



Análise Microbiológica de Embalagens para o Acondicionamento de Medicamentos e Cosméticos

Flávia A.M. FIORENTINO¹, Patrícia C. RICARTE², Marcos A. CORREA²,
Maria J.S.M. GIANNINI³, Vera L.B. ISAAC^{1,2} & Hérida R.N. SALGADO^{1,2}*

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas,
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Departamento de Fármacos e Medicamentos,
Laboratório de Controle Biológico de Qualidade de Fármacos e Medicamentos,
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara.
Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, CEP 14801-902 – Campus Universitário, Araraquara-SP, Brasil.

² Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho, Araraquara.
Rodovia Araraquara – Jaú, km 1, CEP 14801-902 – Campus Universitário, Araraquara-SP, Brasil.

³ Departamento de Análises Clínicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas,
Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara.
Rua Expedicionários do Brasil, 1621, CEP 14801-360, Araraquara-SP, Brasil.

RESUMO. As exigências dos consumidores e agências reguladoras, associadas à necessidade de embalagens mais eficientes, seguras, com boa qualidade microbiana conduziram à obtenção de embalagens que garantam a integridade do produto e a saúde do usuário. Entretanto, a embalagem pode ser fonte de contaminação quando não obedece ao critério de qualidade microbiana. O objetivo desta pesquisa foi analisar a qualidade microbiana de material de acondicionamento de medicamentos e cosméticos disponíveis no mercado brasileiro, no que diz respeito ao cumprimento da legislação, quanto ao nível de contaminação de produtos não estéreis no Brasil. Embalagens de vidro e de plástico foram submetidas à análise microbiológica para verificar a presença de microrganismos viáveis. As embalagens destinadas ao acondicionamento de medicamentos cumprem com o especificado pela RDC 481 de 23/9/1999 da ANVISA, entretanto, as destinadas aos cosméticos não cumprem com tais exigências. O controle de qualidade microbiológico de material de acondicionamento possui importância fundamental, relacionado diretamente com a saúde pública.

SUMMARY. "Microbiological Control of Packaging Materials for Medicines and Cosmetics". Several consumers and official agencies, associated with the necessity of more efficient, safety and good microbiological quality packaging materials, conducted to the challenge of having packages which assure both the integrity of products and consumer's health. However, the packaging material can be an important source of microorganisms when does not fulfill the microbiological quality requirements. The objective of this work was to study the microbiological quality of different types of packaging materials for medicines and cosmetics. The microbial quality studies were conducted by analyzing representative samples by bioassay. The packing materials were analyzed for microbiological quality to verify presence of viable microorganisms. They showed the analyzed packaging materials for medicines are in agreement with RDC # 481 on 23/9/1999 of ANVISA. However, the packages to store cosmetic material are not fulfilling this RDC. The microbiological quality control of packing materials has fundamental importance for public health.

INTRODUÇÃO

Desde o início da troca de mercadorias ou do comércio propriamente dito, a embalagem passou a ser indispensável e, atualmente, este fato permanece, porém com outros objetivos além de simplesmente acondicionar o produto, protegê-lo e facilitar seu transporte. A emba-

gem deve proteger o produto do ambiente, minimizar as perdas dos seus constituintes, não interferir química e fisicamente com seus componentes¹, facilitar o transporte, possuir dosadores corretos, ser compatível com o tempo de validade do produto acondicionado, ser de fácil aquisição, produção e manuseio, bem como ter cus-

PALAVRAS CHAVE: Material de acondicionamento, Embalagem para medicamentos, Embalagem para cosméticos, Controle microbiológico.

KEY WORDS: Microbiological quality control, Packages for medicines, Packages for cosmetics, Packing materials.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: salgadoh@fctfar.unesp.br

to adequado e impedir adulterações e falsificações do produto ².

A embalagem primária, é aquela que está em contato direto com o produto durante todo o tempo ³. Por embalagem secundária, entende-se o material que protege a embalagem primária e por acessórios, tudo que acompanha a embalagem primária, como, por exemplo, caixas, cartuchos e todo este conjunto deve ajudar na segurança, manuseio e como promoção de *marketing* do produto ^{3,4}.

A embalagem é fundamental tanto para embelezar os produtos, quanto para destacá-los nos pontos de venda. Em sua evolução as embalagens mantiveram suas funções básicas, porém adquiriram outros propósitos como atrair a atenção de consumidor, ser um diferencial do produto e motivar a venda, uma vez que a concorrência determina que a embalagem deve persuadir por si mesma e “vender o que protege tanto quanto proteger o que vende” ⁵. Com as novas leis de defesa do consumidor cresceram as exigências e as embalagens tiveram que ser adaptadas sem perder o poder atrativo ⁶.

Recentemente, foram lançados na Feira de Embalagens em Frankfurt, na Alemanha, selos coloridos que mudam de cor, caso o produto tenha sido mantido em temperatura inadequada à sua conservação. Esta inovação representa um cuidado com a estabilidade de produtos termosensíveis, como os medicamentos e cosméticos.

Neste aspecto, a embalagem pode desempenhar um papel decisivo na aquisição de um produto, principalmente de um cosmético. Enquanto a indústria cosmética utiliza a variação do *design* das embalagens como apelo de *marketing* e instrumento de venda, a indústria farmacêutica não pode variá-lo completamente, alterando normalmente as cores e o logotipo dos laboratórios.

Cada vez mais o fabricante de produtos cosméticos e de medicamentos vem se preocupando com a contaminação microbiana, principalmente com o surgimento da Resolução RDC 33 do Ministério da Saúde de Brasil (2000) ⁷ e depois com a RDC 67 (2007) ⁸, que dispõem sobre as boas práticas de fabricação e controle, não devendo esquecer a importância do papel da embalagem na contaminação microbiana ⁹.

A literatura não refere exatamente o período e o povo que descobriu o vidro. É conhecido que os egípcios, os assírios, os fenícios, os babilônios, os gregos e os romanos realizavam trabalhos com o vidro. Era conhecida, inclusive, a fórmula de uma pasta de vidro maleável, com a

qual os egípcios faziam pequenos vidros para adornos pessoais. Alguns destes objetos foram encontrados no sarcófago de Tutancamon, em perfeito estado de conservação. Os egípcios foram o primeiro povo a utilizar o vidro na fabricação de embalagens (vasilhas abertas como jarros e tigelas), e também produziam recipientes para cosméticos, bálsamo e frascos para perfumes.

Plásticos são materiais produzidos por grandes cadeias moleculares chamadas polímeros, que são formadas por moléculas menores, chamadas monômeros. Os plásticos são produzidos através de um processo químico chamado polimerização, o qual proporciona a união química de monômeros para formar, finalmente, os polímeros, que podem ser de origem natural ou sintética. Os polímeros naturais, como, por exemplo, algodão, fibra, madeira, cabelos, chifre de boi, látex, gomas, etc, são comuns em animais e em vegetais. Os sintéticos, tais como os plásticos, são obtidos por reações químicas. As propriedades do material são determinadas pelo tamanho e pela estrutura da molécula do polímero.

Foram encontrados na literatura, poucos trabalhos descrevendo o controle de qualidade de materiais de acondicionamento. Neste contexto, Santoro ¹⁰ descreve o estudo de estabilidade de emulsões contendo protetores solares acondicionadas em vidros, plásticos e materiais metálicos.

Não há a exigência de esterilidade para a embalagem de produtos não estéreis, entretanto deve cumprir os critérios dos órgãos oficiais. A remoção de resíduos através do processo de lavagem apresenta ponderações, quanto à qualidade da água utilizada e a processos de secagem, a fim de que não haja desenvolvimento microbiano. Obviamente, frascos plásticos com limitada resistência térmica merecem atenção especial ¹¹.

O objetivo desta pesquisa foi desenvolver metodologia de análise para avaliar a contaminação microbiana em material de acondicionamento de medicamentos e cosméticos, a fim de que possa ser implantada junto aos setores responsáveis por este processo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas cinco embalagens de vidro com capacidade de 20, 30, 60, 100 e 150 mL e doze de plástico com capacidade entre 10 e 150 mL, gentilmente doadas pelo laboratório de cosmetologia da Faculdade de Ciências Farmacêuti-

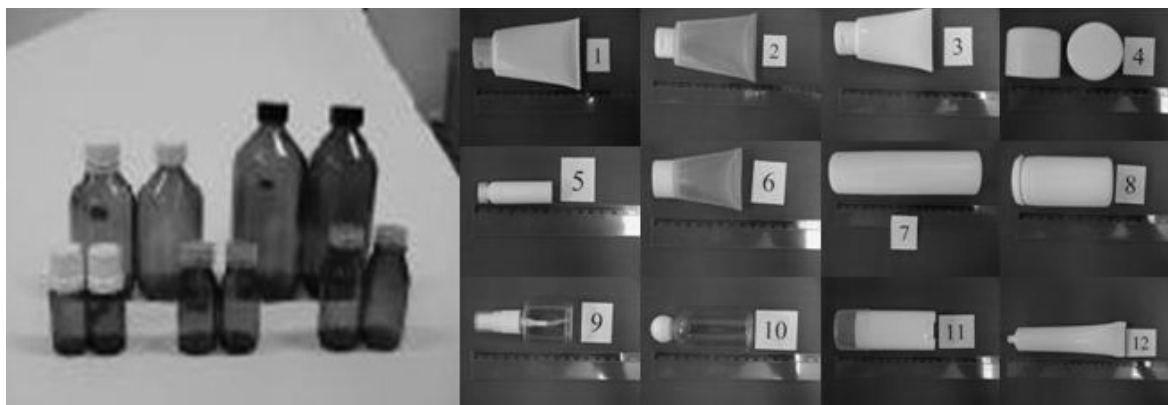


Figura 1. Embalagens de vidro de 20, 30, 60, 100 e 150 mL (esquerda) e embalagens de plástico com capacidade entre 10 e 150 mL (direita), analisadas neste estudo.

cas da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho de Araraquara (Fig. 1).

Foi realizada a desinfecção externa das embalagens de vidro, destinadas ao acondicionamento de medicamentos, com etanol 70%. Em seguida, as embalagens foram lavadas internamente com solução fisiológica estéril. Desta solução de lavagem, 1 mL foi transferido para placas de Petri estéril. Posteriormente, foi adicionado ágar tioglicolato ou ágar Sabouraud, na temperatura de $46 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$, de acordo com a técnica pour plate. Após a solidificação do ágar, as placas foram incubadas a $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ por 2 dias e a $25 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ por 7 dias, para verificar a o desenvolvimento de colônias bacterianas e fúngicas, respectivamente. O teste foi realizado em triplicata ^{4,11,12}. A mesma metodologia descrita acima foi utilizada para as embalagens de plástico.

RESULTADOS

Nas embalagens destinadas ao acondicionamento de medicamentos, foi observado após 48 h de incubação o crescimento de uma colônia bacteriana em uma placa de Petri, que continha amostra da embalagem de 100 mL. Este resultado confere que as embalagens de vidro analisadas encontravam-se em boas condições quanto ao crescimento bacteriano.

Na análise de fungos e leveduras para as embalagens de vidro, após sete dias de incubação, houve crescimento de uma colônia fúngica, de coloração preta, em duas placas de Petri, que continham amostras das embalagens de 150 mL; uma colônia de cor preta, semelhante à anterior em uma placa de Petri, a qual continha amostra da embalagem de 100 mL e em uma placa de Petri, que continha amostra da embalagem de 30 mL, houve crescimento de cinco colônias,

uma de coloração alaranjada, outra diferente das demais de coloração amarela e as demais de cor negra. Devido ao crescimento de fungo invasivo de cor branco-acizentado, apenas dois dos fungos puderam ser identificados e estes correspondiam aos microrganismos *Aureobasidium* sp e *Cladophialophora* sp., que são fungos presentes normalmente no ar. Para as embalagens plásticas não foram detectadas bactérias nos materiais analisados, entretanto foi identificada a presença de *Aspergillus fumigatus* em sete das 12 amostras estudadas e este resultado pode ser visto na Figura 2.

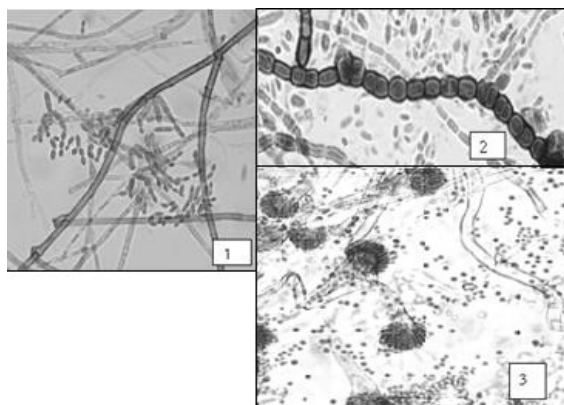


Figura 2. Fungos isolados das embalagens de vidro e plástico. 1. *Cladophialophora* sp; 2. *Aureobasidium* sp; 3. *Aspergillus fumigatus*.

DISCUSSÃO

O processo de envase e rotulagem de fármacos, medicamentos e cosméticos é uma preocupação constante para as farmácias e indústrias destes produtos. A troca de produtos, colocados equivocadamente em material de acondicionamento inapropriado, a perda das características do produto, as contaminações cruzadas, a perda

da estabilidade têm sido freqüentemente documentados. O acondicionamento de produtos requer cuidados importantes e procedimentos em concordância às boas práticas de fabricação, ou seja, *Current Good Manufacturing Practices* (CGMP) ¹³. Portanto, a embalagem é o resultado de compromisso com a qualidade, representada por alguns fatores. Resumidamente, o primeiro fator poderia ser citado como a *função física* de manuseio e proteção, tanto do produtor e do consumidor, bem como do meio ambiente, quanto ao aspecto de sustentabilidade. Há, também, a *função competitiva* de comunicação e agente promotor de vendas, e a *função econômica*, relacionada ao custo total do produto.

A contagem do número total de microrganismos foi realizada pela técnica de *Pour Plate* por proporcionar crescimento tanto de microrganismos aeróbios quanto de anaeróbios. O ágar tioglicolato é adequado ao cultivo de microrganismos aeróbios e anaeróbios, enquanto que o ágar Sabouraud é adequado para o cultivo e diferenciação de fungos ¹¹.

Os valores encontrados para quantidades de colônias bacterianas e fúngicas/placa em embalagens destinadas ao acondicionamento de medicamentos estão de acordo com o permitido pela RDC 481 de 23/9/1999 da ANVISA, pois, para produtos farmacêuticos, o número total de microrganismos presentes deve ser entre 10^2 a 10^3 UFC/g (mL) ou no máximo 5×10^2 a 5×10^3 UFC/g (mL) de amostra e ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* e *Escherichia coli* ^{4,11,14}. Portanto, para as embalagens destinadas a estes produtos, adotam-se os mesmos valores, porém não se deve trabalhar com estas que apresentem o limite máximo de microrganismos permitido, pois o valor de unidades formadoras de colônia (UFC) das embalagens e do próprio material ultrapassarão o limite permitido e colocarão em risco a qualidade final do produto.

Em relação à contaminação microbiana, os produtos cosméticos são classificados em tipo I e tipo II, especificamente classificando-os em relação à área de aplicação e a faixa etária, cujos limites microbianos são variáveis ^{14,15}.

Os cosméticos do tipo I são destinados à área dos olhos, para bebês e para adolescentes com acne, nos quais o limite é 10^2 ou, no máximo, 5×10^2 UFC/g (mL) de microrganismos totais aeróbios. Para os produtos do tipo II, que são destinados às demais áreas do corpo, o limite preconizado é de 10^3 ou, no máximo, 5×10^3 UFC/g (mL) de amostra. É importante salien-

tar que para ambas as classes os produtos devem apresentar ausência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* sp. e *Escherichia coli* ^{4,11,14} e os talcos devem apresentar ausência de clostrídios sulfito-redutores.

A identificação de *Aspergillus fumigatus* nas embalagens destinadas ao envasamento de cosméticos, compromete a qualidade microbiológica deste material de envase, uma vez que este fungo é ubiqüitário e causador de importantes patologias humanas, incluindo infecções hospitalares ¹⁶. Esta análise é indispensável para garantir a integridade do produto durante o seu prazo de validade, bem como assegurar a eficácia do tratamento e a saúde do usuário.

CONCLUSÃO

O controle de qualidade microbiológico é importantíssimo para avaliar pontos críticos de contaminação e estabelecer normas de controle, a fim de obter produtos de excelente qualidade, estabilidade e confiança. O controle de qualidade microbiológico de material de acondicionamento possui importância fundamental, relacionado diretamente com a saúde pública, já que uma embalagem contaminada transfere a contaminação para o produto armazenado.

Por isso, no desenvolvimento de novas embalagens, deve-se levar em conta não apenas o apelo de *marketing*, mas também materiais que sejam possíveis de se efetuar a limpeza adequada durante o processo de sua obtenção, a fim de não ocasionar riscos ao consumidor e o questionamento quanto à confiabilidade do produto e da empresa produtora.

Agradecimentos. Os autores agradecem o apoio financeiro recebido do CNPq (Brasília), FUNDUNESP (São Paulo), FAPESP (São Paulo) e PADG-FCF (Araraquara), pelo apoio aos projetos desenvolvidos no Laboratório de Controle Biológico de Qualidade da FCF-UNESP, à Maria de Fátima Rodrigues, Elaine Toscano Miranda e Francisco Rocatelli, pelo apoio técnico.

REFERÊNCIAS

1. European Pharmacopoeia (2005) 5. ed. Strasbourg: Council of Europe, págs. 301-17.
2. Taborsky, C.J., U. Mehta, M. Kusz & G. Caspen (2000) *Pharm. Technol.* **24**: 17-25.
3. Petrovick, G.F., P.R. Petrovick & H.F. Teixeira (2004) *Infarma.* **16**: 54-8.
4. Farmacopéia Brasileira (1988) 4ª ed. São Paulo: Atheneu, pt. 1. v. 5. 1. 6.
5. Braga, J. (2000) "Desembalando a emba-

- gem". In: 10^o Catálogo Brasileiro de Produtos e Serviços. Grupo Dipemar, Rio de Janeiro.
6. Martins, R. (2000) *Cosmet. Toiletries* **12**: 20.
 7. Brasil. Ministério da Saúde (2000) Resolução RDC n. 33. Aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 24 abril de 2000
 8. Brasil. Ministério da Saúde (2007) Resolução RDC n. 67. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias. *Diário Oficial da União*, Brasília, 09 outubro 2007.
 9. Rebello, T. (2000) *Cosmet. Toiletries* **12**: 26.
 10. Santoro, M.I.R.M., D.A.G.C.E. Oliveira, E.R.M. Kedor-Hackmann & A.K. Singh (2005) *Int. J. Pharm.* **297**: 197-203.
 11. Pinto, T.J.A, T.M. Kaneko & M.T. Ohara (2003) "Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos", (Atheneu, ed.) São Paulo, págs. 81-104.
 12. United States Pharmacopoeia (2006) 29th ed. Rockville: United States Pharmacopoeial Convention, pp. 2503-8.
 13. FDA (2002) "Drug quality assurance. Drug repackagers and relabelers", dec. 2, 2002. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/dm-pq/7356-002b-iscan.pdf>>. [Acesso em: 14 jul. 2007].
 14. Brasil. Ministério da Saúde (1999) Resolução RE n. 481. Estabelece os parâmetros de controle microbiológico para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. *Diário Oficial da União*, Brasília, 27 setembro 1999.
 15. Chorilli, M., M.G. Bazanelli, C.D. Jusfão, A.S. Barbosa, M. Monteiro & H.R.N. Salgado (2007) *Rev. Org. Farm. Ibero-Latinoamer. (O.F.I.L.)* **17**(3): 33-43.
 16. Vonberg, R.P. & P. Gastmeir (2006) *J. Hosp. Infect.* **63**: 246-54.