

Formulation et évaluation des comprimés de furosémide à désagrégation rapide

Formulation and evaluation of rapidly disintegrating furosemide tablets

Bavouma C Sombié^{1,2}, Amanda MM Traoré², Isaïe Nyamba¹, Hermine Zimé - Diawara^{1,2}, Josias G. Yaméogo^{1,2}, Rasmané Semdé^{1,2}

1. Laboratoire de développement du médicament, École doctorale sciences et santé, Université Joseph KI-ZERBO, 03 BP 7021 Ouaga 03, Burkina Faso.
2. Unité de formation et de recherche en sciences de la santé, Université Joseph KI-ZERBO, 03 BP 7021 Ouaga 03, Burkina Faso

Auteur correspondant : Sombié Bavouma Charles, charlsombie@yahoo.fr

*Reçu le 2 avril 2026, accepté le 13 juin 2026 et publié le 30 juin 2026
Cet article est distribué suivant les termes et les conditions de la licence CC-BY
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>)*

Résumé

Les formes orales liquides de furosémide sont très peu disponibles sur le marché. Les alternatives de préparation sur mesure réalisées en milieu hospitalier pour la prise en charge des patients pédiatriques présentent des phénomènes d'instabilité. L'objectif de cette étude était de mettre au point des comprimés à dispersion rapide de furosémide destinés aux patients pédiatriques.

Des comprimés à dispersion rapide ont été formulés. Ils renfermaient un diluant inspiré de la formulation du Pharmaburst C1® , 20% m/m de cellulose microcristalline, 1 à 4% m/m de croscarmellose sodique, 0,5% m/m de stéarate de magnésium, 2,5% m/m de benzoate de sodium et 0,1% m/m de saccharinate de sodium. Les caractéristiques rhéologiques des mélanges pulvérulents ont été déterminées avant leur compression directe. L'aspect, la masse moyenne, la dureté, la friabilité, le dosage et la dissolution des comprimés ont été déterminés selon les monographies des pharmacopées européenne et britannique. Deux formulations, F1 et F2 ont été réalisées. La masse moyenne et la friabilité étaient conformes aux normes des pharmacopées. Le temps de désintégration était de 126 s et 158 s respectivement pour F1 et F2. La teneur en furosémide dans les comprimés était de $96,76 \pm 1,22$ et $100,14 \pm 1,93$ m/m respectivement pour F1 et F2. Le pourcentage de libération in vitro du furosémide était 87,45% et 62,93% m/m en 3 minutes respectivement pour les comprimés F1 et F2 et de 100% après 10 minutes. La formulation F1 a présenté les meilleures caractéristiques. Elle pourrait être optimisée avant une transposition d'échelle.

Mots clés : furosémide, comprimé dispersible, croscarmellose sodique, désintégration

Abstract

Oral liquid forms of furosemide are very rarely available on the market. Custom-made preparations produced in hospital settings for the management of paediatric patients are prone to instability. The aim of this study was to develop rapid-dispersing furosemide tablets for paediatric patients. Rapid-dispersing tablets were formulated. They contained a diluent inspired by the Pharmaburst C1, 20% w/w microcrystalline cellulose, 1 to 4% w/w croscarmellose sodium, 0.5% w/w magnesium stearate, 2.5% w/w sodium benzoate, and 0.1% w/w sodium saccharinate. The rheological characteristics of the powder mixtures were determined prior to direct compression. The appearance, average mass, hardness, friability, assay and dissolution of the tablets were determined according to European and British Pharmacopoeia. Two formulations, named F1 and F2, were produced. The average mass and friability were in accordance with pharmacopoeia standards. The disintegration time was 126s and 158s for F1 and F2, respectively. The furosemide content in the tablets was 96.76 ± 1.22 and 100.14 ± 1.93 for F1 and F2, respectively. The percentage of in vitro release of furosemide was 87.45% and 62.93% m/m in 3 minutes for tablets F1 and F2, respectively, and 100% after 10 minutes. Formulation F1 showed the best characteristics. It could be further optimized before scale-up.

Keywords : furosemide, dispersible tablet, croscarmellose sodium, disintegration

1. Introduction

Le furosémide est un diurétique de l'anse qui agit en inhibant la réabsorption du sodium et du chlorure dans les reins. À cet effet, il augmente la production d'urine et réduit ainsi le volume de liquide corporel, ce qui aide à diminuer la pression artérielle et à soulager les œdèmes. Grâce à son efficacité et à son profil de sécurité, il est utilisé chez l'enfant et l'adulte dans le traitement des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale, ainsi que l'hypertension artérielle [1]. Il est commercialisé sous forme de solutions injectable et orale, de comprimés et de gélules. Les solutions injectable et orale de furosémide ainsi que les comprimés sont inclus dans la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé [2]. Toutefois, dans de nombreux pays en développement comme le Burkina Faso, les solutions orales liquides sont très peu disponibles sur le marché [3]. La faible disponibilité de formes orales adaptées limite l'accès au furosémide par voie orale en milieu pédiatrique pour la prise de certains patients atteints des œdèmes d'origine cardiaque, rénale ou hépatique. En effet, les comprimés conventionnels disponibles à cause des risques de fausse route ne peuvent être administrés chez l'enfant qu'à partir de six ans [4]. Aussi, ils ont des dosages

élevés qui ne sont pas adaptés à cette tranche d'âge. Comme alternative, les praticiens ont le plus souvent recours à des adaptations posologiques à travers des prescriptions hors autorisation de mise sur le marché.

À cet effet, le furosémide à l'image de nombreuses molécules est administré sous forme de dispersion de broyats de comprimés conventionnels dans des véhicules tels que l'eau, des solutés ou des jus de fruit [5]. Toutefois, cette pratique n'est pas sans risque car elle peut entraîner des retards dans l'administration, des erreurs de manipulation, l'administration de dose faible ou élevée, des problèmes de compliance et affecter la stabilité physicochimique ainsi que la biodisponibilité [5].

Pour pallier ces difficultés, des préparations en milieu hospitalier de furosémide ont été développées [6–8]. L'avantage de ces préparations est qu'à la différence des spécialités commercialisées telles que Frusol[®] 20 mg/5 mL (Rosemont Pharmaceuticals Ltd; Grande Bretagne), Impugan[®] 10 mg/mL (Actavis Group hf.; Suede) Lasix[®] 10 mg/mL (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Allemagne) [8], elles ne renferment pas d'éthanol qui est un excipient à effet notoire dont la teneur est fortement réglementée ou est proscrit chez les enfants en général et les nouveaux nés ainsi que les nourrissons en particulier [9]. Toutefois, ces préparations présentent des phénomènes d'instabilité tels que l'hydrolyse, la sédimentation des particules...[6–8]. Au regard de ces risques et dans la dynamique de trouver des alternatives avec des dosages plus adaptés pour les nouveaux-nés et nourrissons, des formes facilement dispersibles dans de petits volumes d'eau comme les comprimés dispersibles pourraient être envisagées.

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans un volume réduit d'eau (5 à 15 mL) avant l'administration pour donner une dispersion homogène [10]. Ils sont utilisés pour améliorer l'observance thérapeutique et la biodisponibilité de certains principes actifs. En effet, ils présentent un goût agréable, une solubilité et des profils de stabilité améliorés [11]. Ils pourraient donc être une alternative en milieu pédiatrique aux comprimés conventionnels et aux formes orales de furosémide renfermant de l'éthanol. Cependant, il n'existe pas sur le marché de comprimés dispersibles de furosémide. L'objectif de notre étude s'inscrit dans une démarche de mise au point des comprimés à dispersion rapide de furosémide destinés aux patients pédiatriques.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériel

Le furosémide a été acquis auprès de Fagron (Belgique). Le carboxyméthylamidon sodique, la cellulose microcristalline, le sorbitol et le stéarate de magnésium (Fagron Belgique), le mannitol (Carlo Erba reagents, France), le dioxyde de silice colloïdale (Fac Secundum Artem Chemicals, Belgique) ainsi que le benzoate de sodium (ABC Chemicals, Belgique) la croscarmellose sodique (Ac-di-sol[®]) (SARSTEDT, Belgique) utilisés comme excipients ont également été achetés.

2.2. Méthodes

2.2.1. Formulation

La stratégie a consisté à développer une formulation de comprimés à dispersion rapide de furosémide dosés à 10 mg qui seront fabriqués par la compression directe à l'aide d'une comprimeuse alternative (COURTOY HAL, Belgique). La masse unitaire des comprimés a été fixée à 360 mg. Un mélange d'excipient a été utilisé comme diluant. Les mélanges devaient avoir une bonne caractéristique rhéologique, une bonne compressibilité et être facilement dispersibles. À cet effet, les mélanges ont été inspirés de la composition d'un "co-processed excipient" fréquemment utilisé dans la formulation des comprimés dispersibles et/ou orodispersibles dénommé Pharmaburst C1[®] (SPI Pharma, États Unis d'Amérique) composé de mannitol (65 à 82 % m/m), sorbitol (5 à 14 % m/m), crospovidone (8 à 20 % m/m) et dioxyde de silice colloïdale (0,1 à 2 % m/m) [12]. Dans les mélanges, la teneur en mannitol était de 73 et 77% m/m, celle du sorbitol de 15 et 19% m/m. Toutefois, dans les mélanges, la crospovidone a été remplacée par le carboxyméthylamidon sodique (7 à 8% m/m) et la croscarmellose sodique (1% m/m). Par la suite, trois formulations dénommées formulation initiale de 180 g de poudre renfermant en plus du furosémide, les diluants composés des mélanges précédemment préparés, de la cellulose microcristalline (20% m/m), du croscarmellose sodique (1 à 4 % m/m), du stéarate de magnésium (0,5 à 1 % m/m) et du benzoate de sodium (2,5% m/m) ont été réalisées. Les propriétés d'écoulement des mélanges vrac obtenus à partir de ces formulations ont été évaluées. La formulation présentant le meilleur profil rhéologique a été utilisée pour établir la formulation

définitive des comprimés à dispersion rapide. À ce mélange, du saccharinate de sodium (0,1% m/m) et du dioxyde de silice colloïdale (1 % m/m) ont été ajoutés.

2.2.2. Procédé de fabrication

Une taille de lot de 325 comprimés de chacune des formulations a été réalisée. Chaque lot a été préparé deux fois. Après avoir pesé les différents constituants, ils ont été triturés au mortier jusqu'à obtenir un mélange homogène. Le dioxyde de silice colloïdale, le stéarate de magnésium et le benzoate de sodium ont été additionnés à la fin. Le mélange obtenu a été comprimé à l'aide de la comprimeuse alternative.

2.2.3. Essais

▪ Essais rhéologiques

Angle de repos : Le testeur d'écoulement des poudres (Copley, Grande-Bretagne) a été utilisé. Une masse de 100 g de poudre a été déversée à travers l'entonnoir fixé sur le support pour former une pile conique sur une surface plane [10]. La hauteur et le diamètre du cône ont ensuite été mesurés et l'angle de repos calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\tan(\alpha) = \frac{\text{Hauteur}}{0,5 \cdot \text{base}}$$

Indice de Hausner et indice de compressibilité : Ils ont été déterminés conformément à la monographie de la pharmacopée européenne 11^e Édition. Le volume (V_0) occupé par la poudre avant tassement et le volume (V_f) après tassement ont été déterminés. Les indices ont été calculés selon les formules suivantes :

$$\text{Indice de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$
$$\text{Indice de compressibilité} = 100 \cdot \frac{V_0 - V_f}{V_0}$$

▪ Caractères organoleptiques

La forme, la texture de la surface (rugueuse ou lisse) et la couleur de chaque comprimé ont été observées à l'œil nu sur 10 comprimés prélevés au hasard.

▪ Essais d'uniformité de masse

L'uniformité de masse a été déterminée en pesant individuellement 20 comprimés à l'aide de la balance analytique (Ohaus Pioneer, Suisse). Puis la masse moyenne et l'écart limite en pourcentage de la masse moyenne ont été calculés. Les valeurs obtenues ont été comparées aux normes de la pharmacopée européenne 11^e Édition.

▪ Test de friabilité

Le test de friabilité a été réalisé en plaçant dans un tambour rotatif (Pharma Test type PTF1, Allemagne) 6,5g de comprimés. Puis, les comprimés ont été soumis à 100 rotations en raison de 25 tours/minutes pendant 4 minutes. À la fin, les comprimés ont été récupérés puis pesés. La perte en masse a été calculée et comparée à la norme de la pharmacopée européenne 11^e Édition.

▪ Dureté

La dureté d'un échantillon de 10 comprimés prélevés au hasard a été déterminée à l'aide d'un testeur de dureté de comprimés (ERWEKA APPARATEBEAU GmbH, Allemagne). La force moyenne et les écarts types nécessaires pour écraser les comprimés (les valeurs minimales et maximales) ont été calculés.

▪ Temps de désagrégation

L'essai a été réalisé à l'aide d'un testeur de désagrégation (SOTAX DT 2, Chine). Le milieu de désagrégation était de l'eau distillée. L'essai a été réalisé à 25 °C sur six comprimés. Le volume de l'eau distillée était de 100 mL. Le temps au bout duquel le premier comprimé et le dernier comprimé se sont délités a été mesuré.

▪ Dosage de furosémide

Le furosémide a été dosé par spectrophotométrie UV visible GENESYS 150 (Thermoscientific, Chine) conformément à la monographie de la Pharmacopée Britannique 2020 [13]. Une prise de 22 comprimés de furosémide a été pesée puis broyée au mortier à l'aide d'un pilon. À partir du broyat obtenu, une prise d'essai renfermant 200 mg de furosémide a été pesée et dissoute dans une fiole jaugée de 500 mL. Puis le volume a été complété avec la solution de NaOH 0,1 M jusqu'au trait de jauge. La solution a été agitée dans

un bain à ultrasons pendant 10 minutes. Ensuite 5 mL ont été prélevés à l'aide d'une micropipette graduée et filtrés à l'aide d'un filtre de porosité 0,45 μm avant d'être dilués dans 250 mL de la solution de NaOH 0,1 M. La solution diluée a été agitée pendant 5 minutes. La teneur en furosémide a été calculée sachant que le coefficient spécifique d'absorption massique E (1 %, 1 cm) du furosémide à 271 nm est de 580.

▪ Essai de dissolution

Les essais de dissolution ont été réalisés dans un dissolutest à palette (SOTAX AG, Suisse). L'essai a été réalisé conformément à la monographie de la pharmacopée britannique 2020. Le milieu de dissolution était le tampon phosphate pH=5,8. Le volume du milieu de dissolution était de 900 mL. La vitesse de rotation des palettes a été fixée à 50 tours par minute et la température du milieu de dissolution à $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$. A l'aide d'une seringue, 5 prélèvements de 15 mL chacun dans chaque ballon aux temps 3 ; 5 ; 10 ; 15 et 30 minutes ont été effectués. Chaque prélèvement a été remplacé par un volume correspondant du milieu de dissolution. Les prélèvements ont été filtrés à l'aide d'un filtre de porosité 0,45 μm . Les solutions obtenues ont été diluées pour obtenir une concentration supposée être égale à 0,001% m/v . Puis leurs absorbances ont été mesurées à 277 nm. Le pourcentage de dissolution du furosémide a été calculé à partir de l'absorbance d'une solution de Furosémide BPCRS 0,001% m/v dans le milieu de dissolution et en utilisant la teneur déclarée dans le furosémide BPCRS.

3. Résultats

3.1. Formulation des comprimés et étude rhéologique des poudres

Deux diluants dénommés mélanges A et B ont été préparés (Tableau 1). Ils ont été utilisés pour réaliser trois formulations initiales (Tableau 2) qui ont été soumises aux essais d'écoulement. La FBC1 avait le meilleur profil rhéologique (Tableau 3). Elle a servi de base pour la réalisation des formulations définitives (F1 et F2) des comprimés dispersibles (Tableau 4). Chaque formulation renfermait deux superdésintégrants (la croscarmellose sodique (Ac-di-sol®) et l'amidon glycolate de sodium), un liant (cellulose microcristalline), un glidant (dioxyde de silice colloïdale) et une association de lubrifiant (benzoate de sodium et stéarate de magnésium). La formulation F1 différait de la formulation F2 par sa teneur en superdésintégrant (Croscarmellose sodique) et par la nature du diluant utilisé. Les mélanges des poudres des formulations F1 et F2 avaient de bonnes propriétés rhéologiques (Tableau 5).

Tableau 1 : Proportions (% m/m) des différents composants du diluant

Composition (% m/m)	Mélange A	Mélange B
Mannitol	77	73
Sorbitol	15	19
Carboxylméthylamidon sodique	8	7
Croscarmellose sodique (Ac-di-sol®)	-	1

Tableau 2 : Proportions (% m/m) des différents mélanges vrac des formulations initiales des comprimés de furosémide 10 mg

Désignation	FAC3	FAC4	FBC1
Furosémide	2,8	2,8	2,8
Mélange A	73,2	70,2	-
Mélange B	-	-	73,2
Cellulose microcristalline	20,0	20,0	20,0
Croscarmellose sodique	3,0	4,0	1,0
Stéarate de magnésium	1	0,5	0,5
Benzoate de sodium	-	2,5	2,5
Total	100	100	100

Tableau 3 : Caractéristiques rhéologiques des mélanges vrac des formulations initiales

Tests	FAC3		FAC4		FBC1	
	Valeur	Interprétation	Valeur	Interprétation	Valeur	Interprétation
Angle de repos	21,9	Ininterprétable	22,24	Ininterprétable	32,29	Bon
Indice de Hausner	1,29	Passable	1,4	Médiocre	1,14	Bon
Indice de compressibilité	22,86	Passable	28,57	Médiocre	12,5	Bon

Tableau 4 : Formulation qualitative et quantitative de furosémide 10 mg comprimé à dispersion rapide

Désignation	F1 (%)	F1 (mg)	F2 (%)	F2 (mg)	Rôle
Furosémide	2,78	10,00	2,78	10,00	Principe actif
Mélange A**	69,12	248,84	-	-	Diluant
Mélange B**	-	-	72,12	259,64	Diluant
Cellulose microcristalline	20,00	72,00	20,00	72,00	Liant
Croscarmellose sodique	4,00	14,4	1,00	3,60	Super-désintégrant
Dioxyde de silice colloïdale	1,00	3,60	1,00	3,60	Glidant
Stéarate de magnésium	0,50	1,80	0,50	1,80	Lubrifiant
Benzoate de sodium	2,50	9,00	2,50	9,00	Lubrifiant
Saccharinate de sodium	0,10	0,36	0,36	0,10	Édulcorant
Total	100,00	360,00	100,00	360,00	

*Mélange A : Mannitol 77%, Sorbitol 15%, Carboxyméthylamidon sodique 8 %

** Mélange B : Mannitol 73%, Sorbitol 19%, Carboxyméthylamidon sodique 7 %, Croscarmellose sodique (Ac-di-sol®) 1%.

Tableau 5 : Caractéristiques rhéologiques des mélanges vrac des poudres F1 et F2

Tests	F1	F2	Interprétation
Angle de repos	27,26°	24,69°	Excellent
Indice de Hausner	1,15	1,12	Bon
Indice de compressibilité	15,23	14,24	Bon

3.2. Essais des comprimés

Les comprimés obtenus étaient cylindriques, blanchâtres et brillants à la surface. Les comprimés étaient sans fissure ni défaut visuel de collage. Ils étaient non décalottés et possédaient des faces convexes sans barre de cassure ni marque.

Les caractéristiques physicochimiques étaient conformes aux normes prescrites (Tableau 6). Le temps de désagrégation des comprimés était inférieur à 180 secondes. Le pourcentage de dissolution du furosémide de la formulation F1 était de $87,45 \pm 5,26$ après 3 minutes.

Tableau 6 : Caractéristiques physicochimiques et pharmaceutiques des comprimés de furosémides dispersibles préparés

TESTS	F1	F2
Masse moyenne (n=20)	357,03 ± 8,24	366,98 ± 7,07
Uniformité de masse (n=20)	Conforme	Conforme
Friabilité (%) (n=10)	0,74	0,75
Dureté (N) (n=10, m±sd)	79,50 ± 3,54	77,00 ± 4,95
Temps de désagrégation (n=6)	126 s	158 s
Dosage (% m/m)(n=10, m±sd)	96,76 ± 1,22	100,14 ± 1,93
Dissolution (%m/m)(n=6, m±sd)	3 min : 87,45 ± 5,26	3 min : 62,93 ± 4,52

La libération du furosémide variait d'une formulation à une autre. Après 10 minutes, tous les comprimés ont libéré 100% de furosémide (Fig. 1). Toutefois, la vitesse de libération était plus rapide pour F1 qui a libéré 87,45% après 3 minutes et 100% en 5 minutes.

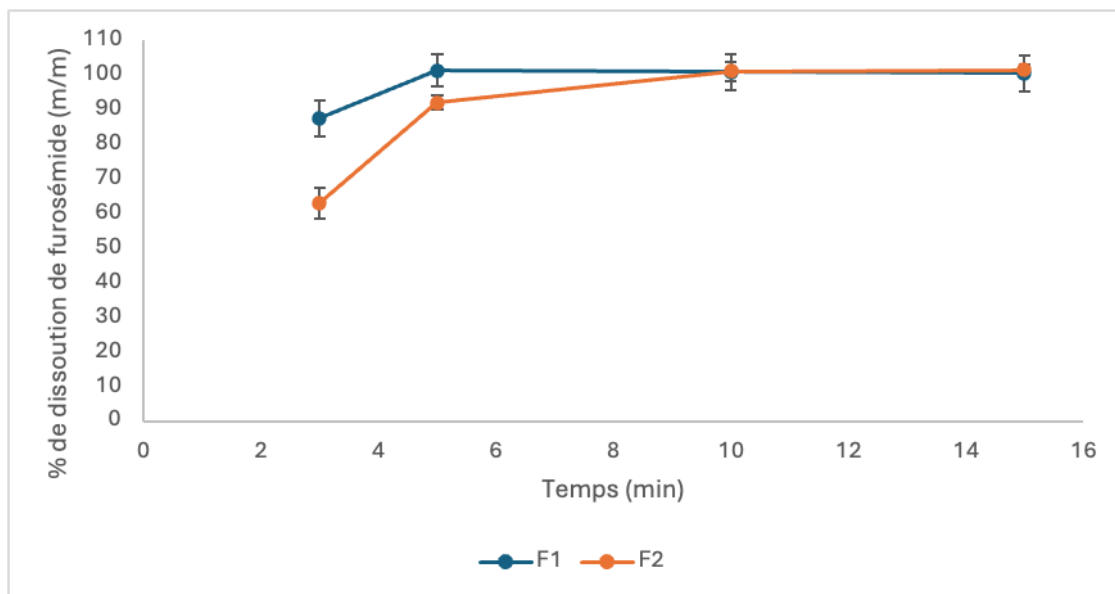


Figure 1 : Pourcentage de dissolution de furosémide à partir des comprimés à dispersion rapide en milieu tampon phosphate pH 5,8

4. Discussion

Deux formulations F1 et F2, ont été réalisées. La teneur en furosémide était de 10 mg par comprimé. Le choix de cette teneur a été établi au regard de la posologie chez les enfants qui est de 0,5 à 1mg/kg en une ou deux prises par jour [1]. La masse des comprimés a été fixée à 360 mg au regard de la matrice et des poinçons de la comprimeuse disponible. Cela a nécessité un volume élevé de diluant. À cet effet, les excipients fréquemment utilisés dans la formule du “co-processed excipient” Pharmaburst C1® de SPI Pharma (États Unis d'Amérique) utilisés dans la formulation des comprimés orodispersible et dispersible [12] ont servi de base pour formuler et préparer les mélanges A et B utilisés comme diluant. Ces excipients ont été utilisés en raison de leur capacité à améliorer la comprimabilité du mélange pulvérulent et à assurer une désintégration rapide des comprimés. En effet, le mannitol et le sorbitol possèdent de bonnes propriétés de comprimabilité et de compressibilité qui font d'eux des diluants fréquemment utilisés dans la compression directe [14]. Aussi, leur caractère hydrophile, le goût agréable, rafraîchissant et sucré du mannitol et du sorbitol favoriseront d'une part la prise en eau et d'autre part augmenteront la compliance du patient. Par ailleurs, l'association du carboxyméthylamidon sodique et de la croscarmellose sodique (Ac-di-

sol[®]) visait à obtenir une synergie d'action pour une désintégration rapide. Des études antérieures ont montré que l'utilisation de mélanges de super-désintégrants peut améliorer la performance globale des comprimés, en offrant une désintégration rapide tout en maintenant une bonne compaction [15]. En effet, le carboxyméthylamidon sodique gonfle dans l'eau jusqu'à 300 fois son propre volume [14]. Le carboxyméthylamidon sodique a été comparé à plusieurs autres superdésintégrants, et il en ressort qu'il permet une désintégration rapide et une libération efficace du principe actif [15]. Aussi, la croscarmellose sodique gonfle rapidement pour atteindre 4 à 8 fois son volume initial au contact de l'eau [14]. L'efficacité de la croscarmellose sodique pour améliorer la désintégration des comprimés a été démontrée dans plusieurs études [6, 17]. En plus du mélange A et B, la cellulose microcristalline a été utilisée comme liant. Elle possède de bonnes propriétés de compactage. Sa compressibilité est développée par un processus de déformation plastique, ce qui en fait un liant largement utilisé dans les comprimés obtenus par compression [14] directe. Par ailleurs, lorsque la cellulose microcristalline est mélangée au mannitol, elle présente un temps de désintégration plus court. Cela peut être attribué à l'excellente solubilité dans l'eau du mannitol, qui crée des pores dans la matrice du comprimé. Par la suite, l'action capillaire facilite la pénétration du fluide environnant dans la matrice du comprimé ce qui entraîne une désintégration rapide [16, 17]. Le dioxyde de silice colloïdale a été utilisé comme régulateur d'écoulement. En effet, sa grande surface spécifique lui confère des caractéristiques d'écoulement souhaitables qui sont exploitées pour améliorer les propriétés d'écoulement des poudres.

Dans la dynamique d'amélioration de la compliance des patients, le saccharinate de sodium a été utilisé. C'est un agent édulcorant intense utilisé dans les formulations pharmaceutiques telles que les comprimés. Son pouvoir sucrant est de 300 à 600 fois supérieur à celui du saccharose [18]. Enfin, au regard des risques de grippage des poinçons, une association d'un lubrifiant hydrophobe le stéarate de magnésium et hydrophile le benzoate de sodium a été utilisée pour ne pas rendre le comprimé trop hydrophobe ; ce qui impactera la prise en eau et donc la désagrégation.

Les mélanges vrac des poudres avaient une aptitude à l'écoulement et de bonnes propriétés de compressibilité. Grâce à ses propriétés, les comprimés obtenus étaient homogènes avec une uniformité de masse conforme aux normes. Les temps moyens de désintégration de 126 s (F1) et de 158 s (F2) étaient similaires à ceux des comprimés dispersibles de furosémide renfermant du croscarmellose sodique développés par Shende M et al, 2019 [19] qui variaient entre 143 s et 173 s. Ils étaient certes inférieurs à 3 minutes mais supérieurs à ceux décrits par Aly M et al, 2011 avec les comprimés à dispersion rapide de glibépéride qui avaient évalué l'effet des désintégrants tels que la croscarmellose sodique, la crospovidone, et le pharmaburst [20]. Cette différence serait probablement liée d'une part à la force de compression qui était de $79,50 \pm 3,54$ N et $77,00 \pm 4,95$ N respectivement pour les lots F1 et F2 contre des forces de 25 à 26 N observées par Adel AM. D'autre part, les temps de désintégration élevés observés pourraient être liés au mécanisme de désintégration du croscarmellose sodique et de l'amidon glycolate de sodium qui agissent par gonflement au contact d'un milieu aqueux. Le gonflement s'accompagnant d'une gélification, celle-ci pourrait obstruer les pores du comprimé, empêchant ainsi la pénétration de l'eau dans la matrice et expliquant le retard observé pour le temps de désintégration de ces comprimés [21].

La perte à la friction des comprimés était inférieure à 1% (m/m). Les comprimés possédaient donc une solidité suffisante pour résister à l'usure lors des manipulations. La teneur en furosémide dans les comprimés à dispersion rapide, variait selon la formulation. Elle était de $96,76 \pm 1,22$ et $100,14 \pm 1,93$ % m/m respectivement pour les formulations F1 et F2 et était conforme à la norme (95,0 à 105,0%).

Le test de dissolution in vitro a démontré qu'au bout de 3 minutes, 87,45% et 62,93% m/m de furosémide étaient dissous respectivement des comprimés F1 et F2. La différence serait probablement due au temps de désagrégation très rapide des comprimés F1 au regard de la teneur plus élevée en croscarmellose sodique. Cela est d'autant plus plausible qu'au bout de 10 minutes tous les comprimés ont présenté une dissolution de 100% m/m similaire à celle observée par Shende MA et al. [19]. Le pourcentage de furosémide dissous à partir des comprimés préparés était plus rapide que celui retrouvé avec les comprimés conventionnels de furosémide commercialisés en Éthiopie qui variaient entre $59,0 \pm 5,6$ et $68,7 \pm 0,4$ après 10 minutes [22].

5. Conclusion

Les comprimés à dispersion rapide de furosémide formulés ont présenté des caractéristiques physicochimiques et pharmaceutiques satisfaisantes. La formulation F1 a présenté le meilleur profil au regard de son temps de désintégration et de son profil de dissolution. La mise au point de comprimés dispersibles de furosémide représente une bonne alternative aux solutions orales dans la prise en charge des patients de moins de six ans souffrant des œdèmes d'origine cardiaque, hépatique et rénale ainsi que l'hypertension artérielle. Toutefois, des études d'optimisation de la formulation et de son procédé de fabrication s'avèrent nécessaires pour envisager une transposition à l'échelle des lots pilotes.

Références

1. Khan TM, Patel R, Siddiqui AH. Furosemide. [Updated 2023 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499921/>
2. World Health Organization, The selection and use of essential medicines 2023, Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/f8f65796-ca38-4bc3-9833-af6edf4f5669/content>
3. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique du Burkina Faso. *Liste nationale des médicaments essentiels et autres produits de santé*. Ouagadougou, 2023.
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Formes de médicaments utilisées chez l'enfant et l'adolescent, <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/formes-de-medicaments-utilises-chez-lenfant-et-ladolescent> (accessed 17 March 2026).
5. Van Riet-Nales DA, Ferreira JA, Schobben AFAM, et al. Methods of administering oral formulations and child acceptability. *Int J Pharm* 2015; 491: 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.06.047>
6. Alkathiri F, Eid O, Altuwajri N, et al. Stability Assessment of Furosemide Oral Suspension in Hospital Extemporaneous Preparations. *Pharmaceutics*; 18. Epub ahead of print 1 July 2025 <https://doi.org/10.3390/ph18070937>
7. Sombie CB, Guetambaba JEK, Diawara HZ, et al. Hospital preparations of ethanol-free furosemide oral solutions: Formulation and stability study. *J Adv Pharm Technol Res* 2022; 13: 128–132 https://doi.org/10.4103/japtr.japtr_325_21
8. Zahálka L, Klovřzová S, Matysová L, et al. Furosemide ethanol-free oral solutions for paediatric use: formulation, HPLC method and stability study. *European Journal of Hospital Pharmacy* 2018; 25: 144–149. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-001264>
9. Rouaz K, Chiclana-Rodríguez B, Nardi-Ricart A, Suñé-Pou M, Mercadé-Frutos D, Suñé-Negre JM, Pérez-Lozano P, García-Montoya E. Excipients in the Paediatric Population: A Review. *Pharmaceutics*. 2021 Mar 13;13(3):387, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387>
10. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2022.
11. Jangid S, Yadav A, Jain DK. Dispersible tablet as a formulation for oral drug delivery system. *J Adv Sci Res* 2023; 14: 08–14. <https://doi.org/10.55218/JASR.202314102>

12. Amela-Navarro J G-PFSCDADS. *Stable pharmaceutical compositions and their processes for preparation suitable for industrial scale*. WO 2009/135646 A2, 2009.
13. British Pharmacopoeia Commission. *British Pharmacopoeia 2020*. London: The Stationery Office; 2019
14. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME, editors. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009.
15. Jha D, Utwaliya GK, Sindhu K, et al. The Design and Optimization of Fast-dissolving Oral Drug Delivery System (ODDS) of Valproic Acid (VLA) an Anti-epileptic Category Drug. *Adv Res* 2024; 25: 152–166. <https://doi.org/10.9734/air/2024/v25i21042>.
16. Bhowmik D, Bhanot R, Kumar KPS. Recent trends in role of superdisintegrants to formulation of solid oral dosage form. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology* 2018; 10: 245. <https://doi.org/10.5958/0975-4377.2018.00036.8>
17. Desai PM, Liew CV, Heng PWS. Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016; 105: 2545–2555, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.019>
18. Dragomir N, Grigore D-M, Pogurschi EN. Beyond Sugar: A Holistic Review of Sweeteners and Their Role in Modern Nutrition. *Foods*. 2025; 14(18):3182. <https://doi.org/10.3390/foods14183182>
19. Shende MA, Chavan KD. Formulation of Furosemide Oral Disintegrating Tablets Using Natural and Synthetic Superdisintegrants by SeDeM Expert Design System. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics* 2019; 9: 55–63, <https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/3646>
20. Aly AM, Amro BI, El Hajji FD. Preparation and Evaluation of Rapidly Disintegrating Glimepiride Tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* 2011; 3: 1220–1229, <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2010.3.4.7>
21. Zhao N, Augsburger LL. The influence of swelling capacity of superdisintegrants in different pH media on the dissolution of hydrochlorothiazide from directly compressed tablets. *AAPS PharmSciTech*. 2005 Sep 20;6(1):E120-6. <https://doi.org/10.1208/pt060119>
22. Abebe S, Ketema G, Kassahun H. In vitro comparative quality assessment of different brands of furosemide tablets marketed in northwest Ethiopia. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14: 5119–5128, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S280203>