

Avaliação do processo de filtração pelo controle de qualidade microbiológico da água usada na fabricação de cápsulas.

Renata Palhares Zschaber de Araújo¹
Jorge Antônio Barros de Macedo^{2*}

- 1- Responsible Pharmacist Warner Lambert - CAPSUGEL Division
Especialista em Desenvolvimento e Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos
- 2- Professor Convidado Departamento Farmacêutico
Faculdade de Farmácia e Bioquímica / Universidade Federal de Juiz de Fora
Orientador do Curso de Especialização em Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos

Correspondência: Macêdo, Jorge Antônio Barros
Universidade Federal de Juiz de Fora
jmacedo@fbio.ufff.br / j.macedo@terra.com.br
www.aguaseguas.ufff.br / www.aguaseguas.hpg.com.br

RESUMO: Este trabalho foi desenvolvido como requisito final para conclusão do curso de especialização em desenvolvimento e controle de qualidade de fármacos e medicamentos, da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Juiz de Fora. Cápsulas são preparações sólidas constituídas por um invólucro duro ou mole de várias formas e capacidades, usualmente contendo uma dose única do medicamento. A água corresponde à cerca de 70% da fórmula das cápsulas duras de gelatina e considerando que é a matéria-prima de maior relevância como fonte de contaminação, deve ser purificada, a fim de ter um nível de qualidade microbiológica adequada. Quando utilizada como componente de preparação farmacêutica deve ser purificada de acordo com os requisitos obrigatórios para o tipo de preparação farmacêutica que será utilizada. A água classe PW (Purified Water), descrita pela USPXXIV como sendo a água obtida por destilação, osmose reversa, troca iônica ou filtração, é indicada para fabricação de fármacos e medicamentos, devido ao seu alto grau de pureza. O custo para se obter uma água de acordo com as especificações requeridas para a Água PW, é elevado, não sendo justificável a sua utilização para fabricação de cápsulas duras de gelatina vazias. Por outro lado, a água potável deixa a desejar quanto à qualidade microbiológica e físico-química. Considerando a necessidade de obter uma água com melhor qualidade microbiológica para fabricação de cápsulas duras de gelatina vazias, foi estudada e avaliada microbiologicamente, a qualidade da água utilizada em uma indústria que fabrica cápsulas duras de gelatina vazias, obtida a partir do abastecimento público e filtrada através de sistema de filtros com porosidades variadas. A pesquisa mostrou que o sistema de filtração utilizado no tratamento da água para fabricação de cápsulas é eficiente e consegue garantir a qualidade necessária de um componente fundamental no processo de obtenção de uma cápsula com nível microbiológico dentro dos parâmetros farmacopeicos. Outra conclusão importante, que deve ser ressaltada, é que o processo de filtração utilizado nesta empresa tem custo compatível com a linha de fabricação de cápsulas.

Unitermos: Cápsula, Filtração, água.

ABSTRACT: This work was developed as requirement for conclusion of the specialization course in development and control of active drugs quality and medicines, of Pharmacy and Biochemistry Faculty of Juiz de Fora Federal University. Capsules are solid preparations constituted by a hard or easily involucres of several forms and capacities, usually containing an only dose of the medicine. The water corresponds to about 70% of the capsules hard formula of jelly and considering that is the raw material of larger relevance as source of contamination, it should be purified, in order to have on appropriate microbiological quality. When used as component of pharmaceutical preparation it should be purified in agreement with the obligatory requirements for the type of pharmaceutical preparation that will be used. The water class PW (Purified Water), described by United States Pharmacopoeia (USPXXIV) as being the water obtained by distillation, reverse osmosis, changes ionic or filtration, it is indicated for active drugs production and medicines, due to your high purity degree. The cost to obtain a water in agreement with the specifications requested for the PW (Purified Water), is high, not being justifiable your use for production of empty hard capsules of jelly. On the other hand, the drinking water leaves to want with relationship to microbiological and physical-chemistry quality. Considering the need to obtain a water with better microbiological quality for production of empty hard capsules of jelly, it was studied and evaluated microbiological quality of the water used in an industry that manufactures capsules hard of empty jelly, obtained starting from the public provisioning and filtered through system of filters with varied porous. The research presents that the filtration system used in the treatment of the water for production of capsules is efficient and it gets inside to guarantee the necessary quality of a fundamental component in the process of obtaining of a capsule with microbiological level of the USP specifications. Another important conclusion, that it should be pointed out, it is that the filtration process used in this company has compatible cost with the line of production of capsules.

Uniterms: Capsule, Filtration, Water.

1. Introdução

Cápsulas são preparações sólidas constituídas por um invólucro duro ou mole de várias formas e capacidades, usualmente contendo uma dose única do medicamento. Elas são destinadas à administração oral. O invólucro das cápsulas pode ser feito de gelatina ou outras substâncias, sua consistência pode ser ajustada pela adição de substâncias tais como; glicerina ou sorbitol. Excipientes tais como agentes surfactantes, opalescentes, conservantes, edulcorantes, substâncias corantes autorizados pela autoridade competente e substâncias aromatizantes podem ser adicionadas. As cápsulas podem ser receber impressões na superfície. O conteúdo da cápsula pode ser de consistência sólida, líquida ou pastosa. Eles consistem de uma ou mais substâncias ativas com ou sem excipientes tais como solventes, diluentes, lubrificantes e agentes desintegrantes. O conteúdo não deve causar deterioração do invólucro. O invólucro, por sua vez, é atacado pelo suco gástrico e o conteúdo é liberado. Podem ser distinguidas várias categorias de cápsulas: cápsulas duras, moles, gastro-resistentes e de liberação modificada (EP-EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 1997).

O invólucro das cápsulas duras é usualmente denominado como cápsula dura de gelatina vazia. Estas cápsulas duras de gelatina são constituídas de duas partes separadas: uma mas curta e com diâmetro um pouco maior que é chamada de tampa e

uma mais longa que é chamada de corpo. A tampa desliza sobre o corpo se encaixando e formando uma única unidade (RIDGWAY, 1987).

O espetacular desenvolvimento da farmacoterapia durante os últimos anos, tem permitido incrementar a importância das cápsulas como forma de administração medicamentosa. Suas numerosas vantagens farmacêuticas têm convencido os profissionais da área farmacêutica, enquanto que o alto grau de desenvolvimento técnico das máquinas de fabricação, enchimento e acondicionamento desta forma farmacêutica permitem um cumprimento mais rigoroso das BPF (Boas práticas de fabricação). As maiores vantagens das cápsulas frente as demais formas farmacêuticas de administração oral são: a melhor adesão ao tratamento por parte do paciente por mascararem sabor e gosto desagradáveis e serem de fácil deglutição; a infinidade de cores e impressões possíveis fazem com que sejam mais atraentes e reduzam o risco de confusões e misturas por permitirem fácil diferenciação entre diferentes drogas e dosagens; a rapidez com que se dissolvem quando em contato com o suco gástrico deixando disponível as substâncias medicamentosas; a redução de problemas de estabilidade por protegerem muitas drogas sensíveis à ação da luz, do ar e umidade; e em geral, requerem menor quantidade de excipientes e equipamentos o que elimina algumas etapas da fabricação do medicamento (CAPSUGEL, 1997).

As cápsulas duras de gelatina vazias são fabricadas a partir de gelatina de alta pureza, corantes FD&C (Food, drug and cosmetic colorants) e D&C (Drug and cosmetic colorants), pigmentos e água.

A gelatina é obtida a partir da hidrólise do colágeno, que é uma proteína fibrosa que forma os tecidos conjuntivos e de suporte dos corpos dos mamíferos. Ele contém 18 aminoácidos diferentes, sendo seu principal componente, cerca de 30%, a glicina, seguida da alanina, prolina, hidroxipolina e glutamina (CAPSUGEL, 1997).

O colágeno dos ossos e da pele é submetido aos processos de maceração e purificação com ácidos e bases que o quebram hidroliticamente em cadeias de aminoácidos quase não ramificadas e de comprimento variável, denominada gelatina (CAPSUGEL, 1997).

O tipo de hidrólise usada determina a natureza ou tipo da gelatina obtida. A hidrólise ácida origina gelatina ácida ou tipo A e a básica origina a gelatina básica ou tipo B. Então, as propriedades da gelatina dependem da origem de sua extração, se de osso ou pele, bovina ou suína, e do tipo de extração, ácida ou básica (CAPSUGEL, 1997).

Para ser utilizada, na fabricação de cápsulas a gelatina deve apresentar grau farmacêutico, ou seja, ser altamente purificada e deve cumprir todos os requisitos farmacopeicos especificados pela USP 24 (The United States Pharmacopeia 24), NF19 (National Formulary 19), EP 3^a Ed. (European Pharmacopoeia 3^a Edição.) e decisões e regulamentações internacionais do FDA (Food and Drug Administration) Guidances, European Decisions or Directives) (CAPSUGEL, 2000).

Como substâncias colorantes são utilizados, corantes FD&C, permitidos para fabricação de alimentos, drogas e cosméticos e D&C, permitidos para fabricação de drogas e cosméticos. O corante FD&C e D&C a ser utilizado deve obedecer a legislação de cada país e deve cumprir as especificações européias descritas no "Commission Directive" 95. Como pigmentos são utilizados, os óxidos de ferro e o dióxido de titânio, que têm a função de dar coloração as cápsulas e opalescência, respectivamente. Os óxidos de ferro devem cumprir com o NF19 e EU Specifications e o dióxido de titânio deve cumprir os requisitos da EP 3^aEd., USP 24 e European Specifications, descritas no "Commission Directive" 95/45/EEC of 26 July 1995, (CAPSUGEL, 2000).

A água corresponde à cerca de 70% da fórmula das cápsulas duras de gelatina e considerando que é a matéria-prima de maior relevância como fonte de contaminação, deve ser purificada, a fim de ter um nível de qualidade microbiológica adequado. Os requisitos de qualidade necessários para água usada na fabricação de cápsulas duras de gelatina vazias, é bastante discutível. Os requisitos da água potável, no Brasil, são definidos pela portaria 1469, de 29 de dezembro de 2000, do Ministério da Saúde (Brasil, 2001), que apresenta as normas e padrão de potabilidade da água destinada ao consumo humano, esta água pode ser utilizada na limpeza, extração, mas não em produtos farmacopeicos (MACÊDO, 2000). Quando utilizada como componente de preparação farmacêutica deve ser purificada de acordo com os requisitos obrigatórios para o tipo de preparação farmacêutica que será utilizada. A água classe PW (Purified Water), descrita pela USPXXIV como sendo a água obtida por destilação, osmose reversa, troca iônica (deionizada ou desmineralizada) ou filtração, é indicada para fabricação de fármacos e medicamentos, devido ao seu alto grau de pureza. O custo para se obter uma água de acordo com as especificações requeridas para a Água PW, é elevado, não sendo justificável a sua utilização para fabricação de cápsulas duras de gelatina vazias. Por outro lado, a água potável deixa a desejar quanto à qualidade microbiológica e físico-química.

Considerando a necessidade de obter uma água com melhor qualidade microbiológica para fabricação de cápsulas duras de gelatina vazias, foi estudada e avaliada microbiologicamente a qualidade da água utilizada em uma indústria que fabrica cápsulas duras de gelatina vazias, obtida a partir do abastecimento público e filtrada através de sistema de filtros com porosidades variadas.

A filtração consiste em fazer a água atravessar uma camada de material poroso, que em função do diâmetro dos poros, após a passagem haverá a remoção das partículas em suspensão e até a carga bacteriana será reduzida (MACÊDO, 2000).

O sistema de filtros, com porosidades variadas, empregados para purificação da água utilizada pela indústria de fabricação de cápsulas estudada, tem as seguintes características:

- 1) Filtro de areia para remoção de grandes partículas na superfície da área. Sendo considerado que é possível que partículas de qualquer tamanho sejam retidas em pontos próximos ou nos pontos de contato entre os grãos de área, (MACÊDO, 2000).
- 2) Filtro de policarbonato com elemento filtrante em celulose de 25 μm de porosidade para remoção de partículas com tamanho $\geq 25 \mu\text{m}$;
- 3) Filtro de policarbonato com elemento filtrante em celulose de 5 μm de porosidade para remoção de partículas com tamanho $\geq 5 \mu\text{m}$;
- 4) Filtro de policarbonato com elemento filtrante carvão ativado e celulose de tripla filtração para remoção de residual de cloro e odores;
- 5) Filtro de policarbonato com elemento filtrante em polipropileno de 1,0 μm para remoção de partículas com tamanho $\geq 1,0 \mu\text{m}$;
- 6) Unidade com lâmpada ultravioleta para promover redução da carga de microorganismos presente;
- 7) Filtro de aço inox com elemento filtrante em celulose de 0,45 μm para remoção de partículas com tamanho $\geq 0,45 \mu\text{m}$ e bactérias;
- 8) Filtro de aço inox polido com elemento filtrante em nylon 66 de 0,22 μm para remoção de partículas com tamanho $\geq 0,22 \mu\text{m}$, bactérias e alguns tipos de proteína bacteriana.

2. Metodologia

Foram avaliadas quanto à qualidade microbiológica, amostras da água potável que abastece a indústria, amostras da água filtrada amostrada após o sistema de filtração e amostras da água filtrada amostrada no ponto em que abastece o reator para fabricação das cápsulas.

Para a avaliação microbiológica foram realizados os testes de contagem total de aeróbios por "Plate Count", contagem total de aeróbios por filtração em membrana, pesquisa de coliformes totais por filtração em membrana, pesquisa de coliformes fecais (*E.coli*) por filtração em membrana e pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* por filtração em membrana.

A metodologia empregada foi baseada no Standard Methods For The Examination of Water and Wastewater, 20th edition, USP 24 - NF 19, EP 3^a Ed., Microbiological Analysis Of Water For Pharmaceutical Use Report Of An SFSTP Commission. STP Pharma Pratiques e Manual de análise bacteriológica da água da CETESB (Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental), 1988.

2.1 Descrição da Metodologia

2.1.1 Contagem Total de Aeróbios por contagem em placa (Pour Plate Method)

- a) Pipetar 1,0 mL da amostra de água e transferir para uma placa de petri de 90 x 15 mm;
- b) Adicionar 15 mL de agar plate count.
- c) Homogeneizar com movimentos circulares ou em "8" e deixar solidificar à temperatura ambiente;
- d) Inverter a placa e incubar à $35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ por 48 horas;
- e) Ler e registrar o resultado. Reincubar por mais 72 horas;
- f) Contar o número de colônias e registrar o resultado expressando como UFC/mL da amostra.

Controle negativo (branco): pipetar 1,0 mL de água estéril e seguir os passos acima.

Controle positivo: pipetar 1,0 mL de cultura composta de microorganismos e seguir o roteiro anterior.

2.1.2 Contagem Total de Aeróbios por membrana filtrante

Este método é particularmente interessante de ser utilizado quando o número de UFC/mL é muito baixo, pois permite a análise de volume maior (100 mL). E o crescimento das colônias na superfície da membrana permite um melhor isolamento para posterior identificação.

- a) Filtrar à vácuo, 100 mL de cada amostra através de uma membrana filtrante estéril de 47 mm de diâmetro e 0,45 μm de porosidade, utilizando o equipamento de filtração (Manifold);
- b) Rinsar a membrana com 20 a 30 mL de água estéril, após cada amostra filtrada;

- c) Remover assepticamente a membrana do equipamento de filtração, com auxílio da pinça e colocá-la sobre a superfície de uma placa de petri estéril de 49 x 13 mm com ou Agar Plate Count;
Obs: antes de usar a pinça esterilizar mergulhando em álcool etílico à 70 % e flambando na chama do bico de bursen.
- d) Incubar à $35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ por aproximadamente 48 horas. Se o crescimento das colônias ocorrer, identificar os microorganismos fazendo gram e testes bioquímicos recomendados para a identificação.
- e) Se o crescimento não tiver ocorrido ou for insuficiente. Reincubar por mais 72 horas e se houver crescimento, identificar.

Controle negativo: filtrar 100 mL de água estéril antes e após a análise das amostras e seguir o roteiro anterior.

Controle positivo: filtrar 100 mL de água estéril adicionado de cultura composta de microorganismos e seguir o roteiro anterior.

2.1.3 Pesquisa/Contagem de Coliformes Totais por membrana filtrante

Preparar a placa de petri de 49 x 13 mm colocando o "absorvent pad" na placa e saturando com $\pm 2,0$ mL de caldo M-Endo. Verificar se o caldo umidificou todo o pad, remova o excesso.

- a) Filtrar a vácuo, 100 mL de cada amostra através de uma membrana filtrante estéril de 47 mm de diâmetro e $0,45 \mu\text{m}$ de porosidade, utilizando o equipamento de filtração (Manifold);
- b) Rinsar a membrana com 20 a 30 mL de água estéril, após cada amostra filtrada;
- c) Remover assepticamente a membrana do equipamento de filtração e colocá-la sobre o pad previamente embebido em caldo M-Endo;
- d) Inverter as placas e incubar à $35 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ por 24 ± 2 horas.
- e) Realizar a leitura caso haja crescimento, contar o número de colônias e registrar o resultado expressando em UFC/100mL.

Interpretação: O crescimento de colônias com coloração de rosa a vermelho escuro com brilho metálico verde-dourado superficial é indicativo de bactéria do grupo Coliforme. O brilho pode estar cobrindo toda a colônia, ou apenas o centro, ou a periferia. (KONEMAN, 1999.).

Caso haja necessidade de confirmação, transferir as colônias para o caldo lactosado, com posterior confirmação em caldo lactosado verde brilhante bile 2%. Paralelamente à verificação pode-se obter sua diferenciação para coliformes fecais, checando os resultados de pesquisa de *E.coli*, descrito no item 2.1.4.

Controle negativo: filtrar 100 mL de água estéril antes e após a análise das amostras e seguir o roteiro anterior.

Controle positivo: filtrar 100 mL de água estéril adicionado de cultura de *E.coli* e seguir o roteiro anterior.

2.1.4 Pesquisa/Contagem de Coliformes Fecais (*E.coli*) por membrana filtrante

Preparar a placa de petri de 49 x 13 mm colocando o "absorvent pad" na placa e saturando com $\pm 2,0$ mL de caldo M-FC. Verificar se o caldo umidificou todo o pad e se houver excesso remover.

- a) Filtrar à vácuo, 100 mL de cada amostra através de uma membrana filtrante estéril de 47 mm de diâmetro e 0,45 μ m de porosidade, utilizando o equipamento de filtração (Manifold);
- b) Rinsar a membrana com 20 a 30 mL de água estéril, após cada amostra filtrada;
- c) Remover assepticamente a membrana do equipamento de filtração e colocá-la sobre o pad previamente embebido em caldo M-FC;
- d) Lacrar as placas, colocá-las em um saco plástico à prova d'água, Inverter as placas e incubar por imersão em banho de água a $45,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$ por 24 ± 2 horas.
- e) Realizar a leitura caso haja crescimento, contar o número de colônias e registrar o resultado expressando em UFC/100mL.

Interpretação: O crescimento das colônias, com coloração em tons variados de azul, é típica de coliforme fecal (*E.coli*), podendo aparecer com coloração de cinza a verde atípica. Colônias com coloração de cinza a creme não são de coliformes fecais (KONEMAN, E.W.,1999.).

Controle negativo: filtrar 100 mL de água estéril antes e após a análise das amostras e seguir o roteiro anterior.

Controle positivo: filtrar 100 mL de água estéril adicionado de cultura de *E.coli* e seguir os roteiro anterior.

2.1.5 Pesquisa/Contagem de *Pseudomonas aeruginosa* por membrana filtrante

- a) Filtrar à vácuo, 100 mL de cada amostra através de uma membrana filtrante de 47 mm de diâmetro e 0,45 μ m de porosidade estéril, utilizando o equipamento de filtração (Manifold);
- b) Rinsar a membrana com 20 a 30 mL de água estéril, após cada amostra filtrada;
- c) Remover assepticamente a membrana do equipamento de filtração, com auxílio da pinça e colocá-la sobre a superfície de uma placa de petri estéril de 49 x 13 mm com agar MPA-C. Cuidar para que membrana fique bem aderida à superfície do agar, não deixando espaços com ar;

Obs: antes de usar a pinça esterilizar mergulhando em álcool etílico à 95% ou absoluto e flambando na chama do bico de busen (KONEMAN, 1999.).

- d) Inverter as placas e incubar à $41,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ por aproximadamente 72 horas.
- e) Ler e caso haja crescimento, contar o nº de colônias e registrar o resultado expressando em como UFC/100mL.

Interpretação: O crescimento de colônias com 0,8 a 2,2 mm de diâmetro, aparência achatada, bordas claras e centro com coloração acastanhada à esverdeada-negra é típico de *P.aeruginosa*. Confirmar o crescimento tanto de colônias típicas, quanto de atípicas, isolando cada colônia e estriando em placa de 90 x 15 com agar Milke. Após o período de incubação de 24 horas à $35 \pm 1,0^\circ\text{C}$, observar se houve crescimento com hidrólise da

caseína e produção de pigmento amarelado à verde disperso no meio, o que confirma a presença de *P. aeruginosa* (KONEMAN, 1999.).

Controle negativo: filtrar 100 mL de água estéril antes e após a análise das amostras e seguir o roteiro anterior.

Controle positivo: filtrar 100 mL de água estéril adicionado de cultura de *P. aeruginosa* e seguir os roteiro anterior.

2.2 Amostragem

Foram colhidas amostras em triplicada de cada ponto de amostragem em três dias da semana durante nove semanas consecutivas.

2.3 Critérios de aceitação

A especificação empregada para água potável é definida de acordo com os limites recomendados pela Portaria n.º 1469 de 29 de dezembro de 2000. Já, a especificação empregada para água filtrada amostrada logo após o sistema de filtração e para água filtrada amostrada no abastecimento do reator para fabricação das cápsulas, foram definidos de acordo com o Capsugel Standard Operation Instruction n.º 360-05 (1999), como sendo aceitável para água utilizada na fabricação das cápsulas duras de gelatina vazias, Quadro 1.

QUADRO 1- Níveis de contaminação microbiológica aceitável para água utilizada na fabricação de cápsulas.

Ponto de Amostragem	Especificação			
	Aeróbios Totais/mL	Coliformes Totais/100mL	Coliformes Fecais/100mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> /100mL
Água potável entrada da fábrica	≤ 500 UFC	Ausência	Ausência	Ausência
Água filtrada amostrada pós a filtração	≤ 10 UFC	Ausência	Ausência	Ausência
Água filtrada que abastece o reator	≤ 10 UFC	Ausência	Ausência	Ausência

Critério de aceitação: A água será considerada adequada do ponto de vista da qualidade microbiológica, para fabricação de cápsulas duras de gelatina, se a água utilizada para abastecer o reator atenda a especificação do Quadro 1.

3. Resultados

Os Quadros 2, 3 e 4, nos itens 3.1, 3.2 e 3.3, apresentam os resultados obtidos para a água potável amostradas na entrada da fábrica, filtrada amostrada após o sistema de filtração, filtrada amostrada no abastecimento do reator, respectivamente.

3.1- Água potável amostrada na entrada da fábrica

QUADRO 2 - Água potável amostradas na entrada da fábrica

PONTO DE AMOSTRAGEM: ÁGUA POTÁVEL AMOSTRADA NA ENTRADA DA FÁBRICA								
1º SEMANA			2º SEMANA			3º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Análises	Resultado
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	1 UFC/mL
	C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	31 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	1 UFC/mL
	C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	2 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	53 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	1 UFC/mL
	C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	8 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	91 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
4º SEMANA			5º SEMANA			6º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Análises	Resultado
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	11UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	24UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	4 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente		P. COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente

Continuação do Quadro 2

Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	7 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	2 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
7ª SEMANA			8ª SEMANA			9ª SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Análises	Resultado
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	14UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	4 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	6 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	10UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente

Legenda:

C.T.A.POUR PLATE = Contagem total de aeróbios pelo método de contagem em placas (Pour Plate Method).

C.T.A.FILTRAÇÃO = Contagem total de aeróbios pelo método de filtração em membrana.

P.COL.TOTAIS = Pesquisa de coliformes totais pelo método de filtração em membrana.

P.COL.FECAIS = Pesquisa de coliformes fecais pelo método de filtração em membrana.

P. P.aeruginosa = Pesquisa de coliformes fecais pelo método de filtração em membrana.

UFC = Unidade formadora de colônia

Ausente = não houve crescimento bacteriano.

3.2- Água filtrada amostrada após o sistema de filtração

QUADRO 3- Água filtrada amostrada após o sistema de filtração

PONTO DE AMOSTRAGEM: ÁGUA POTÁVEL AMOSTRADA NA ENTRADA DA FÁBRICA								
1º SEMANA			2º SEMANA			3º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Resultado	
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	2 ufc/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	3 ufc/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	7 ufc/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente
4º SEMANA			5º SEMANA			6º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Resultado	
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	2 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	0 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	2 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente		P. P. aeruginosa	Ausente

Continuação do Quadro 3

7º SEMANA			8º SEMANA			9º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Análises	Resultado
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente		P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente		P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente		P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente		P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente		P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente		P. . <i>P. aeruginosa</i>	Ausente

Legenda:

C.T.A.POUR PLATE = Contagem total de aeróbios pelo método de contagem em placas (Pour Plate Method).

C.T.A.FILTRAÇÃO = Contagem total de aeróbios pelo método de filtração em membrana.

P.COL.TOTAIS = Pesquisa de coliformes totais pelo método de filtração em membrana.

P.COL.FECAIS = Pesquisa de coliformes fecais pelo método de filtração em membrana.

P. P. aeruginosa = Pesquisa de coliformes fecais pelo método de filtração em membrana.

UFC = Unidade formadora de colônia

Ausente = não houve crescimento bacteriano

3.3- Água filtrada amostrada no abastecimento do reator

QUADRO 4- Água filtrada amostrada no abastecimento do reator.

PONTO DE AMOSTRAGEM: ÁGUA POTÁVEL AMOSTRADA NA ENTRADA DA FÁBRICA								
1º SEMANA			2º SEMANA			3º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Resultado	
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	3 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	2 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	13 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	8 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
4º SEMANA			5º SEMANA			6º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Resultado	
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	3 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	5 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	7 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	2 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	12 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente

Continuação do Quadro 4

7º SEMANA			8º SEMANA			9º SEMANA		
	Análises	Resultado		Análises	Resultado		Análises	Resultado
S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	S E G U N D A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	7 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	2 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	1 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	T E R Ç A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	4 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	3 UFC/100mL
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente
Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente	Q U A R T A	C.T.A. POUR PLATE	Ausente
	C.T.A. FILTRAÇÃO	5 UFC/100mL		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente		C.T.A. FILTRAÇÃO	Ausente
	P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente		P. COL. TOTAIS	Ausente
	P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente		P.COL. FECAIS	Ausente
	<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente		<i>P. P. aeruginosa</i>	Ausente

Legenda:

C.T.A.POUR PLATE = Contagem total de aeróbios pelo método de contagem em placas (Pour Plate Method).

C.T.A.FILTRAÇÃO = Contagem total de aeróbios pelo método de filtração em membrana.

P.COL.TOTAIS = Pesquisa de coliformes totais pelo método de filtração em membrana.

P.COL.FECAIS = Pesquisa de coliformes fecais pelo método de filtração em membrana.

P. P. aeruginosa = Pesquisa de coliformes fecais pelo método de filtração em membrana.

UFC = Unidade formadora de colônia

Ausente = não houve crescimento bacteriano

4- Discussão dos resultados

Os resultados mostram que o método de contagem total em placas e por filtração em membrana é eficiente no controle dos níveis de aeróbios.

Ressalta-se que os resultados obtidos na 3ª semana no ponto de amostragem para água potável na entrada da fábrica, para os níveis de aeróbios pelo método de filtração com membrana não é representativo em função de número de amostras avaliadas e com certeza ocorreu uma contaminação cruzada da membrana, o que levou a obtenção de resultados fora dos níveis normais, apesar dos resultados estarem dentro do parâmetro legal.

A ausência de coliformes totais, coliformes fecais e *P. aeruginosa* mostra que o tratamento da água antes da entrada da fábrica está eficiente.

5. Conclusão

O sistema de filtração utilizado no tratamento da água para fabricação de cápsulas é eficiente e consegue garantir a qualidade necessária de um componente fundamental no processo de obtenção de uma cápsula com nível microbiológico dentro dos parâmetros farmacopeicos.

Outra conclusão importante, que deve ser ressaltada, é que o processo de filtração utilizado nesta empresa tem custo compatível com a linha de fabricação de cápsulas.

6. Referências Bibliográficas

- AMERICAN PUBLIC HEALTH ASSOCIATION-APHA. **Standard methods for the examination of water and wastewater**. 20th, Washington, D.C. 1998.
- BRASIL. Leis, decretos, etc... Portaria nº 1469, de 29 de dezembro de 2000, Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativas ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade e dá outras providências. **Diário Oficial** [da República Federativa do Brasil], Brasília, n.14E, 19 jan. 2001.
- CAPSUGEL. **Multistate File**. 2st Edition. Capsugel Library. 2000, 42p.
- CAPSUGEL. **All About The Hard Gelatin Capsule**. Capsugel Library. 1997, p.5-11.
- CAPSUGEL. **Standard Operation Instruction n.º 360-05**. Issue 21. Capsugel Library. 1999, 4p.
- CETESB-Companhia de Tecnologia de Saniamento Ambiental. **Análise bacteriológica da água**. São Paulo, 1988.
- EP, **The European Pharmacopoeia**, 3th Edition. European Directorate for The Quality of Medicines, 1997.
- KONEMAN, E. W., ALLEN, S. D., JANDA, W., WINN, W. C., SCHRECKENBERGER, P. C., **Diagnóstico Microbiológico Texto Y Atlas Color**. 5^a Edición. Bueno Aires: Editorial Medica Panamericana, 1999. p.171-242.
- MACÊDO, J. A. B., **Águas & Águas**. Juiz de Fora: Ortofarma, 2000. 500p.
- NABET, P., AUMAITRE, E., BESSET, J., et al., Microbiological Analysis Of Water For Pharmaceutical Use Report Of An **SFSTP Commission**. **STP Pharma Pratiques**, v.7, 1997, p.35-39..
- RIDGWAY, K., **Hard Capsules Development & Technology**. The Pharmaceutical Press, London, 1987, p.3-6.
- USP-24, **The United States Pharmacopeia - The National Formulary.-NF 19**. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, INC., Jan. 2000, 2569p.