



ORIGINAL ARTICLE

Formulation and Stability Evaluation of a Pediatric Suspending Vehicle for Extemporaneous Compounding: Application to Furosemide

Mehdi BELLEILI^{1,2}, Adel GOURI³, Youcef HADEF^{1,2}

ABSTRACT

Background: Children represent a vulnerable population requiring age-appropriate dosage forms. The frequent lack of pediatric formulations often necessitates the use of adult products, posing safety risks related to dosing accuracy and pharmaceutical form. This study aimed to develop and characterize a suspending vehicle for the extemporaneous preparation of a pediatric liquid formulation, using furosemide as a model drug. **Materials and Methods:** The formulation was optimized by adjusting the viscosity of the dispersing phase through varying concentrations of the suspending agent, sodium carboxymethylcellulose (CMC), ranging from 1% to 4%. Physical and chemical stability, as well as storage conditions, were evaluated in accordance with United States Pharmacopeia (USP) standards. **Results:** The formulation containing 3.5% CMC exhibited optimal rheological properties, with acceptable macroscopic appearance and odor and no evidence of crystallization. The sedimentation volume ratio and redispersibility met the required standards. The mean pH was 5.69 ± 0.04 at 25 °C and 5.59 ± 0.009 at 4 °C, indicating slight acidification during storage and suggesting the potential benefit of incorporating a buffering agent. Density and flow properties allowed easy administration while maintaining homogeneity after agitation. Osmolarity complied with American Academy of Pediatrics recommendations. Furosemide assay results indicated that chemical stability depended on storage conditions, with drug content remaining above 90% for up to 8 days at 4 °C. **Conclusion:** The development of this suspending vehicle for extemporaneous compounding from tablets represents a viable approach to optimize pediatric therapeutic management and facilitate administration by caregivers.

Keywords: Pediatrics, Suspension, Stability, Furosemide, Extemporaneous compounding.

¹ Laboratoire de chimie analytique, Faculté de médecine, Université Badji Mokhtar, Annaba.
² Laboratoire de développement et de contrôle des préparations pharmaceutiques hospitalières, Faculté de médecine, Université Badji Mokhtar, Annaba. ³ Service de Biochimie Clinique, Faculté de médecine, Université Badji Mokhtar, Annaba

Received: 07 Mar 2026

Accepted: 04 May 2026

Correspondance to: Mehdi BELLEILI

E-mail: mmbelleili@yahoo.fr

1. INTRODUCTION

Les enfants font partie d'une population fragile, aux besoins spécifiques, et sont considérés comme des patients à risque, en médecine libérale comme à l'hôpital [1]. Très souvent, l'absence de spécialités spécifiques destinées aux enfants pose des problèmes évidents de sécurité. Les spécialités destinées aux adultes commercialisées sont souvent inadaptées pour un usage pédiatrique, tant en forme galénique qu'en dosage. Très souvent l'absence de spécialités spécifiques destinées aux enfants pose des problèmes évidents de sécurité. Les spécialités destinées aux adultes commercialisées sont souvent inadaptées à un usage pédiatrique, tant au niveau de la forme galénique que de la posologie [2,3].

Les préparations pédiatriques sous forme buvable permettent une meilleure adaptation aux modifications de posologie et une administration plus aisée pour le personnel hospitalier [4]. L'objectif de ce travail est de développer une base pour la préparation des suspensions pédiatriques.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Notre démarche expérimentale consiste à formuler une suspension pharmaceutique de furosémide [5] à partir des comprimés d'une spécialité pharmaceutique «Furozal® 40 mg» destinée à l'usage pédiatrique. Afin d'obtenir une suspension pharmaceutique de qualité optimale, nous avons opté pour une formulation basée sur la viscosité de la phase dispersante en faisant varier la concentration de l'agent viscosifiant, comme le prévoit la loi de Stokes, qui détermine les différents paramètres sur lesquels on peut agir pour diminuer la vitesse de sédimentation. Dans ce cadre, nous avons préparé une série de formules de suspensions pharmaceutiques en faisant varier la quantité de l'agent viscosifiant [6], la carboxyméthylcellulose sodique (CMC Na) de 1% à 4 % (tableau 1).

Préparation de la suspension pharmaceutique

La préparation des formulations liquides extemporanées à partir des comprimés est l'une des pratiques les plus communes utilisées pour ajuster les doses en pédiatrie. Le procédé de fabrication de notre préparation comporte quatre étapes :

Étape 1. Préparation et contrôle du sirop simple

La méthode à chaud a été choisie pour préparer le sirop simple, pour laquelle : la quantité de saccharose pesée a été dissoute dans de l'eau fraîchement distillée. Après agitation manuelle, le mélange est porté à ébullition (80-85 °C) jusqu'à dissolution complète de saccharose, en vérifiant en continu la température à l'aide d'un thermomètre. Le sirop obtenu a un aspect limpide, de couleur jaune pâle, et une densité de 1,32 [7-9].

Étape 2. Préparation du véhicule de suspension.

Les quantités de CMC Na pour chaque formule sont mentionnées dans le tableau 1. Dans un bécher en inox, on a porté à ébullition un volume d'eau distillée. Après ébullition, la quantité correspondante de la CMC Na est ajoutée. À l'aide d'un agitateur en verre, une agitation est maintenue pendant 15 min jusqu'à l'obtention d'un liquide visqueux et homogène. Le mélange est retiré du feu, et une quantité d'eau fraîchement distillée froide (25 ml) est ajoutée. À l'aide d'un agitateur à hélice, une agitation est effectuée jusqu'au refroidissement de la préparation pour qu'un liquide clair et homogène en résulte [7,8]. Après agitation, la solution est laissée reposer pendant une nuit.

Étape 3. Préparation de la poudre.

Pour préparer une suspension pharmaceutique buvable de furosémide à 6 mg/ml, on a besoin de 600 mg de furosémide, l'équivalent de quinze comprimés de furosémide dosés à 40 mg. Dans un mortier en porcelaine propre et sec et à l'aide d'un pilon, quinze comprimés de furosémide 40 mg ont été écrasés et broyés jusqu'à l'obtention d'une poudre fine et homogène. La poudre obtenue est pesée à l'aide d'une balance de précision, le poids moyen des cinq comprimés utilisés pour réaliser nos préparations est de 1980,00 mg. Pour assurer une meilleure dispersion de la poudre, une quantité de l'agent mouillant « Tween 20 » est prélevée à l'aide d'une pipette en verre puis ajoutée à la poudre. On triture bien le mélange de la poudre des comprimés et le Tween 20 jusqu'à l'obtention d'une poudre bien mouillée à aspects crémeux [7,8].

Étape 4. Préparation proprement dite

Le volume précis de sirop simple mesuré par une pipette en verre de 10 ml est ajouté à la solution de CMC Na. Le mélange du sirop simple et de la préparation de CMC Na est homogénéisé par l'agitateur à hélice, pour nous donner le véhicule ou la phase dispersante de la suspension pharmaceutique. Le véhicule est rajouté par petites fractions à la poudre jusqu'à l'épuisement de la quantité sans arrêter de mélanger en parallèle avec l'agitateur jusqu'à ce qu'une préparation homogène soit formée. La totalité de la préparation est versée dans une éprouvette en verre graduée de 100 ml, et le volume final est complété à 100 ml avec de l'eau fraîchement distillée [7,8].

Contrôles des préparations

Choix de la formule de la base dispersante

Mesure du volume de sédimentation

Le volume de sédimentation est un paramètre approprié et primordial pour l'évaluation de la stabilité physique d'une suspension pharmaceutique. Dans la présente étude, une agitation à la main des échantillons est effectuée pendant 30 secondes, afin d'évaluer l'homogénéité du contenu. Après un repos de 24 h, la détermination du volume de sédimentation (V_s) est effectuée par une mesure de la hauteur du sédiment par rapport au surnageant. Le taux de sédimentation F est calculé par la formule suivante : $F = V_s / V_o$, où V_s : volume de sédiment formé en ml, V_o : volume initial de la suspension. La mesure des volumes de sédimentation permet de distinguer les trois dernières formules F5, F6, et F7 qui ont des sédiments assez volumineux supérieurs à 75% [9].

Tableau 1. Différentes formules de chaque préparation et leur volume de sédimentation.

Produit	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Furosémide	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg	600 mg
Tween 20	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml	0.5 ml
CMC Na	1 g (1%)	1,5 g (1,5%)	2 g (2%)	2,5 g (2,5%)	3 g (3%)	3,5 g (3,5%)	4 g (4%)
Sirop simple	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Eau purifiée	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp
Volume de sédiment ((ml)	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
	7	16	26	60	80	92	94

Facilité de remise en suspension

La formulation d'une suspension pharmaceutique avec un profil de stabilité acceptable nécessite d'être facilement redispersée après une simple agitation pour donner une suspension homogène et de rester pendant le temps nécessaire pour le prélèvement de la dose. Le principe consiste en une centrifugation d'un échantillon de la suspension pharmaceutique à 4000 tr/min pendant 5 min, puis agiter la suspension pendant 30 secondes et observer si elle est facile ou difficile à redisperser (tableau 2) [9].

Tableau 2. Facilité de remise en suspension des différentes formules

Formule	F5	F6	F7
Remise en suspension	±	+	+

«±» Difficile avec agitation rigoureuse, «+» Facile par simple agitation.

L'étude de la facilité de remise en suspension des trois formules montre que les formules F6 et F7 se remettent en suspension facilement. En se basant sur les résultats de mesure des volumes de sédimentation et l'étude de facilité de remise en suspension, nous avons sélectionné la formule « F6 » avec un pourcentage de 3,5 % de CMC sodique pour évaluer sa stabilité pendant 14 jours.

Contrôles effectués pour la formule validée

La suspension pharmaceutique buvable de furosémide sélectionnée est répartie en deux flacons de verre type III ambré de contenance de 100 ml ; un conservé à température ambiante 22 °C à 25 °C, et l'autre flacon à +4 °C.

Étude de stabilité

La stabilité d'une préparation est l'aptitude « à conserver ses propriétés chimiques, physiques, microbiologiques et biopharmaceutiques dans des limites spécifiées pendant toute sa durée de conservation ». Notre préparation ne contient pas de conservateurs et, selon l'USP, sa durée de conservation ne doit pas dépasser les quatorze jours [9]. Les différents tests de contrôle vont donc être effectués dans cette limite d'intervalle de temps.

Étude de la stabilité physique

- *Aspect et Couleur.* L'examen est effectué par une inspection visuelle contre un fond blanc et un fond noir à l'œil nu, tout changement de coloration qui peut être un signe de dégradation [5].
- *Odeur.* Toute apparition ou modification de l'odeur initiale, peut être considérée comme une conséquence de dégradation [5]. Les tests sont effectués de J₀ à J₁₄.
- *Croissance des cristaux.* Les suspensions ont été examinées pour observer l'éventuelle apparition et croissance de cristaux dans une boîte de Pétri ouverte et sur l'ouverture de la bouteille par rapport au véhicule sans principe actif comme témoin [5].
- *Mesure du pH.* La mesure de ce paramètre est très importante et indispensable pour le suivi et le contrôle des préparations. Les mesures en trois exemplaires sont réalisées à J₀, J₄, J₇, J₁₁, J₁₄ à l'aide d'un pH-mètre, puis les résultats ont été exprimés en moyenne [5].

- *Mesure de la viscosité*. Pour la mesure de la viscosité, un échantillon de 400 ml des suspensions est testé à l'aide d'un viscosimètre en utilisant le mobile le plus grand « R2 ». La mesure de la viscosité est effectuée à J₀, J₇ et J₁₄ pour les suspensions conservées à température ambiante et à 4 °C[5].
- *Osmolarité*. Pour les formes liquides orales pédiatriques, une forte osmolarité peut aggraver la muqueuse gastro-intestinale, en particulier pour les nouveau-nés. L'osmolarité d'une dilution au 1/10^e de la suspension a été mesurée par l'osmomètre [5].

Mesure de volume de sédimentation

Après 14 jours d'appréciation, les volumes de sédimentation obtenus ainsi que les rapports F (rapport entre le volume de sédimentation après repos et le volume initial de la suspension) correspondant sont décrits dans le tableau ci-dessous:

Tableau 3. Évolution de la viscosité de la suspension F6 au cours du temps.

Formule F6	J ₁	J ₂	J ₄	J ₅	J ₆	J ₁₀	J ₁₃	J ₁₄
Volume de sédimentation	90	89	89	89	89	87	87	87
Rapport F	0.90	0.89	0.89	0.89	0.89	0.87	0.87	0.87

Étude de la stabilité chimique

On peut définir la stabilité chimique d'une préparation comme la durée pendant laquelle la concentration en principe actif se maintient à plus de 90 % de sa valeur initiale. L'étude de la stabilité chimique de notre préparation, consiste à doser la concentration de principe actif « furosémide » présent dans la suspension pendant un intervalle de 14 jours [9,10,11].

Dosage par spectrophotométrie du furosémide

Établissement de la courbe d'étalonnage

- Préparation de la solution mère standard : Une solution mère contenant 0,1 mg/ml du furosémide standard a été préparée en dissolvant avec précision 10 mg de furosémide standard dans une solution de NaOH 0,01N et le volume a été ajusté à 100 ml avec la même solution dans une fiole jaugée de 100 ml [9].
- Détermination de λ_{max} : Une solution de 0,02 mg/ml a été préparée à partir de la solution mère. λ_{max} est déterminée par un balayage spectral entre 200 et 400 nm.
- Préparation des solutions filles : La solution standard de travail a été diluée en série avec la solution de NaOH 0,01N pour obtenir la plage de concentration de 0,01 à 0,035 mg/ml. Ces solutions ont été utilisées pour le traçage d'une courbe d'étalonnage par analyse de régression linéaire. Une équation ($y = bx + a$) a été générée pour faciliter le calcul de la quantité de médicament : Absorbance = (pente x concentration) + intersection. Les paramètres statistiques : la pente, l'ordonnée à l'origine, le coefficient de détermination ont été déterminés
- Préparation de l'échantillon pour dosage : On prélève avec précision 1 ml de la suspension pédiatrique, équivalent à 6 mg de furosémide, transféré dans une fiole jaugée de 100 ml, additionnée de NaOH 0,01N et on complète le volume pour obtenir une concentration de 0,6 mg/ml. Ce mélange a été agité puis filtré. Une dilution au 1/25^{ème} du filtrat. Lire l'absorbance à λ_{max} avec la solution de NaOH 0,01N comme blanc [9].
- Expression des résultats : concentration du furosémide (mg/mL) = $(A_{\text{échantillon}} - b) / a * 250$

3. RESULTATS

Etude de stabilité

Étude de la stabilité physique

Examen macroscopique : Aspect et couleur après 14 jours de stockage à l'abri de la lumière : aucun changement d'aspect ou de couleur n'a été observé, la préparation de formule F6 correspondant à 3,5 % de CMC a conservé sa couleur blanche pendant toute la durée de stockage. Aucune odeur n'a été détectée pendant toute la durée de stockage.

Croissance des cristaux : Aucune apparition des cristaux n'a été détectée aussi bien au niveau du col des flacons qu'au niveau des boîtes de pétri ouvertes.

Mesure du pH et de la viscosité : Les valeurs de la viscosité et du pH mesurés des suspensions pharmaceutiques conservées à température ambiante et celles à 4 °C sont mentionnées dans le tableau 4.

Tableau 4. Résultats de la viscosité et du pH de la formule F6 au cours des 14 jours

Formule 6	T (°C)	J ₀	J ₇	J ₁₄
Viscosité (mPa.s)	25	448	400	379
	4	470	423	399
pH	25	5,93	5,75	5,52
	4	5,90	5,74	5,56

Osmolarité : L'osmolarité est un facteur très important à prendre en considération lors de la formulation des préparations liquides à usage pédiatrique, d'une part, et d'autre part toute modification de la valeur est un signe potentiel de dégradation (tableau 5).

Tableau 5. Évolution de l'osmolarité de la formule F6 pendant 14 jours.

Osmolarité (mosm/Kg)	T°	J ₁	J ₈	J ₁₁	J ₁₄	Recommandation AAP
F6	25°C	310	300	270	270	Osmolarité inférieur à 450 m.osm/Kg
	4°C	310	290	270	270	

Étude de la stabilité chimique

Détermination de λ_{max} : Le spectre du furosémide dans de la solution NaOH 0,01N montre un maximum d'absorption à 313 nm.

Établissement de la courbe d'étalonnage : La courbe d'étalonnage établie présente un coefficient de détermination $r^2 = 0,996$ et une équation $y = 40,58x + 0,02136$.

Concentration et pourcentage de PA : Les absorbances des échantillons des suspensions sont utilisées pour le calcul de la concentration du furosémide, en tenant compte du facteur de dilution et du pourcentage de pureté du furosémide ($f = 0,993$). Les résultats de la concentration sont représentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Teneur en furosémide de la formule F6 pendant 14 jours

	Température ambiante			4°C		
	Absorbance	C (mg/ml)	C (%)	Absorbance	C (mg/ml)	C (%)
J ₁	1,015	6,25	104,22	0,983	6,05	100,98
J ₃	0,986	6,07	101,30	0,988	6,08	101,45
J ₅	0,961	5,92	98,76	0,959	5,90	98,47
J ₇	0,936	5,76	96,11	0,951	5,86	97,73
J ₈	0,871	5,36	89,47	0,923	5,68	94,78
J ₉	0,855	5,27	87,84	0,874	5,38	89,78

4. DISCUSSION

En l'absence de spécialité pédiatrique de furosémide, le fractionnement des comprimés adultes reste une solution empirique exposant à des erreurs de dose, particulièrement préoccupantes chez l'enfant, où l'administration doit être strictement adaptée au poids et au contexte clinique [12,9]. Dans ce cadre, notre travail visait à développer une suspension buvable extemporanée de furosémide à partir de comprimés de Furozal® 40 mg, en recherchant une formulation offrant un compromis satisfaisant entre stabilité physique, facilité de remise en suspension, viscosité adéquate et stabilité chimique. L'optimisation a reposé sur la variation de la concentration en carboxyméthylcellulose sodique (CMC Na), choisie comme agent suspensif et viscosifiant.

L'examen macroscopique initial a montré des caractéristiques organoleptiques globalement comparables entre les différentes formules, mais l'étude des volumes de sédimentation a permis de distinguer clairement leur comportement. Les formulations faiblement dosées en CMC Na (F1 à F4) présentaient des volumes de sédimentation faibles, alors qu'à partir de F5, une amélioration nette a été observée, avec des sédiments plus volumineux pour F5, F6 et F7, traduisant un meilleur maintien des particules en suspension. Cette évolution est cohérente avec l'effet attendu d'un polymère hydrophile, qui augmente la viscosité du milieu dispersant et ralentit la décantation. Toutefois, une viscosité trop élevée peut aussi favoriser la formation d'un dépôt compact, difficile à redisperser. C'est pourquoi la facilité de remise en suspension a constitué un critère déterminant dans le choix de la formule finale.

Parmi les trois formulations présélectionnées, F5 s'est révélée moins satisfaisante, car elle nécessitait une agitation vigoureuse et prolongée pour redistribuer le dépôt. À l'inverse, F6 et F7 ont montré une redispersion rapide après agitation légère, sans formation de sédiment compact. Le choix final s'est porté sur F6, qui présentait des performances comparables à celles de F7, tout en contenant une concentration plus faible en CMC Na. Ce choix paraît rationnel, puisqu'il permet de conserver une bonne stabilité physique sans excès de viscosité ni surcharge excipientielle. La formule F6 a ensuite été étudiée pendant 14 jours dans un flacon ambré en verre hermétiquement fermé, conditionnement cohérent avec la sensibilité du furosémide à la lumière et aux conditions du milieu [13]. Durant le stockage, aucun changement macroscopique notable n'a été observé : la suspension est restée blanche, avec un surnageant clair et sans odeur anormale. De plus, la remise en suspension est demeurée facile, même après 14 jours, ce qui témoigne d'une bonne stabilité physique et d'un dépôt peu compact, compatible avec une administration homogène.

Le suivi du pH a montré des valeurs comprises entre 5,59 et 5,69, avec une légère diminution au cours du temps, aussi bien à température ambiante qu'au réfrigérateur. Cette variation est restée modérée et n'a pas entraîné d'altération physique visible, bien que la stabilité du furosémide soit connue pour être influencée par le pH, avec une plus grande sensibilité en milieu acide [13]. La viscosité a également diminué progressivement entre J_0 et J_{14} , mais les valeurs sont restées compatibles avec une bonne aptitude à la suspension. Les valeurs plus élevées observées à 4 °C qu'à 25 °C sont conformes au comportement attendu des systèmes polymériques aqueux. Malgré cette stabilité physique satisfaisante, la stabilité chimique s'est révélée être le principal facteur limitant. La teneur en furosémide est restée supérieure à 90 % jusqu'à J_7 à température ambiante et jusqu'à J_8 à 4 °C, ce qui conduit à retenir une durée de validité pratique de 7 jours à 25 °C et 8 jours à 4 °C, en accord avec les critères habituellement admis pour les préparations extemporanées [9]. La conservation au froid et à l'abri de la lumière apparaît donc comme la condition la plus favorable.

Comparativement à la littérature, cette durée de conservation est relativement courte. Mendès et al. ont rapporté une stabilité de 7 jours, proche de celle observée dans notre étude [14], tandis que d'autres travaux ont montré des durées plus longues, notamment 60 jours pour des suspensions extemporanées de furosémide en flacons de verre protégés de la lumière [15], 30 jours avec des véhicules tels que Ora-Blend, Ora-Blend SF ou SyrSpend-SF Alka [16], et même plus de 9 mois pour certaines solutions pédiatriques sans éthanol dans des conditions optimisées [17]. De plus, le rôle déterminant du véhicule a été confirmé par Alkathiri et al. pour le furosémide [18], ainsi que par d'autres études sur la quétiapine [19] et la nicardipine [20,21].

Ces données rejoignent la synthèse de Haywood et Glass, qui soulignent que la stabilité des préparations extemporanées dépend du principe actif, mais aussi des excipients issus du comprimé broyé, du véhicule, du pH, du conditionnement et des conditions de stockage [12]. Notre formulation de furosémide à 6 mg/mL présente des caractéristiques galéniques satisfaisantes pour un usage pédiatrique, mais sa durée d'utilisation reste courte. Une optimisation future, reposant notamment sur un véhicule plus standardisé, un ajustement du pH ou l'introduction d'un système tampon, pourrait améliorer sa stabilité tout en maintenant sa sécurité d'emploi [16-18,22,23].

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

Funding: This research received no external funding.

REFERENCES

1. Johnson TN. Modelling approaches to dose estimation in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(6):663-669. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02429.x
2. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134(2):361-372. doi:10.1542/peds.2013-3225
3. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(6):674-676. doi:10.1111/j.1365-2125.2005.02410.x
4. Bay M, Saint-Laurent C, Dupuis A. Les préparations buvables en pédiatrie. *Actual Pharm Hosp*. 2011;7(26):20-24. doi:10.1016/S1769-7344(11)70353-5
5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). *European Pharmacopoeia*. 9th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2016.
6. Di Paolo ER. Effets indésirables des excipients et adjuvants pharmaceutiques chez les patients pédiatriques? *GSASA News*. 2002;16(1):10-11.
7. Cram A, Breikreutz J, Desset-Brèthes S, Nunn T, Tuleu C; European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm*. 2009;365(1-2):1-3. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.09.015
8. Jackson M, Lowey A, editors. *Handbook of extemporaneous preparation: a guide to pharmaceutical compounding*. London: Pharmaceutical Press; 2010.
9. Belayneh A, Tessema Z. A systematic review of the stability of extemporaneous pediatric oral formulations. *ScientificWorldJournal*. 2021;2021:8523091. doi:10.1155/2021/8523091
10. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals: a handbook for pharmacists*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1986.
11. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH harmonised tripartite guideline Q1A(R2): stability testing of new drug substances and products [Internet]. Geneva: ICH; 2003 [cited 2026 Mar 7]. Available from: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
12. Haywood A, Glass BD. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products - considering new evidence on stability. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(3):441-455. doi:10.18433/j38887
13. Ghanekar AG, Das Gupta V, Gibbs CW Jr. Stability of furosemide in aqueous systems. *J Pharm Sci*. 1978;67(6):808-811. doi:10.1002/jps.2600670621
14. Mendes C, Costa AP, Oliveira PR, Tagliari MP, Silva MAS. Physicochemical and microbiological stability studies of extemporaneous antihypertensive pediatric suspensions for hospital use. *Pharm Dev Technol*. 2013;18(4):813-820. doi:10.3109/10837450.2012.693504
15. Shoosanglertwitt J, Kaewnopparat S, Yongmaitreesakul B, Pattayanantavej S, Kaewnopparat N. Physical, chemical, and microbiological stability of extemporaneous furosemide suspensions. *Asian Biomed*. 2011;5(5):681-686. doi:10.5372/1905-7415.0505.089
16. Svirskis D, Jaffer J, Agarwal P, Khan A, Kaur J, Cheng A, et al. Alcohol-free extemporaneous formulations of furosemide are chemically and physically stable in Ora-Blend products for 30 days. *Int J Pharm Compd*. 2020;24(3):246-251.
17. Zahálka L, Klovrvzová S, Matysová L, Šklubalová Z, Solich P. Furosemide ethanol-free oral solutions for paediatric use: formulation, HPLC method and stability study. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(3):144-149. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001264
18. Alkathiri F, Eid O, Altuwaijri N, Alfaraj R, Eltahir EK, Alsabbagh H, et al. Stability assessment of furosemide oral suspension in hospital extemporaneous preparations. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(7):937. doi:10.3390/ph18070937
19. Tran J, Gervase MA, Evans J, Deville R, Dong X. The stability of quetiapine oral suspension compounded from commercially available tablets. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255963. doi:10.1371/journal.pone.0255963
20. Fuss D, Gondé H, Lamoureux F, Pereira T, Colnot M, Buchbinder N, et al. Stability study of a compounded oral solution of nicardipine for the treatment of hypertension in children. *Eur J Pharm Sci*. 2021;160:105738. doi:10.1016/j.ejps.2021.105738
21. Fuss D. *Mise au point et étude de stabilité physico-chimique et microbiologique d'une forme orale liquide de nicardipine à visée pédiatrique [thèse]*. Rouen: Université de Rouen; 2016.
22. Alfagih IM, Aloraini N, Eltahir E. Quality and stability evaluation of extemporaneously compounded losartan potassium oral suspension at the hospital pharmacy. *J Pharm Res Int*. 2023;35(14):18-28. doi:10.9734/jpri/2023/v35i147371
23. Alexander KS, Thyagarajapuram N. Formulation and accelerated stability studies for an extemporaneous suspension of amiodarone hydrochloride. *Int J Pharm Compd*. 2003;7(5):389-393.