

COMPARAÇÃO DA DEGRADABILIDADE DO IBUPROFENO EM SUSPENSÃO ORAL ARMazenada EM EMBALAGEM PRIMÁRIA DE POLIETILENO E DE VIDRO

Joel Rocha Silva, Daiana da Silva Vargem, Adriana Aparecida Moreira, Alex Pereira dos Santos, Dayana Rosa de Souza e Thuany Hucomuson Dutra – Faculdade Anhanguera de Anápolis

RESUMO: Dentre os testes realizados durante a fabricação de um produto farmacêutico, destaca-se a estabilidade, onde levam em consideração todos os aspectos que podem afetar diretamente ou indiretamente a estabilidade do medicamento. O objetivo desse trabalho foi realizar análises de estabilidade do ibuprofeno suspensão oral envasado em embalagens de polietileno e vidro âmbar. A metodologia utilizada na pesquisa foi experimental quantitativa. As amostras foram submetidas ao estudo de estabilidade acelerada e analisadas mensalmente, em um período de 90 dias. Avaliou-se os testes comparativos do ibuprofeno, verificando as possíveis alterações de aspecto, pH, dissolução, teor e perda de peso. Para a análise comparativa da degradabilidade do Ibuprofeno suspensão oral foram observadas as possíveis influências do material de embalagem primária sobre a estabilidade do produto por meio de pesquisa experimental, utilizando-se de amostras em ambas as embalagens, as quais foram armazenadas concomitantemente em uma câmara seca devidamente calibrada a temperatura de $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e umidade relativa (UR) $90\% \pm 5\%$. As análises laboratoriais físico químicas foram realizadas através de técnicas analítica instrumental conforme estabelecido nos compêndios oficiais USP 32 e 34 avaliando o quantitativo de Ibuprofeno consumido pelo analito e os possíveis indícios sobre a degradabilidade progressiva dos produtos. Não foi observada a degradação significativa do Ibuprofeno, em situação de estresse, nas embalagens de polietileno e vidro, para as características analisadas.

PALAVRAS-CHAVE:
degradação; âmbar; polietileno;
ibuprofeno; HPLC.

KEYWORDS:
degradation; amber; polyethylene;
Ibuprofen; HPLC.

ABSTRACT: Among the tests during the manufacture of a pharmaceutical product, it highlights the stability. Stability studies should take into account all of the aspects that can affect directly or indirectly the chemical stability, physical, microbiological, biopharmaceuticals and toxicology of the drug. The objective of this study was to perform analysis of stability of ibuprofen oral suspension packed in polyethylene packaging and amber glass. The methodology used was quantitative experimental. The samples were submitted to the study of accelerated stability and analyzed monthly, in a period of 90 days. Were availed the comparative tests of ibuprofen in polyethylene packaging and glass, noting the possible changes of appearance, pH, dissolved, content and weight loss. In order to compare the Ibuprofen degradability oral suspension in polyethylene container and amber glass container, were observed possible influences of primary packaging material on the product stability by experimental research. Samples of both packages were stored concomitantly in a dry chamber calibrated in the temperature of $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ and relative humidity $90\% \pm 5\%$. The physical chemistry analyzes (physical aspects, pH, assay and dissolution) were performed by in instrumental analytical technique - HPLC, as established in the USP 32 and 34, evaluating the amount of Ibuprofen consumed by the analyze and the possible clues about the progressive degradation of the products. There was no significant degradation of Ibuprofen in a situation of stress in glass and plastic packaging for the traits analyzed.

Artigo Original
Recebido em: 10/12/2013
Avaliado em: 21/02/2013
Publicado em: 14/05/2014

Publicação
Anhanguera Educacional Ltda.

Coordenação
Instituto de Pesquisas Aplicadas e
Desenvolvimento Educacional - IPADE

Correspondência
Sistema Anhanguera de
Revistas Eletrônicas - SARE
rc.ipade@anhanguera.com

1. INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica exerce um importante papel na sociedade, pois se trata de um ramo que visa à promoção de saúde e bem estar, através de pesquisas e elaboração de medicamentos (MANFIO, 2005). De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o setor de controle de qualidade tem por responsabilidade as amostragens, especificações, ensaios, documentações e procedimentos referentes a cada produto, visando garantir sua qualidade desde a chegada da matéria-prima até o produto acabado e assim julgar o produto como satisfatório para então aprovar sua liberação ao consumo (BRASIL, 2010).

Dentre os testes realizados durante a fabricação de um produto farmacêutico, destaca-se a estabilidade, que é definida como o tempo, em dias, meses e anos, em que o medicamento ou a matéria-prima, acondicionada em um tipo de embalagem, seja primária ou secundária, mantém intactas as mesmas características químicas, microbiológicas, físicas, toxicológicas e terapêuticas que este possuía na época de sua produção, isso durante todo o período de estocagem e uso (TABORIANSKI, 2003; ALMEIDA, 2009).

Os estudos de estabilidade devem levar em consideração todos os aspectos que podem afetar diretamente ou indiretamente a estabilidade química, física, microbiológica, biofarmacêutica e toxicológica do medicamento (SANTOS et al., 2006; ALMEIDA, 2009). Estes estudos são voltados para análise a altas temperaturas e umidade, e também a temperatura ambiente (TABORIANSKI, 2003). Tais ensaios são de extrema importância para garantir que os produtos farmacêuticos irão manter sua atividade farmacológica durante todo o prazo de validade e o período em que estarão no mercado disponível ao consumidor (ALMEIDA, 2009).

Os fatores que podem interferir na estabilidade de um produto farmacêutico, são vários. Essas alterações podem ser no tipo de processo de fabricação, a forma farmacêutica que será utilizada, os tipos de embalagens, condições ambientais como, umidade e luz, estocagem, o tempo de duração, e a temperatura são fatores que tem papel de grande importância na formação de produtos de degradação de fármacos e das preparações farmacêuticas (TABORIANSKI, 2003; ALMEIDA, 2009).

A partir da observação e da análise das alterações como: aparência do produto, pH, teor e dissolução, será possível obter uma margem de segurança e estabelecer um prazo mínimo de validade, garantindo assim que a formulação irá se manter estável por um determinado tempo. Dentre os testes de estabilidade, os estudos de estabilidade acelerada, de longa duração e de acompanhamento são os mais utilizados pela indústria farmacêutica (TABORIANSKI, 2003).

O ibuprofeno é um fármaco pertencente ao grupo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), que possui efeitos analgésicos e antipiréticos, sendo derivado do ácido propiônico com um peso molecular de 206,28g (ALMEIDA, 2009; SENA et al., 2007; SALÚSTIO, 2009). Este é comercializado no Brasil, nas formas farmacêuticas de comprimidos, suspensão oral e suspensão em gotas. É uma alternativa no tratamento da febre, especialmente em pacientes pediátricos, uma vez que, formas farmacêuticas líquidas de administração por via oral são mais fáceis de administrar em crianças menores de dois anos. Sendo utilizado mundialmente, sua eficácia e segurança já foram demonstrados na literatura mundial (VILA et al., 2007).

O ibuprofeno (Figura 1) tem aspecto de um pó cristalino branco ou em cristais incolores com um ligeiro odor característico, apresenta o ponto de fusão entre 75 a 78°C, sendo praticamente insolúvel em água e facilmente solúvel em solventes orgânicos como etanol, acetona, clorofórmio, e ligeiramente solúvel em acetato de etila, solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos (ALMEIDA, 2009; SENA et al., 2007; SALÚSTIO, 2009).

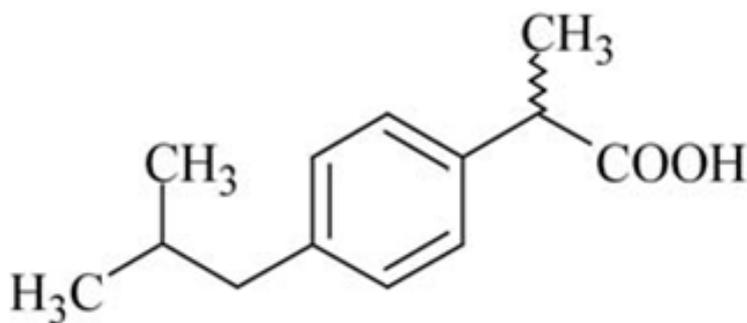


Figura 1. Estrutura molecular do ibuprofeno

De acordo com a farmacopeia brasileira 5^a edição, o ibuprofeno deve ser embalado e armazenado em recipientes bem fechados, não citando o tipo de material que deverá compor o recipiente a ser utilizado, sendo assim os dois tipos de embalagem, tanto o de polietileno, quanto o de vidro tornam-se aceitáveis (BRASIL, 2010).

Os recipientes de vidro são divididos em quatro classes, os de vidro do tipo I que são compostos por vidro neutro, do tipo borossilicato, não alcalino; vidro do tipo II é um vidro alcalino do tipo sódico/cálcico; vidro tipo III, destinado ao acondicionamento de soluções de uso parenteral, neutras e ácidas e o vidro do tipo NP (não parenteral) que é alcalino do tipo sódico (BRASIL, 2010). Os recipientes de plástico se dividem nas classes: recipientes de polipropileno, recipientes de polietileno, recipientes de politereftalato de etileno e politereftalato de etilenoglicol (BRASIL, 2010).

A metodologia recomendada pelos compêndios oficiais (farmacopeias) para o controle de qualidade da estabilidade do ibuprofeno é a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC), com detecção espectrofotométrica ou eletroquímica para a análise de preparações medicamentosas (SANTOS, 2003).

Devido   necessidade de se verificar as possíveis intera es que ocorrem entre o medicamento e o material de embalagem primária, o objetivo desse trabalho foi realizar análises de estabilidade (aspecto, teor, dissolu o, pH e determina o de volume) do ibuprofeno suspensão oral envasado em embalagens de polietileno e vidro  mbar. Durante o trabalho foram utilizados os estudos de estabilidade acelerada, com intuito de comparar a degrada o do medicamento em cada material de embalagem e identificar entre as duas formas, o mais viável para armazenamento do produto acabado.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada na pesquisa foi experimental quantitativa, sendo o compêndio oficial para as análises a farmacopeia americana - USP. Foram retiradas amostras de um mesmo lote (3300022) de medicamento Ibuprofeno 50mg/mL, suspensão oral, provenientes de um laboratório de grande porte no município de Anápolis-GO. As amostras foram acondicionadas em dois materiais de embalagem distintos, frasco de polietileno e frasco de vidro, posteriormente armazenadas concomitantemente em uma câmara seca devidamente calibrada a temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ e umidade a $90\% \text{ UR} \pm 5\%$.

As amostras foram submetidas ao estudo de estabilidade acelerada e analisadas mensalmente, em um período de 90 dias, visando   avalia o de suas características como teor (Farmacopeia USP 32) e aspecto, dissolu o, pH e perda de peso (Farmacopeia USP 34).

Foram avaliados os testes comparativos do ibuprofeno acondicionado nas embalagens de polietileno e de vidro, verificando as possíveis altera es de aspecto, pH, dissolu o, teor e perda de peso. A precisão do método foi testada numa soluço padrão de concentra o 0,480mg/mL e 0,278mg/mL para teor e dissolu o respectivamente. Posteriormente foi calculado o Desvio Padrão Relativo (DPR) para o tempo de reten o e área de pico, para que pudessem ser feitos os c culos das variáveis.

2.1. Análise de Teor

As análises de teor do ibuprofeno foram realizadas pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - HPLC, conforme farmacopéia, onde preparou-se uma soluço diluente de ácido fosfórico 0,01 M e uma soluço de benzofenona como padrão interno. Para a prepara o do padrão, foi pesado e transferido para o balão volumétrico de 25,0mL 30,0mg de Ibuprofeno padrão e completado o volume com diluente, após a homogeneiza o o mesmo foi levado ao ultrassom até a completa solubiliza o. Foram pipetados 20,0mL desta soluço e 50,0mL da soluço padrão interno e transferido para um balão volumétrico de 50,0mL e completado o volume com Acetonitrila, em seguida foi realizado a homogeneiza o e a filtra em em membrana, de 0,45 m diretamente no vial. Para a prepara o da amostra

foi estabelecido a densidade do produto e pesado 60,0mg de Ibuprofeno (equivalente a 1,2mL) e transferido para um balão volumétrico de 50,0mL, completando o volume com diluente. Posteriormente, foram pipetados 20,0mL desta solução e 5,0mL da solução padrão interno e transferido para um balão volumétrico de 50,0mL e completado o volume com Acetonitrila, em seguida foi realizado a homogeneização e a filtragem em membrana de 0,45µm diretamente no vial. Os cálculos foram realizados conforme fórmula abaixo:

Cálculo:

$$\text{Teor\%} = \frac{\text{AA Ibuprofeno} \times \text{AP Benzofenona} \times \text{Peso teórico} \times 100}{\text{AA Benzofenona} \times \text{AP Ibuprofeno} \times \text{Peso real}}$$

2.2. Análise de Dissolução

As análises de dissolução do ibuprofeno foram realizadas pelo método de HPLC, conforme farmacopeia, onde foi utilizado uma solução de fosfato de potássio 0,05M pH 7,2 como meio de dissolução e uma solução de benzofenona como padrão interno. O aparato, o volume de cada cuba e a velocidade foram pá, 900mL e 50 RPM respectivamente. O padrão foi preparado transferido para o balão volumétrico de 100,0mL 55,6mg de Ibuprofeno padrão, adicionado 50,0mL do meio de dissolução e levando ao ultrassom por 30 minutos e completado o volume com meio de dissolução. Posteriormente foi realizada a transferência de 10,0mL desta amostra e 10,0mL da solução do padrão interno para balão volumétrico de 25,0mL e filtrado em membrana de 0,45µm, tipo Milex e transferido para vial adequado. Para a preparação da amostra foi transferido 900,0mL do meio para cada uma das seis cubas. Sendo as mesmas aquecidas entre 37°C ± 0,5°C. Foi realizada a pesagem de seis seringas vazias e transferida 10,0mL de amostra (equivalente a 500,0mg de Ibuprofeno) para cada uma das seis seringas, sendo realizada uma nova pesagem com as seringas cheias, em seguida foram transferidas 10,0mL devidamente pesados para cada cuba e realizando o fechamento das mesmas. Após o término foram coletados 10,0mL de cada cuba e transferidos para um balão de 25,0mL contendo 10,0mL de padrão interno (não sendo necessário completar o volume). Em seguida foi realizada a homogeneização e a filtragem em membrana de 0,45µm diretamente no vial. Os cálculos foram realizados conforme fórmula abaixo:

Cálculo

$$90.000 \times = \left(\frac{C}{L}\right) \times \left(\frac{D}{W_u}\right) \times \left(\frac{R_u}{R_s}\right) \times 2 =$$

2.3. Análise de pH

Para a análise de pH foi realizada a aferição do peagâmetro. Posteriormente, o eletrodo foi devidamente lavado com água destilada, seco com papel absorvente e imerso na solução amostra. Após aguardar o tempo de estabilização do peagâmetro, foi feita a leitura do valor de pH.

2.4. Análises físicas

Durante as análises físicas foram avaliados a descrição quanto aos aspectos da suspensão, sendo eles cor, sabor, odor e aparência do produto.

2.5. Determinação de Volume

Foram separadas 10 unidades e pesados individualmente cada recipiente com as respectivas tampas. Foi removido todo o conteúdo dos frascos, posteriormente foi realizada a lavagem dos frascos e tampas com água e em seguida, com etanol. Após a lavagem os mesmos foram colocados em estufa a 105°C, até atingir peso constante. Ao término da secagem os frascos e as tampas foram colocados em temperatura ambiente. Após resfriamento as tampas foram recolocadas e, assim, realizada uma nova pesagem, onde a diferença entre as duas pesagens representa o peso do conteúdo. A partir dos valores obtidos foi calculado o volume médio das unidades testadas.

2.6. Análise estatística

Após a coleta, os dados foram tabulados em uma planilha do programa de computador Excel (Microsoft), e posteriormente foram analisados utilizando os testes de regressão linear e convertidos em gráficos e tabelas.

2.7. Viabilidade de Custo

Foi realizado um orçamento em uma empresa de grande porte localizada no Distrito Agroindustrial de Anápolis – GO (DAIA), onde a mesma forneceu os custos das embalagens de polietileno e vidro. Vale ressaltar que existe uma variação do valor conforme fornecedor, volume de compra dentre outros.

3. RESULTADOS

As análises do Ibuprofeno foram realizadas durante três meses, nas embalagens de vidro e plástico, com intuito de verificar a estabilidade do fármaco em condições extremas de degradação de materiais, como alta temperatura e alta umidade. Com os dados obtidos

pelas análises laboratoriais (aspecto, pH, dissolução, teor e perda de peso do ibuprofeno) realizadas pelas técnicas analíticas instrumentais, observou-se que não houve alteração significativa na estabilidade do produto avaliado nas embalagens primárias de polietileno e vidro (Tabelas 1 e 2).

No terceiro mês de análise, houve uma queda nos valores de dissolução, teor e perda de peso, mais acentuada, em relação aos meses anteriores em ambos os acondicionamentos (Tabelas 1 e 2), devendo-se levar em consideração que o produto foi submetido a um estresse de 50°C, durante 90 dias. Entretanto, foi observado que não houve degradação significativa do princípio ativo conforme o especificado pelos compêndios oficiais.

Tabela 1 – Análise da Estabilidade Acelerada de Ibuprofeno 50mg/mL, na embalagem de Polietileno, com temperatura: 50°C ± 2° C/ umidade: 90% UR ± 5%

Ensaio	Tempo Ativo/Especificação	Inicial jun/12	1 meses jul/12	2 meses ago/12	3 meses set/12
Aspecto	Vide descrição	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
pH	3,6 a 4,6	4,34	4,31	4,35	4,38
Dissolução	Q ≥ 80,0% em 60'	99,90%	97,50%	96,85%	95,74%
Teor	90,0 a 110,0% do V. R.	101,70%	100,25%	99,52%	95,51%
Perda de Peso	Máximo 10,0%	41,71g	1,10%	1,05%	1,15%

Tabela 2 – Análise da Estabilidade Acelerada de Ibuprofeno 50mg/mL, na embalagem de vidro, com temperatura: 50°C ± 2° C/ umidade: 90% UR ± 5%

Ensaio	Tempo Ativo/Especificação	Inicial jun/12	1 meses jul/12	2 meses ago/12	3 meses set/12
Aspecto	Vide descrição	De acordo	De acordo	De acordo	De acordo
pH	3,6 a 4,6	4,37	4,34	4,36	4,38
Dissolução	Q ≥ 80,0% em 60'	100,89%	99,27%	99,02%	98,24%
Teor	90,0 a 110,0% do V. R.	101,70%	100,26%	99,76%	96,23%
Perda de Peso	Máximo 10,0%	41,71g	1,15%	1,25%	1,50%

Tabela 3 – Viabilidade de custo das embalagens

Embalagem	Valor do milheiro (RS)
Frasco de Polietileno	102,00
Frasco de Vidro Âmbar	176,00

Em relação a análise dos aspectos físicos, observou-se que o Ibuprofeno manteve a sua descrição de suspensão homogênea, de coloração branca e aroma de tutti-frutti, não apresentando qualquer alteração em sua composição, em ambas as embalagens (Tabelas 1 e 2).

Avaliando a perda de peso e pH, houve uma discreta perda do produto na embalagem de vidro quando comparado com a embalagem de polietileno. Já a análise de estabilidade do pH manteve-se estável, conforme especificação do produto (Tabelas 1 e 2).

Nas análises da estabilidade em relação à degradação e ao teor do fármaco, após os 90 dias de testes, foi observada uma queda mais acentuada no frasco de plástico comparado com o frasco de vidro (Figuras 02 e 03). Ao comparar as duas embalagens, não houve uma diferença significativa pelo teste de regressão, não podendo apontar em qual material a estabilidade é maior. Isso foi observado tanto no teste de teor quanto no teste de dissolução, contudo, os resultados encontrados estão dentro da faixa de especificação do ibuprofeno suspensão, conforme farmacopéia adotada como compêndio oficial para a aprovação do produto.

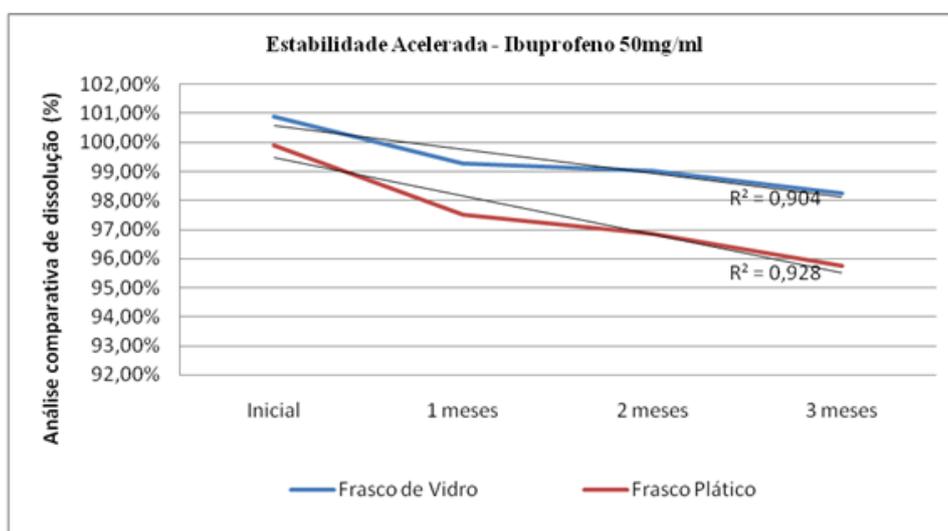


Figura 2 – Análise comparativa da Estabilidade Acelerada do Ibuprofeno de dissolução, entre as embalagens de vidro e plástico.

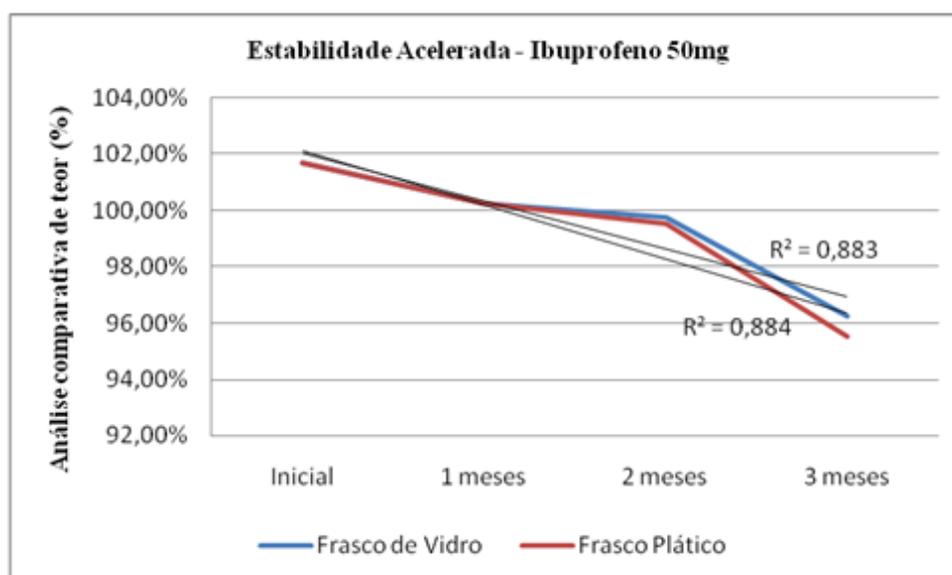


Figura 3 – Análise comparativa da Estabilidade Acelerada do Ibuprofeno de teor, entre as embalagens de vidro e plástico.

Ao analisar a viabilidade de custo do acondicionamento primário do Ibuprofeno nas embalagens de polietileno e vidro, verificou-se uma diferença de aproximadamente 42% entre as embalagens avaliadas (Tabela 03).

4. DISCUSSÃO

As indústrias farmacêuticas reconhecem a importância dos testes de estabilidade em todas as etapas na produção de medicamentos, sendo estes realizados cada vez com maior frequência, com intuito de avaliar os medicamentos e garantir a qualidade e eficácia dos mesmos (ALMEIDA, 2009).

Os medicamentos líquidos de uso oral são utilizados devido à sua facilidade de administração, principalmente a pacientes com dificuldade de deglutição, como em uso pediátrico. Recentemente, formas farmacêuticas líquidas têm atraído atenção quanto à sua estabilidade (BAUMER et al., 2011).

O prazo de validade que é indicado nas embalagens primárias e secundárias representa o tempo durante o qual o fármaco poderá ser utilizado é fundamentada nos estudos de estabilidade específicos (BRASIL, 2010). A Resolução RE nº 01/05, elucida que a estabilidade deve ser realizada na embalagem primária. A estabilidade dos medicamentos é ligada diretamente a fatores externos como temperatura, luz e umidade, entre outros relacionados ao produto como propriedades químicas e físicas do medicamento em sua forma farmacêutica e composição, dependendo do processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (BRASIL, 2005).

Toborianski (2003) ressalta que as embalagens que são utilizadas para acondicionamento dos produtos farmacêuticos, nem sempre são impermeáveis a umidade, podendo ocorrer interações entre a embalagem e o medicamento. Entretanto, pode-se perceber que houve uma pequena alteração na estabilidade do ibuprofeno nas condições de estresse. Corroborando com o presente trabalho, Alves et al. (2008) ressalta que a instabilidade de um medicamento é perceptível por alterações na cor, sabor e odor do produto, alterações estas que não foram observadas no ibuprofeno suspensão oral. As reações de degradabilidade nos medicamentos ocorrem a velocidades definidas e são de natureza química. Dependem de várias condições, tais como, a concentração dos reagentes, da temperatura, do pH, da radiação ou da presença de catalisadores (PRISTA et al., 2008).

O teste de estabilidade tem como objetivo comprovar que a composição química dos medicamentos irá se manter inalterada por um determinado tempo, procurando sempre evitar a ocorrência de possíveis alterações durante a sua produção e posteriormente durante a sua armazenagem, onde muitas vezes a má estocagem do fármaco pode levar a inativação do produto (PRISTA et al., 2008). As alterações que podem ocorrer na estabilidade de um produto farmacêutico, geralmente, são exemplificadas em serem rápidas ou lentas, podendo

alterar as características organolépticas do produto ou não. A partir de estudos de aspecto (cor, odor e aparência do produto), teor, pH e degradabilidade será possível obter uma margem de segurança e estabelecer um prazo mínimo de validade, garantindo assim que a formulação irá manter-se estável por um determinado tempo (TOBORIANSKI, 2003).

Nesse sentido, o ibuprofeno é considerado estável para as determinações de acondicionamento e de conservação. Os resultados relataram que as análises apresentaram linearidade para todas as variáveis apresentadas, como dissolução e teor. Pois, o coeficiente de correlação linear (r) é frequentemente usado para indicar o quanto a reta pode ser considerada adequada como modelo matemático. O método pode ser considerado como livre de tendências, se o cálculo do desvio dos resíduos plotados contra a concentração apresentarem randomicamente uma distribuição normal no eixo zero (SANTOS, 2003), evidenciando que os dados obtidos são consistentes para as variáveis observadas, relatando a garantia da estabilidade do ibuprofeno em ambas as embalagens.

5. CONCLUSÃO

Pode-se observar que o ibuprofeno demonstrou estabilidade tanto em frascos de vidro quanto no frasco de polietileno, com baixas variações de degradação do produto, em relação ao aspecto, pH, dissolução, teor e perda de peso, nas condições extremas de temperatura e umidade, constituindo os requisitos básicos que uma forma farmacêutica deve obedecer garantindo a qualidade, segurança e eficácia, para o uso do medicamento pela população.

O material de embalagem de polietileno mostrou-se com uma maior viabilidade de custo em relação ao de vidro, para as indústrias e para o consumidor final (aproximadamente 42% no acondicionamento primário). Em relação à estabilidade, ambas as embalagens apresentaram tendências lineares muito próximas em diversas características, ressaltando que não houve degradação significativa da estabilidade do princípio ativo do ibuprofeno, sendo assim, considerando algumas diferenças cruciais entre os materiais tais como, preço do material, facilidade de armazenagem e riscos de quebra, a embalagem de polietileno é o acondicionamento mais viável no custo final.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, J. P. P. E. H. Preparação e caracterização de dispersões sólidas e micropartículas lipídicas contendo ibuprofeno. 2009. 136f. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade) – Fundação Osvaldo Cruz, São Paulo, 2009.
- ALVES, R.M.V.; JAIME, S.B.M.; GONÇALVES, M.P.; SUZUKI, P.W. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, v. 29, n.2, p. 167-178, 2008.

- BAUMER, J.D.; RETZLAFF, F.A.; KRUG, S.; ZÉTOLO, M.; BAZZO, G.Z. Avaliação da estabilidade físico-química e microbiológica de formulações extemporâneas líquidas de captopril para uso pediátrico. *Farmácia & Ciência, Ipatinga*, v.2, p10-22, ago./nov. 2011.
- BRASIL. Resolução RE nº1, 29 de julho de 2005. D. O. U., Brasília, 01 de agosto de 2005.
- BRASIL. Farmacopéia Brasileira, 5ª ed. volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.
- MAFIO, L. J. Determinação do prazo de validade do medicamento carbocisteína xarope. 2005. 83f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
- PRISTA, N. L.; ALVES, C. A., MORGADO R. Tecnologia Farmacêutica; Estabilidade dos Medicamentos. 5. ed. Volume 3; Fundação Calouste Gulbenkian.
- SALÚSTIO, P. J. P. Promoção do aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis para a sua administração oral em formas farmacêuticas de liberação imediata ou controlada. 2009. 267f. Tese (Doutorado em Farmácia) - Faculdade de Coimbra, Lisboa, 2009.
- SANTOS, L. O. Estudo Comparativo entre as técnicas de Voltametria em pulsodiferencial, Espectrofotometria no ultravioleta e visível e Cromatografia líquida de alta eficiência como metodologias analíticas no doseamento da substância química Ibuprofeno. 2003. 106f. Dissertação (Mestrado em Vigilância Sanitária) – Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2003.
- SANTOS, S.; SÁ, A.; SAIÃO, A.; PECORELLI, C. Estabilidade do ácido fólico em suspensão oral extemporânea. *Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, Lisboa*, v. 3, n. 2, p. 223-232, 2005.
- SENA, M. M., FREITAS, C. B.; SILVA, L.C.; PÉREZ, C. N. E PAULA, Y. O. Determinação espectrofotométrica simultânea de ibuprofeno e paracetamol em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. *Quim. Nova, Vol. 30, No. 1, 75-79, 2007.*
- The United States Pharmacopeia, Thirty-second Revision, and National Formulary Twenty-seventh Edition (USP 32 NF27), volume 2. Convention: Rockville, 2009.
- The United States Pharmacopeia, Thirty-Fourth Revision, and National Formulary Twenty-ninth Edition (USP 34 NF29), volume 2. Convention: Rockville, 2011.
- VILA, R. et al; Estudo farmacocinético comparativo entre duas formulações de ibuprofeno: ibuprofeno suspensão oral 20mg/mL versus ibuprofeno suspensão gotas 50mg/mL. Disponível em http://www.ciberssaude.com.br/revistas.asp?id_materia-232&fase. Acesso em: 12 ago 2012.
- TOBARIANSKI, M. A. Validação de métodos para análise e estudos de estabilidade de anti-retrovirais em preparações farmacêuticas. Dissertação (Mestrado em) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.