pour un seul échantillon : Comparaison de la moyenne observée  $m$  d'un échantillon à une moyenne de référence (théorique)  $\mu_0$  lorsque la variance est inconnue. Également dit "test de conformité", son but est de vérifier si l'échantillon provient de la population ayant la moyenne  $\mu_0$ .

La statistique du test est :

$$t_{obs} = \frac{m - \mu_0}{\sqrt{\frac{S^2}{n}}}$$

- $S$  : l'écart estimé sur l'échantillon.

On compare le  $t_{obs}$  au  $t$  lu sur la table de Student au  $ddl = n - 1$  avec le risque  $\alpha$  spécifié.

- Test  $t$  pour deux échantillons indépendants : Comparaison des moyennes observées de deux échantillons indépendants. L'échantillon 1 de moyenne  $m_1$  et de taille  $n_1$  et l'échantillon 2 de moyenne  $m_2$  et de taille  $n_2$ .

- Si  $n_1 = n_2$  : l'égalité des variances n'est pas fondamentale.

$$t_{obs} = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{2S^2}{n}}} \quad S^2 = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}$$

- Si  $n_1 \neq n_2$  : l'égalité des deux variances doit être vérifiée par le test de Fisher

$$t_{obs} = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{S^2 \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

On compare le  $t_{obs}$  au  $t$  lu dans la table au  $ddl = n_1 + n_2 - 2$  et au  $\alpha$  spécifiée

• Test  $t$  pour deux échantillons appariés : Comparaison de deux échantillons appariés, on calcule la moyenne des différences des deux valeurs de chaque couple, on la note  $m_d$ .

$$t_{obs} = \frac{m_d}{\sqrt{\frac{S^2}{n}}}$$

- $S$  : l'écart-type
- $n$  : le nombre d'observation

Conclusion :

- Si :  $t_{obs} > t$  la différence est significative, on rejette  $H_0$ .
- Si :  $t_{obs} < t$  la différence est non significative, on ne rejette pas  $H_0(59)$ .

#### 8.2.4. Test Z

Le test Z est un test paramétrique de comparaison des moyennes.

Ce test s'applique, tout comme le test de Student, dans trois situations différentes :

- Comparaison de la moyenne d'un échantillon à une moyenne théorique : la statistique utilisée dans ce cas est :  $Z_{obs} = \frac{|\bar{x} - \mu|}{\sigma/\sqrt{n}}$

- $\mu$  : moyenne théorique
- $\bar{x}$  : moyenne de l'échantillon

- Comparaison des moyennes de deux échantillons indépendants (X, Y) : la statistique

utilisée dans ce cas est :  $Z_{obs} = \frac{|\bar{x} - \bar{y}|}{\sqrt{\frac{\sigma_y^2}{n_y} + \frac{\sigma_x^2}{n_x}}}$

- Comparaison des moyennes de deux échantillons appariés.

Une valeur théorique critique  $Z_\alpha$  est déduite de la table normale centrée réduite.

L'hypothèse nulle stipulant l'égalité ( $H_0 : \mu_1 = \mu_2$ ) est admise si  $Z_{obs} < Z_\alpha(59)$ .

#### 8.2.5. Test de Fisher

Le test de Fisher est un test paramétrique de comparaison de deux variances :

- $H_0 : S_1^2 = S_2^2$

- $H_1 : S_1^2 \neq S_2^2$

La statistique du test est la variable aléatoire :

$$f_{obs} = \frac{S_{n_1}^2}{S_{n_2}^2} \quad \text{avec} \quad S_{n_1}^2 = \frac{1}{n_1-1} \sum_{i=1}^{n_1} (X_i - \bar{X}_{n_1})^2 \quad \text{et} \quad S_{n_2}^2 = \frac{1}{n_2-1} \sum_{i=1}^{n_2} (Y_i - \bar{Y}_{n_2})^2$$

suit la loi de Fisher  $F_{(n_1-1, n_2-1)}$

On compare la  $f_{obs}$  à la valeur critique  $f$  lue sur la table de Fisher :

- Si:  $f_{obs} \geq f$  le test est significatif, donc on rejette  $H_0$ .
- Si:  $f_{obs} < f$  le test n'est pas significatif,  $H_0$  est vraie(56).

### 8.2.6. Test de Wilcoxon

Le test de Wilcoxon est un test non paramétrique qui consiste en une comparaison de deux moyennes de deux échantillons appariés. L'hypothèse nulle ( $H_0$ ) à tester est  $\mu_1 = \mu_2$ .

Ce test consiste à calculer les différences entre les deux valeurs de chaque couple, puis on les classe par ordre croissant des valeurs absolues, en omettant les différences nulles et en affectant à chaque différence non nulle son rang dans le classement (ou la moyenne de ses rangs en cas d'ex-æquo).

On vérifie que :

$$w^- + w^+ = \frac{N(N+1)}{2}$$

- $w^+$  : la somme des rangs des différences strictement positives.
- $w^-$  : la somme des rangs des différences strictement négatives
- $N$  : le nombre de différences non nulles.

Enfin, on note  $w$  le plus petit des deux nombres :  $w = \min\{w^+; w^-\}$ .

Soit  $W$  la variable aléatoire associée à  $w$  :

- Si  $N \leq 25$ , on lit dans la table du test de Wilcoxon le nombre  $w_\alpha$  tel que, sous ( $H_0$ ),  $P = (W > w_\alpha) = \alpha$ . On rejette ( $H_0$ ) au risque d'erreur  $\alpha$  si  $w < w_\alpha$ . Autrement on accepte ( $H_0$ ).

- Si  $N > 25$ , sous  $(H_0)$ ,  $W$  suit approximativement la loi normale  $N(\mu; \sigma)$  avec

$$\mu = \frac{N(N+1)}{4} \quad \sigma = \sqrt{\frac{N(N+1)(2N+1)}{24}}$$

On calcule donc la valeur de  $u = w$  et on la compare à  $u_\alpha$  lue dans la table de la loi normale centrée réduite. On conclut comme le cas précédent(48).

### 8.2.7. Test de Mann Whitney

C'est un test non paramétrique de comparaison de deux moyennes de deux échantillons indépendants. L'hypothèse nulle  $(H_0)$  à tester est :  $\mu_1 = \mu_2$

L'échantillon 1 (E1) de taille  $n_1$  et échantillon 2 (E2) de taille  $n_2$ .

D'abord, on classe les valeurs obtenues dans la réunion des deux échantillons par ordre croissant. Pour chaque valeur  $x_i$  issue de E1, on compte le nombre de valeurs issues de E2 situées après lui dans la liste ordonnée (celles qui sont égales à  $x_i$  ne comptent que pour  $1/2$ ). De même, pour les valeurs issues du E2.

- $u_1$  est la somme des nombres ainsi associés aux différentes valeurs issues de E1.
- $u_2$  est la somme des nombres ainsi associé aux différentes valeurs issues de E2.

Soit  $u$  la plus petite des deux sommes obtenues :  $u = \min\{u_1; u_2\}$

On note  $U$  la variable aléatoire associée.

- Pour  $n_1$  et  $n_2$  quelconques, on lit dans les tables du test de Mann et Whitney le nombre  $m_\alpha$  tel que, sous  $(H_0)$ ,  $P(U \leq m_\alpha) = \alpha$ . On rejette  $(H_0)$  au risque d'erreur  $\alpha$  si  $u \leq m_\alpha$ , autrement on accepte  $(H_0)$ .

- Si  $n_1$  et  $n_2$  sont assez grands, sous  $(H_0)$ ,  $U$  suit approximativement la loi normale  $N(\mu; \sigma)$  avec

$$\mu = \frac{n_1 n_2}{2} \quad \text{et} \quad \sigma = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12}}$$

On lit  $u_\alpha$  dans la table de l'écart réduit de la loi normale tel que  $(|N| \geq u_\alpha) = \alpha$ , on calcule :

$$\varepsilon = \frac{u - \mu}{\sigma}$$

et on rejette  $(H_0)$  au risque d'erreur  $\alpha$  si :  $\varepsilon \notin ]-u_\alpha; u_\alpha[$ . Autrement on accepte  $(H_0)$ (60).

### **8.3. Corrélation statistique**

#### **8.3.1. Définition de la corrélation**

La corrélation entre deux variables statistiques est une relation entre deux caractères quantitatifs d'une distribution. Elle décrit le type, le sens (positif ou négatif) et la force de ce lien. Comme elle teste la significativité de cette relation ainsi que sa validité (s'assurer qu'elle n'est pas due au hasard ou à d'autres facteurs).

L'étude de la corrélation statistique se fait grâce au diagramme de corrélation et aux coefficients de corrélation. Mais la significativité des résultats de ces derniers doit être vérifiée à l'aide d'un test d'hypothèse(61).

# **PARTIE PRATIQUE**

**CHAPITRE I**  
**MATÉRIEL**  
**ET**  
**MÉTHODES**

En raison de l'ajustement thérapeutique, du manque de certaines doses médicamenteuses sur le marché et pour des raisons économiques, l'industrie pharmaceutique opte pour les comprimés sécables.

Néanmoins certains problèmes sont rencontrés comme l'acquisition de fragments inégaux et la perte de la poudre. Des questions sur les variations de la dose des demi-comprimés, l'utilisation des coupe-comprimés et leur fiabilité se posent

Notre travail étudiera l'impact de la sécabilité sur l'uniformité de la masse et de la teneur en PA des comprimés du Furosémide et comparera entre les fractions coupées à la main et celles coupées à l'aide d'un coupe-comprimé pour apporter des réponses aux questions déjà posées.

## 1. Matériel

### 1.1. Matières premières

**Tableau IX:** Tableau des matières premières utilisées

Matières premières	Fournisseurs
Furosémide	Laboratoire de chimie analytique de Tizi Ouzou
Comprimés du Furosémide à 40mg	Acheté

Les comprimés du Furosémide présentent les propriétés suivantes :

- Forme ronde.
- Couleur blanche.
- Dimension : diamètre : 7mm ; épaisseur : 2.35mm.
- Trait de sécabilité peu profond.
- Excipients : lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs, talc et le stéarate de magnésium.

Les comprimés utilisés ont été pris d'un même lot.

### 1.2. Réactifs

Les réactifs utilisés sont récapitulés dans le tableau suivant :

**Tableau X:** Tableau des réactifs utilisés

Réactifs		Fournisseur	
Hydroxyde de sodium NaOH		Laboratoire de chimie analytique de Tizi Ouzou	
Eau distillée			
Phase mobile	Acétonitrile		
	Tampon		Acide phosphorique
			Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>
		KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	

### 1.3. Appareillages et équipements

L'ensemble des équipements et appareillages utilisés durant notre pratique est représenté dans le tableau suivant :

**Tableau XI:** Tableau présentatif des équipements et appareillages utilisés

Désignation		Spécification	Usage
<b>HPLC (SHIMDZU LC20)</b>	Pompe	Lc20 AT	Dosage (obtention des chromatogrammes)
	Injecteur Automatique	SIL 20 A	
	Contrôleur	CBM-20	
	Compartiment de la colonne	CTO-20 A	
	Colonne	C18 (15 cm)	
	Détecteur	Spectrophotomètre UV visible	
	Logiciel D'exploitation	LC-solution	
	Dégazeur		
	<b>Distillateur</b>	NUVE	
<b>Bain ultrasons : Sonicateur</b>	Advantage-LAB	Solubilisation	
<b>Agitateurs magnétiques</b>	NAHITA Model690-1	Homogénéisation des Solutions	
<b>Balances analytiques</b>	KEREN	Pesée	

	METLER TOLEDO	
<b>PH-mètre</b>	METLER TOLEDO	Préparation des tampons
<b>Etuve</b>	MEMMERT	Séchage
<b>Logiciel de statistiques</b>	Microsoft Excel® et XL stat	Tests statistiques

#### 1.4. Verrerie et autres

La verrerie et les autres matériels utilisés pendant les séances de pratique sont récapitulés dans le tableau suivant :

**Tableau XII:** Tableau récapitulatif de l'ensemble de la verrerie utilisée

<b>Verreries</b>	<b>Autres</b>
Fioles jaugées : 25ml, 50ml, 100ml, 200ml, 1000ml, 2000ml Béchers Eprouvette : 100ml, 250ml, 1000ml Pipettes jaugées : 5ml, 20ml. Entonnoirs Viales	Micropipette :1ml Poires Pissettes Spatules Des flacons pour phase mobile Bavettes Barreau magnétique Mortier et pilon Coupe-comprimé Papier filtre Pied à coulisse

## 2. Méthodes

### 2.1. Méthodes de manipulation

#### 2.1.1. Pesée

Un nombre de soixante comprimés du Furosemide est pris d'un même lot. Chaque comprimé est pesé en entier à l'aide d'une balance analytique.

Les mêmes comprimés sont divisés en deux fractions suivant le trait de sécabilité. Trente de ces comprimés sont divisés à la main et l'autre moitié à l'aide d'un coupe-comprimé.

Chaque demi-comprimé est pesé puis conservé dans un tube en plastique à fond conique (Eppendorf tube) hermétiquement fermé. Chaque tube est étiqueté par un code à trois caractères

identifiant le demi-comprimé renseignant sur l'outil utilisé dans la division (M ou C), le numéro du comprimé père ainsi que le numéro de la portion (1 ou 2).

### **2.1.2. Dosage**

#### **2.1.2.1. Méthode de dosage**

##### **A. Méthode**

Le Furosémide est dosé par chromatographie liquide haute performance (HPLC) couplée à un détecteur spectrophotométrique UV-Visible (voir l'annexe II). Cette méthode est validée par un groupe d'étudiants en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie. C'est une méthode de séparation liquide-liquide, qui se base sur le principe de partage entre une phase mobile liquide polaire et une phase stationnaire greffée peu polaire.

##### **B. Conditions chromatographiques**

Ce dosage est effectué tout en respectant les conditions chromatographiques suivantes :

- Colonne : longueur de 15cm, diamètre de 4,6mm, taille des particules 5 $\mu$ m, phase stationnaire à polarité inversée C18 (R-HPLC).
- Détection : longueur d'onde  $\lambda=270$ nm.
- Volume d'injection : 20 $\mu$ l.
- Débit : 0,8ml/min.
- Température : ambiante.

#### **2.1.2.2. Etapes du dosage**

##### **A. Préparation de la phase mobile**

La phase mobile est un mélange d'acétonitrile et d'un tampon (25% et 75% v /v respectivement). Ce dernier est préparé dans une fiole de 1000ml en suivant les étapes ci-dessous :

- Faire dissoudre 4g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  et 8g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .
- Compléter au trait de jauge avec de l'eau distillée.

- Ajuster le pH en ajoutant de l'acide phosphorique pour avoir un pH à 5, tout en agitant la solution à l'aide d'un agitateur magnétique.

Dans une fiole jaugée de 1000ml, 250ml d'acétonitrile est mélangé avec 750ml du tampon préparé puis dégazé pendant 10mn dans un sonicateur.

### **B. Préparation du diluant**

Le diluant utilisé est une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) 0,1N. Cette dernière est préparée en respectant les étapes suivantes :

- Mettre une quantité d'eau distillée dans une fiole jaugée de 1000ml.
- Ajouter 4g de NaOH.
- Dissoudre le NaOH par agitation.
- Compléter au trait de jauge par de l'eau distillée.
- Homogénéiser la solution par retournement.

### **C. Préparation de la gamme d'étalonnage**

La gamme d'étalonnage est préparée à partir d'une solution mère contenant 24.97mg du Furosémidé pur. Ce dernier est pesé dans une fiole jaugée de 50ml, solubilisé dans une petite quantité du diluant aux ultrasons pendant 5min puis complété au trait de jauge.

A partir de cette solution mère, des dilutions sont préparées suivant le tableau ci-dessous :

**Tableau XIII:** Tableau résumant la préparation de la gamme d'étalonnage

Niveau de concentration	Facteur de dilution 1	Volume prélevé (ml)	Volume final 1 (ml)	Facteur de dilution 2	Volume prélevé (ml)	Volume final 2 (ml)	Concentration finale (mg/ml)
12,5%	1/10	5	50	1/5	5	25	0,01
25%	1/5	5	25	1/5	5	25	0,02
50%	10/25	10	25	1/5	5	25	0,04
100%	20/25	20	25	1/5	5	25	0,08
125%	Solution mère			1/5	5	25	0,1

#### D. Préparation des échantillons

Les demi-comprimés pesés et stockés sont broyés chacun dans un mortier. Une masse de 25mg de la poudre est pesée dans des fioles jaugées de 50ml. Une quantité du diluant est ajoutée à la fiole qui sera mise aux ultrasons pendant 5min. Après cette agitation le volume est complété jusqu'au trait de jauge et mélangé par retournement.

A partir de cette solution, une dilution à 1/5 est préparée en mettant 5ml dans une fiole de 25ml grâce à une pipette jaugée de 5ml puis complétant au trait de jauge par le diluant et mélangeant par retournement.

Les viales sont remplies par ces dilutions après filtration à l'aide d'un filtre à seringue.

## 2.2. Méthode d'évaluation et de traitement des résultats

### 2.2.1. Pharmacopée européenne

Les exigences de l'EP sur les comprimés sécables seront utilisées dans notre étude afin d'évaluer la sécabilité des comprimés du Furosémide. Elles seront utilisées dans l'étude de l'uniformité de la masse des demi-comprimés ainsi que l'uniformité de leur teneur en PA.

### **2.2.2. Outils statistiques**

Dans ce présent travail, des tests statistiques seront utilisés afin d'étudier l'impact de la sécabilité sur l'uniformité de la masse et de la teneur en principe actif des comprimés sécables du Furosemide coupés à la main et au coupe-comprimé.

Ces outils statistiques étudieront les variations de la masse et de la teneur en principe actif des portions des comprimés par rapport à des moyennes théoriques, ainsi que leurs dispersions.

#### **2.2.2.1. Dispersion de la masse et de la teneur en principe actif**

La mesure de la dispersion nous permet de cerner la disposition générale des valeurs de la masse et de la teneur par rapport à une valeur de référence. Elle nous renseigne sur la distribution, l'étendue et l'homogénéité des variations de la masse et de la teneur en PA des demi-comprimés.

##### **A. Ecart-type**

L'écart-type nous donne un aperçu sur le degré d'éloignement des valeurs de la masse et de la teneur en PA des valeurs cibles de référence.

##### **B. Coefficient de variation**

Le coefficient de variation ainsi que le RSD renseignent plus sur la dispersion de la masse et de la teneur en PA et comparent d'une façon plus objective entre les outils de division.

##### **C. Diagramme en boîte à moustaches**

Le diagramme en boîte sera utilisé dans l'étude de la répartition des masses des demi-comprimés, leurs teneurs en PA ainsi que les pertes de masses.

##### **D. Diagramme de dispersion**

Des diagrammes de dispersion seront utilisés dans notre étude afin de visualiser la répartition des masses des demi-comprimés, de comparer entre les différents outils de division des comprimés et de cerner la dispersion des teneurs en PA.

### **E. Diagramme en bande**

Les diagrammes en bande seront aussi utilisés dans l'étude de la répartition des masses et des teneurs en PA des demi-comprimés.

#### **2.2.2.2. Tests statistiques**

Les tests statistiques sont un outil plus précis dans la détermination de la conformité de la masse et de la teneur en PA des comprimés sécables.

#### **A. Test de Shapiro Wilk**

L'usage des tests paramétriques nécessite la vérification de la normalité des distributions. Le test de Shapiro Wilk servira à étudier cette normalité en vérifiant l'hypothèse nulle suivante :

- $H_0$  : la distribution suit une loi normale.

#### **B. Test de Student**

Ce test comporte plusieurs variantes dont le test  $t$  de Student pour un seul échantillon et le test  $t$  pour deux échantillons indépendants, qui sont utilisés dans notre étude.

Le test  $t$  de Student de deux échantillons indépendants est utilisé dans l'étude de la symétrie de la division par comparaison des masses des deux moitiés des comprimés ainsi que leurs teneurs en PA, comme il est utilisé dans comparaison entre les outils de division.

Ces moyennes des variables à étudier peuvent être supérieures ou inférieures aux moyennes théoriques, pour cela le test à utiliser est dit bilatéral.

Comme le test de Student n'est appliqué qu'aux échantillons à caractère aléatoire et à distribution normale, cette dernière sera vérifiée dans notre étude grâce au test de Shapiro Wilk.

Les hypothèses à vérifier par ce test sont :

- L'hypothèse nulle  $H_0 : \mu_1 = \mu_2$ .
- L'hypothèse alternative  $H_1 : \mu_1 \neq \mu_2$ .

**C. Test Z**

Le test Z pour deux échantillons indépendants est l'un des tests paramétriques utilisés dans notre étude. Il servira à vérifier la conformité de la division en se basant sur la comparaison des masses et des teneurs des deux moitiés de comprimés, comme il contribuera à la comparaison entre la division à la main et celle au coupe-comprimé.

**D. Test de Mann-Whitney**

Le test  $t$  de Student pour deux échantillons indépendants, tout comme pour un échantillon, ne peut être utilisé que pour des distributions normales. Si la distribution de notre étude n'est pas normale, ce test sera remplacé par le test de Mann-Whitney. Ce dernier est un test non paramétrique comparant les moyennes de deux échantillons indépendants.

**E. Test de Fisher**

Le test de Fisher sera utilisé, tout comme les tests précédents, dans l'étude de la conformité de la division et la comparaison des outils de division. Quoique ce présent test utilisera les variances des séries et non pas leurs moyennes.

Il testera les hypothèses suivantes :

- L'hypothèse nulle,  $H_0 : S_1^2 = S_2^2$
- L'hypothèse alternative,  $H_1 : S_1^2 \neq S_2^2$

# **CHAPITRE II**

## **RÉSULTATS**

**1. Résultats de l'étude de l'uniformité de la masse**

**1.1. Résultats des pesées**

**1.1.1. Comprimés coupés à la main**

**Tableau XIV : Masses des comprimés entiers et de leurs fractions coupées à la main**

<b>n</b>	<b>Masses des comprimés entiers (mg)</b>	<b>Masses des fractions (1) (mg)</b>	<b>Masses des fractions (2) (mg)</b>
1	124.34	57.6	65.96
2	125.53	66.72	57.94
3	127.65	51.78	75.19
4	126.87	62.15	64.52
5	127.06	70.03	56.68
6	124.04	60.8	61.17
7	124.9	67.93	55.69
8	126.38	69.25	56.98
9	126.95	68.2	58.25
10	126.3	68.73	57.4
11	123.83	60.19	63.52
12	127.73	66.86	60.69
13	128.14	69.25	58.49
14	126.05	67.95	57.95
15	126.33	59.46	66.85
16	126.38	62.38	63.85
17	124.21	66.49	57.47
18	125.63	69.36	56.24
19	124.89	54.92	69.78
20	126.44	63.99	62.45
21	125.85	69.19	56.32
22	128.66	59.07	68.29
23	127.13	63.8	63.07
24	124.97	58.41	66.56
25	126.71	58.72	64.49
26	124.55	57.21	67.25
27	125	57.16	67.4
28	126.18	63.3	62.79
29	126.56	55.32	71.15
30	125.74	66.11	59.63
<b>Moyennes</b>	126.0333333	63.07766667	62.46733333

### 1.1.2. Comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé

**Tableau XV :** Masses des comprimés entiers et de leurs fractions coupées au coupe-comprimé

<b>n</b>	<b>Masses des comprimés entiers (mg)</b>	<b>Masses fractions (1) (mg)</b>	<b>Masses des fractions (2) (mg)</b>
1	126.07	64.72	57.34
2	131.63	54.51	76.12
3	128.17	59.8	65.13
4	128.61	64.14	64.17
5	127.64	67.56	58.21
6	127.83	71.36	55.55
7	126.24	65.47	60.31
8	128.73	70.72	57.48
9	128.22	58.66	69.25
10	129.12	69.25	55.65
11	127.28	56.8	67.84
12	128.82	59.51	67.67
13	126.94	58.15	67.11
14	130.52	58.3	72
15	126.06	72.14	52.52
16	132.04	72.78	50.08
17	129.72	66.26	51.71
18	129.98	66.99	62.33
19	127.87	68.7	56.15
20	129.1	71.04	55.28
21	128.13	67.49	60.38
22	126.08	55.17	66.74
23	129.75	70.42	58.82
24	130.45	63.89	66.43
25	131.39	71.8	51.41
26	131.81	67.93	63.58
27	128.52	57.76	68.09
28	130.74	52.5	75.04
29	131.7	55.82	75.48
30	130.57	62.39	66.95
<b>Moyennes</b>	128.991	64.06767	62.494

### 1.2. Pertes de la masse

Les pertes de la masse sont récapitulées dans les tableaux XVI et XVII, en exprimant la masse de la poudre perdue ainsi que son pourcentage par rapport à la masse du comprimé entier.

**1.2.1. Comprimés coupés à la main****Tableau XVI : Perte de la masse des comprimés coupés à la main**

<b>n</b>	<b>Masses des comprimés entiers (mg)</b>	<b>Somme des masses des fractions (mg)</b>	<b>Perte de la masse (mg)</b>	<b>% de la perte de masse</b>
1	124.34	123.56	0.78	0.627%
2	125.53	124.66	0.87	0.693%
3	127.65	126.97	0.68	0.533%
4	126.87	126.67	0.2	0.158%
5	127.06	126.71	0.35	0.275%
6	124.04	121.97	2.07	1.669%
7	124.9	123.62	1.28	1.025%
8	126.38	126.23	0.15	0.119%
9	126.95	126.45	0.5	0.394%
10	126.3	126.13	0.17	0.135%
11	123.83	123.71	0.12	0.097%
12	127.73	127.55	0.18	0.141%
13	128.14	127.74	0.4	0.312%
14	126.05	125.9	0.15	0.119%
15	126.33	126.31	0.02	0.016%
16	126.38	126.23	0.15	0.119%
17	124.21	123.96	0.25	0.201%
18	125.63	125.6	0.03	0.024%
19	124.89	124.7	0.19	0.152%
20	126.44	126.44	0	0.000%
21	125.85	125.51	0.34	0.270%
22	128.66	127.36	1.3	1.010%
23	127.13	126.87	0.26	0.205%
24	124.97	124.97	0	0.000%
25	126.71	123.21	3.5	2.762%
26	124.55	124.46	0.09	0.072%
27	125	124.56	0.44	0.352%
28	126.18	126.09	0.09	0.071%
29	126.56	126.47	0.09	0.071%
30	125.74	125.74	0	0.000%
<b>Moyenne</b>			<b>0.488333333</b>	<b>0.387%</b>

### 1.2.2. Comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé

Tableau XVII : Perte de la masse des comprimés coupés avec un coupe-comprimés

n	Masses des comprimés entiers (mg)	Somme des masses des fractions (mg)	Perte de la masse (mg)	% de la perte de masse
1	126.07	122.06	4.01	3.181%
2	131.63	130.63	1	0.760%
3	128.17	124.93	3.24	2.528%
4	128.61	128.31	0.3	0.233%
5	127.64	125.77	1.87	1.465%
6	127.83	126.91	0.92	0.720%
7	126.24	125.78	0.46	0.364%
8	128.73	128.2	0.53	0.412%
9	128.22	127.91	0.31	0.242%
10	129.12	124.9	4.22	3.268%
11	127.28	124.64	2.64	2.074%
12	128.82	127.18	1.64	1.273%
13	126.94	125.26	1.68	1.323%
14	130.52	130.3	0.22	0.169%
15	126.06	124.66	1.4	1.111%
16	132.04	122.86	9.18	6.952%
17	129.72	117.97	11.75	9.058%
18	129.98	129.32	0.66	0.508%
19	127.87	124.85	3.02	2.362%
20	129.1	126.32	2.78	2.153%
21	128.13	127.87	0.26	0.203%
22	126.08	121.91	4.17	3.307%
23	129.75	129.24	0.51	0.393%
24	130.45	130.32	0.13	0.100%
25	131.39	123.21	8.18	6.226%
26	131.81	131.51	0.3	0.228%
27	128.52	125.85	2.67	2.077%
28	130.74	127.54	3.2	2.448%
29	131.7	131.3	0.4	0.304%
30	130.57	129.34	1.23	0.942%
<b>Moyenne</b>			2.429333333	1.879%

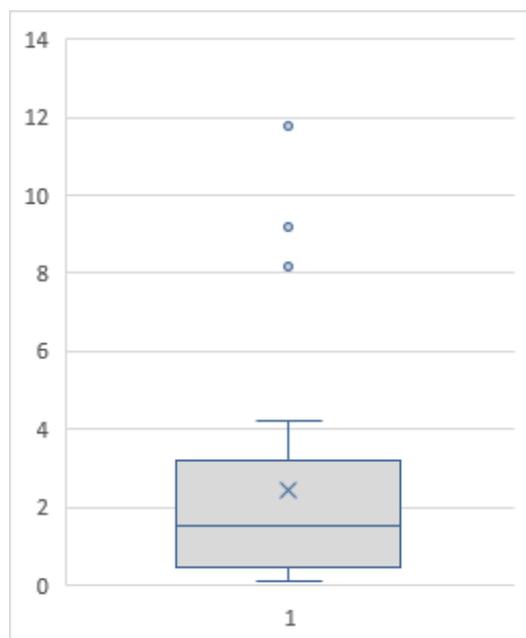
### 1.2.3. Comparaison des pertes de masses

L'interprétation des résultats de la perte de masse est résumée dans le tableau XVIII ci-dessous.

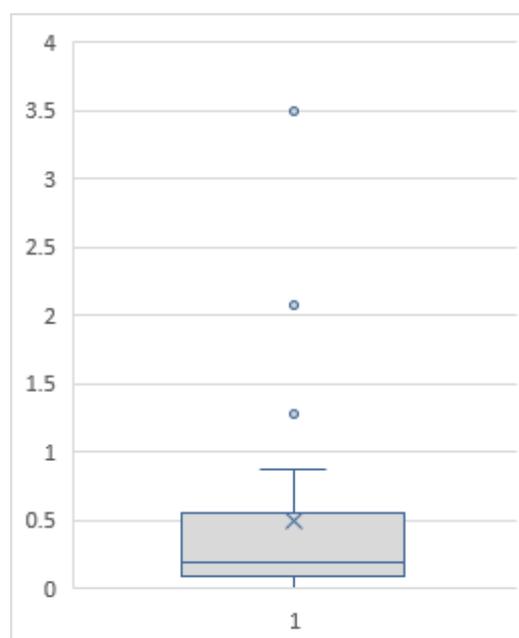
**Tableau XVIII :** Comparaison des résultats de perte de masse à la main et au coupe-comprimé

Outil de division	A la main	Au coupe-comprimé	Interprétation
% de la perte de masse	0.387%	1.879%	La perte de masse au coupe-comprimés est 5 fois supérieure à celle à la main.

#### 1.2.4. Diagrammes en boîte des pertes de masse



**Figure 9 :** Diagramme en boîte de la perte de masse des comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé



**Figure 10 :** Diagramme en boîte de la dispersion de la perte de masses des comprimés coupés à la main.

### 1.3. Test de l'EP pour l'uniformité de la masse des comprimés sécables

Ce test est un test industriel obligatoire pour les comprimés sécables. Il consiste à diviser les comprimés à la main afin de se prononcer sur la conformité de la sécabilité.

Dans notre étude même les comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé seront testés selon les principes de ce test afin de comparer les résultats et se prononcer sur le meilleur outil de division.

Pour cette étape de l'analyse qui n'utilise qu'une fraction de chaque comprimé, les fractions (2) seront utilisées.

### 1.3.1. Comprimés coupés à la main

**Tableau XIX :** Tableau récapitulatif des masses des fractions (2) ainsi que leurs % par rapport à la moyenne calculée

<b>n</b>	<b>Masses</b>	<b>% par rapport à la moyenne</b>
1	65.96	105.59%
2	57.94	92.75%
3	75.19	120.37%
4	64.52	103.29%
5	56.68	90.74%
6	61.17	97.92%
7	55.69	89.15%
8	56.98	91.22%
9	58.25	93.25%
10	57.4	91.89%
11	63.52	101.69%
12	60.69	97.16%
13	58.49	93.63%
14	57.95	92.77%
15	66.85	107.02%
16	63.85	102.21%
17	57.47	92.00%
18	56.24	90.03%
19	69.78	111.71%
20	62.45	99.97%
21	56.32	90.16%
22	68.29	109.32%
23	63.07	100.97%
24	66.56	106.55%
25	64.49	103.24%
26	67.25	107.66%
27	67.4	107.90%
28	62.79	100.52%
29	71.15	113.90%
30	59.63	95.46%
<b>Moyenne</b>	62.46733333	

Les résultats du test de l'EP sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau XX :** Résultats du test de l'EP pour les comprimés sécables

<b>%</b>	<b>&lt;85%</b>	<b>&gt;115%</b>	<b>&lt;75%</b>	<b>&gt;125%</b>	<b>Interprétation</b>
<b>Nombre de cas</b>	0	1	0	0	Conforme

### 1.3.2. Comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé

**Tableau XXI :** Tableau récapitulatif des masses des fractions (2) coupées par un coupe-comprimé et leurs % par rapport à la moyenne calculée

<b>n</b>	<b>Masses</b>	<b>% par rapport à la moyenne</b>
1	57.34	91.75%
2	76.12	121.80%
3	65.13	104.22%
4	64.17	102.68%
5	58.21	93.14%
6	55.55	88.89%
7	60.31	96.51%
8	57.48	91.98%
9	69.25	110.81%
10	55.65	89.05%
11	67.84	108.55%
12	67.67	108.28%
13	67.11	107.39%
14	72	115.21%
15	52.52	84.04%
16	50.08	80.14%
17	51.71	82.74%
18	62.33	99.74%
19	56.15	89.85%
20	55.28	88.46%
21	60.38	96.62%
22	66.74	106.79%
23	58.82	94.12%
24	66.43	106.30%
25	51.41	82.26%
26	63.58	101.74%
27	68.09	108.95%
28	75.04	120.08%
29	75.48	120.78%
30	66.95	107.13%
<b>Moyenne</b>	62.494	

Les résultats de ce test sont récapitulés dans le tableau XXII.

**Tableau XXII :** Résultats du test pour les fractions (2) coupées par un coupe-comprimé

<b>%</b>	<b>&lt;85%</b>	<b>&gt;115%</b>	<b>&lt;75%</b>	<b>&gt;125%</b>	<b>Interprétation</b>
<b>Nombre de cas</b>	4	4	0	0	Variations de masses plus importantes

#### 1.4. Analyse statistique des variations de la masse

Contrairement aux tests de l'EP, les tests statistiques ne sont pas une norme industrielle obligatoire dans l'analyse de la conformité des comprimés sécables, mais leur usage nous donne plus de détails et de précision sur les variations de masses des comprimés sécables.

##### 1.4.1. Etude de la dispersion des masses

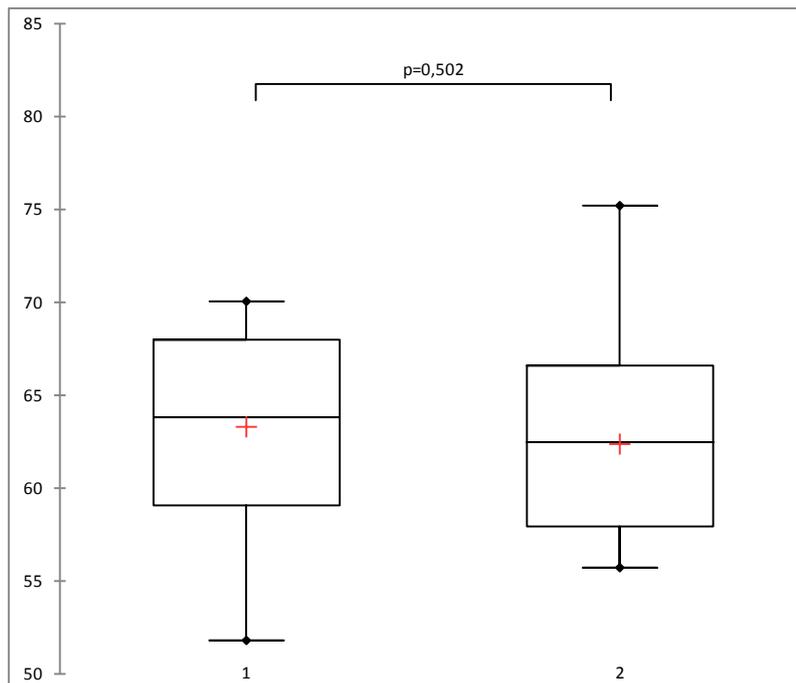
La dispersion des masses des demi-comprimés est estimée par le calcul de l'écart-type, le coefficient de variation ainsi que le coefficient de variation relatif. Comme elle est appréciée par différents diagrammes.

##### 1.4.1.1. Dispersion des masses des comprimés divisés à la main

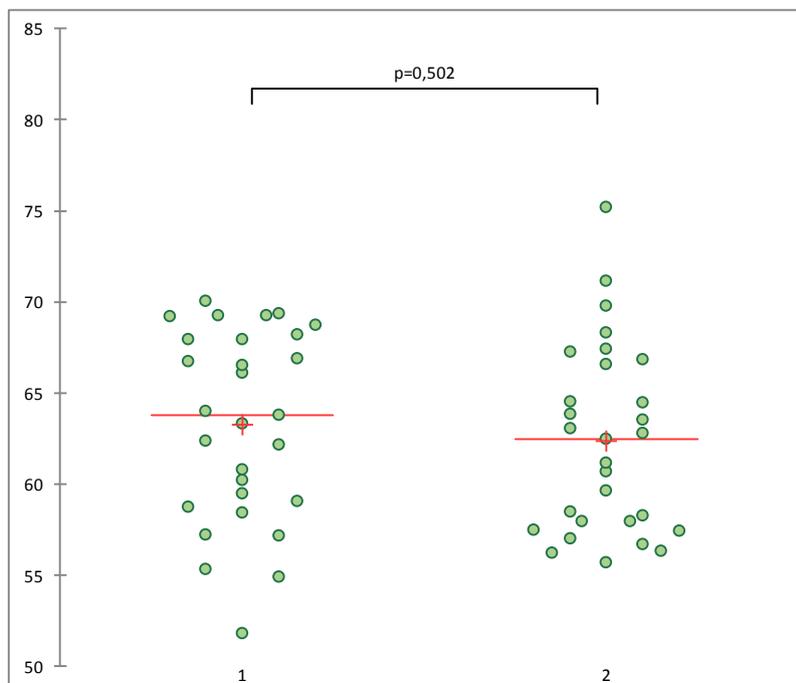
###### A. Ecart-type, coefficient de variation et RSD

**Tableau XXIII :** Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés divisés à la main.

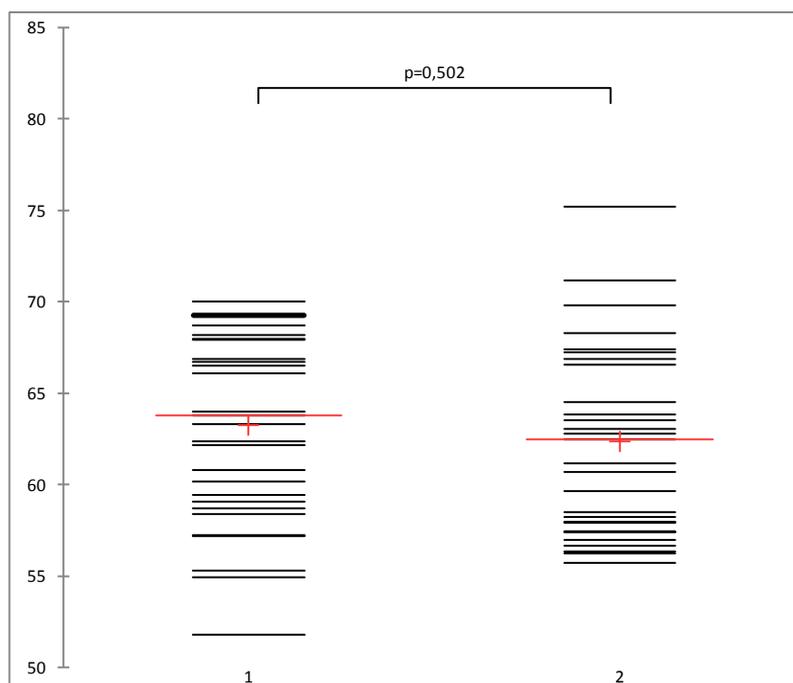
Fractions	Moyennes (mg)	Ecart-types	Coefficients de variation	RSD
Fractions (1)	63.077	5.236	0.0830	8.30%
Fractions (2)	62.467	5.105	0.0817	8.17%

**B. Diagramme en boîte à moustache**

**Figure 11 :** Diagramme en boîte de la dispersion des masses des fractions des comprimés coupés à la main

**C. Diagramme de dispersion**

**Figure 12 :** Diagramme de dispersion des masses des fractions des comprimés coupés à la main

**D. Diagramme en bande**

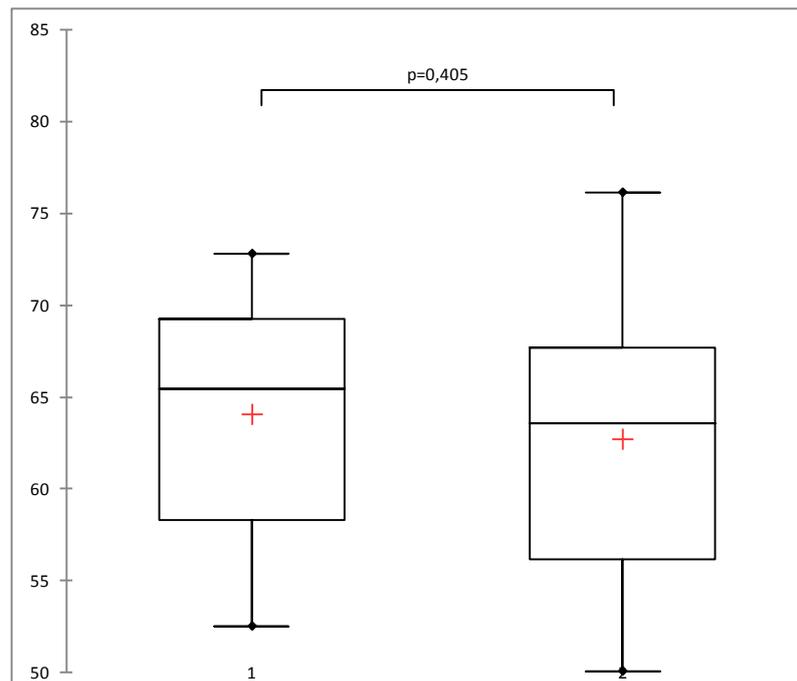
**Figure 13 :** Diagramme en bande des masses des fractions des comprimés coupés à la main

#### 1.4.1.2. Dispersion des masses des fractions des comprimés coupés au coupe-comprimé

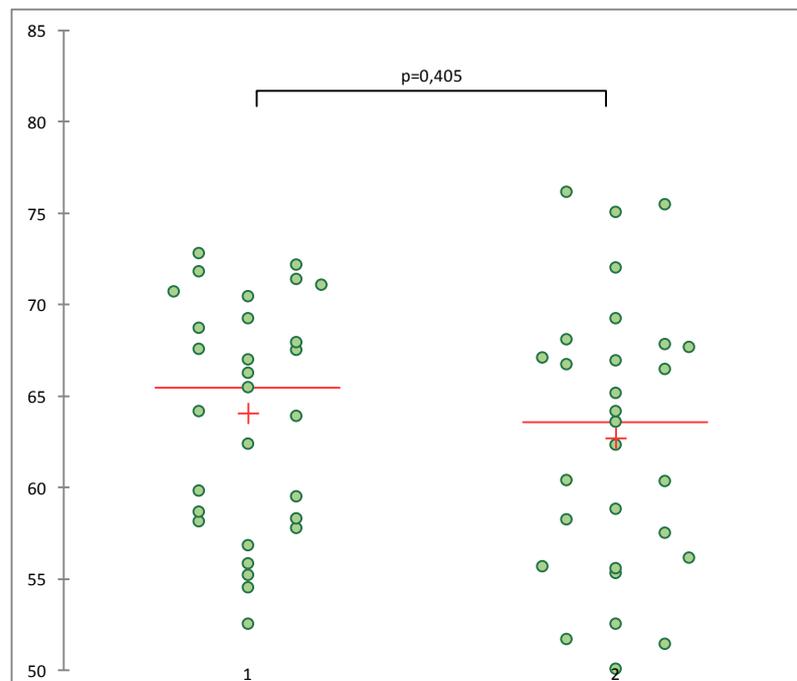
##### A. Ecart-type, coefficient de variation et RSD

**Tableau XXIV :** Tableau récapitulatif de la dispersion des masses des demi-comprimés divisés par un coupe-comprimé

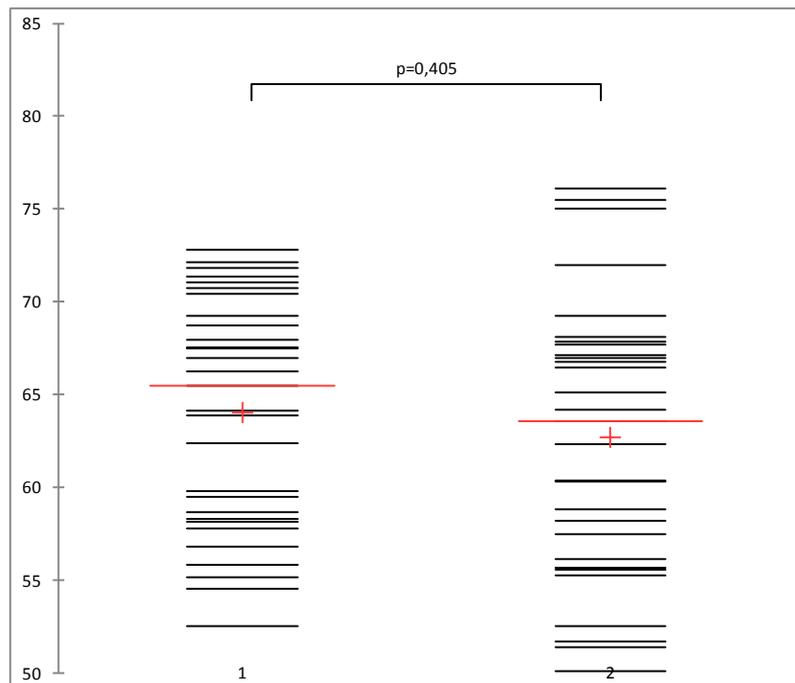
Fractions	Moyennes (mg)	Ecart-types	Coefficients de variation	RSD
Fractions (1)	64.067	6.143	0.0958	9.58%
Fractions (2)	62.494	7.411	0.1185	11.86%

**B. Diagrammes en boîtes**

**Figure 14 :** Diagrammes en boîte des masses des fractions des comprimés divisés à l'aide d'un coupe-comprimé

**C. Diagrammes de dispersion**

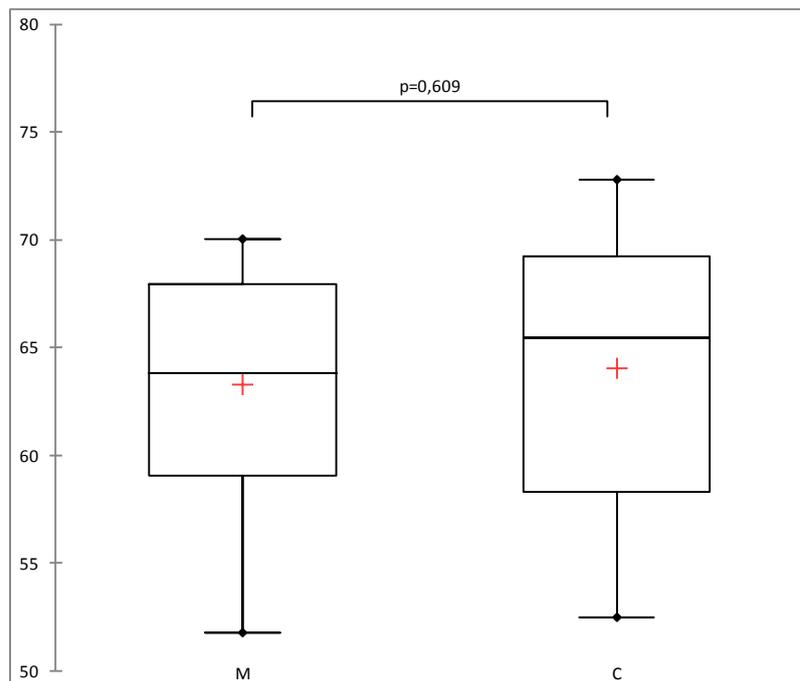
**Figure 15 :** Diagramme de dispersion des masses des fractions des comprimés divisés par un coupe-comprimé

**D. Diagrammes en bande**

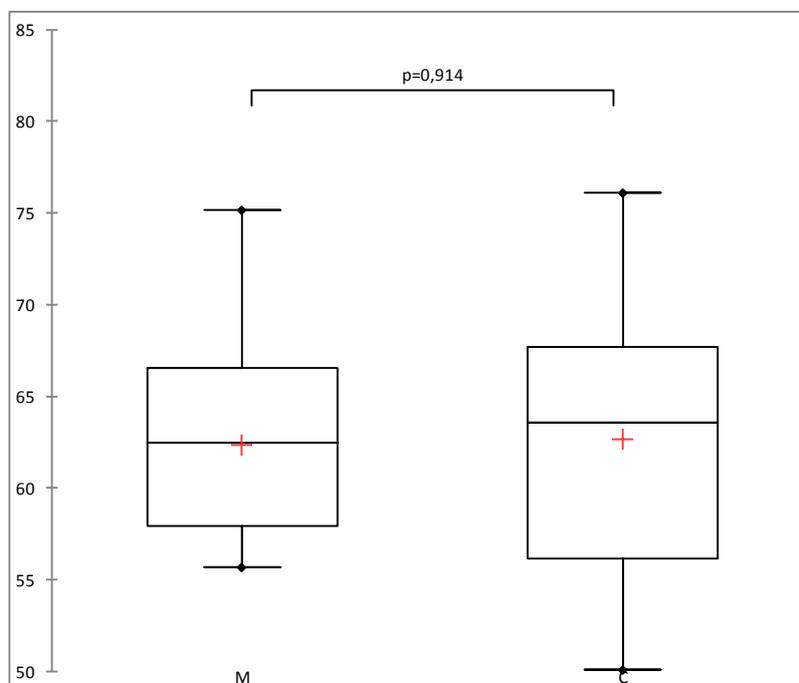
**Figure 16 :** Diagramme en bande des masses des fractions des comprimés divisés par un coupe-comprimé

### 1.4.1.3. Comparaison des dispersions (mains vs coupe-comprimé)

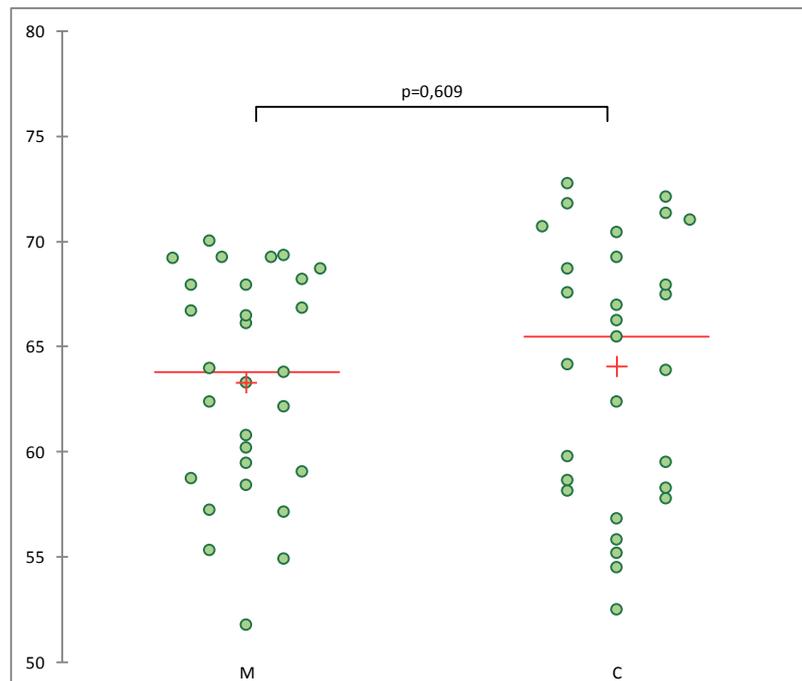
#### A. Diagrammes en boîte



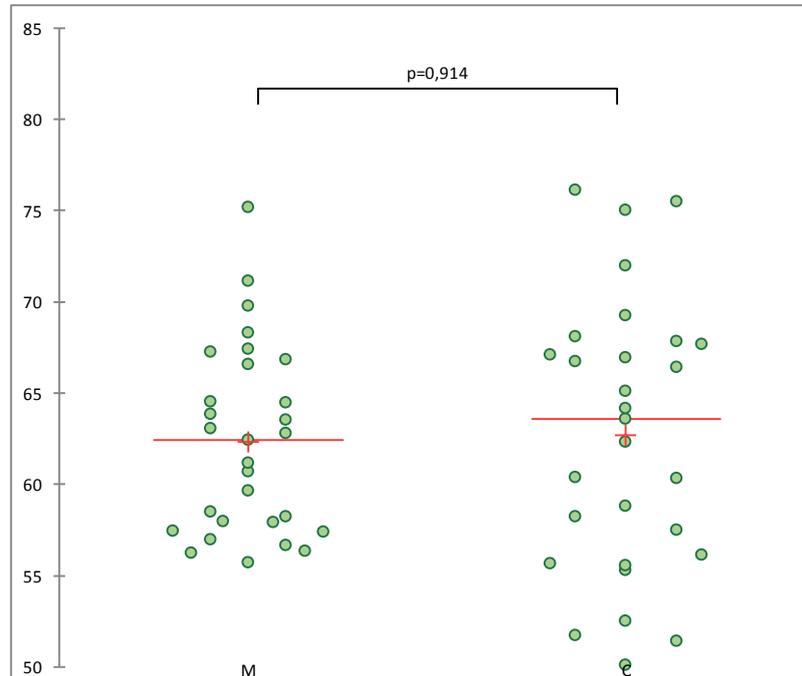
**Figure 17 :** Diagrammes en boîte comparant la dispersion des masses des fractions (1) divisées par différents outils



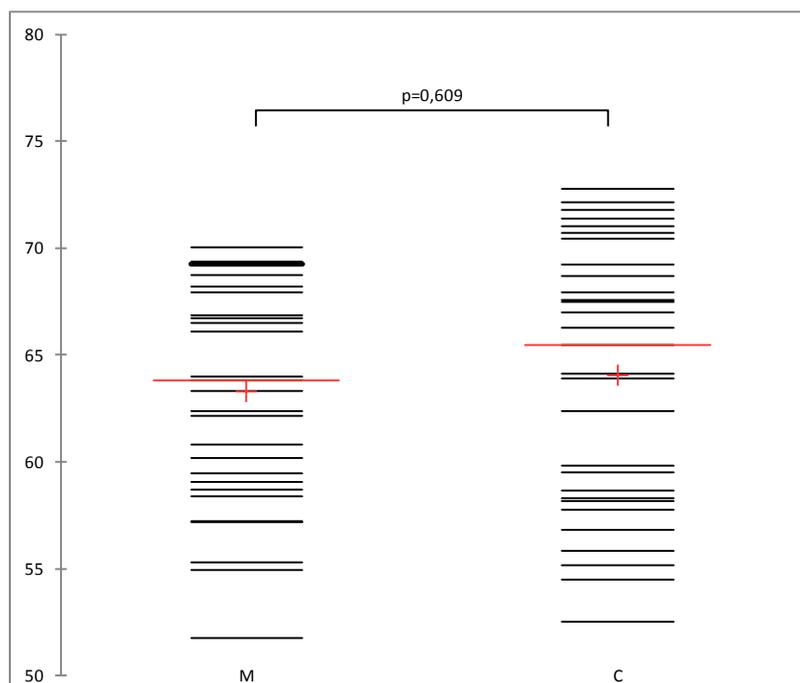
**Figure 18 :** Diagrammes en boîte comparant la dispersion des masses des fractions (2) divisées par différents outils

**B. Diagrammes de dispersion**

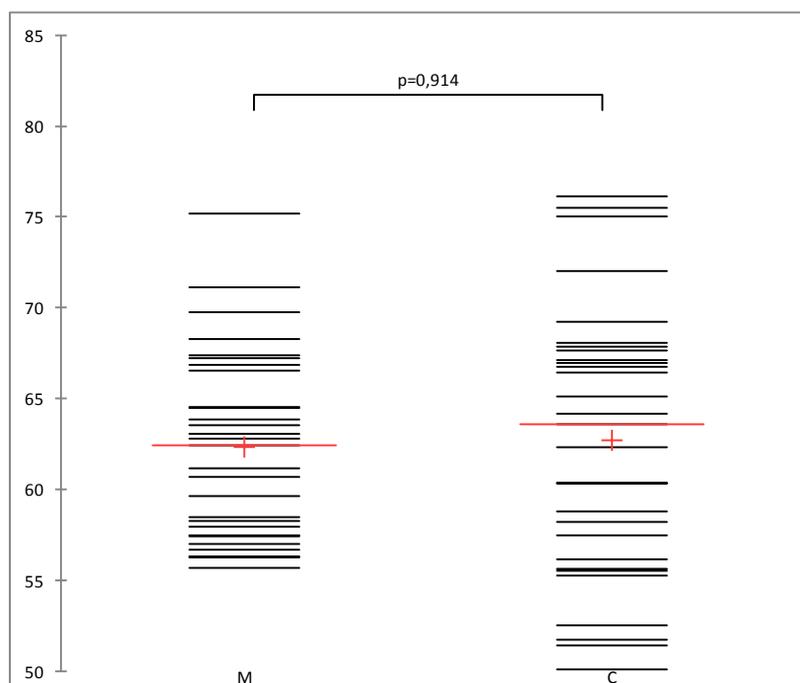
**Figure 19** : Diagrammes de dispersion comparant la distribution des masses des fractions (1) des comprimés



**Figure 20** : Diagrammes de dispersion comparant la distribution des masses des fractions (2) des comprimés

**C. Diagrammes en bande**

**Figure 21** : Diagrammes en bande comparant la distribution des masses des fractions (1) des comprimés



**Figure 22** : Diagrammes en bande comparant la distribution des masses des fractions (2) des comprimés

### 1.4.2. Tests d'hypothèse

Les tests d'hypothèse nous permettront d'avoir un aperçu plus précis des variations des masses des demi-comprimés et de la symétrie de la division, comme ils permettent de comparer entre les outils de la division.

#### 1.4.2.1. Etude de la normalité de la distribution des masses

Afin d'étudier la normalité des distributions, le test de Shapiro Wilk a été utilisé donnant les résultats suivants :

##### A. Distribution des masses des comprimés divisés à la main

**Tableau XXV :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Shapiro Wilk sur les masses des fractions des comprimés coupés à la main

	<b>Fractions (1)</b>	<b>Fractions (2)</b>
<b>W</b>	0.9304	0.9403
<b>p-value</b>	0.05028	0.0927
<b>alpha</b>	0.05	0.05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha$ $\Rightarrow$ accepter $H_0$ (la distribution suit une loi normale)	p-value > $\alpha$ $\Rightarrow$ accepter $H_0$ (la distribution suit une loi normale)

##### B. Distribution des masses des comprimés divisés au coupe-comprimé

**Tableau XXVI :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Shapiro Wilk sur les masses des fractions des comprimés coupés par in coupe-comprimé

	<b>Fractions (1)</b>	<b>Fractions (2)</b>
<b>W</b>	0.9338	0.9614
<b>p-value</b>	0.0619	0.3369
<b>alpha</b>	0.05	0.05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha$ $\Rightarrow$ accepter $H_0$ (la distribution suit une loi normale)	p-value > $\alpha$ $\Rightarrow$ accepter $H_0$ (la distribution suit une loi normale)

### 1.4.2.2. Etude de l'uniformité de la masse

#### A. Comprimés coupés à la main

- Test de Student :

**Tableau XXVII :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour les masses des comprimés coupés à la main

<b>Différence</b>	0,920
<b>t (Valeur observée)</b>	0,675
<b> t  (Valeur critique)</b>	2,003
<b>DDL</b>	56
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,502
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test Z :

**Tableau XXVIII :** Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour les masses des comprimés coupés à la main

<b>Différence</b>	0,920
<b>z (Valeur observée)</b>	0,482
<b> z  (Valeur critique)</b>	1,960
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,630
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Mann-Whitney

**Tableau XXIX :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour les masses des comprimés coupés à la main

<b>U</b>	479
<b>U (normalisé)</b>	0,902
<b>Espérance</b>	420,500
<b>Variance (U)</b>	4134,789

<b>p-value (bilatérale)</b>	0,367
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	$p\text{-value} > \alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Fisher

**Tableau XXX :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour les masses des comprimés coupés à la main

<b>Rapport</b>	1,028
<b>F (Valeur observée)</b>	1,028
<b>F (Valeur critique)</b>	2,130
<b>DDL1</b>	28
<b>DDL2</b>	28
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,942
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	$p\text{-value} > \alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : S_1^2 = S_2^2$

### B. Comprimés divisés par un coupe-comprimé

- Test de Student

**Tableau XXXI :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé

<b>Différence</b>	1,373
<b>t (Valeur observée)</b>	0,759
<b> t  (Valeur critique)</b>	2,003
<b>DDL</b>	56
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,451
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	$p\text{-value} > \alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test Z

**Tableau XXXII :** Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé

<b>Différence</b>	1,373
<b>z (Valeur observée)</b>	0,759
<b> z  (Valeur critique)</b>	1,960
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,448
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Mann-Whitney

**Tableau XXXIII :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé

<b>U</b>	474,500
<b>U (normalisé)</b>	0,832
<b>Espérance</b>	420,500
<b>Variance (U)</b>	4134,789
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,405
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Fisher

**Tableau XXXIV :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour les masses des comprimés coupés par un coupe-comprimé

<b>Rapport</b>	0,699
<b>F (Valeur observée)</b>	0,699
<b>F (Valeur critique)</b>	2,101
<b>DDL1</b>	29
<b>DDL2</b>	29
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,340

<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : S_1^2=S_2^2$

### 1.4.2.3. Comparaison des outils de division en se basant sur les masses

#### A. Les fractions (1)

- Test de Student

**Tableau XXXV** : Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division

<b>Différence</b>	-0,779
<b>t (Valeur observée)</b>	-0,515
<b> t  (Valeur critique)</b>	2,003
<b>DDL</b>	56
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,609
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1=\mu_2$

- Test Z

**Tableau XXXVI** : Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division

<b>Différence</b>	-0,779
<b>z (Valeur observée)</b>	-0,515
<b> z  (Valeur critique)</b>	1,960
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,607
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1=\mu_2$

- Test Mann-Whitney

**Tableau XXXVII :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division

<b>U</b>	382,500
<b>U (normalisé)</b>	-0,583
<b>Espérance</b>	420,500
<b>Variance (U)</b>	4134,281
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,560
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Fisher

**Tableau XXXVIII :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour la comparaison entre les masses des fractions (1) de différents outils de division

<b>Rapport</b>	0,699
<b>F (Valeur observée)</b>	0,699
<b>F (Valeur critique)</b>	2,130
<b>DDL1</b>	28
<b>DDL2</b>	28
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,348
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : S_1^2 = S_2^2$

## B. Les fractions (2)

- Test de Student

**Tableau XXXIX :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division

<b>Différence</b>	-0,325
<b>t (Valeur observée)</b>	-0,193
<b> t  (Valeur critique)</b>	2,003

<b>DDL</b>	56
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,848
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test Z

**Tableau XL :** Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division

<b>Différence</b>	-0,325
<b>z (Valeur observée)</b>	-0,193
<b> z  (Valeur critique)</b>	1,960
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,847
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Mann-Whitney

**Tableau XLI :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division

<b>U</b>	413
<b>U (normalisé)</b>	0,000
<b>Espérance</b>	420,500
<b>Variance (U)</b>	4134,917
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,914
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Fisher

**Tableau XLII :** Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour la comparaison entre les masses des fractions (2) de différents outils de division

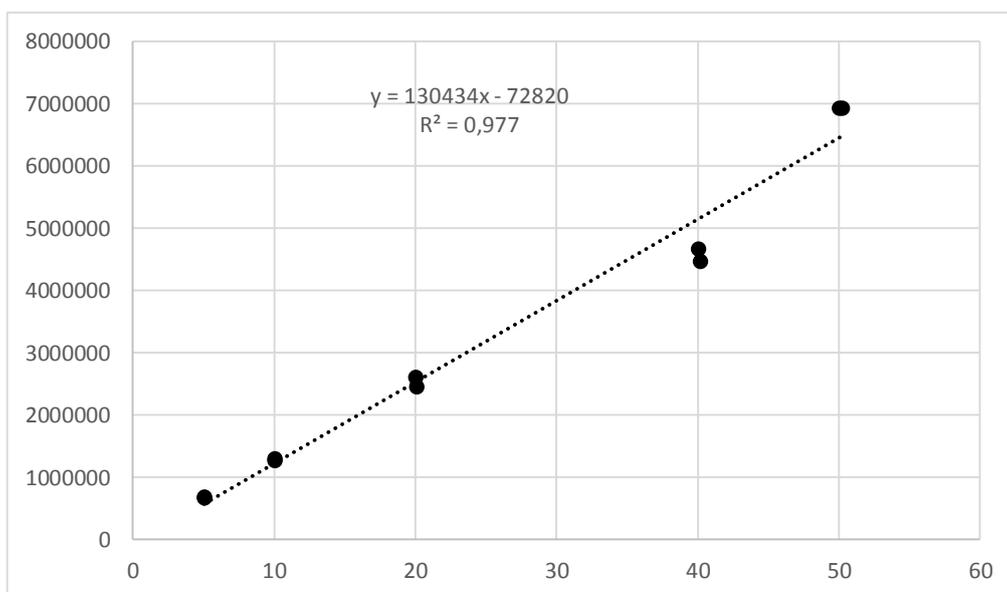
<b>Rapport</b>	0,475
<b>F (Valeur observée)</b>	0,475
<b>F (Valeur critique)</b>	2,130
<b>DDL1</b>	28
<b>DDL2</b>	28
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,053
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : S_1^2 = S_2^2$

## 2. Résultats de l'étude de l'uniformité de la teneur en PA

En se basant sur les résultats de l'uniformité de la masse, seules les fractions des comprimés coupés à la main sont dosées. Les demi-comprimés issus d'une division au coupe-comprimé ne sont pas concernés par cette étude car ils ne répondaient pas au test de l'uniformité de la masse de l'EP.

### 2.1. Courbe d'étalonnage

En utilisant le tableau XIII représentant la gamme d'étalonnage, une courbe a été tracée portant en abscisse les concentrations et en ordonnée les aires de pics donnés après dosage par HPLC.



**Figure 23 :** Courbe d'étalonnage du Furosémide

La droite d'étalonnage respecte l'équation suivante :  $y = 130434x - 72820$

## 2.2. Valeurs des teneurs

À partir de l'équation de la droite d'étalonnage et des aires de pics obtenues par HPLC, les concentrations de chaque demi-comprimé ont été calculées.

**Tableau XLIII :** Tableau présentatif des résultats des teneurs en PA de chaque demi-comprimé

n	Fractions (1) (mg)	Aires des pics 1	Teneurs 1	Fractions (2) (mg)	Aires des pics 2	Teneurs 2
1	57,6	976487	18,53	65,96	965995	21,01
2	66,72	878264	19,46	57,94	878264	16,99
3	51,78	886608	15,23	75,19	886611	22,12
4	62,15	1048302	21,37	64,52	791530	17,1
5	70,03	809747	18,95	56,68	816595	15,46
6	60,8	967719	19,4	61,17	1167193	23,26
7	67,93	795140	18,08	55,69	429362	8,57
8	69,25	753372	17,54	56,98	739623	14,2
9	68,2	770066	17,63	58,25	682106	13,49
10	68,73	810855	18,63	57,4	646292	12,65
11	60,19	1418864	27,53	63,52	1401320	28,72

12	66,86	1395681	30,11	60,69	1510620	29,48
13	69,25	1110290	25,13	58,49	1493679	28,1
14	67,95	1337258	29,38	57,95	1448227	27,03
15	59,46	1502064	28,71	66,85	1448212	31,18
16	62,38	1174856	23,87	63,85	1174957	24,43
17	66,49	1128232	24,49	57,47	883140	16,84
18	69,36	1354949	30,37	56,24	1140901	20,93
19	54,92	1093646	19,65	69,78	743905	17,48
20	63,99	1191222	24,81	62,45	968998	19,95
21	69,19	1099027	24,86	56,32	913582	17,04
22	59,07	1101825	21,28	68,29	1134241	25,28
23	63,8	1012888	21,24	63,07	1034220	21,42
24	58,41	1044311	20,01	66,56	938912	20,65
25	58,72	1008455	19,47	64,49	939018	20,01
26	57,21	1106211	20,69	67,25	912724	20,33
27	57,16	853201	16,23	67,4	807978	18,2
28	63,3	1639135	33,23	62,79	1054564	21,8
29	55,32	735742	13,72	71,15	1024647	23,95
30	66,11	915602	20,04	59,63	871552	17,27
<b>Moyennes</b>			21,988			20,498

### 2.3. Test de l'EP pour l'uniformité de la teneur en PA

Afin de tester l'uniformité de la teneur en PA suivant l'EP, les fractions (2), déjà testées pour l'uniformité de la masse des comprimés coupés à la main, sont reprises dans ce test.

Après le calcul de la teneur de chaque demi-comprimé de la série des fractions (2), le pourcentage de chaque teneur par rapport à la teneur moyenne a été déduit.

**Tableau XLIV :** Tableau récapitulatif des teneurs en PA des fractions (2) et leurs % par rapport à la teneur moyenne

n	Aires des pics 2	Masses des fractions (2) (mg)	Teneur en PA	% par rapport à la teneur moyenne
1	965995	65.96	21.012	102.55%
2	878264	57.94	16.899	82.48%
3	886611	75.19	22.122	107.97%

4	791530	64.52	17.102	83.47%
5	816595	56.68	15.459	75.45%
6	1167193	61.17	23.261	113.53%
7	429362	55.69	8.5764	41.86%
8	739623	56.98	14.196	69.29%
9	682106	58.25	13.485	65.82%
10	646292	57.4	12.658	61.78%
11	1401320	63.52	28.715	140.14%
12	1510620	60.69	29.470	143.83%
13	1493679	58.49	28.098	137.13%
14	1448227	57.95	27.031	131.92%
15	1448212	66.85	31.182	152.18%
16	1174957	63.85	24.432	119.24%
17	883140	57.47	16.848	82.23%
18	1140901	56.24	20.933	102.16%
19	743905	69.78	17.477	85.30%
20	968998	62.45	19.952	97.38%
21	913582	56.32	17.036	83.15%
22	1134241	68.29	25.278	123.37%
23	1034220	63.07	21.411	104.50%
24	938912	66.56	20.651	100.79%
25	939018	64.49	20.011	97.66%
26	912724	67.25	20.325	99.20%
27	807978	67.4	18.205	88.85%
28	1054564	62.79	21.708	105.95%
29	1024647	71.15	23.946	116.87%
30	871552	59.63	17.269	84.28%
<b>Moyenne</b>			20.492	100.01%

**Tableau XLV** : Tableau résumant les résultats de l'uniformité de la teneur en PA selon le test de l'EP

%	<85%	>115%	<75%	>125%	Interprétation
Nombre de cas	10	8	4	5	Non conforme

## 2.4. Analyse statistique des variations de la teneur en PA

Des tests statistiques ont été appliqués afin d'avoir un aperçu plus clair des variations des teneurs en PA. Ces tests ont évalué la dispersion des teneurs ainsi que la symétrie de la distribution du PA entre les deux portions du comprimé du Furosémide coupé à la main.

### 2.4.1. Etude de la dispersion des teneurs en PA

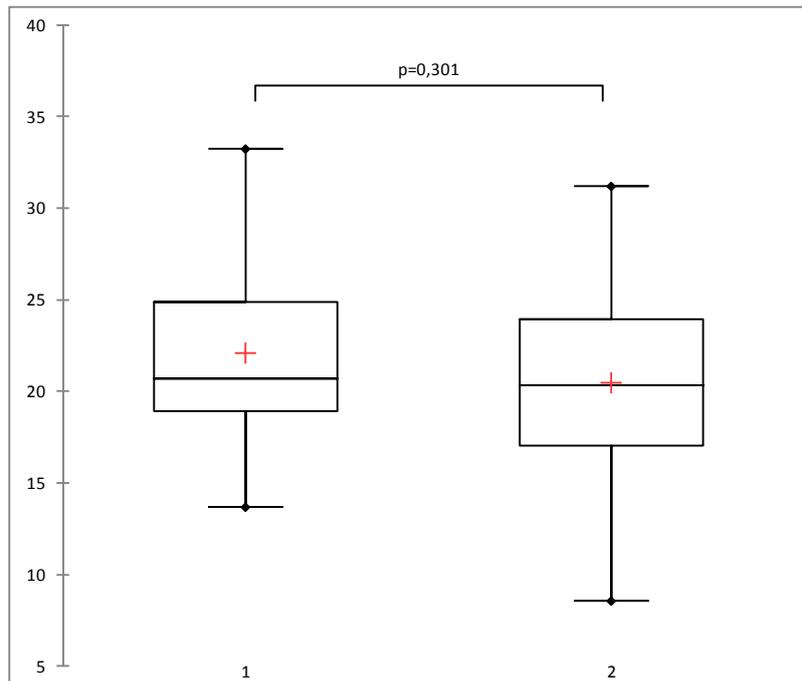
La dispersion des teneurs en PA est évaluée en utilisant les écarts-types, les coefficients de variation, les RSD ainsi que différents diagrammes.

#### 2.4.1.1. Ecart-type, coefficient de variation et RSD

**Tableau XLVI :** Tableau récapitulatif de la dispersion des teneurs en PA des 2 fractions des comprimés

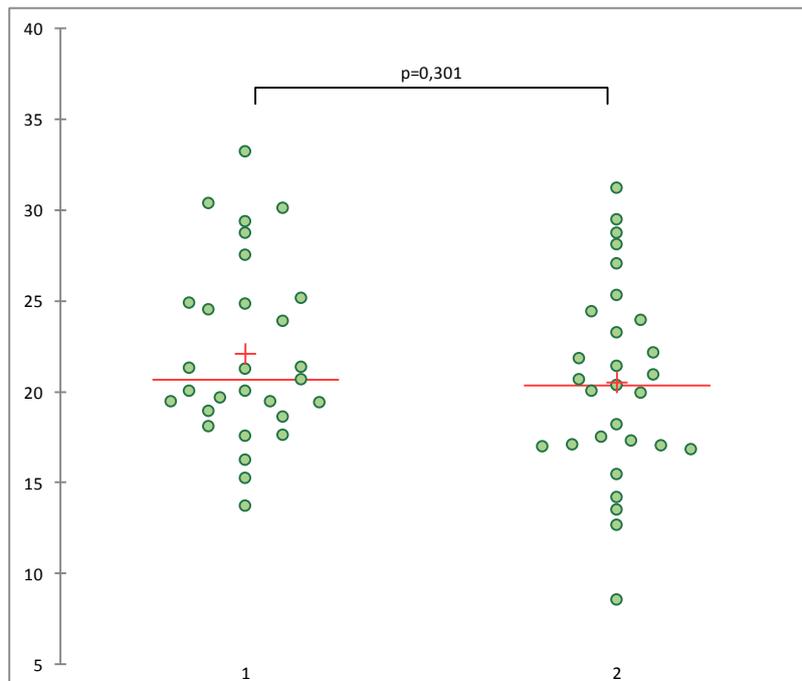
<b>Fractions</b>	<b>Moyennes</b>	<b>Ecart-type</b>	<b>Coefficient de variation</b>	<b>RSD</b>
<b>Fraction (1)</b>	21.988	4.950	0.225	22.51%
<b>Fraction (2)</b>	20.498	5.407	0.263	26.37%

### 2.4.1.2. Diagrammes en boîte



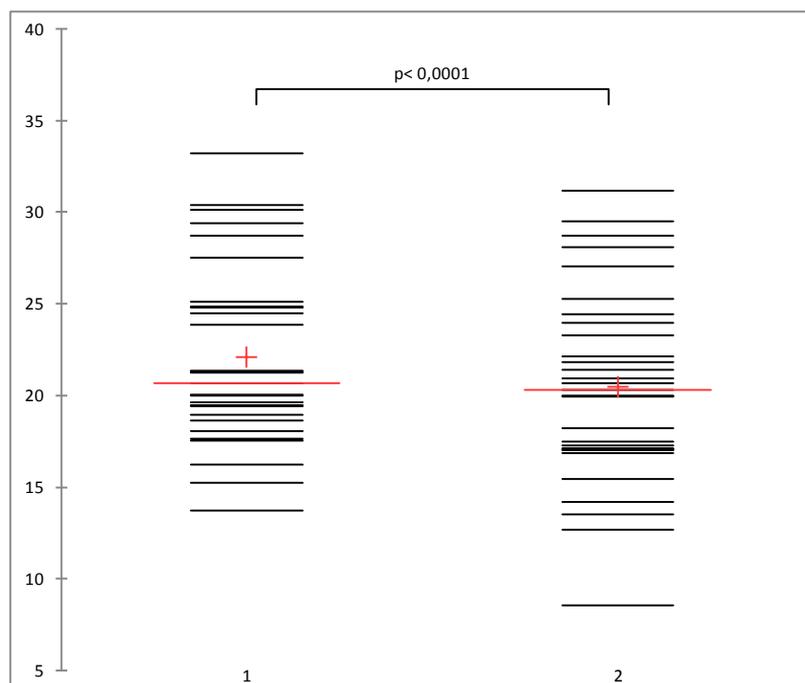
**Figure 24 :** Diagrammes en boîte de la distribution des teneurs en PA des deux séries de fractions

### 2.4.1.3. Diagrammes de dispersion



**Figure 25 :** Diagrammes de dispersion de la distribution des teneurs en PA des deux séries de fractions

#### 2.4.1.4. Diagrammes en bande



**Figure 26 :** Diagrammes de bande de la distribution des teneurs en PA des deux séries de fractions

#### 2.4.2. Etude de la normalité de la distribution des teneurs

L'étude de la normalité des distributions des teneurs en PA a été réalisée à l'aide du test de Shapiro Wilk, dont les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau XLVII :** Tableau résumant les résultats du test de Shapiro Wilk sur les distributions des teneurs en PA

	Fractions (1)	Fractions (2)
<b>W</b>	0.9407	0.9842
<b>p-value</b>	0.09512	0.9231
<b>alpha</b>	0.05	0.05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha$ $\Rightarrow$ accepter $H_0$ (la distribution suit une loi normale)	p-value > $\alpha$ $\Rightarrow$ accepter $H_0$ (la distribution suit une loi normale)

#### 2.4.3. Tests d'hypothèse

Des tests d'hypothèse étudiant les moyennes et les variances ont été utilisés dans l'étude de la symétrie de la distribution du PA au sein du comprimé.

- Test de Student

**Tableau XLVIII** : Tableau récapitulatif des résultats du test de Student pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main

<b>Différence</b>	1,627
<b>t (Valeur observée)</b>	1,195
<b> t  (Valeur critique)</b>	2,003
<b>DDL</b>	56
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,237
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test Z

**Tableau XLIX** : Tableau récapitulatif des résultats du test Z pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main

<b>Différence</b>	1,627
<b>z (Valeur observée)</b>	1,195
<b> z  (Valeur critique)</b>	1,960
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,232
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$

- Test de Mann-Whitney

**Tableau L** : Tableau récapitulatif des résultats du test de Mann-Whitney pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main

<b>U</b>	487,500
<b>U (normalisé)</b>	1,034
<b>Espérance</b>	420,500
<b>Variance (U)</b>	4134,789
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,301
<b>alpha</b>	0,05

<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : \mu_1 = \mu_2$
-----------------------	--

- Test de Fisher

**Tableau LI** : Tableau récapitulatif des résultats du test de Fisher pour les teneurs en PA des comprimés coupés à la main

<b>Rapport</b>	0,838
<b>F (Valeur observée)</b>	0,838
<b>F (Valeur critique)</b>	2,130
<b>DDL1</b>	28
<b>DDL2</b>	28
<b>p-value (bilatérale)</b>	0,643
<b>alpha</b>	0,05
<b>Interprétation</b>	p-value > $\alpha \Rightarrow$ accepter $H_0 : S_1^2 = S_2^2$

# **CHAPITRE III**

## **DISCUSSION**

## 1. Etude de l'uniformité de la masse

Les comprimés entiers ont été pesés puis divisés par différents outils. Les fractions issues sont elles aussi pesées à l'aide d'une balance analytique.

Les comprimés étaient difficiles à fractionner par la main, mais cette dernière ne laisse perdre qu'une faible quantité de la poudre.

La division par un coupe-comprimé ne nécessitait pas d'effort mais elle a illustré une friabilité et une grande perte de la masse.

### 1.1. Perte de la masse

La perte de la masse a été évaluée en masse de la poudre perdue et en pourcentage par rapport à la masse de chaque comprimé entier et des diagrammes en boîte ont représenté ces distributions.

La perte de masse moyenne pour les comprimés divisés à la main était de 0.48mg avec un pourcentage de 0.38%, tandis que celle des comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé était de 2.42mg avec un pourcentage de 1.87%.

Ces résultats affirment que la perte de masse avec un coupe-comprimé est 5 fois supérieure à celle à la main.

Les diagrammes en boîte apportent les informations suivantes :

- Pour les comprimés coupés à la main : la médiane est de 0.195. Elle est décalée vers le bas avec une distribution asymétrique à tendance positive. La moustache inférieure est à 0 tandis que la supérieure est à 0.87 avec une valeur maximale à 3.5mg. La perte de masse des comprimés coupés à la main est moins importante mais asymétrique.
- Pour les comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé : la médiane est de 1.52 avec une distribution asymétrique positive mais relativement moins importante par rapport à celle des comprimés coupés à la main. La moustache inférieure est à 0.13 tandis que la supérieure est à 3.22 avec une valeur maximale à 11.75mg.

Le coupe-comprimé présente une perte de masse plus importante que la main. Ces résultats orientent vers un éventuel manque dans la qualité de la fabrication et du contrôle des coupes-comprimés.

La perte de masse minimale observée dans le cas de la division à la main est rassurante car cette dernière est l'outil utilisé par la majorité des patients.

## **1.2. Test de l'EP pour l'uniformité de la masse**

Le test de l'EP a été appliqué sur les demi-comprimés coupés à la main ainsi que ceux coupés à l'aide d'un coupe-comprimé. Les premiers nous renseignent sur la conformité des comprimés sécables tandis qu'on n'utilise les derniers que pour comparer entre les outils de division.

Pour les comprimés coupés à la main un seul demi-comprimé était en dehors de l'intervalle de  $\pm 15\%$  et compris dans l'intervalle de  $\pm 25\%$ . Ces comprimés du Furosémide sont conformes au test de l'EP.

Pour les comprimés coupés à l'aide d'un coupe comprimé, 8 demi-comprimés étaient en dehors de l'intervalle de  $\pm 15\%$ , et aucun en dehors de l'intervalle de  $\pm 25\%$ .

Les comprimés coupés à la main ont donné de meilleurs résultats de l'uniformité de la masse, selon le test de l'EP, par rapport à ceux divisés par un coupe-comprimé. Ces résultats affirment encore le manque observé dans la qualité des coupe-comprimé.

## **1.3. Etude statistique**

### **1.3.1. Dispersion**

La dispersion des masses des demi-comprimés a été étudiée en se basant sur les écarts-types, les coefficients de variation, les RSD ainsi que les diagrammes en boîte, de dispersion et en bande.

#### **1.3.1.1. Dispersion des masses des demi-comprimés coupés à la main**

Après analyse des résultats, les observations suivantes ont été constatées :

- Les deux séries des fractions (1) et (2) présentaient respectivement des RSD de 8.30% et 8.17% suggérant une dispersion comparative des deux séries.
- D'après les diagrammes représentatifs de la dispersion des masses, la médiane de la série des fractions (1) était à 63.8 et celle des fractions (2) était à 62.45. Les masses

des fractions (1) s'étendent entre 51 mg et 70mg tandis que celles des fractions (2) se dispersent entre 55mg et 75mg.

- Les diagrammes tracés affirment la présence d'une dispersion symétrique comparative entre les deux fractions avec présence de quelques valeurs exceptionnelles extrêmes positives pour les fractions (2) et négatives pour les fractions (1).

### **1.3.1.2. Dispersion des masses des demi-comprimé coupés à l'aide d'un coupe-comprimé**

Les résultats obtenus par l'étude de la dispersion des masses sont :

- Les fractions (1) présentent un RSD un peu plus bas par rapport aux fractions (2), ses RSD sont respectivement de 9.58 et 11.86.
- Les diagrammes tracés pour ces masses illustrent une dispersion légèrement plus importante dans le cas des fractions (2), allant de 50mg jusqu'à 76mg avec une médiane de 63.58, tandis que les fractions (1) s'étendent de 52mg à 72mg avec une médiane de 65.47.
- Les premiers quartiles, la dispersion des points et des bandes de différents diagrammes tracés nous renseignent sur une asymétrie de distribution à tendance négatives dans les deux séries de fractions.

D'après ces résultats, la dispersion des masses des deux fractions des comprimés divisés par un coupe-comprimé sont relativement comparatives quoiqu'elle soit un peu plus marquée dans les fractions (2).

### **1.3.1.3. Comparaison des dispersions des comprimés divisés par différents outils**

La comparaison entre les représentations des dispersions des fractions (1) coupées par différents outils, tout comme les fractions (2), révèle des médianes plus élevées avec le coupe-comprimé ainsi qu'une plus large dispersion. Cet outil de division a présenté une asymétrie négative contrairement aux fractions coupées à la main qui se dispersent symétriquement.

Tout comme les résultats de perte de masse et ceux du test de l'EP, l'analyse de la dispersion n'était pas en faveur du coup-comprimé.

### **1.3.2. Etude de la normalité des distributions**

Le test de Shapiro Wilk, appliqué sur les séries des masses des fractions des comprimés coupés à la main et au coupe-comprimé, a révélé des p-valeurs toutes supérieures à alpha pris comme 0.05. D'après ces résultats les distributions des quatre séries des masses des demi-comprimés suivent une loi normale.

### **1.3.3. Tests d'hypothèse**

Afin d'étudier d'une manière plus profonde les variations des masses des demi-comprimés et de comparer entre les outils de division, des tests statistiques ont été adoptés dans le présent travail.

L'étude de la normalité a prouvé que la distribution de ces variables suit une loi normale, ce qui nous a permis d'utiliser les tests paramétriques, qui sont les plus puissants dans ce cas. Pour consolider notre étude un test non paramétrique, qui est le test de Mann-Whitney, a été aussi utilisé.

#### **1.3.3.1. Fractions des comprimés coupés à la main**

Les tests de Student, Z et Mann-Whitney comparant les moyennes des fractions des comprimés coupés à la main ont exprimé des p-valeurs supérieures au risque alpha pris comme 0.05. Ces résultats nous permettent d'adopter l'hypothèse nulle  $H_0 (\mu_1=\mu_2)$ .

Le test de Fisher, se basant sur les variances, a exprimé, tout comme les autres tests cités, une p-valeur supérieure au risque alpha et nous permet d'accepter l'hypothèse nulle  $H_0 (S_1^2=S_2^2)$ .

Les résultats de ces tests affirment la symétrie de la division des comprimés et confirment les résultats des tests précédents.

#### **1.3.3.2. Fractions des comprimés divisés par un coupe-comprimé**

Tous les tests d'hypothèse utilisés ont exprimé des p-valeurs supérieures au risque alpha pris (0.05), ce qui nous permet d'accepter l'hypothèse nulle  $H_0$  se prononçant sur l'égalité des variances dans le test de Fisher et l'égalité des moyennes dans les autres tests.

Contrairement aux résultats des premiers tests de dispersion et le test de l'EP, les derniers tests d'hypothèse suggèrent une symétrie de division. Cette contradiction est expliquée par le fait que les tests d'hypothèses s'intéressent aux moyennes et variances et non pas aux valeurs particulières de chaque masse.

### **1.3.3.3. Comparaison des outils de division**

La comparaison des moyennes et celle des variances entre les deux séries des fractions (1), en utilisant des tests statistiques, était en faveur de l'acceptation de l'hypothèse nulle ( $p\text{-value} > \alpha$ ). Cette dernière stipule l'absence de différence entre les divisions par différents outils.

Les tests appliqués aux séries des fractions (2) adoptent les mêmes résultats que les fractions (1) avec des p-valeurs supérieures à alpha.

D'après ces résultats les moyennes des masses des fractions divisées à la main et au coupe-comprimé sont comparatives bien qu'elles présentent des différences individuelles marquantes illustrées par les précédents tests. Ces différences peuvent influencer dangereusement sur les patients.

## **2. Etude de l'uniformité de la teneur en PA**

Seuls les demi-comprimés issus d'une division à la main ont été soumis à l'étude de l'uniformité de la teneur. Les comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé n'étaient pas concernés par cette étude car ils ne satisfaisaient pas au test de l'uniformité de la masse.

Les teneurs en PA ont été calculées en se basant sur une courbe d'étalonnage respectant l'équation suivante :  $y = 130434x - 72820$

### **2.1. Test de l'EP**

Les fractions (2) coupées à la main, prises dans le test de l'uniformité de la masse, ont été testées aussi suivant le test de l'uniformité de la teneur en PA de l'EP.

Après analyse des résultats, 18 fractions étaient en dehors de l'intervalle de  $\pm 15\%$  et 9 d'entre eux étaient même hors l'intervalle de  $\pm 25\%$ .

Ces résultats obtenus ne sont pas conformes au test de l'EP. Cette non-conformité peut être due aux problèmes rencontrés lors de la manipulation, aux problèmes de l'appareillage comme elle peut être le résultat d'une éventuelle non-homogénéité dans la distribution du PA au sein du comprimé.

## **2.2. Analyse statistique**

Pour une analyse plus poussée des teneurs en PA, des tests statistiques ont été utilisés.

### **2.2.1. Etude de la dispersion**

L'analyse des calculs et des diagrammes représentatifs de la dispersion des teneurs en PA a révélé les observations suivantes :

- Le RSD des fractions (1) était à 22.51% tandis que celui des fractions (2) était à 26.37%. Ce dernier suggère une dispersion un peu plus étendue pour les fractions (2) par rapport aux fractions (1).
- Les diagrammes tracés illustrent des médianes comparatives pour les deux séries (20.69 et 20.33 respectivement).
- Ces diagrammes représentent une distribution légèrement plus étendue mais presque symétrique dans le cas des fractions (2), avec une valeur minimale de 8.57mg et une valeur maximale de 31.18mg.
- Les fractions (1) avaient des teneurs moins dispersées allant de 13.72mg à 33.23mg mais asymétriques avec tendance positive.

D'après ces résultats, la dispersion des teneurs en PA des fractions (2) est plus marquée mais symétrique contrairement à celle des fractions (1).

### **2.2.2. Etude de la normalité des distributions**

Les distributions des deux séries des teneurs en PA ont été étudiées par le test de Shapiro Wilk. Ce dernier a présenté des p-valeurs supérieures à alpha dans les deux cas. En se basant sur ces résultats, les distributions des teneurs suivent une loi normale.

### 2.2.3. Tests d'hypothèse

Les distributions des variables étudiées suivent une loi normale ce qui nous a permis d'utiliser les tests statistiques paramétriques (Student, Z et Fisher). Afin d'être plus précis nous avons eu recours aussi à un test non paramétrique qui est le test de Mann Whitney.

Tous les tests utilisés ont donné des p-valeurs supérieures au risque alpha pris comme 0.05. Ces résultats nous permettent d'adopter l'hypothèse nulle. Cette dernière se prononce sur une symétrie de distribution du PA entre les deux fractions du comprimé mais en se basant uniquement sur les moyennes, pour les tests de Student, Z et Mann Whitney, et sur les variances pour le test de Fisher.

Ces tests d'hypothèse analysent les moyennes des fractions (1) et (2) et affirment qu'elles sont comparatives mais, ils ne tiennent pas compte des valeurs individuelles de la teneur en PA, contrairement au test de l'EP.

# **CONCLUSION**

---

## Conclusion

La sécabilité des comprimés est une pratique très répandue dans le monde du médicament, bien que des problèmes de contrôle des comprimés sécables se posent continuellement. Des doutes de non-conformité et d'un manque de contrôle suffisant et complet de ces comprimés sécables s'annoncent fréquemment.

Ce présent travail avait pour objectif d'étudier, justement, la sécabilité des comprimés du point de vue de l'uniformité de la masse et de la teneur en PA en prenant comme exemple pratique un générique du Furosémide. Ce dernier a été testé selon l'EP et quelques tests statistiques en se basant sur l'uniformité de la masse et de la teneur en PA avec une comparaison des outils de division (main vs coupe-comprimé).

Les masses des demi-comprimés coupés à la main étaient conformes au test de l'EP et la symétrie de la division était bien vérifiée selon les tests d'hypothèse utilisés. Leur perte de masse était aussi minime et moins importante par rapport au coupe-comprimés. Cependant, les teneurs de ces demi-comprimés n'étaient pas conformes au test de l'EP bien qu'elles répondent bien aux tests statistiques utilisés. Ces derniers étudient les moyennes des séries, et non pas la valeur de chaque teneur comme l'EP, ce qui explique les différences obtenues.

Ces résultats, approuvant les masses mais non pas les teneurs en PA, peuvent être expliqués par les difficultés et les limites rencontrées lors de la manipulation, particulièrement les limites de qualification de l'appareillage, ils peuvent être dus aussi à un éventuel manque d'homogénéité dans la répartition du PA au sein du comprimé.

Les masses des fractions des comprimés coupés à l'aide d'un coupe-comprimé présentaient une large distribution et une fluctuation plus importante ainsi qu'une plus grande perte de la masse. Elles ne répondaient pas aux normes de l'EP mais satisfaisaient bien celles des tests statistiques pour la même raison d'utilisation des moyennes.

Les résultats obtenus avec le coupe-comprimé sont expliqués par la qualité médiocre particulièrement de la lame et l'inexistence d'un contrôle et de normes standardisées régissant la fabrication et l'usage de cet outil. Ces derniers sont même rares dans le marché algérien.

Malgré les résultats observés, la division à la main nécessite une précision, une bonne visualisation de la rainure de sécabilité et un effort à fournir contrairement au coupe-comprimé facilitant la division particulièrement aux personnes âgées.

Cette pratique de sécabilité est de plus en plus utilisée pour ses bénéfices et son utilité. Pour cela, il faut palier ces problèmes de contrôle rencontrés afin de protéger les patients traités. Une législation plus stricte portant, non seulement sur les masses mais également sur les teneurs en PA, doit être instaurée afin de régir les comprimés sécables. Cette législation doit aussi détailler les dimensions des comprimés, la profondeur et le nombre des rainures ainsi que l'homogénéité de la répartition du PA.

Les coupes-comprimé sont une solution intéressante à encourager afin de faciliter la sécabilité des comprimés, mais des normes doivent régir leur fabrication ainsi que leur contrôle. Des études et des travaux doivent être faits dans ce contexte pour assurer un coupe-comprimé facile à utiliser par toutes les tranches d'âge et respectant bien la conformité de la masse et de la teneur en PA.

Enfin, les patients ainsi que le personnel soignant doivent être bien formés et conseillés au sujet des bonnes pratiques de la sécabilité notamment l'hygiène des mains lors de la manipulation des comprimés, la bonne conservation des portions non utilisées immédiatement ainsi que la rigueur dans la division.

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

## Bibliographie

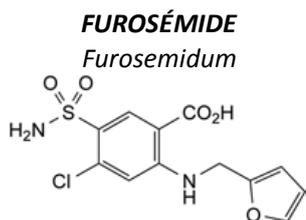
1. Furosemide: U.S.National Library Of Medicine. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Furosemide>.
2. Diurétiques de l'anse. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/diuretiques-de-l-anse>.
3. Whalen K. Pharmacology: Lippincott illustrated reviews: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
4. Parfenoff. Boîte à moustaches ou diagramme en boîte. Available from: [https://www.parfenoff.org/pdf/1re\\_S/stat\\_proba/1re\\_S\\_Diagramme\\_en\\_boite.pdf](https://www.parfenoff.org/pdf/1re_S/stat_proba/1re_S_Diagramme_en_boite.pdf).
5. Haïy BV. Notice d'Utilisation Coupe Comprimés avec Réservoir. Boutique Valentin Haïy. 2011;2.
6. Le Hir A, Chaumeil J, Brossard D. Pharmacie galénique bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 9e éd. Issy-les-Moulineaux: ELSEVIER MASSON éd. 2009:P10-1.
7. Allo O, Dalmaso BP. Pharmacie Galénique BP (2ème édn). Groupe Liaisons Santé: Paris; 2005.
8. Denine R. Cours de pharmacie galénique. OPU. 2008.
9. Du Vidal E. Dictionnaire Vidal. Paris: Edition du Vidal. 2017;3840.
10. Commission EP. European Pharmacopoeia 8th Edition: Supplement 8.0. Strasbourg: Council of Europe. 2014.
11. Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A. Atlas de poche de pharmacologie, 2 eme édition. Paris; 1998.
12. Moulin M, Coquerel A. Pharmacologie: Elsevier Masson; 2002.
13. Osborne MEKSF. the Improved FDA Prescription Drug Labeling.68:20.
14. MONOGRAPHIE DE PRODUIT Pr FUROSEMIDE (furosémide) Comprimés de 20mg, 40mg et 80mg Diuretique. Sanis Health inc. 2015.
15. Lagrange F. Pharmacologie cardiovasculaire et respiratoire, Société française de pharmacologie et de thérapeutique (SFPT), Collège national de pharmacologie médicale (CNPM). Elsevier Masson (2016). 256 pp., 39€ e-book 26, 99€, ISBN: 9782294751592. Elsevier; 2017.
16. Inc. s-aC. MONOGRAPHIE DE PRODUIT PrLASIX® SPÉCIAL comprimés de furosémide, norme du fabricant dosés à 500 mg 2018. Available from: <http://products.sanofi.ca/fr/lasix-special.pdf>.
17. Perry CW, Bader GJ, Liebman AA, Barner R, Wuersch J. Selective lithiation/carbonation of polyhalobenzenes: an improved synthesis of furosemide-7-14C. The Journal of Organic Chemistry. 1978;43(22):4391-.
18. TAIBI DA. Médicaments diurétiques. Cours de chimie thérapeutique université d'Alger 2016;16:11.
19. ANSM. PREVISCAN 20 mg (fluindione) : changement de couleur du comprimé afin de limiter le risque d'erreurs médicamenteuses 2015. Available from: <http://www.ordmed31.org/IMG/pdf/previscan.pdf>.
20. Signorino CA. Color film coating of tablets and the like. Google Patents; 1976.
21. Vo M. Les comprimés, une forme d'avenir? : Université de Lorraine; 2015.
22. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, Greene JA, Doherty M, Avorn J, et al. Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. JAMA internal medicine. 2013;173(3):202-8.
23. KAHOUADJI MMI. Les problèmes rencontrés et les solutions apportées lors de la fabrication des comprimés pelliculés d'Ibuprofene 400mg Available from: <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/2958>.
24. Grenouilleau V. Modification galénique des formes orales sèches amélioration des pratiques en gériatrie. Pharmaceut Sci. 2014.
25. FRANCK KJ. Contrôle de qualité des comprimés non enrobés cas d'un générique et d'un princeps de doxycycline. 2008.
26. Sidal. FUSOSAL 40mg. Available from: <https://www.sidalgroup.dz/fr/nos-produits/cardiologie-et-angiologie/item/200-furozal>.
27. Convention USP. United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 41-NF 36). 2018.

28. Fawell NG, Cookson TL, Scranton SS. Relationship between tablet splitting and compliance, drug acquisition cost, and patient acceptance. *American journal of health-system pharmacy*. 1999;56(24):2542-5.
29. Habib WA, Alanizi AS, Abdelhamid MM, Alanizi FK. Accuracy of tablet splitting: Comparison study between hand splitting and tablet cutter. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2014;22(5):454-9.
30. Mosená MS, Van der Merwe E. The appropriateness and risks of tablet splitting: medifile: clinical review. *SA Pharmaceutical Journal*. 2009;76(7):30-6.
31. Van Santen E, Barends D, Frijlink H. Breaking of scored tablets: a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2002;53(2):139-45.
32. Baudrit O, Baltodano E, Jiménez L. EVALUATION OF THE FRACTIONATION OF TEN MEDICINES IN TABLETS UNDER THREE METHODS IN COSTA RICA. 2017.
33. Abbassi A, Jeddou KB, Fradi I, Baccar H, Ouahchi Z, Sakly N. Fractionnement d'un médicament à marge thérapeutique étroite: analyse de l'uniformité de masse. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. 2019;54(4):376-82.
34. Olsson S. Sécabilité des comprimés et impact sur l'uniformité de masse: University of Geneva; 2013.
35. Atkin PA, Finnegan TP, Ogle SJ, Shenfield GM. Functional ability of patients to manage medication packaging: a survey of geriatric inpatients. *Age and ageing*. 1994;23(2):113-6.
36. Gracia-Vásquez S, González-Barranco P, Camacho-Mora I, González-Santiago O, Vázquez-Rodríguez S. Medications that should not be crushed. *Medicina Universitaria*. 2017;19(75):50-63.
37. van der Steen KC, Frijlink HW, Schipper CMA, Barends DM. Prediction of the ease of subdivision of scored tablets from their physical parameters. *Aaps Pharmscitech*. 2010;11(1):126-32.
38. Jacques ER, Alexandridis P. Tablet Scoring: Current Practice, Fundamentals, and Knowledge Gaps. *Applied Sciences*. 2019;9(15):3066.
39. COMPRIME COUPER OU ECRASER ? Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation. 2010;16(Hopitaux Universitaires de Genève).
40. Sovány T, Kása P, Pintye-Hódi K. Modeling of subdivision of scored tablets with the application of artificial neural networks. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2010;99(2):905-15.
41. Marriott JL, Nation RL. Splitting tablets. *Australian Prescriber*. 2002;25(6):133-5.
42. Assia G. TROUBLE DE LA DÉGLUTITION ET MÉDICATION PAR VOIE ORALE À L'OFFICINE. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille Université Lille 2. 2018;96.
43. Stafford RS, Radley DC. The potential of pill splitting to achieve cost savings. *American Journal of Managed Care*. 2002;8(8):706-12.
44. Trivedi MR, Patel HH, Dave RH. A Review on Tablet Scoring: Background, History and Current Regulatory Considerations. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2017:1-7.
45. Pharmacopoeia B. British Pharmacopoeia 2009. British Pharmacopoeia Commission; 2009.
46. Food, Administration D. Guidance for Industry. Tablet Scoring: Nomenclature, Labeling, and Data for Evaluation. Centre for Drug Evaluation and Research. 2013.
47. Green G, Berg C, Polli J, Barends D, editors. Pharmacopeial standards for the subdivision characteristics of scored tablets. *Pharmacopeial Forum*; 2009.
48. Gehan EA. A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*. 1965;52(1-2):203-24.
49. Chekroun A. Statistiques descriptives et exercices.
50. Armand S. Analyse des différentes approches de validation de méthodes de dosage et proposition d'un guide de validation de méthode de dosage en pharmacie hospitalière: Université Angers; 27 novembre 2014. Available from: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20077586/2015PDEPIB3337/fichier/3337F.pdf>.
51. Les indicateurs de dispersion. Available from: <http://www.jybaudot.fr/Stats/dispersion.html>.
52. LABARERE J. Chapitre 3 : Principe des tests statistiques d'hypothèse: Université Joseph Fourier de Grenoble; 2011-2012. Available from: <https://docplayer.fr/1172612-Chapitre-3-principe-des-tests-statistiques-d-hypothese-jose-labarere.html>.
53. Tests statistiques élémentaires: WikiStat. Available from: <https://www.math.univ-toulouse.fr/~besse/Wikistat/pdf/st-l-inf-tests.pdf>.

54. LABARERE J. Tests paramétriques de comparaison de 2 moyennes Université de Grenoble 2012.
55. Chapitre 6 TESTS STATISTIQUES - Méthodes de Statistique FIIFO3. Available from: [http://foucart.thierry.free.fr/StatPC/livre/Chapitre\\_6.pdf](http://foucart.thierry.free.fr/StatPC/livre/Chapitre_6.pdf).
56. Bertrand F. Tests paramétriques Université de Strasbourg; 2010. Available from: [http://irma.math.unistra.fr/~fbertran/enseignement/Master1\\_FC\\_MCB/Tests.pdf](http://irma.math.unistra.fr/~fbertran/enseignement/Master1_FC_MCB/Tests.pdf).
57. erik-andre.sauleau. Tests nonparamétriques: CHU STRASBOURG; 2008. Available from: [http://udsmed.u-strasbg.fr/labiostat/IMG/pdf/non\\_param\\_SMA1.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/labiostat/IMG/pdf/non_param_SMA1.pdf).
58. Rakotomalala R. Tests de normalité–Techniques empiriques et tests statistiques. Université Lumière Lyon 2, Version. 2008;2.
59. Fayçal Z. les statistiques inferentielles (test de Student): ISSEP Ksar-Said; 2011-2012. Available from: [http://www.issep-ks.mu.tn/fileadmin/templates/Fcad/Test\\_de\\_Student.pdf](http://www.issep-ks.mu.tn/fileadmin/templates/Fcad/Test_de_Student.pdf).
60. Abdelouahab. Tests de comparaison de deux moyennes Service de biostatistique (Faculté de médecine d'Oran).
61. Test de corrélation : formule: Statistical Tools For High-Throughput Data Analysis. Available from: <http://www.sthda.com/french/wiki/test-de-correlation-formule>.

# **ANNEXES**

01/2008:0391  
corrigé 6.0



C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S  
[54-31-9]

Mr 330,7

#### DÉFINITION

Acide 4-chloro-2-[(furan-2-ylméthyl)amino]-5-sulfamoylbenzoïque.

Teneur : 98,5 pour cent à 101,0 pour cent (substance desséchée).

#### CARACTÈRES

Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche.

Solubilité : pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, assez soluble dans l'éthanol à 96 pour cent, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Le furosémide se dissout dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

F : environ 210 °C, avec décomposition.

#### IDENTIFICATION

Première identification : B.

Seconde identification : A, C.

A. Spectrophotométrie d'absorption dans l'ultraviolet et le visible (2.2.25).

Solution à examiner. Dissolvez 50 mg de furosémide dans une solution d'hydroxyde de sodium R à 4 g/L et complétez à 100 mL avec la même solution. Prélevez 1 mL de cette solution et complétez à 100 mL avec une solution d'hydroxyde de sodium R à 4 g/L.

Région spectrale : 220-350 nm.

Maximums d'absorption : à 228 nm, 270 nm et 333 nm.

Rapport d'absorbance :  $A_{270} / A_{228} = 0,52$  à  $0,57$ .

B. Spectrophotométrie d'absorption dans l'infrarouge (2.2.24).

Comparaison : furosémide SCR.

C. Dissolvez environ 25 mg de furosémide dans 10 mL d'éthanol à 96 pour cent R. A 5 mL de cette solution, ajoutez 10 mL d'eau R. A 0,2 mL de solution, ajoutez 10 mL d'acide chlorhydrique dilué R et chauffez à reflux pendant 15 min. Laissez refroidir. Ajoutez 18 mL d'hydroxyde de sodium 1 M et 1 mL d'une solution de nitrite

de sodium R à 5 g/L. Laissez reposer pendant 3 min. Ajoutez

2 mL d'une solution d'acide sulfamique R à 25 g/L et mélangez. Ajoutez 1 mL d'une solution de dichlorhydrate de naphtyléthylènediamine R à 5 g/L. Il se développe une coloration rouge-violet.

#### ESSAI

**Substances apparentées.** Chromatographie liquide (2.2.29).

Préparez les solutions immédiatement avant l'emploi et protégez-les de la lumière.

Solution à examiner. Dissolvez 50,0 mg de furosémide dans la phase mobile et complétez à 50,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (a). Dissolvez 2,0 mg d'impureté A de furosémide SCR dans la phase mobile et complétez à 2,0 mL avec la phase mobile.

Solution témoin (b). Prélevez 1,0 mL de solution à examiner et 1,0 mL de solution témoin (a) et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile. Prélevez 1,0 mL de cette solution et complétez à 20,0 mL avec la phase mobile.

Colonne :

— dimensions :  $l = 0,25$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm,

— phase stationnaire : gel de silice octylsilylé pour chromatographie R (5  $\mu$ m).

Phase mobile : dissolvez 0,2 g de phosphate monopotassique R et 0,25 g de cétrimide R dans 70 mL d'eau R ; ajustez à pH 7,0 avec de l'ammoniaque R et ajoutez 30 mL de propanol R. Débit : 1 mL/min.

Détection : spectrophotomètre à 238 nm.

Injection : 20  $\mu$ L de solution à examiner et de solution témoin (b).

Enregistrement : 3 fois le temps de rétention du furosémide.

Conformité du système : solution témoin (b) :

— résolution : au minimum 4 entre les pics dus à l'impureté A (1er pic) et au furosémide (2e pic).

Limites :

— impuretés A, B, C, D, E : pour chaque impureté, au maximum la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,25 pour cent),

— total : au maximum 2 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,5 pour cent),

— limite d'exclusion : 0,1 fois la surface du pic dû à l'impureté A dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin (b) (0,025 pour cent).

**Chlorures (2.4.4) :** au maximum 200 ppm.

A 0,5 g de furosémide, ajoutez un mélange de 0,2 mL d'acide nitrique R et de 30 mL d'eau R. Agitez pendant 5 min. Laissez reposer pendant 15 min, puis filtrez.

**Sulfates (2.4.13) :** au maximum 300 ppm.

A 1,0 g de furosémide, ajoutez un mélange de 0,2 mL d'acide acétique R et de 30 mL d'eau distillée R. Agitez pendant 5 min.

Laissez reposer pendant 15 min, puis filtrez.

**Métaux lourds (2.4.8) :** au maximum 20 ppm.

1,0 g de furosémide satisfait à l'essai C. Préparez la solution témoin avec 2 mL de solution à 10 ppm de plomb (Pb) R.

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au maximum 0,5 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 1,000 g de furosémide.

**Cendres sulfuriques (2.4.14) :** au maximum 0,1 pour cent, déterminé sur 1,0 g de furosémide.

#### DOSAGE

Dissolvez 0,250 g de furosémide dans 20 mL de diméthylformamide R. Titrez par l'hydroxyde de sodium 0,1 M en présence de 0,2 mL de solution de bleu de bromothymol R2.

Effectuez un titrage à blanc.

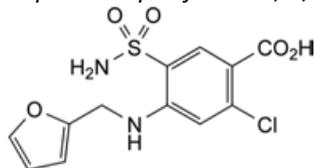
1 mL d'hydroxyde de sodium 0,1 M correspond à 33,07 mg de C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S.

#### CONSERVATION

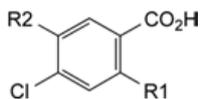
A l'abri de la lumière.

#### IMPURETÉS

Impuretés spécifiées : A, B, C, D, E.



A. acide 2-chloro-4-[(furan-2-ylméthyl)amino]-5-sulfamoylbenzoïque,



B. R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> : acide 2,4-dichloro-5-sulfamoylbenzoïque,

C. R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> : acide 2-amino-4-chloro-5-sulfamoylbenzoïque,

E. R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H : acide 2,4-dichlorobenzoïque,

## Chromatographie liquide haute performance

La chromatographie est une méthode analytique de séparation, d'identification et de quantification des constituants d'un mélange. Son principe est basé sur la différence de distribution des solutés entre une phase stationnaire et une phase mobile continue.

Parmi les différentes méthodes qu'elle regroupe, on trouve la chromatographie liquide haute performance (CLHP ou HPLC en anglais) qui présente l'outil de séparation le plus courant.

### 1. Principe

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. La phase mobile liquide (éluant) est poussée par une pompe sous haute pression parcourant le système chromatographique en transportant avec elle le mélange à analyser injecté.

Les composés se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire.

En sortie de la colonne, grâce à un détecteur approprié, les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme.

### 2. Appareillage

L'HPLC est composé de différentes parties, dont chacune assure un rôle bien défini.

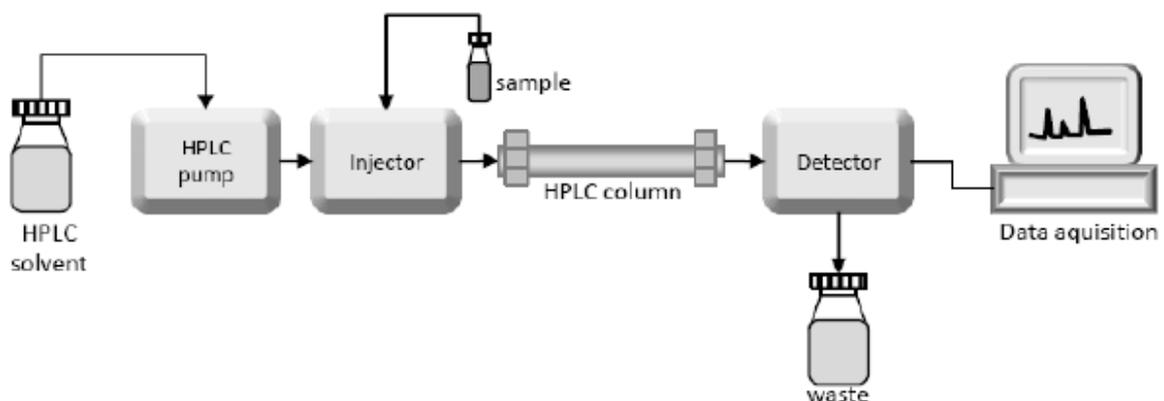


Figure : L'appareillage d'une HPLC

### 2.1. Le réservoir de la phase mobile

Il s'agit d'un ou plusieurs flacons d'éluant (solvants de polarités différentes). Il peut être équipé de dispositifs de dégazage qui permettent de retirer l'oxygène présent dans le(s) solvant(s).

### 2.2. La pompe

Elle doit fournir la phase mobile à un débit constant à une certaine pression pour atteindre la colonne. Elle permet de travailler soit :

- ✓ En mode isocratique, c'est à dire avec 100% d'un même éluant tout au long de l'analyse.
- ✓ En mode gradient, c'est à dire avec une variation des constituants du mélange d'éluant.

### 2.3. L'injecteur

L'injection de l'échantillon peut se faire de deux manières :

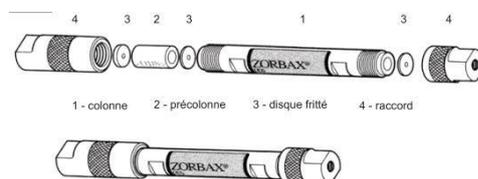
- ✓ **Manuelle** : L'échantillon à analyser est introduit avec une micro-seringue dans un petit volume tubulaire appelé boucle.
- ✓ **Automatique** : l'injection se fait automatiquement. L'injecteur utilisé comporte une vanne à boucle d'échantillonnage d'une capacité fixe, cette boucle permet d'introduire l'échantillon sans modifier la pression dans la colonne.



**Figure** : Vanne d'injection manuelle et des boucles assorties

## 2.4. La colonne

Une colonne est un tube construit d'un matériau le plus possible inerte vis-à-vis des produits chimiques, souvent en inox. Sa longueur varie généralement de 5 à 25 cm avec un diamètre interne compris entre 1 et 4.6mm.



**Figure :** Colonne et ses constituants

## 2.5. Phase stationnaire et phase mobile

L'interaction plus ou moins forte entre la phase mobile et la phase stationnaire à polarité normale ou à polarité inversée se répercute sur les temps de rétention des solutés. La polarité de la phase stationnaire permet de distinguer deux situations :

✓ **Phase stationnaire à polarité normale :**

La phase stationnaire est constituée de gel de silice. Ce matériau est très polaire. Il faut donc utiliser un éluant apolaire. Ainsi lors de l'injection d'une solution, les produits polaires sont retenus dans la colonne, contrairement aux produits apolaires qui sortent en tête.

✓ **Phase stationnaire à polarité inversée :**

Dans ce cas la phase stationnaire est majoritairement composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 8 ou 18 atomes de carbones (C8 et C18). Elle est donc apolaire et nécessite donc un éluant polaire. Dans ce cas, ce sont les composés polaires qui seront élués en premier.

Les phases stationnaires sont distinguées aussi par la taille de leurs particules qui varie entre 3 $\mu$ m à 5 $\mu$ m pour l'HPLC et elle est inférieure à 2  $\mu$ m pour la Chromatographie Liquide Ultra Performance (UPLC en anglais).

## 2.6. Le détecteur

Il existe différents types de détecteurs :

- 
- ✓ Détecteur UV-visible (le plus utilisé en analyse pharmaceutique) ;
  - ✓ Détecteur à barrette de diodes (DAD) ;
  - ✓ Réfractomètre ;
  - ✓ Détecteur à fluorescence ;
  - ✓ Détecteur par conductimétrie ;
  - ✓ Spectrométrie de masse...

### 2.7. L'enregistreur

L'enregistreur reçoit un signal électrique proportionnel à la concentration du soluté qui traverse le détecteur. Ce signal est traité, amplifié puis utilisé pour tracer le chromatogramme.

## 3. Application de la chromatographie à l'analyse

### 3.1. Chromatogramme

Le chromatogramme est un diagramme à deux dimensions présentées sur un écran ou sur papier. Il montre l'évolution d'un paramètre qui dépend de la concentration instantanée du soluté en sortie de la colonne en fonction du temps.

Une bonne séparation se traduira par une séparation distincte des pics correspondant à chacun des solutés.

Le pic chromatographique est caractérisé par plusieurs dimensions :

- ✓  $\delta$  : la largeur à mi-hauteur (mesurée à 50% de la hauteur totale) ;
- ✓  $\sigma$  : l'écart-type du pic (qui est égal à la demi-largeur du pic à 60,6% de sa hauteur totale) ;
- ✓  $v$  : variance avec  $v = \sigma^2$  ;
- ✓  $\omega$  : la largeur de la base du pic mesurée à 13,5% de la hauteur totale

Le pic étant gaussien on a  $\omega=4\sigma$ .

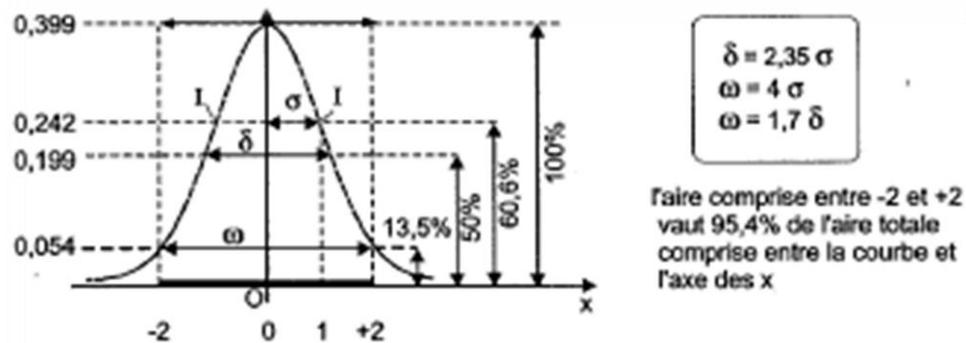


Figure : Caractéristique d'un pic chromatographique

### 3.2. Grandeurs de rétention

- ✓ Le temps mort  $t_R$  est le temps mis par un composé non retenu par la phase stationnaire pour traverser la colonne.
- ✓ Le temps de rétention  $t_R$  est le temps mis par un soluté pour traverser la colonne. Ce temps est caractéristique d'un soluté dans des conditions d'analyse données.
- ✓ Le temps de rétention réduit  $t'_R$  est le temps passé par un soluté dans la phase stationnaire, soit :  $t'_R = t_R - t_M$
- ✓ Le volume de rétention est le volume de la phase mobile nécessaire pour éluer un composé d'un mélange à analyser. Ce volume est caractéristique d'un seul composé dans des conditions opératoires données. Si  $D$  est le débit alors :

$$V_R = t_R \times D$$

- ✓ Le facteur de rétention  $k'$  représente l'affinité d'un composé vis-à-vis de la phase stationnaire.

$$k' = \frac{(t_R - t_M)}{t_M}$$

#### 3.2.2. Notion d'efficacité

La largeur d'un pic est caractéristique de l'efficacité de la séparation : plus le pic est fin plus la chromatographie est efficace. L'efficacité est mesurée par :

- ✓ **Le nombre de plateaux théoriques  $N_{th}$  :**

$$N_{th} = 16 \left( \frac{t_R}{\omega} \right)^2$$

- $t_R$  : temps de rétention.
- $\omega$  : largeur à la base du pic.

- ✓ **La hauteur équivalente à un plateau théorique *HEPT* :**

$$HEPT = \frac{L}{N_{th}}$$

- $L$  : longueur de la colonne.

### 3.2.3. Qualité de la séparation

#### ✓ La sélectivité ( $\alpha$ )

Elle est définie comme le rapport des temps de rétention réduits

$$\alpha = \frac{t'_{R(2)}}{t'_{R(1)}}$$

- $t'_{R(1)}$  : temps de rétention réduit du premier soluté.
- $t'_{R(2)}$  : temps de rétention réduit du deuxième soluté.

#### ✓ La résolution ( $R$ )

Elle quantifie la qualité de la séparation en caractérisant le fait qu'il y ait ou non chevauchement de 2 pics consécutifs. Elle est exprimée à partir des temps de rétention. La résolution est calculée à partir de la relation suivante :

$$R = 2 \frac{t_{R2} - t_{R1}}{\omega_{(1)} + \omega_{(2)}}$$

$R < 1.5$  : mauvaise résolution

$R \geq 1,5$  : résolution optimale

### 3.3. Analyse quantitative

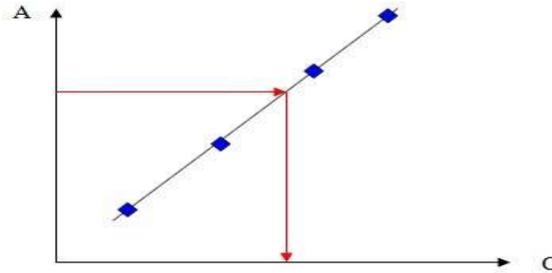
Cette analyse est basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration ou à la quantité de produit analysé.

#### ✓ Méthode de l'étalonnage externe :

Le procédé repose sur la comparaison de deux chromatogrammes correspondant à l'élution successive de l'étalon et de l'échantillon dans les mêmes conditions. Après injection d'un volume  $V$  de l'étalon à une concentration connue  $C_E$  de l'étalon, on repère sur son chromatogramme l'aire du pic  $A_E$ . Soit  $A_{éch}$  l'air de pic correspondant à l'injection d'un volume identique  $V$  de l'échantillon à doser, on note sa concentration  $C_{éch}$ . Puisque les volumes injectés sont égaux, il y a proportionnalité entre les aires, qui dépendent des masses injectées, et les concentrations correspondantes ( $m_i = C_i \cdot V$ ).

$$C_{éch} = C_E \times \frac{A_{éch}}{A_E}$$

Mais, il est préférable de procéder à un étalonnage multipoints. Pour cela on injecte des volumes égaux d'une série de solutions étalons. Les résultats d'analyse sont directement obtenus à partir de la courbe d'étalonnage :  $A = f(C)$ .



**Figure** : courbe d'étalonnage externe

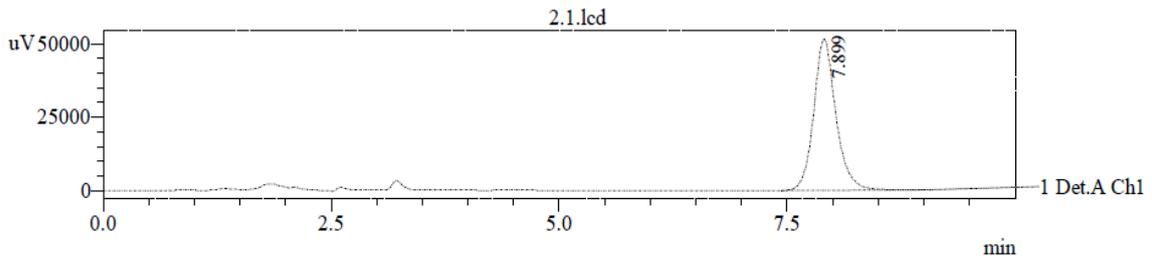
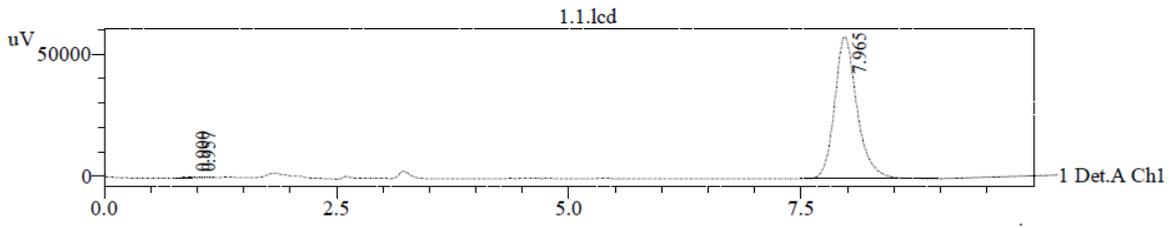
✓ **Méthode de l'étalonnage interne :**

Cette méthode consiste à comparer les aires de pics des solutés à quantifier à celle d'un composé de référence appelé : Etalon interne introduit à une concentration connue avec l'échantillon. Son utilisation évite les problèmes résultants des variations des volumes d'injections lors de l'étalonnage externe.

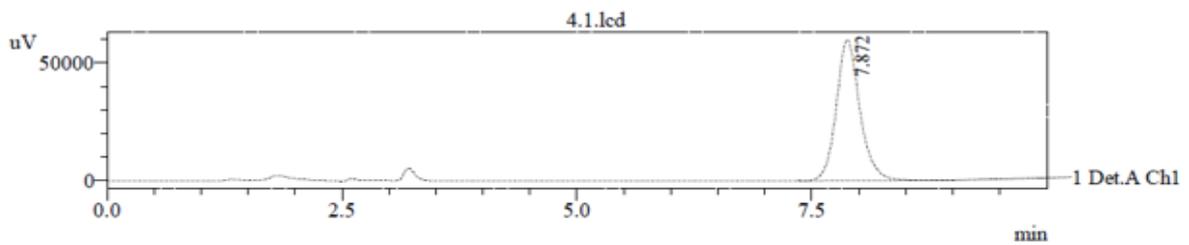
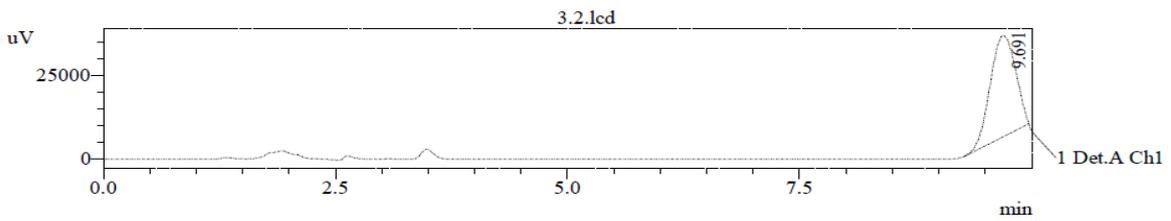
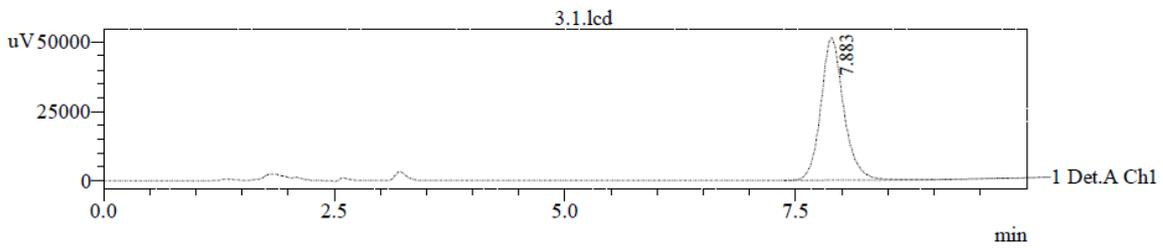
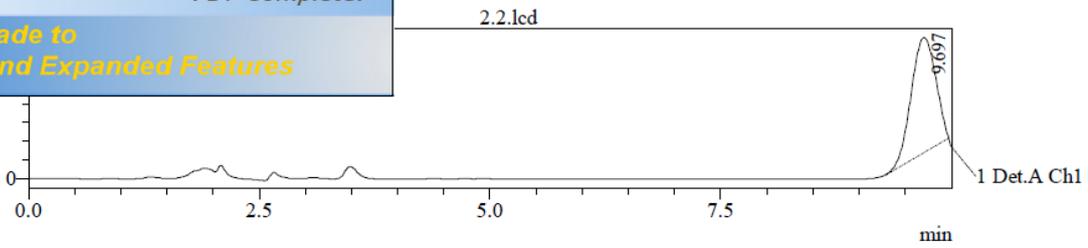
✓ **Méthodes des ajouts dosés :**

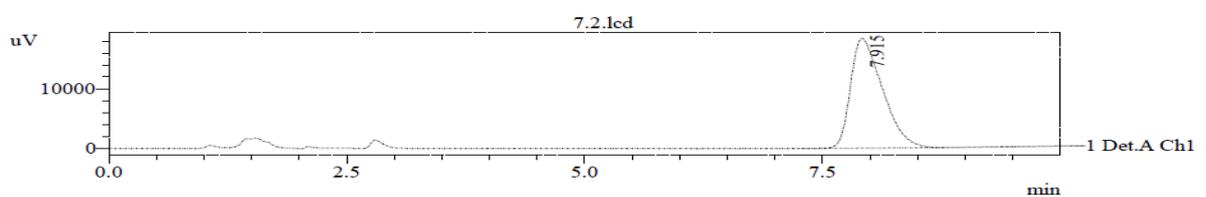
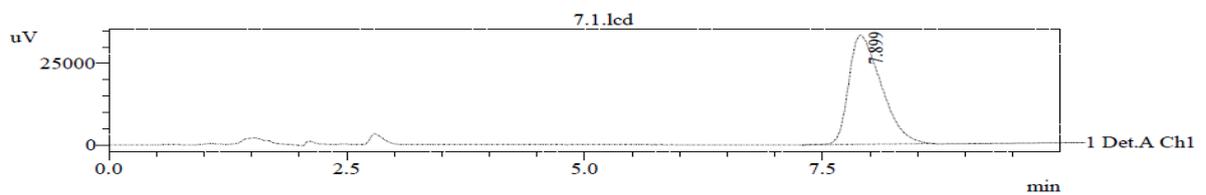
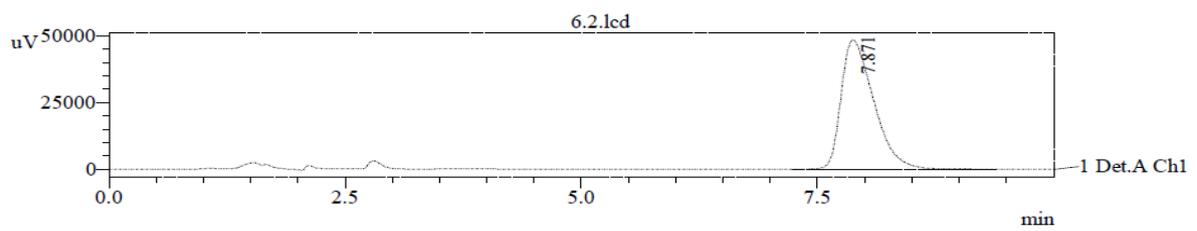
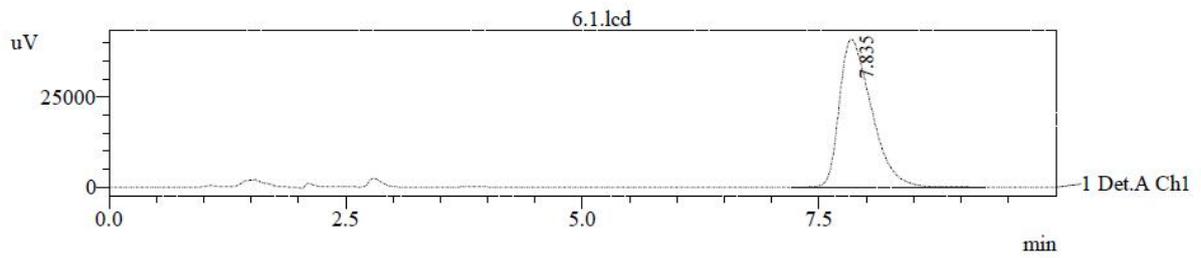
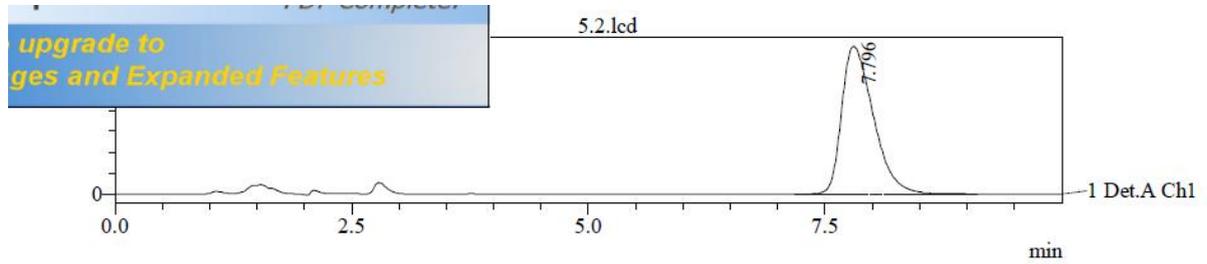
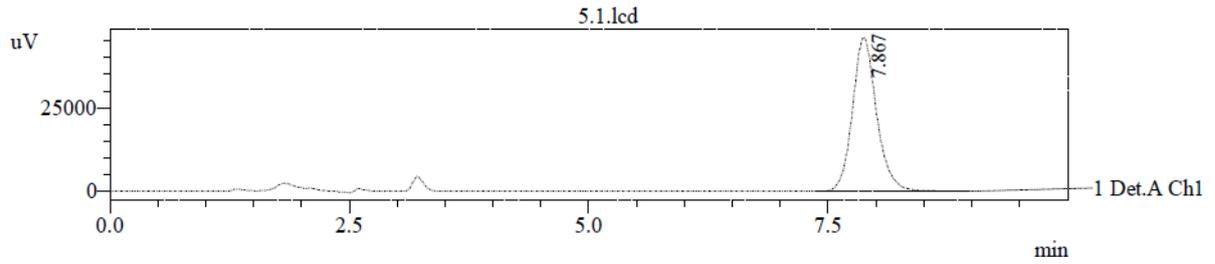
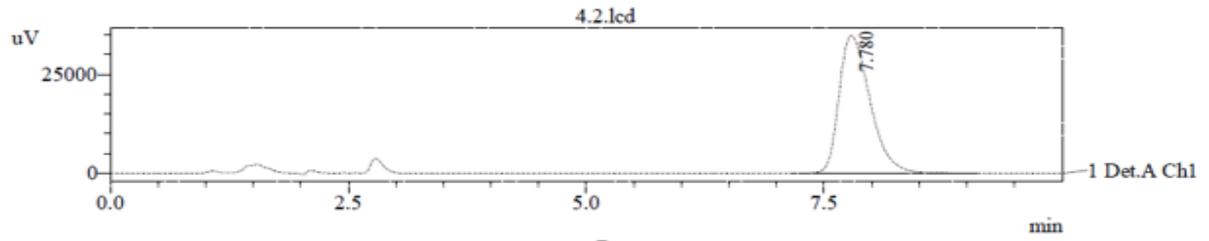
Généralement utilisé pour le dosage des traces dans un échantillon. Elle consiste en une augmentation du signal de réponse par des ajouts dosés.

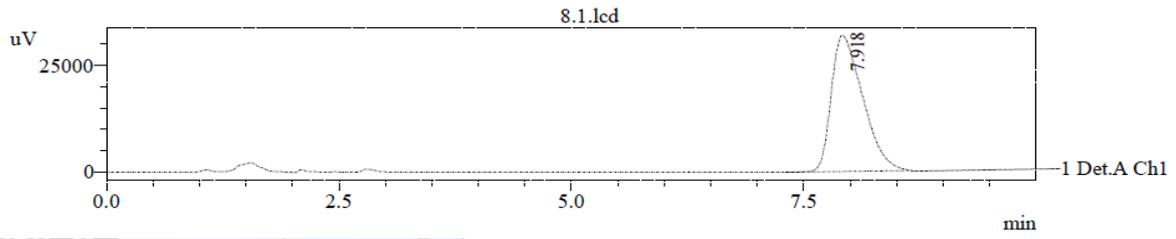
### Chromatogrammes



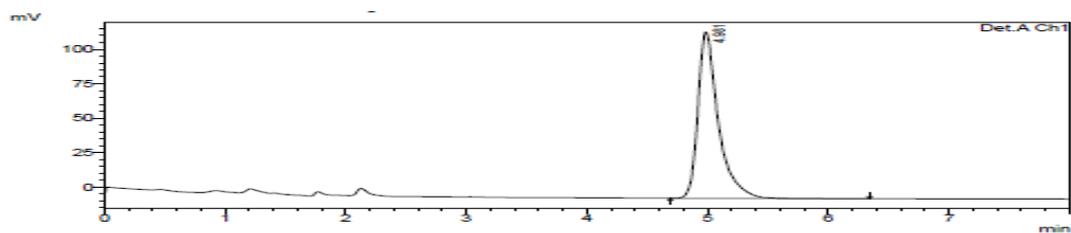
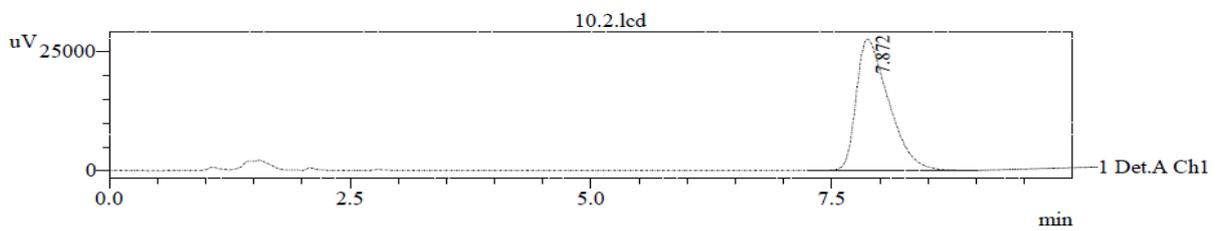
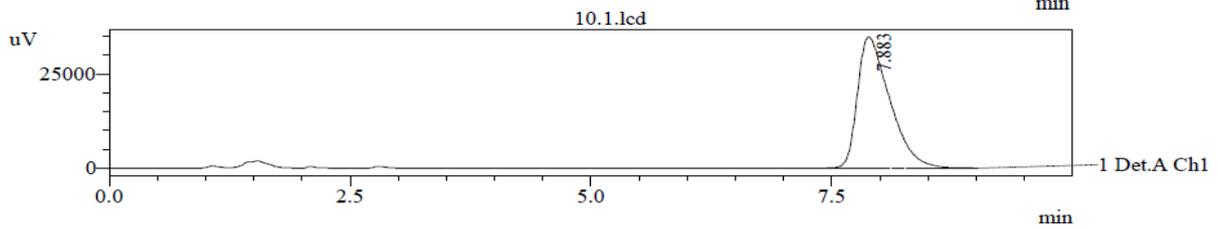
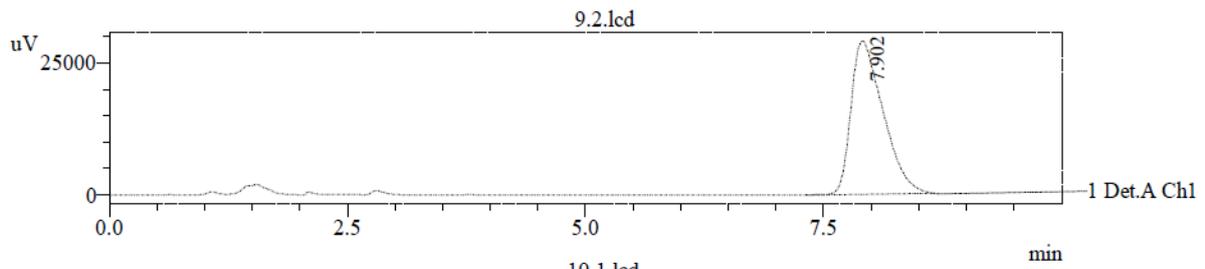
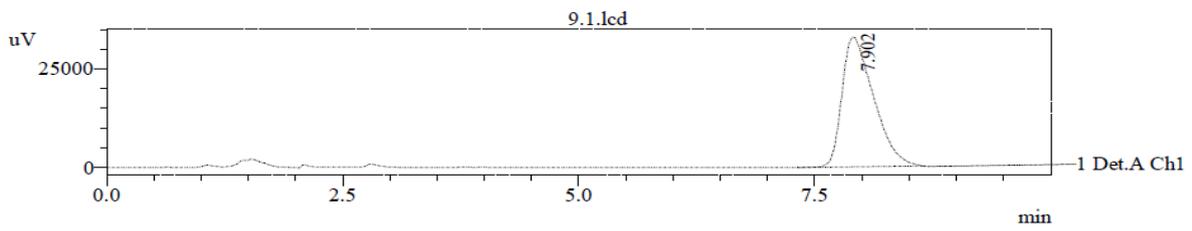
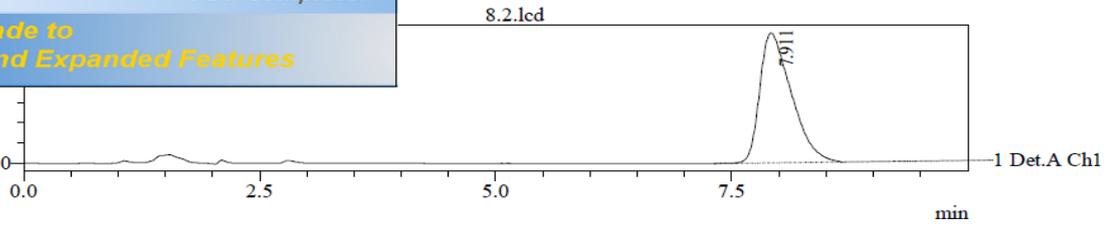
PDF Complete.  
e to upgrade to  
1 Pages and Expanded Features

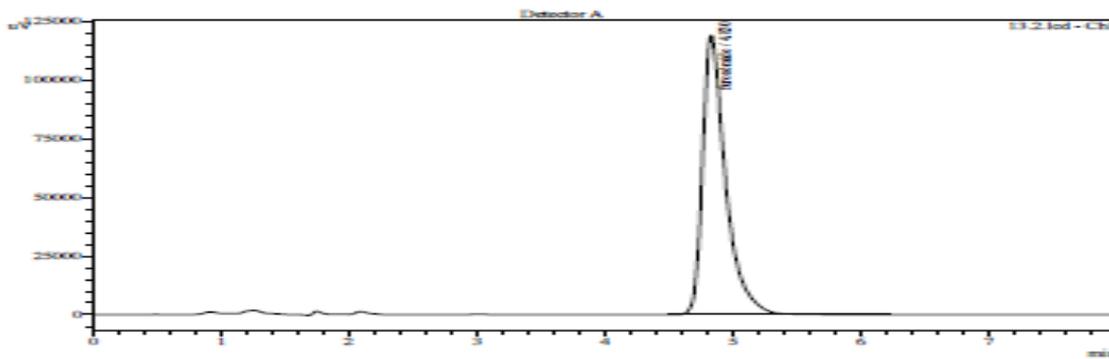
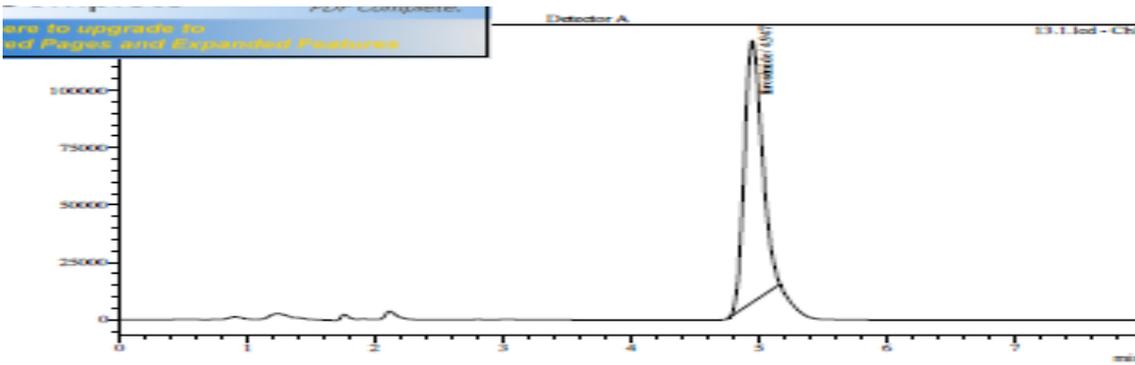
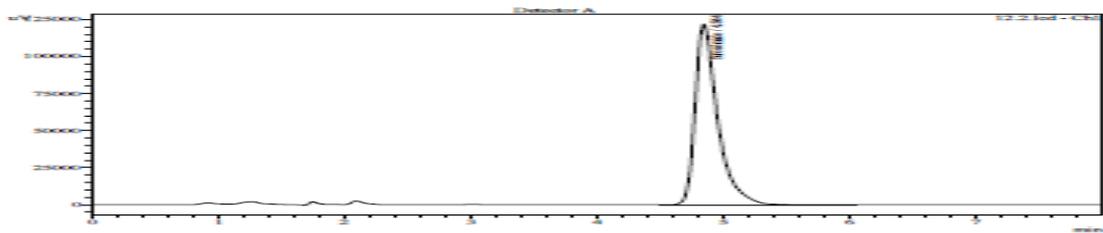
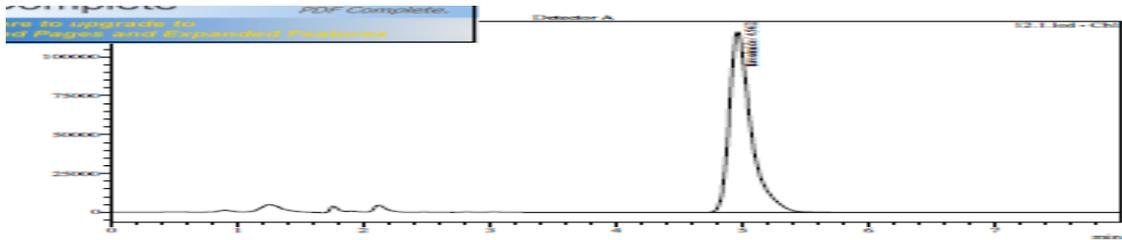
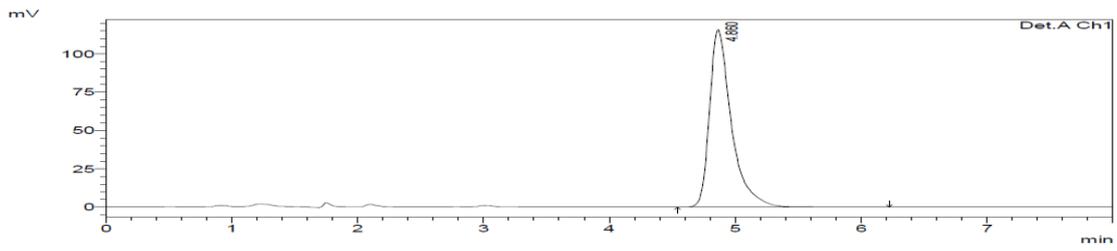


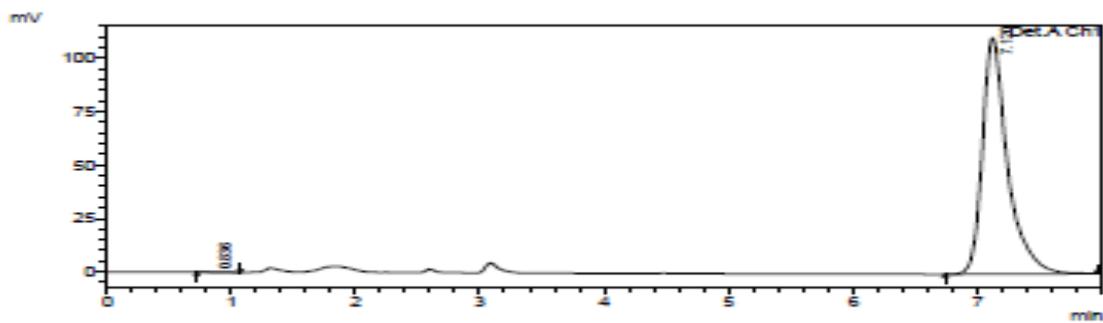
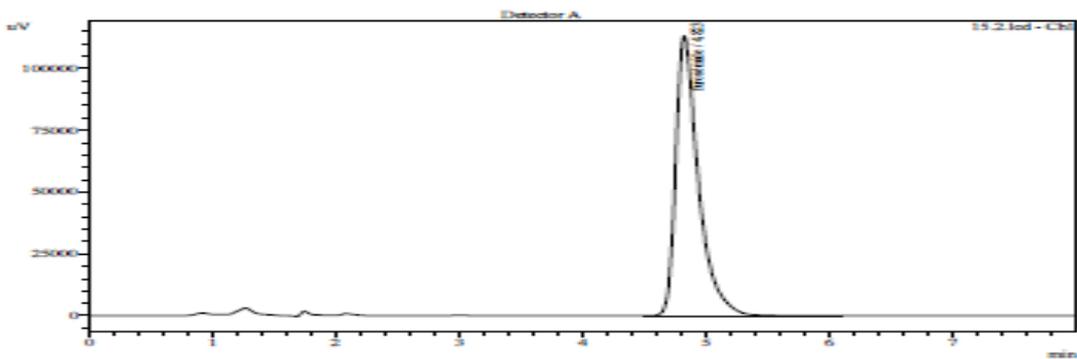
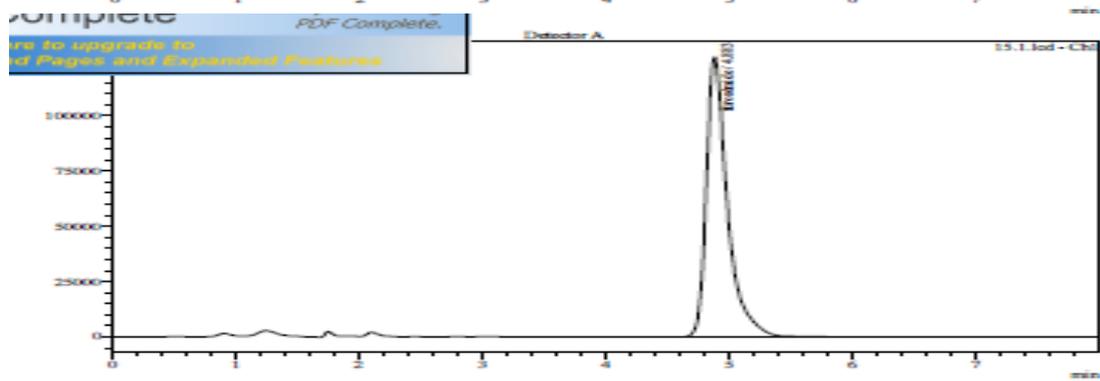
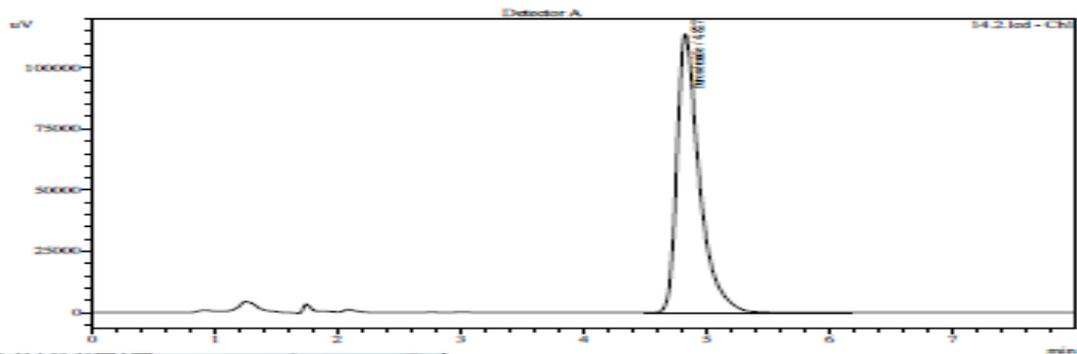
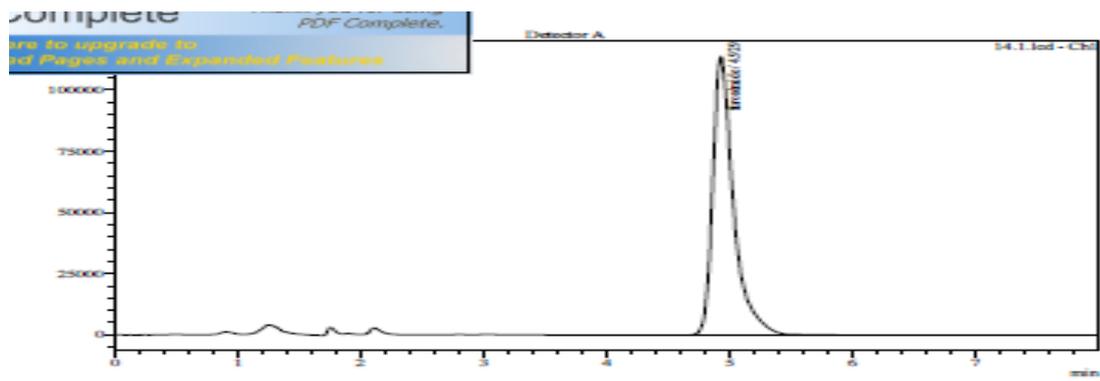


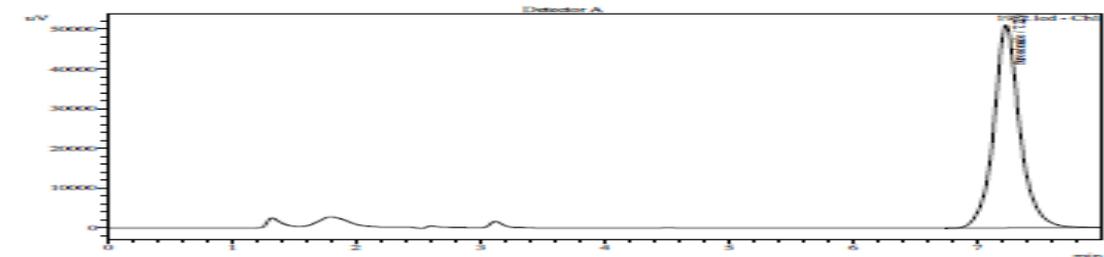
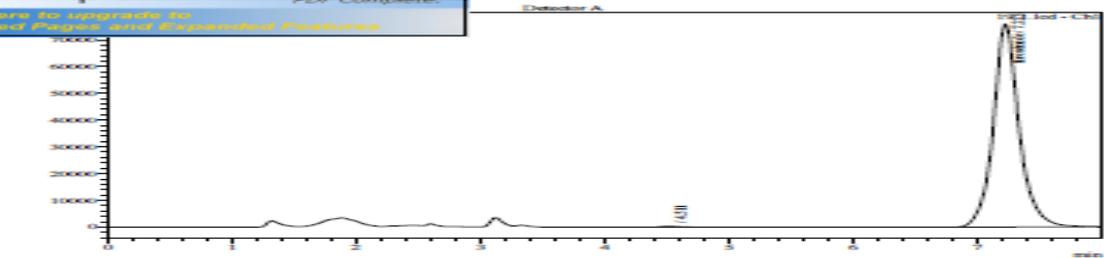
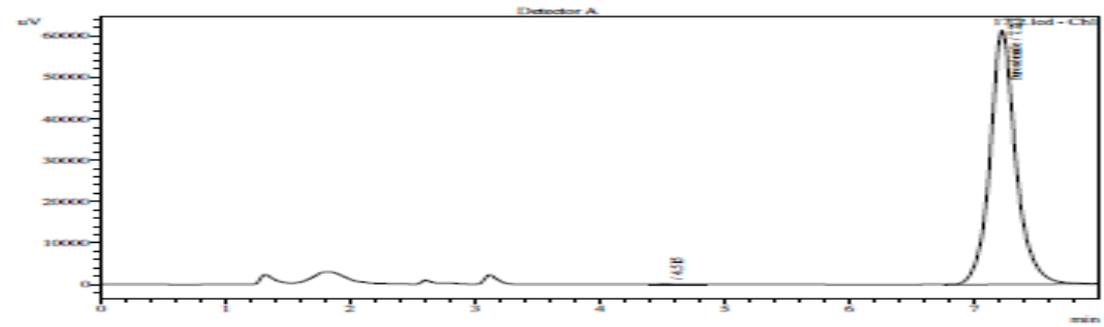
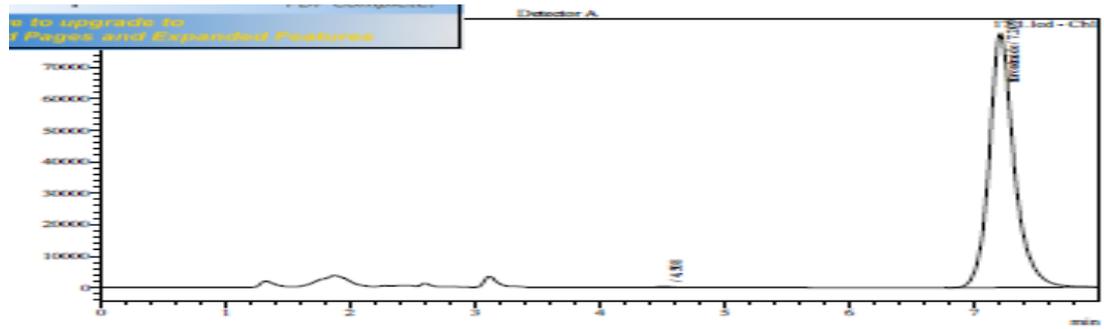
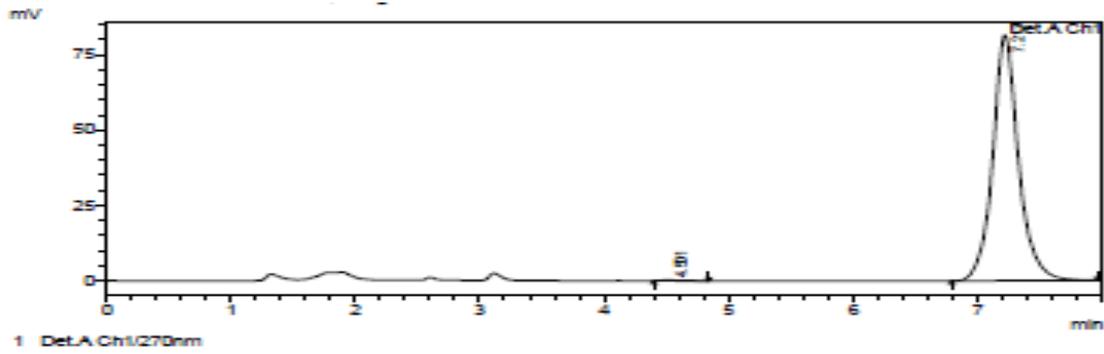


PDF Complete.  
re to upgrade to  
d Pages and Expanded Features



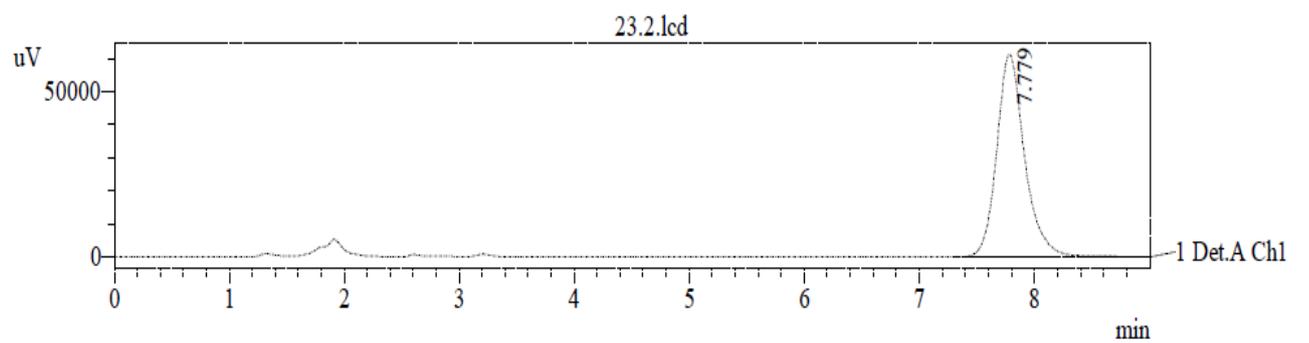
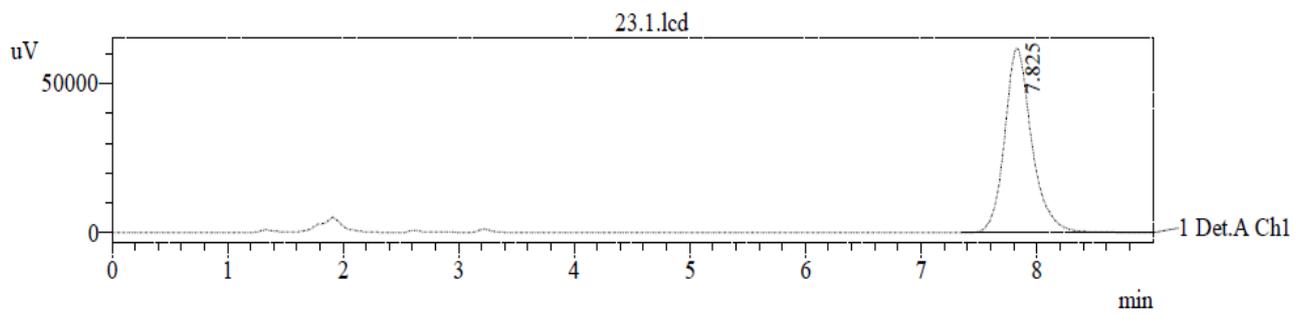
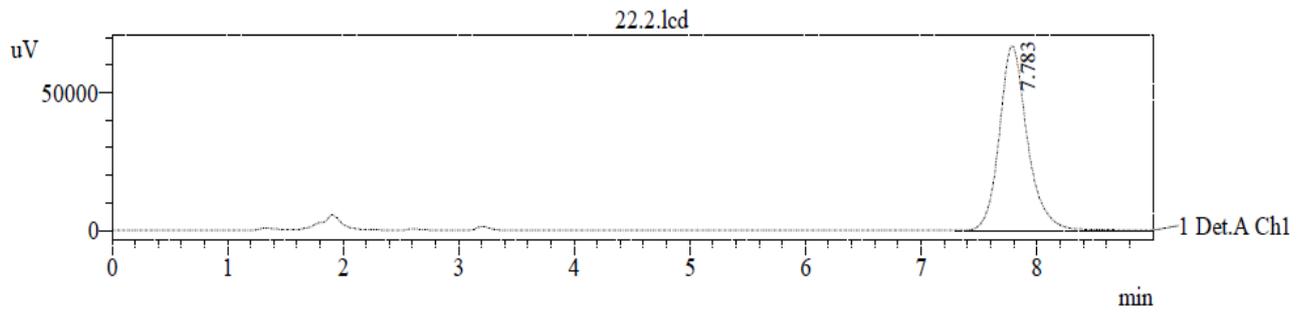
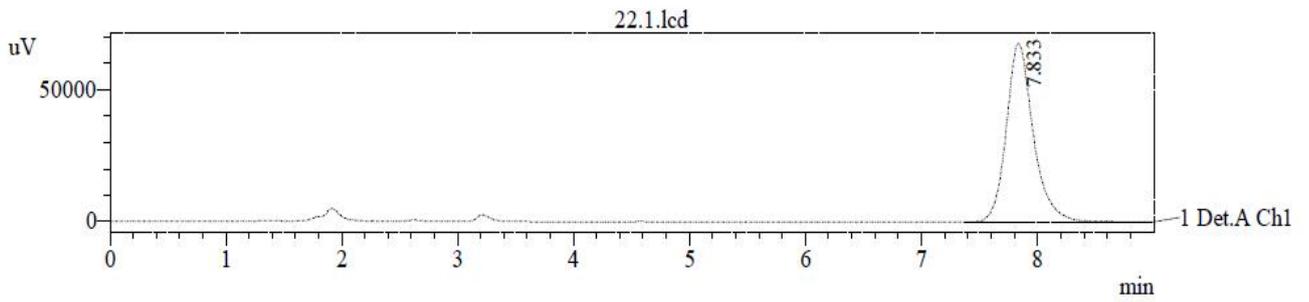
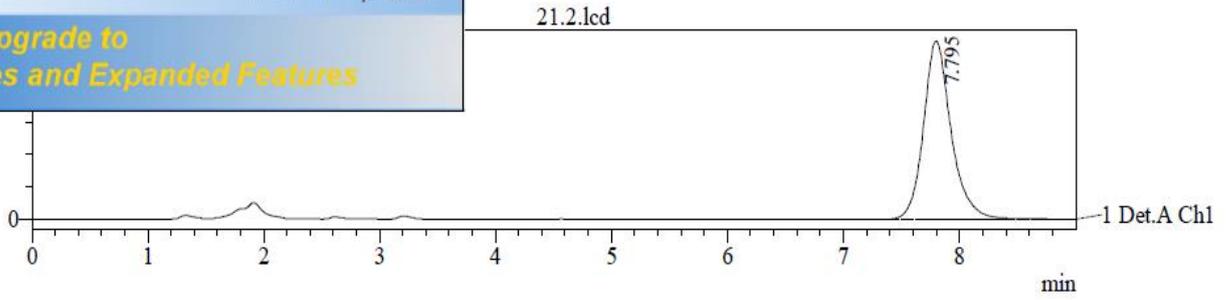


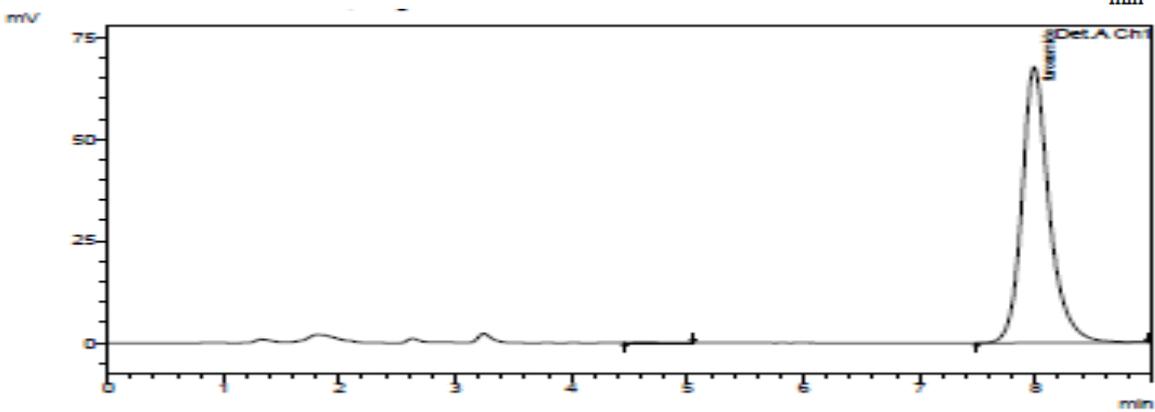
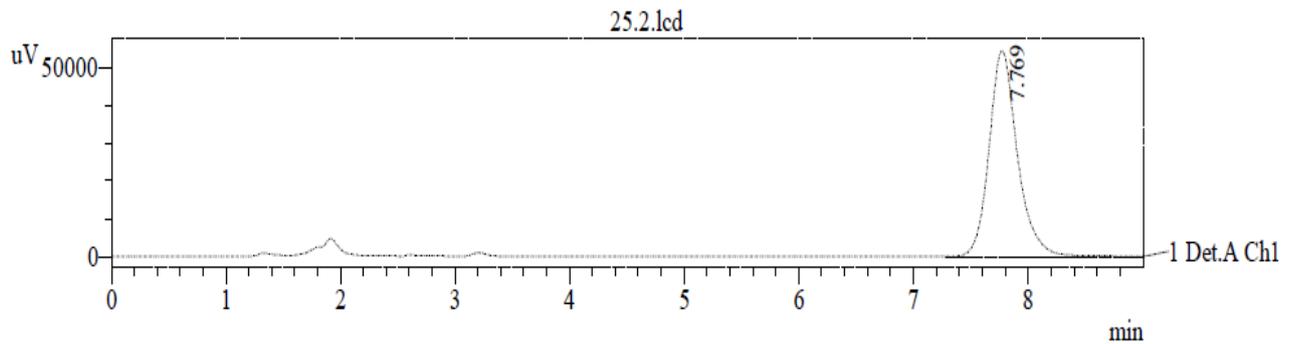
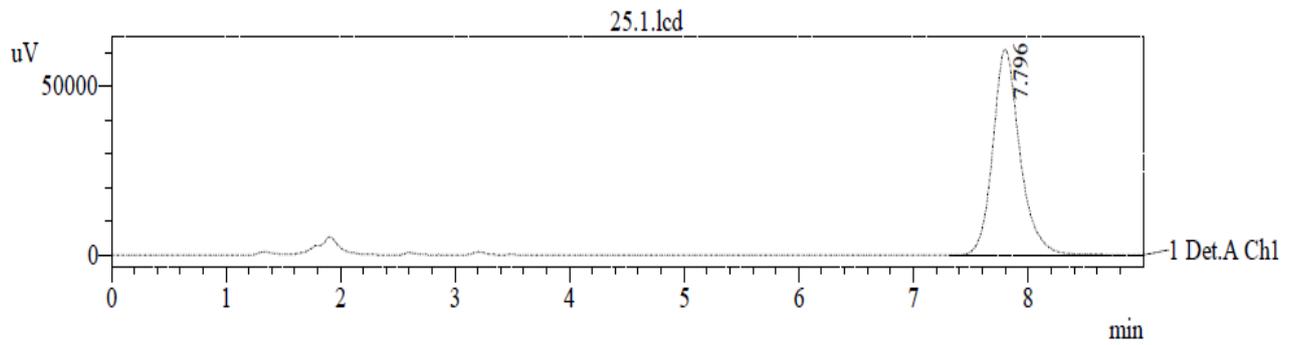
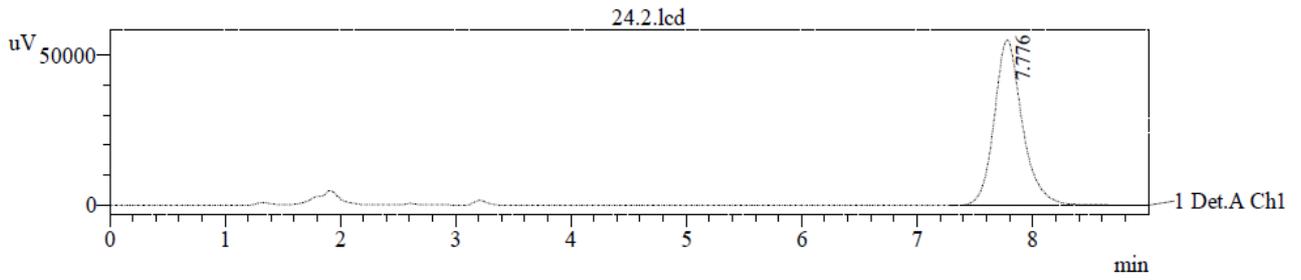
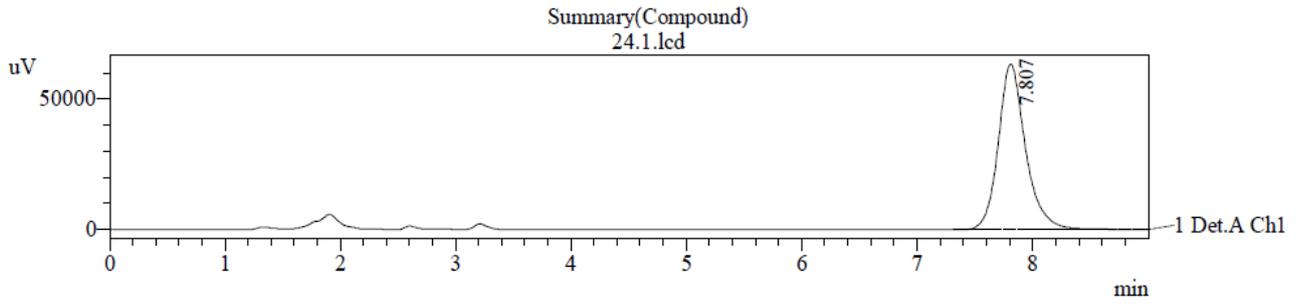


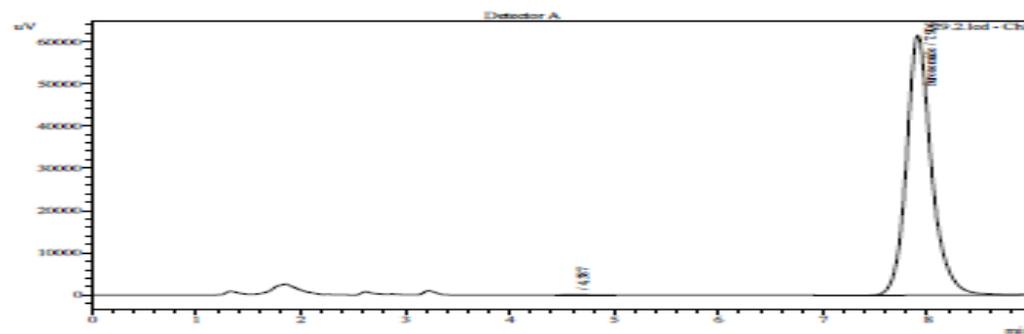
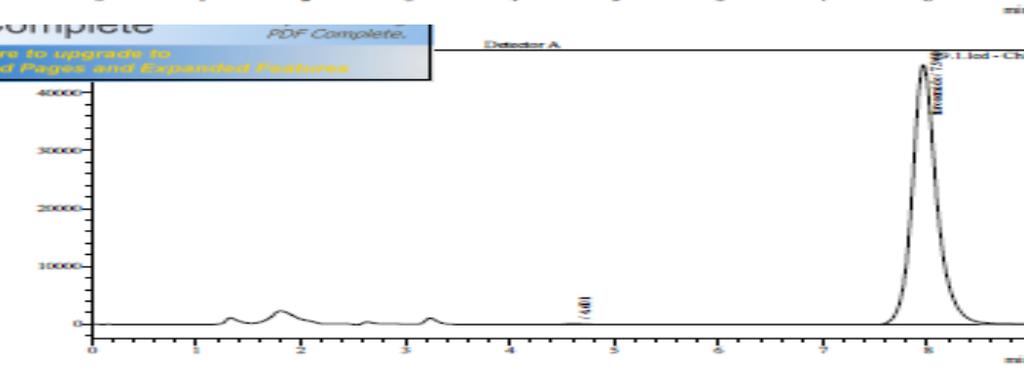
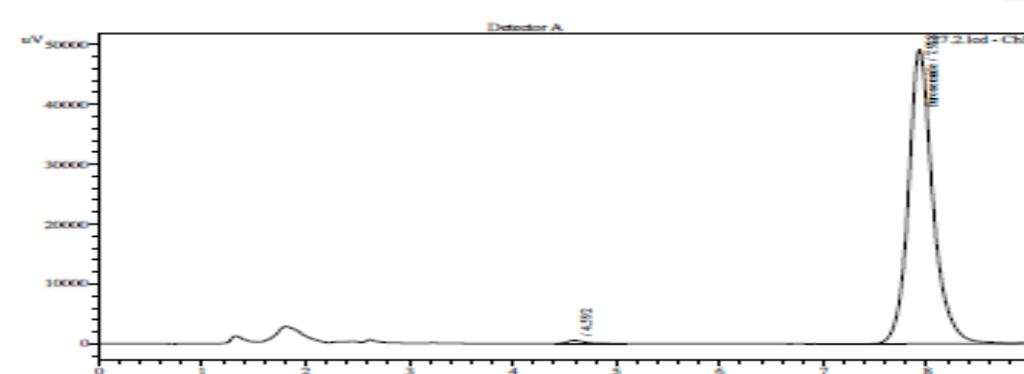
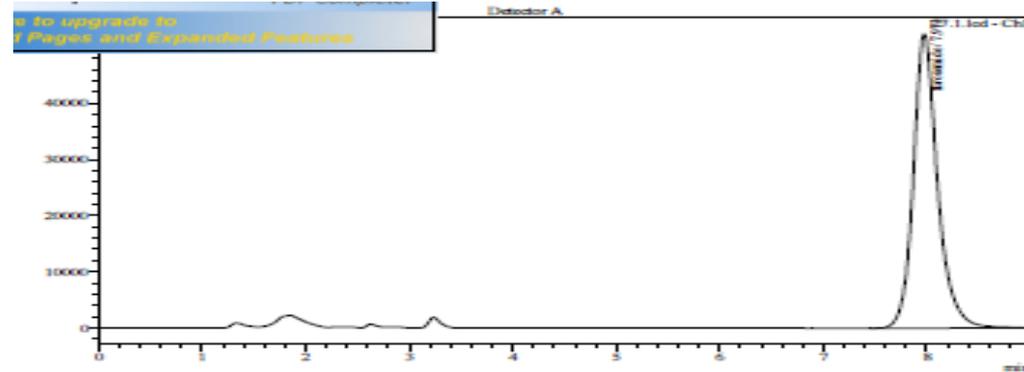
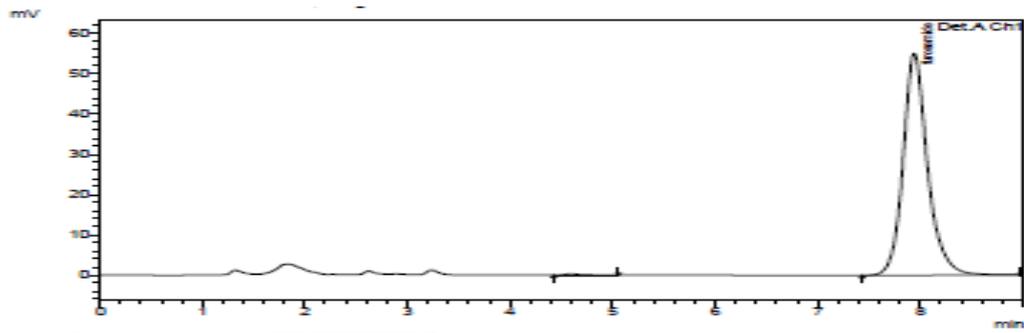


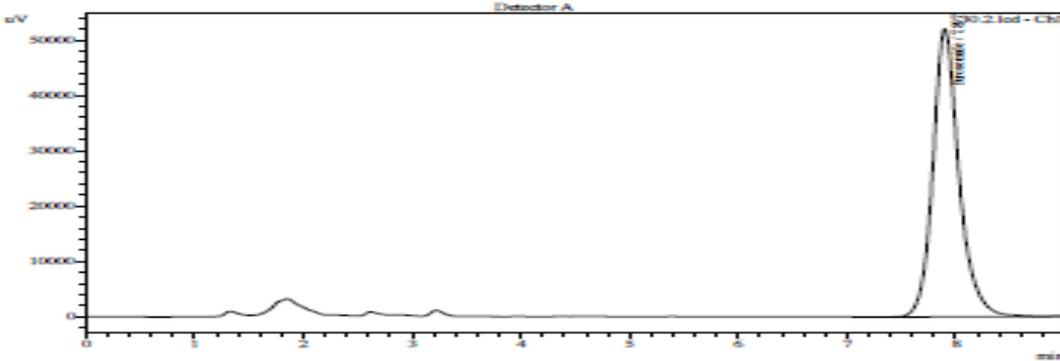
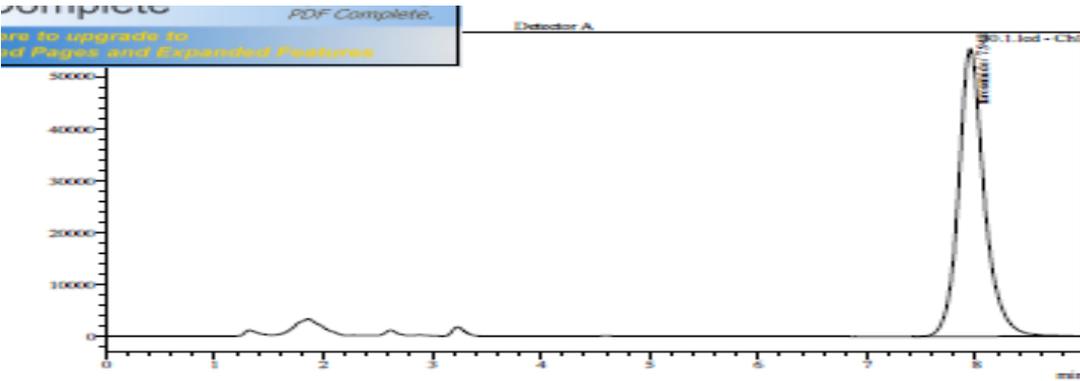
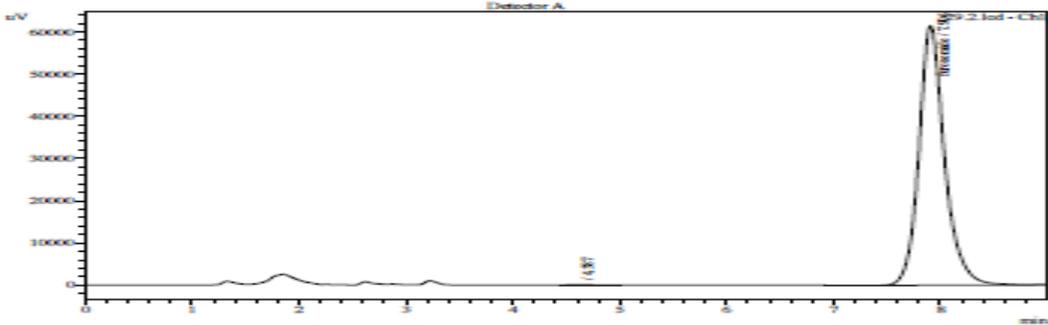
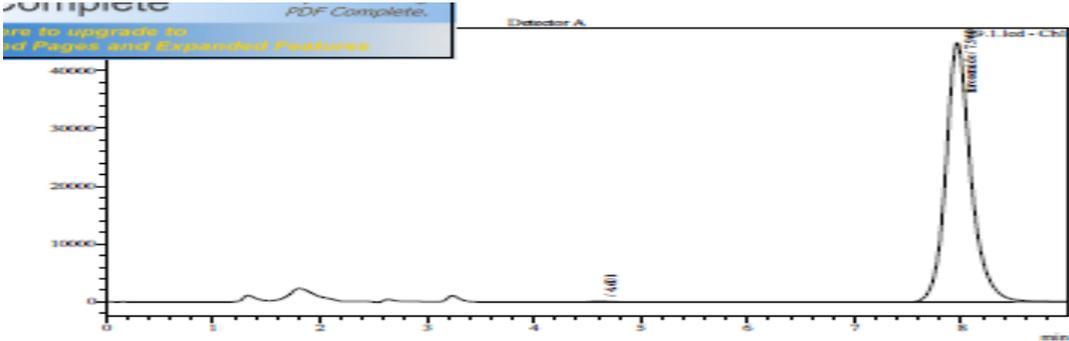


PDF Complete.  
Upgrade to  
Pages and Expanded Features









## Tables des tests statistiques

### 1. Table de Student

k	$\gamma$										
	0.25	0.20	0.15	0.10	0.05	0.025	0.010	0.005	0.0025	0.0010	0.0005
1	1.000	1.376	1.963	3.078	6.314	12.71	31.82	63.66	127.3	318.3	636.6
2	0.816	1.061	1.386	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	14.09	22.33	31.60
3	0.765	0.978	1.250	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	7.453	10.21	12.92
4	0.741	0.941	1.190	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	0.727	0.920	1.156	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	4.773	5.893	6.869
6	0.718	0.906	1.134	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	0.711	0.896	1.119	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	4.029	4.785	5.408
8	0.706	0.889	1.108	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	3.833	4.501	5.041
9	0.703	0.883	1.100	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781
10	0.700	0.879	1.093	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	3.581	4.144	4.587
11	0.697	0.876	1.088	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	3.497	4.025	4.437
12	0.695	0.873	1.083	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	3.428	3.930	4.318
13	0.694	0.870	1.079	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	3.372	3.852	4.221
14	0.692	0.868	1.076	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	3.326	3.787	4.140
15	0.691	0.866	1.074	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	3.286	3.733	4.073
16	0.690	0.865	1.071	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	3.252	3.686	4.015
17	0.689	0.863	1.069	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.222	3.646	3.965
18	0.688	0.862	1.067	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.197	3.610	3.922
19	0.688	0.861	1.066	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.174	3.579	3.883
20	0.687	0.860	1.064	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.153	3.552	3.850
21	0.686	0.859	1.063	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.135	3.527	3.819
22	0.686	0.858	1.061	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.119	3.505	3.792
23	0.685	0.858	1.060	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.104	3.485	3.767
24	0.685	0.857	1.059	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.091	3.467	3.745
25	0.684	0.856	1.058	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.078	3.450	3.725
26	0.684	0.856	1.058	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.067	3.435	3.707
27	0.684	0.855	1.057	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.057	3.421	3.690
28	0.683	0.855	1.056	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.047	3.408	3.674
29	0.683	0.854	1.055	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.038	3.396	3.659
30	0.683	0.854	1.055	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.030	3.385	3.646
40	0.681	0.851	1.050	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	2.971	3.307	3.551
50	0.679	0.849	1.047	1.299	1.676	2.009	2.403	2.678	2.937	3.261	3.496
60	0.679	0.848	1.045	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	2.915	3.232	3.460
80	0.678	0.846	1.043	1.292	1.664	1.990	2.374	2.639	2.887	3.195	3.416
100	0.677	0.845	1.042	1.290	1.660	1.984	2.364	2.626	2.871	3.174	3.390
120	0.677	0.845	1.041	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	2.860	3.160	3.373
$\infty$	0.674	0.842	1.036	1.282	1.645	1.960	2.326	2.576	2.807	3.090	3.291



## 4. Table de Mann Whitney

$n_2$	$\alpha$	$n_1$																	
		3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
3	.05	--	0	0	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8
	.01	--	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	2	2	2	3	3
4	.05	--	0	1	2	3	4	4	5	6	7	8	9	10	11	11	12	13	14
	.01	--	--	0	0	0	1	1	2	2	3	3	4	5	5	6	6	7	8
5	.05	0	1	2	3	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	17	18	19	20
	.01	--	--	0	1	1	2	3	4	5	6	7	7	8	9	10	11	12	13
6	.05	1	2	3	5	6	8	10	11	13	14	16	17	19	21	22	24	25	27
	.01	--	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	15	16	17	18
7	.05	1	3	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
	.01	--	0	1	3	4	6	7	9	10	12	13	15	16	18	19	21	22	24
8	.05	2	4	6	8	10	13	15	17	19	22	24	26	29	31	34	36	38	41
	.01	--	1	2	4	6	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	30
9	.05	2	4	7	10	12	15	17	20	23	26	28	31	34	37	39	42	45	48
	.01	0	1	3	5	7	9	11	13	16	18	20	22	24	27	29	31	33	36
10	.05	3	5	8	11	14	17	20	23	26	29	33	36	39	42	45	48	52	55
	.01	0	2	4	6	9	11	13	16	18	21	24	26	29	31	34	37	39	42
11	.05	3	6	9	13	16	19	23	26	30	33	37	40	44	47	51	55	58	62
	.01	0	2	5	7	10	13	16	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
12	.05	4	7	11	14	18	22	26	29	33	37	41	45	49	53	57	61	65	69
	.01	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	31	34	37	41	44	47	51	54
13	.05	4	8	12	16	20	24	28	33	37	41	45	50	54	59	63	67	72	76
	.01	1	3	7	10	13	17	20	24	27	31	34	38	42	45	49	53	56	60
14	.05	5	9	13	17	22	26	31	36	40	45	50	55	59	64	67	74	78	83
	.01	1	4	7	11	15	18	22	26	30	34	38	42	46	50	54	58	63	67
15	.05	5	10	14	19	24	29	34	39	44	49	54	59	64	70	75	80	85	90
	.01	2	5	8	12	16	20	24	29	33	37	42	46	51	55	60	64	69	73
16	.05	6	11	15	21	26	31	37	42	47	53	59	64	70	75	81	86	92	98
	.01	2	5	9	13	18	22	27	31	36	41	45	50	55	60	65	70	74	79
17	.05	6	11	17	22	28	34	39	45	51	57	63	67	75	81	87	93	99	105
	.01	2	6	10	15	19	24	29	34	39	44	49	54	60	65	70	75	81	86
18	.05	7	12	18	24	30	36	42	48	55	61	67	74	80	86	93	99	106	112
	.01	2	6	11	16	21	26	31	37	42	47	53	58	64	70	75	81	87	92
19	.05	7	13	19	25	32	38	45	52	58	65	72	78	85	92	99	106	113	119
	.01	3	7	12	17	22	28	33	39	45	51	56	63	69	74	81	87	93	99
20	.05	8	14	20	27	34	41	48	55	62	69	76	83	90	98	105	112	119	127
	.01	3	8	13	18	24	30	36	42	48	54	60	67	73	79	86	92	99	105

## 5. Table de shapiro-wilk

	<b>0</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	<b>0,05</b>	<b>0,06</b>	<b>0,07</b>	<b>0,08</b>	<b>0,09</b>
<b>0</b>	0,5000	0,5040	0,5080	0,5120	0,5160	0,5199	0,5239	0,5279	0,5319	0,5359
<b>0,1</b>	0,5398	0,5438	0,5478	0,5517	0,5557	0,5596	0,5636	0,5675	0,5714	0,5753
<b>0,2</b>	0,5793	0,5832	0,5871	0,5910	0,5948	0,5987	0,6026	0,6064	0,6103	0,6141
<b>0,3</b>	0,6179	0,6217	0,6255	0,6293	0,6331	0,6368	0,6406	0,6443	0,6480	0,6517
<b>0,4</b>	0,6554	0,6591	0,6628	0,6664	0,6700	0,6736	0,6772	0,6808	0,6844	0,6879
<b>0,5</b>	0,6915	0,6950	0,6985	0,7019	0,7054	0,7088	0,7123	0,7157	0,7190	0,7224
<b>0,6</b>	0,7257	0,7291	0,7324	0,7357	0,7389	0,7422	0,7454	0,7486	0,7517	0,7549
<b>0,7</b>	0,7580	0,7611	0,7642	0,7673	0,7703	0,7734	0,7764	0,7793	0,7823	0,7852
<b>0,8</b>	0,7881	0,7910	0,7939	0,7967	0,7995	0,8023	0,8051	0,8078	0,8106	0,8133
<b>0,9</b>	0,8159	0,8186	0,8212	0,8238	0,8264	0,8289	0,8315	0,8340	0,8365	0,8389
<b>1</b>	0,8413	0,8438	0,8461	0,8485	0,8508	0,8531	0,8554	0,8577	0,8599	0,8621
<b>1,1</b>	0,8643	0,8665	0,8686	0,8708	0,8729	0,8749	0,8770	0,8790	0,8810	0,8830
<b>1,2</b>	0,8849	0,8869	0,8888	0,8906	0,8925	0,8943	0,8962	0,8980	0,8997	0,9015
<b>1,3</b>	0,9032	0,9049	0,9066	0,9082	0,9099	0,9115	0,9131	0,9147	0,9162	0,9177
<b>1,4</b>	0,9192	0,9207	0,9222	0,9236	0,9251	0,9265	0,9279	0,9292	0,9306	0,9319
<b>1,5</b>	0,9332	0,9345	0,9357	0,9370	0,9382	0,9394	0,9406	0,9418	0,9429	0,9441
<b>1,6</b>	0,9452	0,9463	0,9474	0,9484	0,9495	0,9505	0,9515	0,9525	0,9535	0,9545
<b>1,7</b>	0,9554	0,9564	0,9573	0,9582	0,9591	0,9599	0,9608	0,9616	0,9625	0,9633
<b>1,8</b>	0,9641	0,9649	0,9656	0,9664	0,9671	0,9678	0,9686	0,9693	0,9699	0,9706
<b>1,9</b>	0,9713	0,9719	0,9726	0,9732	0,9738	0,9744	0,9750	0,9756	0,9761	0,9767
<b>2</b>	0,9772	0,9778	0,9783	0,9788	0,9793	0,9798	0,9803	0,9808	0,9812	0,9817
<b>2,1</b>	0,9821	0,9826	0,9830	0,9834	0,9838	0,9842	0,9846	0,9850	0,9854	0,9857
<b>2,2</b>	0,9861	0,9864	0,9868	0,9871	0,9875	0,9878	0,9881	0,9884	0,9887	0,9890
<b>2,3</b>	0,9893	0,9896	0,9898	0,9901	0,9904	0,9906	0,9909	0,9911	0,9913	0,9916
<b>2,4</b>	0,9918	0,9920	0,9922	0,9925	0,9927	0,9929	0,9931	0,9932	0,9934	0,9936
<b>2,5</b>	0,9938	0,9940	0,9941	0,9943	0,9945	0,9946	0,9948	0,9949	0,9951	0,9952
<b>2,6</b>	0,9953	0,9955	0,9956	0,9957	0,9959	0,9960	0,9961	0,9962	0,9963	0,9964
<b>2,7</b>	0,9965	0,9966	0,9967	0,9968	0,9969	0,9970	0,9971	0,9972	0,9973	0,9974
<b>2,8</b>	0,9974	0,9975	0,9976	0,9977	0,9977	0,9978	0,9979	0,9979	0,9980	0,9981
<b>2,9</b>	0,9981	0,9982	0,9982	0,9983	0,9984	0,9984	0,9985	0,9985	0,9986	0,9986

## Résumé

La sécabilité des comprimés est un sujet d'actualité, portant plusieurs problématiques du contrôle qualité.

L'objectif de notre étude est de traiter cette sécabilité, en évaluant l'uniformité de la masse et celle de la teneur en PA, et de comparer entre les outils de division à savoir la main et le coupe-comprimé. Afin d'atteindre ces objectifs, les comprimés sécables du Furosemide à 40mg dosés par HPLC sont pris comme cas d'étude.

Ce travail est introduit par une partie théorique définissant les caractéristiques du Furosemide, des comprimés et de la sécabilité.

La partie pratique a étudié l'uniformité de la masse des fractions des comprimés coupés à la main et ceux coupés au coupe-comprimé, selon l'EP et des tests statistiques. Comme elle a comparé, en se basant sur cette uniformité, entre ces outils de division. A la fin, l'uniformité de la teneur en PA des demi-comprimés issus d'une division à la main est étudiée suivant le test de l'EP et quelques tests statistiques.

Les résultats de notre étude ont démontré une conformité de l'uniformité de la masse en divisant à la main contrairement au coupe-comprimé. En ce qui concerne l'uniformité de la teneur, les résultats n'étaient pas suffisamment satisfaisant, conséquence de plusieurs conditions.

La sécabilité des comprimés est une pratique bénéfique mais nécessitant encore une réglementation plus stricte. Cette dernière doit être aussi obligatoire dans le contrôle de la qualité des coupe-comprimés.

**Mots clés :** Sécabilité, Division, Uniformité, Masse, Teneur, Principe actif, Demi-comprimé, Comprimé entier, Main, Coupe-comprimé, Furosemide, HPLC.

## Abstract

Splitting tablets is a current topic, raising several issues of quality control.

The main aim of our study is to address this splitting, by evaluating the uniformity of mass and that of the PA content, and to compare between the dividing tools namely the hand and the tablet cutter. In order to achieve these objectives, the scored tablets of Furosemide 40 mg are taken as a case study.

This work is introduced by a theoretical part defining the characteristics of Furosemide, tablet and splitting.

The practical part investigated the uniformity of mass of the fractions divided by hand and those cut with a tablet cutter, according to EP and statistical tests. As it compared, based on this uniformity, between these dividing tools. At the end, the uniformity of the PA content of the half-tablets resulting from a division by hand is studied according to the EP test and some statistical tests.

The results of our study demonstrated consistency of mass uniformity breaking using hand as opposed to the tablet cutter. Regarding consistency of content, the results were not satisfactory enough, due to several conditions.

The breakability of tablets is a beneficial practice but still requires more stringent regulation. The latter must be also taken to control the quality of tablet-cutters.

**Keywords:** Splitting, Division, Uniformity, Mass, Content, Active substance, Half tablet, Whole tablet, Hand, Tablet-cutter, Furosemide, HPLC.