

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/09/2017.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

LÍVIA PAGANINI CONSORTTI

ANÁLISE QUÍMICO-FARMACÊUTICA DE CEFOTAXIMA SÓDICA PÓ LIOFILIZADO
PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

ARARAQUARA-SP

2016

LÍVIA PAGANINI CONSORTTI

ANÁLISE QUÍMICO-FARMACÊUTICA DE CEFOTAXIMA SÓDICA PÓ LIOFILIZADO
PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado

ARARAQUARA-SP

2016

Ficha Catalográfica

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

C755a Consortti, Livia Paganini
Análise químico-farmacêutica de cefotaxima sódica pó liofilizado para solução injetável /
Livia Paganini Consortti. – Araraquara, 2016.
132 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho".
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências
Farmacêuticas, área Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Hérica Regina Nunes Salgado.

1. Cefotaxima sódica. 2. Controle de qualidade. 3. Validação. 4. Cromatografia líquida de alta
Eficiência. 5. Espectroscopia no infravermelho. 6. Método microbiológico turbidimétrico I. Salgado,
Hérica Regina Nunes, orient. II. Título.

CAPES: 40500005

LÍVIA PAGANINI CONSORTTI

ANÁLISE QUÍMICO-FARMACÊUTICA DE CEFOTAXIMA SÓDICA PÓ LIOFILIZADO
PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista.

Araraquara, 30 de setembro de 2016.

Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado (FCFar - UNESP)
Presidente/orientadora

Prof. Dr. Marlus Chorilli (FCFar - UNESP)

Profa. Dra. Lisiane da Silveira Ev (UFOP)

ARARAQUARA-SP

2016

*Dedico este trabalho aos meus pais João e
Heloísa, que sempre estiveram ao meu lado.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar meus caminhos, por me conceder capacidade, perseverança e paciência para a execução deste trabalho.

Aos meus pais, João e Heloísa e meu irmão, João Pedro, por todo apoio, incentivo, força, compreensão, paciência, carinho e amor. Serei eternamente grata!!

À Prof^a Dr^a Hérica Regina Nunes Salgado, pela confiança depositada, pela oportunidade de ser sua aluna, por sua contribuição com minha formação, pela dedicação e pelo exemplo.
Muito obrigada!!

Aos docentes do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP e do Programa de Pós-graduação em Química do Instituto de Química da UNESP pela contribuição com minha formação científica.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Controle de Qualidade Biológico: Bárbara, Bruna, Caroline, Clarisse, Danilo, Eliane, Gabriel, Ivone, Josilene, Ketylin, Mayra, Nicolle, Rúbia, Tahisa e Vinícius pela contribuição com seus conhecimentos, por tornarem o dia-a-dia mais leve, e, especialmente a Bianca, Felipe, Mariana e Mariane pela troca de conhecimentos, pela ajuda, por compartilharem momentos bons e não tão bons, pela paciência, por todo apoio.
Muito obrigada!!

À Maria de Fátima, pela disposição, pelos conselhos, apoio, ensinamentos, amizade e comprometimento. Muito obrigada!!

Ao Prof. Dr. Anil Kumar Singh e à Dra. Ana Carolina Kogawa, pela contribuição com meu trabalho em meu exame geral de qualificação.

À Profa. Dra. Lisiane da Silveira Ev e ao Prof. Dr. Marlus Chorilli por aceitarem compor minha banca de defesa de dissertação, pelas observações e sugestões pertinentes.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP por contribuírem direta ou indiretamente com a realização deste trabalho.

Aos professores da Universidade Federal de Alfenas pela formação de qualidade, fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação profissional e pessoal e que possibilitaram a concretização deste trabalho.

À Agilent Technologies pela doação da coluna cromatográfica utilizada neste trabalho.

À Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

RESUMO

A cefotaxima sódica é um fármaco semissintético pertencente à classe das cefalosporinas de terceira geração utilizado no tratamento de meningites e outras infecções no sistema nervoso central. O fármaco é considerado seguro por interferir na síntese de uma estrutura bacteriana específica e está disponível comercialmente na forma de pó liofilizado para solução injetável. A literatura traz métodos analíticos para a determinação do teor da cefotaxima sódica com geração de resíduos tóxicos e com o emprego de reagentes que danificam os equipamentos e respectivos consumíveis. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de validação de métodos analíticos mais seguros aos analistas, com menor geração de resíduos e ao mesmo tempo confiáveis para assegurar as características pertinentes ao medicamento e a efetividade e segurança do tratamento. A determinação do teor de cefotaxima foi realizada pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência e por espectroscopia no infravermelho e a potência foi determinada pelo método microbiológico turbidimétrico. O método por cromatografia líquida de alta eficiência foi desenvolvido utilizando-se fase móvel constituída por água e ácido acético na concentração de 0,1% e etanol 87:13 (V/V), o fármaco apresentou tempo de retenção de 4,4 minutos com detecção no UV em comprimento de onda de 235 nm. Na validação, a linearidade foi comprovada no intervalo de concentrações de 70 a 130 µg/mL e o método apresentou exatidão igual a 100,45% e teor de 97,87%. No método por espectroscopia no infravermelho foram confeccionadas pastilhas de brometo de potássio massa total de 200 mg e a faixa de concentração avaliada na linearidade foi de 0,4 a 0,9 mg/pastilha. A exatidão apresentou valor de 101,00% e o teor de 98,73%. O método microbiológico foi validado utilizando-se o delineamento de retas paralelas 3x3, *Escherichia coli* ATCC 25922, caldo BHI e água como diluente para as soluções SQR e pó liofilizado. A linearidade foi comprovada para o intervalo de concentração de 5 a 80 µg/mL, a exatidão apresentou valor de 98,98% e a potência 101,52%. Os métodos desenvolvidos apresentaram vantagens quando comparados àqueles encontrados na literatura por terem baixa geração de resíduos ao meio ambiente, uso de reagentes danosos ao equipamento e tempo de análise reduzidos. Foram validados de acordo com o preconizado pela RE nº 899, pelo guia ICH e pela FDA. Os métodos foram comparados quando à quantificação da cefotaxima sódica e não apresentaram diferença estatisticamente significativa, o que possibilita seu emprego no controle de qualidade do fármaco com segurança, confiabilidade, precisão, robustez, simplicidade e rapidez.

Palavras-chave: Cefotaxima sódica. Controle de qualidade. Validação. Cromatografia líquida de alta eficiência. Espectroscopia no infravermelho. Método microbiológico turbidimétrico.

ABSTRACT

Sodium cefotaxime is a semisynthetic drug belonging to the class of third generation cephalosporins used in the treatment of meningitis and other infections in the central nervous system. The drug is considered safe by interfering with the synthesis of a specific bacterial structure and is commercially available as a lyophilized powder for injection. The literature provides analytical methods for the determination of cefotaxime sodium content with generation of toxic waste and using reagents that damage the equipment and relevant consumables. Therefore, this study had as aim the development and validation of safer analytical methods for analysts, with less waste and at the same time reliable to ensure the relevant characteristics to the drug and the effectiveness and safety of treatment. The determination of cefotaxime content was performed by high-performance liquid chromatography and infrared spectroscopy, and the drug activity was determined by turbidimetric microbiological method. The high-performance liquid chromatography was developed using a mobile phase consisting of water and acetic acid at a concentration of 0.1% and ethyl alcohol 87:13 (V/V) and the drug presented retention time of 4.4 minutes with UV detection at a wavelength of 235 nm. Linearity was proven in the concentrations 70 to 130 µg/mL, and the method accuracy was 100.45% and precision 97.87% for assay. The method by infrared spectroscopy was carried out with 200 mg pellets and the concentration range evaluated in linearity was 0.4 to 0.9 mg/tablet. The accuracy presented a value of 101.00% and the assay a value of 98.73%. Microbiological method was validated using the design of parallel straight 3x3, *Escherichia coli* ATCC 25922, BHI broth and water as a diluent for the lyophilized powder and RS solutions. The linearity was verified for the concentration range of 5 to 80 µg/mL showed the accuracy value of 98.98% and potency of 101.52%. The methods presented advantages when compared to those found in the literature because have low waste generation, use of harmful reagents to equipment and analysis time reduced, besides is according to the criteria of RE 899, ICH and FDA in the validation. Both methods were compared in quantification of cefotaxime sodium and they demonstrated no statistically significant difference, which enables the use of the same in drug quality control routine with security, reliability, accuracy, robustness, simplicity and quickness.

Keywords: Sodium cefotaxime. Quality control. Validation. High-performance liquid chromatography. Infrared spectroscopy. Turbidimetric microbiological method.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS.....	21
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	22
3.1 Cefalosporinas	22
3.1.1 História	22
3.1.2 Estrutura química.....	23
3.1.3 Mecanismo de ação	24
3.1.4 Classificação e espectro de ação.....	25
3.1.5 Mecanismos de resistência bacteriana e as cefalosporinas.....	27
3.2 Cefotaxima sódica.....	28
3.2.1 Farmacocinética.....	28
3.2.2 Interações medicamentosas	29
3.2.3 Contra-indicações	30
3.2.4 Tratamento.....	30
3.2.5 Métodos analíticos.....	30
3.2.6 Aspectos gerais do fármaco.....	43
3.3 Controle de qualidade	44
3.4 Química analítica verde	45
3.5 Validação de métodos analíticos.....	47
4. ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	51
4.1 Considerações gerais.....	51
4.2 Material e método	51
4.2.1 Validação do método	53
4.2.1.1 Linearidade	53
4.2.1.2 Precisão	54
4.2.1.3 Exatidão	54
4.2.1.4 Limite de detecção e limite de quantificação.....	55
4.2.1.5 Robustez.....	56
4.2.2 Determinação do teor de cefotaxima sódica no pó liofilizado	57
4.3 Resultados.....	58
4.3.1 Desenvolvimento do método	58

4.3.2	Validação do método analítico	61
4.3.2.1	Linearidade	61
4.3.2.2	Precisão	62
4.3.2.3	Exatidão	63
4.3.2.4	Limite de detecção e limite de quantificação.....	63
4.3.2.5	Robustez.....	64
4.3.3	Determinação do teor de cefotaxima sódica no pó liofilizado	65
4.4	Discussão	66
5.	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA	69
5.1	Considerações gerais.....	69
5.2	Material e método	69
5.2.1	Desenvolvimento do método	70
5.2.1.1	Adequabilidade do sistema	71
5.2.2	Validação do método	74
5.2.2.1	Seletividade.....	74
5.2.2.2	Linearidade	76
5.2.2.3	Precisão	76
5.2.2.4	Exatidão	77
5.2.2.5	Limite de detecção e limite de quantificação.....	77
5.2.2.6	Robustez.....	77
5.3	Determinação do teor da cefotaxima sódica no pó liofilizado.....	79
5.3.1	Preparo das soluções.....	79
5.3.2	Estabilidade das soluções de cefotaxima sódica SQR e produto acabado	79
5.3.3	Cálculos	80
5.4	Resultados.....	80
5.4.1	Desenvolvimento do método	80
5.4.1.1	Adequabilidade do sistema	82
5.4.2	Validação do método	83
5.4.2.1	Seletividade.....	83
5.4.2.2	Linearidade	88
5.4.2.3	Precisão	90
5.4.2.4	Exatidão	90
5.4.2.5	Limite de detecção e limite de quantificação.....	90
5.4.2.6	Robustez.....	91
5.4.3	Determinação do teor de cefotaxima no pó liofilizado.....	92

5.4.4	Estabilidade das soluções de cefotaxima sódica SQR e produto acabado	93
5.5	Discussão	93
6.	ENSAIO MICROBIOLÓGICO TURBIDIMÉTRICO	98
6.1	Considerações gerais.....	98
6.2	Material e método	98
6.2.1	Desenvolvimento do método	99
6.2.2	Validação do método	100
6.2.2.1	Linearidade	100
6.2.2.2	Precisão	101
6.2.2.3	Exatidão	101
6.2.2.4	Robustez.....	102
6.2.3	Determinação da potência de cefotaxima sódica no pó liofilizado	103
6.2.3.1	Preparo das soluções	103
6.2.3.2	Cálculos	103
6.3	Resultados.....	104
6.3.1	Desenvolvimento do método	104
6.3.2	Validação do método analítico	104
6.3.2.1	Linearidade	104
6.3.2.2	Precisão	105
6.3.2.3	Exatidão	106
6.3.2.4	Robustez.....	106
6.3.3	Determinação da potência do pó liofilizado	108
6.4	Discussão	108
7.	ANÁLISE COMPARATIVA	112
7.1	Resultados.....	112
7.2	Discussão	112
8.	CONCLUSÕES.....	114
	REFERÊNCIAS	115

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da cefalosporina C.....	23
Figura 2: Estrutura química do ácido 7-aminocefalosporânico	23
Figura 3: Estrutura química geral das cefalosporinas	24
Figura 4: Estrutura dos peptidoglicanos constituintes da parede bacteriana.....	25
Figura 5: Estrutura química da cefotaxima sódica.....	28
Figura 6: Estrutura química da desacetilcefotaxima	29
Figura 7: Espectro na região do infravermelho obtido com a cefotaxima sódica SQR com a banda a ser utilizada na quantificação do fármaco no método por espectroscopia no infravermelho em destaque.....	53
Figura 8: Estrutura química da cefotaxima sódica com a ligação referente à banda no espectro utilizada na quantificação do método por espectroscopia no infravermelho	53
Figura 9: Espectros na região do infravermelho da cefotaxima sódica SQR e cefotaxima sódica pó liofilizado sobrepostos.....	58
Figura 10: Espectro na região do infravermelho referência para a cefotaxima sódica encontrado na Farmacopeia Japonesa XVI (2011).....	59
Figura 11: Espectro na região do infravermelho referência para a cefotaxima sódica encontrado na Farmacopeia Britânica (2014).....	59
Figura 12: Espectro na região do infravermelho obtido com a SQR com as respectivas bandas características.....	60
Figura 13: Representação gráfica da curva analítica referente à cefotaxima sódica para o método por espectroscopia na região do infravermelho.....	62
Figura 14: Gráfico de resíduos padronizados referente à cefotaxima sódica SQR obtido com a técnica de espectroscopia na região do infravermelho	62
Figura 15: Gráfico de Pareto das interações das variáveis para o parâmetro de robustez para o método por espectroscopia na região do infravermelho.....	65
Figura 16: Medidas realizadas para o cálculo dos parâmetros de assimetria de pico e fator de cauda para a adequabilidade do sistema do método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	72

Figura 17: Representação da medida da largura do pico à meia altura para o cálculo do número de pratos da adequabilidade do sistema do método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	73
Figura 18: Representação da medida da base do pico (W) para o cálculo da resolução na adequabilidade do sistema do método por cromatografia líquida de alta eficiência.	74
Figura 19: Espectro de absorção no UV para a cefotaxima em solução aquosa a 100 µg/mL no desenvolvimento do método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	80
Figura 20: Cromatograma obtido com a solução de cefotaxima sódica SQR 100 µg/mL durante o desenvolvimento do método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax Eclipse Plus C ₁₈ , fase móvel água pH ajustado para 6,0 com ácido acético e etanol (95:05, V/V), vazão de 1,0 mL/min e volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm	81
Figura 21: Cromatograma obtido com a solução SQR 100 µg/mL durante o desenvolvimento do método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água e etanol (95:05, V/V), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm.....	81
Figura 22: Cromatogramas das soluções de cefotaxima pó liofilizado e SQR a 100 µg/mL sobrepostos obtidos no desenvolvimento do método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água + ácido acético 0,1% e etanol 87:13 (V/V), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm	82
Figura 23: Cromatogramas da cefotaxima sódica SQR nos T ₀ e T _{6h} para a degradação ácida para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água + ácido acético 0,1% e etanol 87:13 (V/V), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm.....	85
Figura 24: Cromatogramas da cefotaxima sódica SQR nos T ₀ e T _{0,25h} para a degradação alcalina para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água + ácido acético 0,1% e etanol 87:13 (V/V), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm.....	85
Figura 25: Cromatogramas da cefotaxima sódica SQR nos T ₀ e T _{1h} para a degradação oxidativa para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água + ácido acético 0,1% e etanol 87:13 (V/V), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm.....	86
Figura 26: Cromatogramas da cefotaxima sódica SQR nos T ₀ e T _{14h} para a degradação fotolítica para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água + ácido acético 0,1% e etanol 87:13 (V/V), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm.....	86

Figura 27: Cromatogramas da cefotaxima sódica SQR nos T ₀ e T _{0,25h} para a degradação neutra para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água + ácido acético 0,1% e etanol 87:13 (V/V), vazão de 1,0 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 235 nm	87
Figura 28: Curva analítica referente à cefotaxima sódica para o parâmetro de linearidade do método por cromatografia líquida de alta eficiência	89
Figura 29: Gráfico de resíduos referente à curva analítica da cefotaxima sódica SQR obtida com o método por cromatografia líquida de alta eficiência	89
Figura 30: Gráfico de Pareto para os efeitos calculados para variações inferiores.....	92
Figura 31: Gráfico de Pareto para os efeitos calculados para variações superiores.....	92
Figura 32: Representação gráfica das curvas analíticas referentes à cefotaxima sódica pó liofilizado e SQR para o ensaio microbiológico turbidimétrico no parâmetro de linearidade	105
Figura 33: Gráfico de Pareto das interações das variáveis para o parâmetro de robustez para o método microbiológico por turbidimetria.....	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de análise para os métodos por espectrofotometria no ultravioleta e no visível	33
Tabela 2: Condições de análise para os métodos por cromatografia líquida de alta eficiência encontrados na literatura.....	36
Tabela 3: pKa's para a cefotaxima sódica encontrados na literatura	43
Tabela 4: Ensaios recomendados na validação de métodos analíticos, de acordo com a finalidade	48
Tabela 5: Preparo das pastilhas de brometo de potássio para o teste de recuperação do método por espectroscopia por infravermelho para a cefotaxima sódica.....	55
Tabela 6: Planejamento fatorial 2^3 para o parâmetro de robustez para o método por espectroscopia na região do infravermelho	56
Tabela 7: Matriz de planejamento de ensaios para o parâmetro de robustez no método por espectroscopia na região do infravermelho	56
Tabela 8: Coeficientes de contraste para o planejamento fatorial 2^3	57
Tabela 9: Comparação das bandas de absorção apresentadas no espectro da cefotaxima sódica SQR com dados da literatura.....	60
Tabela 10: Valores das absorbâncias referentes à altura dos picos na região de 1825 a 1740 cm^{-1} das pastilhas de brometo de potássio contendo cefotaxima sódica SQR para a elaboração da curva analítica por espectroscopia na região do infravermelho.....	61
Tabela 11: Análise de variância dos valores de absorbância obtidos na construção da curva analítica da cefotaxima sódica utilizando método por espectroscopia na região do infravermelho.....	62
Tabela 12: Valores das absorbâncias referentes à altura dos picos na região de 1825 a 1740 cm^{-1} para a precisão por repetibilidade (analista 1) e para a precisão intermediária (analistas 1 e 2) pelo método por espectroscopia na região do infravermelho.....	63
Tabela 13: Valores das absorbâncias referentes à altura dos picos na região de 1825 a 1740 cm^{-1} relativos à exatidão para o método por espectroscopia na região do infravermelho.....	63
Tabela 14: Valores das absorbâncias encontradas para a altura dos picos na região de 1825 a 1740 cm^{-1} para a cefotaxima sódica pó liofilizado no parâmetro de robustez no método por espectroscopia na região do infravermelho	64

Tabela 15: Análise de variância para a robustez da validação do método por espectroscopia na região do infravermelho.....	65
Tabela 16: Determinação do teor de cefotaxima, em porcentagem, pelo método por espectroscopia na região do infravermelho.	66
Tabela 17: Parâmetros testados no desenvolvimento do método cromatográfico para quantificação da cefotaxima sódica no pó liofilizado	71
Tabela 18: Preparo das soluções para a avaliação da exatidão do método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	77
Tabela 19: Parâmetros utilizados no teste de Youden para a determinação de robustez do método por cromatografia líquida de alta eficiência	78
Tabela 20: Variações dos parâmetros utilizadas no teste de Youden.....	79
Tabela 21: Condições analíticas estabelecidas para o método de quantificação da cefotaxima por cromatografia líquida de alta eficiência	82
Tabela 22: Parâmetros de adequabilidade do sistema cromatográfico calculados após a definição das condições analíticas do método.....	83
Tabela 23: Teste de degradação forçada para a cefotaxima sódica SQR no desenvolvimento do método por cromatografia líquida de alta eficiência	84
Tabela 24: Parâmetros para a avaliação da pureza de pico da cefotaxima sódica obtidos com o <i>software</i> Empower 3	84
Tabela 25: Resoluções entre os pares de picos referentes aos cromatogramas de cada condição de degradação forçada.....	87
Tabela 26: Valores das áreas referentes às soluções de cefotaxima sódica SQR para a elaboração da curva analítica com o método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	88
Tabela 27: Análise de variância dos valores referentes às áreas utilizados para a construção da curva analítica da cefotaxima sódica SQR para o método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	89
Tabela 28: Valores encontrados na precisão por repetibilidade (analista 1) e precisão intermediária (analistas 1 e 2) pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	90
Tabela 29: Valores percentuais encontrados para o parâmetro de exatidão para o método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	90
Tabela 30: Teores, em porcentagem, encontrados para o produto acabado nos ensaios 1 e 2 para a robustez no método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	91

Tabela 31: Efeitos calculados para os ensaios com variações inferiores e superiores para a robustez por cromatografia líquida de alta eficiência.....	91
Tabela 32: Áreas encontradas para a determinação do teor de cefotaxima no produto acabado por cromatografia líquida de alta eficiência	93
Tabela 33: Valores encontrados para a estabilidade das soluções de cefotaxima sódica produto acabado e SQR	93
Tabela 34: Condições analíticas testadas durante o desenvolvimento do método microbiológico turbidimétrico para a determinação da potência do fármaco	100
Tabela 35: Preparo das replicatas dos tubos para o ensaio de recuperação do método microbiológico por turbidimetria para a determinação da potência da cefotaxima sódica no pó liofilizado.....	102
Tabela 36: Planejamento fatorial 2^3 para o parâmetro de robustez para o método microbiológico por turbidimetria.....	102
Tabela 37: Parâmetros de análise estabelecidos para o método microbiológico por turbidimetria	104
Tabela 38: Valores das absorvâncias referentes às soluções dos tubos para a elaboração das curvas analíticas para a cefotaxima sódica pó liofilizado e SQR para o ensaio microbiológico turbidimétrico	104
Tabela 39: Análise de variância dos valores de absorvância obtidos na construção das curvas analíticas da cefotaxima sódica pó liofilizado e SQR utilizando método microbiológico turbidimétrico	105
Tabela 40: Valores da precisão intermediária para o método microbiológico turbidimétrico	106
Tabela 41: Valores relativos à exatidão para o método microbiológico turbidimétrico	106
Tabela 42: Absorvâncias encontradas para a cefotaxima sódica pó liofilizado no parâmetro de robustez para o método microbiológico por turbidimetria	107
Tabela 43: Análise de variância para a robustez da validação método microbiológico por turbidimetria	107
Tabela 44: Determinação da potência do pó liofilizado, em porcentagem, pelo método microbiológico por turbidimetria.....	108
Tabela 45: Valores obtidos na quantificação da cefotaxima sódica no pó liofilizado pelos métodos por cromatografia líquida de alta eficiência, espectroscopia no infravermelho e ensaio microbiológico por turbidimetria	112

Tabela 46: Análise de variância dos resultados para a quantificação da cefotaxima sódica pelos métodos por cromatografia líquida de alta eficiência, espectroscopia no infravermelho e ensaio microbiológico por turbidimetria 112

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As	Assimetria de pico
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DPR%	Desvio padrão relativo em porcentagem
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GL	Graus de liberdade
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IFA	Ingrediente farmacêutico ativo
k'	Fator de retenção
N	Número de pratos
QM	Quadrados médios
r	Coefficiente de correlação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
Rs	Resolução
SQ	Soma dos quadrados
SQR	Substância química de referência
tr	Tempo de retenção
UV	Ultravioleta
BHI	Brain Heart Infusion

1. INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana a agentes antimicrobianos é um fenômeno que ocorre após um extenso contato da bactéria a antibióticos e à sua presença no meio ambiente. Até o século XX a resistência bacteriana restringia-se geralmente a ambientes hospitalares. Porém, existem relatos recentes de desenvolvimento de resistência em diversos ambientes, inclusive afetando indivíduos saudáveis (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Frente à alta taxa de resistência bacteriana aos antibióticos, assim como a redução do número de antimicrobianos aprovados por órgãos regulatórios nos últimos anos, faz-se necessária a aplicação de medidas na tentativa de minimizar a evolução desse processo. Algumas ferramentas são: descoberta de novos ativos, principalmente com mecanismo de ação diferindo daqueles fármacos em uso, assim como a adoção de novas estratégias terapêuticas e a incorporação de mudanças culturais (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; BROOKS; BROOKS, 2014; OLDFIELD; FENG, 2014). A classe de medicamentos que constitui os antimicrobianos possui grande relevância no campo da saúde, já que a infecção bacteriana constitui uma das principais causas de mortalidade no mundo (BRITO; CORDEIRO, 2012).

Tendo em vista a importância dos antibióticos mundialmente, torna-se indispensável a passagem desses medicamentos por um controle de qualidade adequado e confiável, com a finalidade de garantir a segurança para os pacientes e a eficácia de seu uso, tornando o tratamento efetivo (BRASIL, 2010). Além das precauções associadas à saúde da população, o investimento em qualidade também contribui com a diminuição de custos, tempo de produção de medicamentos e aumento de lucros da empresa (HALLEM et al., 2013).

Entre os antimicrobianos estão as cefalosporinas, constituindo a segunda maior classe de antibióticos β -lactâmicos (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010). Atuando no impedimento da síntese da parede celular bacteriana, as cefalosporinas são consideradas antimicrobianos seguros e de baixa toxicidade, já que a estrutura em que atua o antimicrobiano é inexistente em células humanas (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). As cefalosporinas existentes são classificadas em 5 gerações considerando-se o espectro de ação, a estabilidade a β -lactamases, farmacocinética, estabilidade e reações colaterais (VIEIRA; RICARTE; SALGADO, 2012; FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013).

A cefotaxima sódica está incluída na classe de cefalosporinas de terceira geração. As grandes evoluções em relação a cefalosporinas de gerações anteriores são a presença de uma ampliação na penetração dos fármacos em bactérias Gram-negativas, o que contribui com a

expansão do espectro de ação, e o desenvolvimento de maior afinidade pelo sítio de ação (PATRICK, 2009). Além disso, os antimicrobianos de terceira geração atingem o sistema nervoso central em concentrações significativas, permitindo o uso dos mesmos no tratamento de meningites e septicemias por micro-organismos Gram-negativos (FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013).

Devido ao crescimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos com o passar do tempo, um controle de qualidade satisfatório para esses fármacos é cada vez mais requerido, já que garantir a adequação dos insumos farmacêuticos e medicamentos às especificações estabelecidas é uma das formas de minimizar a evolução dessa resistência. A conscientização em relação à redução da geração de resíduos e à preservação ambiental nos últimos anos foi intensificada, sendo assim, associar um controle de qualidade adequado à mínima utilização de compostos tóxicos e geração de resíduos nas análises é um tema que tem tomado maiores dimensões no campo industrial.

A literatura descreve inúmeros métodos analíticos para a determinação do teor da cefotaxima sódica, porém a grande maioria não se enquadra no conceito da química verde. Sendo crescente a conscientização sobre a necessidade de adoção de procedimentos ecologicamente corretos entre as indústrias farmacêuticas, assim como a realização de um controle de qualidade adequado, rápido e com redução de custos, destaca-se a necessidade da busca por métodos analíticos para o fármaco em estudo com baixa geração de resíduos, diminuição da utilização de solventes tóxicos e redução de custos e despesas com consumíveis e equipamentos.

Além de promover a segurança dos operadores, os métodos verdes contribuirão com a indústria farmacêutica no controle de qualidade da cefotaxima sódica e com a literatura científica de forma a diminuir a contaminação ambiental e a toxicidade para o operador, proporcionar a segurança e eficácia exigidas para um tratamento e conferir maior confiança na aplicação do medicamento na prática clínica.

8. CONCLUSÕES

- Foram desenvolvidos e validados novos métodos para a quantificação da cefotaxima sódica na forma farmacêutica pó liofilizado.
- Desenvolveu-se e validou-se método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência para a identificação e quantificação da cefotaxima sódica no pó liofilizado com baixa geração de resíduos.
- Desenvolveu-se e validou-se método analítico rápido, de baixo custo, baixa geração de resíduos, com sensibilidade e precisão adequadas para a quantificação da cefotaxima sódica por espectroscopia no infravermelho.
- Desenvolveu-se e validou-se método analítico microbiológico turbidimétrico simples, de fácil execução e com tempo de análise reduzido para a quantificação da atividade do fármaco no pó liofilizado.
- Comprovou-se, estatisticamente, que os métodos analíticos desenvolvidos e validados fornecem resultados semelhantes, o que possibilita a utilização de qualquer um dos métodos físico-químicos em conjunto com o método microbiológico no controle de qualidade do medicamento.

REFERÊNCIAS

ABDEL-HAMID, M. E. FSQ spectrophotometric and HPLC analysis of some cephalosporins in the presence of their alkali-induced degradation products. **II Farmaco**, v. 53, p. 132-138, 1998.

ADAMIVICS, J. A. Determination of antibiotics and antimicrobial agents in human serum by direct injection onto silica liquid chromatographic columns. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v. 5, n. 3, p. 267-274, 1987.

ADLNASAB, L.; EBRAHIMZADEH, H.; YAMINI Y. A three phase dispersive liquid-liquid microextraction technique for the extraction of antibiotics in milk. **Microchimdvances Acta**, v. 179, p. 179-184, 2012.

Agilent. ZORBAX StableBond. Disponível em: <https://www.agilent.com/en-us/products/liquid-chromatography/lc-columns/small-molecule-separations/zorbax-stablebond>. Acesso em: 03 de agosto de 2016a.

Agilent. ZORBAX Eclipse Plus. Disponível em: <https://www.agilent.com/en-us/products/liquid-chromatography/lc-columns/small-molecule-separations/zorbax-eclipse-plus>. Acesso em: 03 de agosto de 2016b.

AHMED, S. M. A.; ELBASHIR, A. A.; ABOUL-ENEIN, H. Y. New spectrophotometric method for determination of cephalosporins in pharmaceutical formulations. **Arabian Journal of Chemistry**, p. 2-7, 2011.

AL-ARFAJ, N. A. Spectrophotometric determination of some cephalosporins in pharmaceutical formulations. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 9, n. 2, p. 225-236, 2005.

ALEKSIC, M. M.; KAPETANOVIC, V., ATANACKOVIC, J.; JOCIC, B.; ZECEVIC, M. Simultaneous determination of cefotaxime and desacetylcefotaxime in real urine sample using voltammetric and high-performance liquid chromatographic methods. **Talanta**, v. 77, p. 131-137, 2008.

ALEKSIC, M.; SAVIC, V.; POPOVIC, G.; BURIC, N.; KAPETANOVIC, V. Acidity constants of cefetamet, cefotaxime and ceftriaxone; the effect of the substituent at C3 position. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 39, p. 752-756, 2005.

ALI, M; SHERAZI, S. T. H.; MAHESAR, S. A. Quantification of erythromycin in pharmaceutical formulation by transmission Fourier transform infrared spectroscopy. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 7, p. 1104-1109, 2014.

AL-MOMANI, I. F. Spectrophotometric determination of selected cephalosporins in drug formulations using flow injection analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 25, p. 751-757, 2001.

ALNAHHAS, B.; HASSAN, A.; ALHOSINI, H. New rapid and validated isocratic HPLC method for separation and assay of three 3rd generation's cephalosporins (ceftazidime,

ceftriaxone, cefotaxime). **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 14, n. 11, p. 50-56, 2012.

AMIN, A. S.; RAGAB, G. H. Spectrophotometric determination of certain cephalosporins in pure form and in pharmaceutical formulations. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 60, p. 2831–2835, 2004.

AMIN, A. S.; SHAMA, S. A. Vanadophosphoric acid as a modified reagent for the spectrophotometric determination of certain cephalosporins and their dosage forms. **Monatshefte fur Chemie**, v. 131, p. 313-319, 2000.

ANVISA. Bulário eletrônico. CETAZIMA[®] Novafarma Industria Farmacêutica. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11286092015&pIdAnexo=3025838. Acesso em: 02 de agosto de 2016.

AOAC. Association of Official Analytical Chemists. **Official methods of analysis**. Appendix D: Guidelines for collaborative study procedures to validate characteristics of a method of analysis. 18. ed. Gaithersburg: AOAC, Gaithersburg, MD, 2002.

ARMENTA, S.; GARRIGUES, M.; GUARDIA, M. Green analytical chemistry. **Trends in Analytical Chemistry**, n. 1380, v. 27, p. 497-511, 2008.

ASBEL, L. E.; LEVISON M. E. Cephalosporins, carbapenems and monobactams. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 14, n. 2, p. 435-447, 2000.

ASSASSI, A. L.; ROY, C.; PEROVITCH, P.; AUZERIE, J.; HAMON, T.; GAUDIN, K. ARMENTA, S.; GARRIGUES, M.; GUARDIA, M. Green analytical method development for statin analysis. **Journal of Chromatography A**, n. 1380, p. 104-111, 2015.

ASWANI, K. C. H.; GURUPADAYYA, B. M.; NAVYA, S. S Determination and validation of cefadroxil, ceftriaxone and cefotaxime by using n-bromosuccinamide in human plasma and pharmaceutical dosage form. **International Journal of Research in Pharmaceutical Science**, v. 2, n. 2, 206-212, 2011.

AYAD, M. M.; SHALABY, A. A.; ABDELLATEF, H. E., ELSAID, H. M. Spectrophotometric and atomic absorption spectrometric determination of certain cephalosporins. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, p. 975–983, 1999a.

AYAD, M. M.; SHALABY, A. A.; ABDELLATEF, H. E., ELSAID, H. M. Spectrophotometric determination of certain cephalosporins through oxidation with cerium(IV) and 1-chlorobenzotriazole. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 20, p. 557–564, 1999b.

BBAERTSCHI, S. W.; ALSANTE, K. M.; REED, R. A. **Pharmaceutical stress testing: predicting drug degradation**. 2. ed. New York: Informa Healthcare, 2011.

BAGHERI GH. A.; YOSEF RAD, A.; REZVANI, M.; ROSHANZAMIR, S. Spectrophotometric complexation of cephalosporins with palladium (II) chloride in aqueous

and non-aqueous solvents. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 89, p. 317-321, 2012.

BAFELTOWSKA, J. J.; BUSZMANA, E.; MANDTB, K.; HAWRANEKB, J. Determination of cefotaxime and desacetylcefotaxime in cerebrospinal fluid by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 976, p. 249-254, 2002.

BONFILIO, R.; TARLEY, C.R.T.; PEREIRA, G.R.; SALGADO, H.R.N.; ARAÚJO, M.B. Multivariate optimization and validation of an analytical methodology by RP-HPLC for the determination of losartan potassium in capsules. **Talanta**, v.80, p.236-241, 2009.

BONFILIO, R.; CAZEDEY, E. C. L.; ARAÚJO, M. B.; SALGADO, H. R. N. Analytical validation of quantitative high-performance liquid chromatographic methods in pharmaceutical analysis: a practical approach. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 42, p. 87-100, 2012.

BOUSSÈS, C.; FERREY, L.; VEDRINES, E.; GAUDIN, K. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 50, p. 78-84, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005. Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 01 de agosto de 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 02 de junho de 2003.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 de abril de 2010.

BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery Office, 2014.

BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2012.

BROOKS, B. D.; BROOKS A. E. Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 78, p. 14-27, 2014.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2012.

BUSHRA, M. U.; AKTER N., HASSAN M. R., ISLAM A., HOSSAIN M. R. Development and validation of a simple UV spectrophotometric method for the determination of cefotaxime sodium in bulk and pharmaceutical formulation. **IOSR Journal of Pharmacy**, v. 4, n. 1, p. 74-77, 2014.

CASS, Q. B.; DEGANI, L. G. **Desenvolvimento de métodos por HPLC: fundamentos, estratégia e validação**. São Carlos: EDUFScar, 2002.

CAZEDEY, E. C. L.; SALGADO, H. R. N. A novel and rapid microbiological assay for ciprofloxacin hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 3, n. 5, p.382-386, 2013.

CAZEDEY, E. C. L.; JUODINIS, V. D. A.; SALGADO, H. R. N. A stability-indicating LC method for difloxacin in the presence of degradation products. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, p. 45-56, 2014.

CHIERENTIN, L.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a simple, rapid and stability-indicating high performance liquid chromatography method for quantification of norfloxacin in a pharmaceutical product. **Journal of Chromatography Separation Techniques**, v. 4, p. 171-175, 2013.

CHIERENTIN, L.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of norfloxacin in tablets. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, p. 629-635, 2015.

COLLINS, C.H.; BRAGA, G.L.; BONATO, P.S. **Fundamentos de Cromatografia**. Campinas: Editora UNICAMP, 2006.

CORRÊA, J. C. R.; SALGADO, H. R. N. A platform for designing quantitative infrared spectrophotometric method for drugs and pharmaceuticals analysis: a rediscover for a ecological and safer technique in the routine quality control laboratories. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 6, p. 2056-2059, 2014.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Modern pharmacology with clinical applications**. 6.ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

CURBETE, M. M.; SALGADO, H. R. N. Rapid turbidimetric assay for quantification of fusidic acid in a dermatological cream. **Talanta**, v. 153, p.51-56, 2016.

DAHYOT-FIZELIER, C.; FRASCA, D.; GRÉGOIRE, N.; ADIER, C.; MIMOZ, O.; DEBAENE, B.; COUET, W.; MARHAND, S. Microdialysis study of cefotaxime cerebral distribution in patients with acute brain injury. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 6, p. 2738-274, 2013.

DATTA, B.; MANDAL, T. K.; CHAKRABORTY, A. K. Pharmacokinetics of Cefotaxime in Goats with Experimentally Induced Kidney Damage. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 35, p. 173-176, 2003.

DELL, D.; CHAMBERLAIN, J.; COPPIN, F. Determination of cefotaxime and desacetylcefotaxime in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 226, p. 431-440, 1981.

DELUCIA, R.; OLIVEIRA-FILHO R. M.; PLANETA, C. S.; GALLACCI, M.; AVELLAR, M. C. W. **Farmacologia integrada**. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2007.

DEMOTES-MAINARD, F. M.; VINCON, G. A.; JARRY, C. H.; ALBIN, H. C. Micromethod for the determination of cefotaxime and desacetylcefotaxime in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 336, p. 438-445, 1984.

DERAYEA, S. M.; AHMED, H. M.; ABDELMAGEED, O. H.; HAREDY, A. M. New valid spectrofluorimetric method for determination of selected cephalosporins in different pharmaceutical formulations using safranin as fluorophore. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 153, p. 655-660, 2016.

EL-SHABOURY, S. R.; SALEH, G. A.; MOHAMED, F. A.; RAGEH, A. H. Analysis of cephalosporin antibiotics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 45, p. 1-19, 2007.

ESPINO, M.; FERNÁNDEZ, M. A.; GOMEZ, F. J. V.; SILVA, M. F. Natural designer solvents for greening analytical chemistry. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 76, p. 126-136, 2016.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 8th. ed. Council of Europe (EDQM), 2014.

FABRE, H.; BLANCHIN, M. D.; TJADEN, U. High-performance liquid chromatography with anodic amperometric detection for the determination of cefotaxime and its metabolites. **Journal of Chromatography**, v. 111, p. 1281-1284, 1986.

FABRE, H.; BLANCHIN, M.; KOK, W. T. Liquid chromatography with amperometric detection for the determination of cephalosporins in biological fluids. **Analyst**, v. 113, p. 651-655, 1988.

FABRE, H.; EDDINE, N. H.; BERGE, G.; BLANCHIN, M. D. Overlapping ionization constants for cefotaxime. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 74, n. 1, p. 85-86, 1985.

FABRE, H.; KOK, W. T. Determination of cephalosporins and decomposition products by liquid chromatography with indirect electrochemical detection. **Analytical Chemistry**, v. 60, p. 136-141, 1988.

FAN, B.; GENGB, M., WANGB, Y., LIA, Q. Spectrophotometric determination of cefotaxime by Using Sodium 1,2-Naphthoquinone-4-Sulfonate. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 68, n. 11, p. 965-968, 2013.

FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010.

FARMACOPEIA BRASILEIRA - Primeiro Suplemento. Brasília: Anvisa, 2016.

FERNANDES, R.; AMADOR, P.; PRUDÊNCIO C. β -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. **Reviews in Medical Microbiology**, v. 24, n. 1, p. 7-17, 2013.

FDA. Food and Drug Administration. **Validation of Chromatographic Methods**. Washington: Center for Drug and Evaluation and Research, 2004.

FIorentino, F. A. M.; SANGOI, M. S.; STEPPE, M.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a stability-indicating MEKC method for determination of flucloxacillin sodium in capsules. **Current Analytical Chemistry**, v. 10, p. 149-157, 2014.

FISHER, J.; ALDEA, A.; BAÑARES-ALCÁNTARA, R. A compliance management system for the pharmaceutical industry. **Computer Aided Chemical Engineering**, v. 25, p. 949-954, 2008.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

GÁSPÁR, A. T.; ANDRÁSI, M.; KARDOS, S. Application of capillary zone electrophoresis to the analysis and to a stability study of cephalosporins. **Journal of Chromatography B**, v. 775, p. 239-246, 2002.

GÁSPÁR, A.; KARDOZ, S.; ANDRÁSI, M.; KLEKNER, Á. Capillary electrophoresis for the direct determination of cephalosporins in clinical samples. **Chromatographia Supplement**, v. 56, p. 109-114, 2002.

GAŁUSZKA, A.; MIGASZEWSKI, Z.; NAMIESNIK, J. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 50, p. 78-84, 2013.

GODE, D.; MARTIN, M. M.; STEINER, F.; Huber, C. G.; VOLMER, D. A. Rapid narrow band elution for on-line SPE using a novel solvent plug injection technique. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 404, p. 433-445, 2012.

GRIFFIN, J. P.; D'ARCY, P. F. **A manual of adverse drug interaction**. 5th. ed. Amsterdam: Elsevier, 1997.

GROS, M.; RODRÍGEZ-MOZAZ, S.; BARCELÓ, D. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1292, p. 173-188, 2013.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

GUO, P.; LI, X.; WANG, J.; YOU, A. Study on the compatibility of cefotaxime with tinidazole in glucose injection. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 43, p. 1849-1853, 2007.

HAGINAKA, J.; WAKAI, J.; YASUDA, H.; NAKAGAWA, T. Direct serum injection with micellar liquid chromatography: chromatographic behavior and recovery of cephalosporins. **Analytical Chemistry**, v. 59, p. 2732-2734, 1987.

HAKIM, L.; BOURNE, D. W. A.; TRIGGS, E. J. High-performance liquid chromatographic assay of cefotaxime, desacetylcefotaxime and ceftriaxone in rat plasma. **Journal of Chromatography**, v. 424, p. 111-117, 1988.

HALEEM, R. M.; SALEM, M. Y.; FATAHALLAH, F. A.; ABDELFATTAH, L. E. Quality in the pharmaceutical industry - A literature review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, p. 463-469, 2013.

HAN, D.; WANG, Y.; JIN Y.; ROW, K. H. Analysis of some β -lactam antibiotics using ionic liquids as mobile phase additives by RP-HPLC. **Journal of Chromatographic Science**, v. 49, p. 63-66, 2011.

HELALEH, M. I. H.; ABU-NAMEHE. S. M.; JAMHOUR R. M. A. Q. Direct titration and indirect spectrophotometric determination of selected cephalosporins. **Acta Polonica Pharmaceutica - Drug Research**, v. 55, n. 2, p. 93-97, 1998.

HEWITT, W. **Microbiological assay for pharmaceutical analysis: a rational approach**. Boca Ration: Interpharm/CRC, 2004. P. 18-21.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípios de análise instrumental**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

HORIMOTO, M. S.; MAYUMI, T.; AOE, K.; NISHIMURA, N.; SATO, T. Analysis of β -lactam antibiotics by high performance liquid chromatography atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry using bromoform. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 30, p. 1093-1102, 2002.

ICH. International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. **Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1)**. Geneva, 2005.

INMETRO. Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial. **Orientação sobre validação de métodos analíticos**, DOQ-CGCRE-008, 2011.

IQBAL, M. S.; BAHARI, M. B.; DARWIS, Y.; IQBAL, M. Z.; HAYAT, A. An RP-HPLC-UV Method with SPE for cefotaxime in all-in-one total parenteral nutritional admixtures: application to stability studies. **Journal of AOAC International**, v. 2, n. 96, p. 290-294, 2013.

ISHIKAWA, K. **Controle de qualidade total**. Rio de Janeiro: Campus, 1993.

ISO. International Standard Organization. Disponível em: <http://www.iso.org/iso/home/about.htm>. Acesso em: 30 de agosto de 2016.

ISSOPOULOS, P. B. Spectrophotometric determination of certain cephalosporins using molybdophosphoric acid. **Analyst**, v. 113, p. 1083-1086, 1988.

JAPANESE PHARMACOPOEIA. 16. ed. Tokyo: Society of Japanese Pharmacopoeia, 2011.

JEHL, F.; BIRCKEL, P.; MONTEIL, H. Hospital routine analysis of penicillins, thirdgeneration cephalosporins and aztreonam by conventional and high-speed high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 413, p. 109-119, 1987.

JONES, R. N. Cefotaxime and desacetylcefotaxime antimicrobial interactions. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 22, p. 19-33, 1995.

JURAN, J. M.; GRZYNA, F. M. **Controle da qualidade: conceitos, políticas e filosofia da qualidade**. 4. ed. São Paulo: Makron, Mc Graw Hill, 1991.

KAPALAVAVI, B.; YANG, Y.; MARPLE, R.; GAMSKY, C. Separation and analysis of pharmaceuticals in cold drugs using green chromatography. **Separation and Purification Technology**, v. 158, p. 308-312, 2016.

KARAGEORGOU, E. G.; SAMANIDOU, V. F. Application of ultrasound-assisted matrix solid-phase dispersion extraction to the HPLC confirmatory determination of cephalosporin residues in milk. **Journal of Separation Science**, v. 33, p. 2862-2871, 2010.

KARAGEORGOU, E. G.; SAMANIDOU, V. F.; PAPADOYANNIS, I. N. Ultrasound-assisted matrix solid phase dispersive extraction for the simultaneous analysis of β -lactams (four penicillins and eight cephalosporins) in milk by high performance liquid chromatography with photodiode array detection. **Journal of Separation Science**, v. 35, p. 2599-2607, 2012.

KARAGEORGOU, E.; SAMANIDOU, V. Youden test application in robustness assays during method validation. **Journal of Chromatography A**, v. 1353, p. 131-139, 2014.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 10. ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill, 2010.

KEES, F.; STREHL, E.; SEEGER, K.; SEIDEL, G.; DOMINIAK, P.; GROBECKER, H. Comparative determination of cefotaxime and desacetyl cefotaxime in serum and bile by bioassay and high-performance liquid chromatography. **Arzneimittel Forschung - Drug Research**, v. 31, n. 2, p. 362-365, 1981.

KIRKLAND, K. M.; McCOMBS, D. A., KIRKLAND, J. J. Rapid, high-resolution high-performance liquid chromatographic analysis of antibiotics. **Journal of Chromatography A**, v. 660, p. 327-337, 1994.

KO, R. J.; SATTLER, F. R. NICHOLS, S.; AKRIVIADIS, E.; RUNYON, B.; APPLEMAN, M.; COHEN, J. L.; KODA, R. T. Pharmacokinetics of cefotaxime and desacetylcefotaxime in patients with liver disease. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, n. 7, p. 1376-1380, 1991.

KOBAYASHI, K.; SATO, K.; MIZUNO, Y.; KATSUMATA, Y. Capillary high-performance liquid chromatography-fast atom bombardment mass spectrometry of 24 cephem antibiotics. **Journal of Chromatography B**, v. 677, p. 275-290, 1996.

KOEL, M.; KALJURAND, M. Application of the principles of green chemistry in analytical chemistry. **Pure Applied Chemistry**, v. 78, n. 11, p. 1993-2002, 2006.

KOGAWA, A. C.; MELLO, N. P.; SALGADO, H. R. N. Quantification of doxycycline in raw material by an eco-friendly method of infrared spectroscopy. **Pharmaceutica Analytica Acta**, v. 07, p. 463-466, 2016.

KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a stability-indicative turbidimetric assay to determine the potency of doxycycline hyclate in tablets. **International Journal of Microbiology Research**, v. 4, p. 316-321, 2012.

KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of infrared spectroscopy method for the determination of darunavir in tablets. **Physical Chemistry**, v. 3, p. 1-6, 2013.

KORANI, M. A.; ABDEL-HAY, M, H.; BEDAIR, M. M.; GAZY A. A. Colorimetric determination of some penicillins and cephalosporins with 2-nitrophenylhydrazine hydrochloride. **Talanta**, v. 36, n. 12, p. 1253-1257, 1989.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. 17 ed. 2010/2011. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

KRAEMER, H.; GEHRKE, R.; BREITHAUPT, A.; BREITHAUPT, H. Simultaneous quantification of cefotaxime, desacetylcefotaxime, ofloxacin and ciprofloxacin in ocular aqueous humor and in plasma by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 700, p. 147-153, 1997.

KUMAR, C. H. A.; KUMAR, T. A.; GURUPADAYYA, B. M., SLOKA; S. N.; REDDY, M. B. R. Novel spectrophotometric determination of valacyclovir and cefotaxime using 1, 2-naphthaquinone-4-sulfonic acid sodium in bulk and pharmaceutical dosage form. **Archives of Applied Science Research**, v. 2, n. 4, p. 278-287, 2010.

LALITHA, N.; SANJAY, P. P. N. Development and validation of RP-HPLC method for estimation of cefotaxime sodium in marketed formulations. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 1, p. 26-28, 2010.

LANÇAS, F. M. **Cromatografia líquida moderna: HPLC/CLAE**. Campinas: Átomo, 2009.

LAVILLA, I.; ROMERO, V.; COSTAS, I.; BENDICHO, C. Greener derivatization in analytical chemistry. **Trends in Analytical Chemistry**, n. 61, p. 1-10, 2014.

LECAILLON, J. B.; ROUAN M. C.; SOUPPART C.; FEBVRE, N.; JUGE, F. Determination of cefsulodin, cefotian, cephalixin, cefotaxime, desacetyl-cefotaxime, cefuroxime and cefroxadin in plasma and urine by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography**, v. 228, p. 257-267, 1982.

LEE, Y. J.; LEE, H. S. Simultaneous determination of ceftiofur, cefuroxime, cephalixin and cephaloridine in plasma using HPLC and a column-switching technique. **Chromatographia**, v. 30, n. 1, p. 80-841, 1990.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A.; ROCHE, V. F.; ZITO, S. W. **Foye's principles of medicinal chemistry**. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

LI, N.; FENG, F.; YANG, B.; JIANG, P.; CHU, X. Simultaneous determination of β -lactam antibiotics and β -lactamase inhibitors in bovine milk by ultra performance liquid

chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 945-946, p. 110-114, 2014.

LIN, C.; CHEN, H.; LIN, E. C.; LIN, K.; HUANG, H. Optimization of separation and migration behavior of cephalosporins in capillary zone electrophoresis. **Journal of Chromatography A**, v. 879, p. 197-210, 2000.

LING, S. S. N.; YUEN, K. H.; BARKER, S. A. Simple liquid chromatographic method for the determination of cefotaxime in human and rat plasma. **Journal of Chromatography B**, v. 783, p. 297-301, 2003.

LIO, R.; ARAÚJO, M. B.; SALGADO, H. R. N. Multivariate development and validation of a stability-indicating HPLC method for the determination of glimepiride in tablets. **Journal of AOAC International**, v. 96, p. 960-976, 2013.

LIU, Q.; XU, L.; KE, Y.; JIN, Y.; ZHANG, F.; LIANG, X. Analysis of cephalosporins by hydrophilic interaction chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 54, p. 623-628, 2011.

MALLAH, M. A.; SHERAZI, S. T. H.; BHANGER, M. I.; MAHESAR, S. A.; BAJEER, M. A. A rapid Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopic method for direct quantification of paracetamol content in solid pharmaceutical formulations. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 141, p. 64-70, 2015.

MANDA, P.; HARGETT, J. K.; VAKA, S. R. K.; REPKA M. A.; MURTHYL, S. N. Delivery of cefotaxime to the brain via intranasal administration. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 37, n. 11, p. 1306-1310, 2011.

MARREDDY, J. L.; REVATHI, R.; MARREDDY, S. N. R. Effective quantitation of cefotaxime sodium in bulk and pharmaceutical dosage forms using spectroscopy. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 9, n. 1, p. 104-106, 2011.

MARTÍNEZ, L. G.; FALCÓ, P. C.; CABEZA, A. S. Comparison of several methods used for the determination of cephalosporins. Analysis of cephalexin in pharmaceutical samples. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 29, p. 405-423, 2002.

MC EVOY, G. K. (Ed.) **AHFS Drug information 2010**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2010.

METWALLY, F. H.; ALWARTHAN A. A.; AL-TAMIMI, S. A. Flow-injection spectrophotometric determination of certain cephalosporins based on the formation of dyes. **II Farmaco**, v. 56, p. 601-607, 2001.

METZ, P.; KOHLHEPP, S. J.; GILBERT, D. N. Study of different off-line sample processing procedures and the measurement of antibiotic and antiviral levels in human serum by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 773, p. 159-166, 2002.

MONTGOMERY, D. C. **Design and Analysis of Experiments**. 7. ed. New York: John Wiley & Sons, 2009.

MORENO A.H.; SALGADO H.R.N. Development of a new high-performance liquid chromatographic method for determination of ceftazidime. **Journal of AOAC International**, v.91, n.4, p.739-743, 2008.

MORENO, A. H.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of the quantitative analysis of ceftazidime in powder for injection by infrared spectroscopy. **Physical Chemistry**, v. 2, n. 1, p. 6-11, 2012.

MRESTRANI, Y.; NEUBERT, R.; HARTL, A.; WOHLRAB, J. Determination of cephalosporins in urine and bile by capillary zone electrophoresis. **Analytica Chimica Acta**, n. 349, p. 207-213, 1999.

MRESTRANI, Y.; NEUBERT, R.; SCHIEWE, J.; HARTL, A. Application of capillary zone electrophoresis in cephalosporin analysis. **Journal of Chromatography B**, v. 690, p. 321-326, 1997.

MRUTHYUNJAYASWAMY, B. H. M.; HIREMATH, B.; MALIPATIL, S. M.; RAJU, S. A. Simple and sensitive spectrophotometric methods for the determination of cefotaxime sodium. **Journal Indian Council Chemist**, v. 23, n. 2, p. 120-123, 2006.

NANDA, R. K.; BHAGWAT, V. V.; POTAWALE, S. E.; VIDYASAGAR, N. C.; MISHRA, R. Simultaneous spectrophotometric estimation of cefotaxime sodium and sulbactam sodium in pharmaceutical dosage form. **International Journal of ChemTech Research**, v. 2, n. 3, p. 1612-1617, 2010.

NASSAR, M. W. I.; ABD EL-SATTAR, O. I.; BARAKAT, S. E. M. Colorimetric and titrimetric determination of cefotaxime sodium in bulk powder and pharmaceutical formulations. **Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 37, n. 1-6, p. 175-187, 1996.

NATORI, J. S. H.; TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a green analytical method for determination of norfloxacin in raw material by Fourier-Transform Infrared Spectrophotometry (FT-IR). **Journal of AOAC International**, 2016. (in press)

NEMUTLU, E.; KIRA, S.; KATLANB, D.; BEKSAC, M. S. Simultaneous multiresponse optimization of an HPLC method to separate seven cephalosporins in plasma and amniotic fluid: Application to validation and quantification of cefepime, cefixime and cefoperazone. **Talanta**, v. 80, p. 117-126, 2009.

NETO, B. B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E. **Como fazer experimentos**. 4. ed. Porto Alegre: Bookman, 2010.

NEUE, U. D. **HPLC Columns: Theory, Technology and Practice**. New York: Wiley-VCH, 1997.

NUEVAS, L.; GONZÁLEZ, R.; RODRÍGUEZ, J. C.; HOOGMARTENS, J. Derivative spectrophotometric determination of the triethylammonium salt of cefotaxime in presence of related compounds from the synthesis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 18, p. 579–583, 1998.

OHMORI, T.; SUZUKI, A.; NIWA, T.; USHIKOSHI, H.; SHIRAI, K.; YOSHIDA, S.; OGURA, S.; ITOH, S. Simultaneous determination of eight β -lactam antibiotics in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 879, p. 1038-1042, 2011.

OLDFIELD, E.; FENG, X. Resistance-resistant antibiotics. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 35, n. 12, 2014.

OLIVEIRA, J. H. H. L.; GRANATO, A. C.; HIRATA, D. B.; HOKKA, C. O.; BARBOZA, M. Ácido clavulânico e cefamicina C: uma perspectiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismo de ação. **Química Nova**, v. 32, n. 8, p. 2142-2150, 2009.

OMAR, A. M.; ABDELMAGEED, O. H.; ATTIA, T. Z. Kinetic spectrophotometric determination of certain cephalosporins in pharmaceutical formulations. **International Journal of Analytical Chemistry**, p. 1-12, 2009.

O'NEIL, M. J. (Ed.) **The Merck Index: An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals**. 15. ed. Cambridge: RSC Publishing, 2013.

PASHA, C.; NARAYANA, B. A simple method for the spectrophotometric determination of cephalosporins in pharmaceuticals using variamine blue. **Eclética Química**, v. 33, n. 2, p. 41-46, 2008.

PATEL, K. B.; NICOLAU, D. P.; NIGHTINGALE, C. H.; QUINTILIANI, R.; Pharmacokinetics of cefotaxime in healthy volunteers and patients. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 22, p. 49-55, 1995.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. 4th. ed. New York: Oxford University Press, 2009.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PŁOTKA, J.; TOBISZEWSKI, M.; SULEJ, A. M.; KUPSKA, M.; GORECKI, T.; NAMIESNIK, J. Green chromatography. **Journal of Chromatography A**, n. 1307, p. 1-20, 2013.

QURESHI, T.; MEMON, N.; MEMON, S. Q.; ABRO, K.; SHAH, S. W. LC/UV determination of cefradine, cefuroxime, and cefotaxime in dairy milk, human serum and wastewater samples. **Springer Plus**, v. 2, n. 575, p. 1-8, 2013.

PASSONI, M. H.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a new and rapid HPLC for determination of lyophilized teicoplanin. **Analytical Methods**, v. 4, p. 1560-1564, 2012.

PEDROSO, T. M.; MEDEIROS, A. C. D.; SALGADO, H. R. N. RP-HPLC X HILIC chromatography for quantifying ertapenem sodium with a look at green chemistry. **Talanta**, v. 160, p. 745-753, 2016.

PEDROSO, T. M.; SALGADO, H. R. N. Validation of analytical methodology for quantification of cefazolin sodium by liquid chromatography. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, p.213-223, 2014a.

PEDROSO, T. M.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a microbiological assay by turbidimetry to determine the potency of cefazolin sodium in lyophilized powder. **Analytical Methods**, v. 6, p. 1391-1396, 2014b.

PENALVO, G. C.; JULIEN, E.; FABRE, H. Cross validation of capillary electrophoresis and high-performance liquid chromatography for cefotaxime and related impurities. **Chromatographia**, v. 42, n. 3/4, p. 159-164, 1996.

PENALVO, G. C.; KELLY, M.; MAILLOLS, H.; FABRE, H. Evaluation of capillary zone electrophoresis and micellar electrokinetic capillary chromatography with direct injection of plasma for the determination of cefotaxime and its metabolite. **Analytical Chemistry**, v. 69, p.1364-1369, 1997.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; PINTO, A.F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 4. ed. São Paulo: Editora Manole, 2015.

Phenomenex. Luna C18. Disponível em: <http://www.phenomenex.com/Products/HPLCDetail/Luna/C18>. Acesso em: 03 de agosto de 2016.

RAGEH, A. H.; EL-SHABOURY, S. R.; SALEH G. A.; MOHAMED F. A. Spectrophotometric method for determination of certain cephalosporins using 4-chloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl). **Natural Science**, v. 2, n. 8, p. 828-840, 2010.

RAJA, M. W.; WEI, S. Evaluating innovation performance and quality practices relationship: a review from different industries. **Tékhné**, v. 13, p. 25-33, 2015.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Rang & Dale: Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

RAUT, M. D.; GHODE, S. P.; KALE, R. S.; PURI, M. V.; PATIL, H. S. Spectrophotometric method for the simultaneous estimation of cefotaxime sodium and sulbactam in parenteral dosage forms. **International Journal of ChemTech Research**, v. 3, n. 3, p. 1506-1510, 2011.

RODRIGUES, D. F.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a green analytical method of RP-HPLC for quantification cefepime hydrochloride in pharmaceutical dosage forms: simple, sensitive and economic. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 12, 2016. (in press)

ROSSEEL, M. T.; VANDEWOUDE, K. H. Liquid chromatographic determination of the plasma concentrations of cefotaxime and desacetylcefotaxime in plasma of critically ill patients. **Journal of Chromatography B**, v. 811, p. 159-163, 2004.

RUGANI, K. S.; SALGADO, H. R. N. Stability-indicating LC method for determination of cephalotin in lyophilized powder for injection. **Analytical Methods**, v. 6, p. 4437-4445, 2014.

RUNYON, B. A.; AKRIVIADIS E. A.; SATTLER, F. R.; COHEN, J. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 36, p. 1782-1786, 1991.

SAJEH, G. A.; ASKAL, H. F., RADWAN, M. F., OMAR, M. A. Use of charge-transfer complexation in the spectrophotometric analysis of certain cephalosporins. **Talanta**, v. 54, p. 1205-1215, 2001.

SALGADO, H.R.N.; MORENO, A.H.; GARG, S. LC-DAD Determination of fleroxacin in bulk and pharmaceutical dosage forms. **Chromatographia**, v.69, p. S237-S250, 2009.

SAMANIDOU, V. F.; HAPESHI, E.A.; PAPADOYANNIS, I. N. Rapid and sensitive high-performance liquid chromatographic determination of four cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and body fluids. **Journal of Chromatography B**, v. 788, p. 147-158, 2003.

SAMANIDOU, V. F.; TSOCHATZIS, E. D.; PAPADOYANNIS, I. N. HPLC determination of cefotaxime and cephalaxine residues in milk and cephalaxine in veterinary formulation. **Microchimica Acta**, v. 160, p. 471-475, 2008.

SARANYA, C. H. L.; THEJASWINI, J. C.; GURUPADAYYA, B. M.; SRUTHI, B. Y. K. Simultaneous determination of cefotaxime sodium and paracetamol by LC-MS. **IOSR Journal of Pharmacy**, v. 4, n. 2, p. 12-18, 2014.

SAYED, R. A. Spectrophotometric method for the determination of cefotaxime sodium and cefoperazone sodium in pure and pharmaceutical dosage forms. **American Chemical Science Journal**, n. 3, v. 4, p. 514-525, 2013.

SAYED, R. A.; HASSAN, W. S.; EL-MAMMLI, M. Y.; SHALABY, A. Use of silver – gelatin complex for the determination of cefoperazone sodium, ceftazidime pentahydrate and cefotaxime sodium in pure and pharmaceutical dosage forms. **Chemical Science Review and Letters**, v. 1, n. 1, p. 10-17, 2013.

SAYED, R. A., HASSAN, W. S., EL-MAMMLI, M. Y.; SHALABYA, A. A. new extractive spectrophotometric method for the determination of gatifloxacin and cefotaxime sodium in pure and pharmaceutical dosage forms. **Oriental Journal of Chemistry**, n. 28, v. 2, p. 639-650, 2012.

SCANES, T.; HUNDT, A. F.; SWART, K. J.; HUNDT, H. K. L. Simultaneous determination of cefotaxime and desacetylcefotaxime in human plasma and cerebrospinal fluid by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 750, p. 171-176, 2001.

SEGUIN, P.; VERDIER, M. C.; CHANAVAZ, C.; ENGRAND, C.; LAVIOLLE, B.; DONNIO, P.; MALLÉDANT, Y. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with secondary peritonitis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, p. 564-567, 2009.

SHALABY, A. Simple HPLC method for the analysis of some pharmaceuticals. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 21, n. 20, p. 3161-3171, 1988.

SHARMA, P.; CHAWLA, H. P. S.; PANCHAGNULA, R. LC determination of cephalosporins in *in vitro* rat intestinal sac absorption model. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 27, p. 39-50, 2002.

SILVA, L. M. ; SALGADO, H. R. N. Validation of a stability-indicating RP-LC method for the determination of tigecycline in lyophilized powder. **Journal of Chromatographic Science**, v. 51, p. 192-199, 2013.

SILVA, L. M.; SALGADO, H. R. N. Rapid turbidimetric assay to potency evaluation of tigecycline in lyophilized powder. **Journal of Microbiological Methods**, v. 110, p.49-53, 2015.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2006.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, C. G.; MORRIL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SNYDER, L. R.; KIRKLAND J. J.; DOLAN, J. W. **Introduction to Modern Liquid Chromatography**. 3. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2010.

SNYDER, L. R.; KIRKLAND, J. J.; GLAJCH, J. L. **Practical HPLC method development**. New York: JohnWiley & Sons, 1997.

SOKOLOVA, L. I.; CHUCHALINA, I. V. Preconcentration of the antibiotics cephalosin, cefotaxime, and levomycetin on modified silicas. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 61, n. 12, p. 1140–1143, 2006.

SOLANGI, A. R.; MEMON, S. Q.; KHUHAWAR, M. Y.; NHANGER, M. I. Quantitative analysis of eight cephalosporin antibiotics in pharmaceutical products and urine by capillary zone electrophoresis. **Acta Chromatographica**, v. 19, p. 81-96, 2007.

SORENSEN, L. K.; SNOR, L. K. Determination of cephalosporins in raw bovine milk by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 882, p. 145-151, 2000.

SPORRI, A. S.; JANA, P.; COGNARD, E.; ORTELLI, D.; EDDER, P. Comprehensive screening of veterinary drugs in honey by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to mass spectrometry. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 31, n. 5, p. 806-816, 2014.

STIRBET, D.; LITESCU, S.; RADU, G. Chromatographic analysis of immobilized cefotaxime. **Journal of Serbian Chemical Society**, v. 79, n. 5, p. 579-586, 2014.

SZULTKA, M.; KRZEMINSKI, R.; JACKOWSKI, M.; BUSZEWSKI, B. Simultaneous determination of selected chemotherapeutics in human whole blood by molecularly imprinted polymers coated solid phase microextraction fibers and liquid chromatography–tandem massspectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 940, p. 66-76, 2013.

SWEETMAN, S. C. (Ed.) **Martindale: the complete drug reference**. 37th. ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

TIPPA, D. M. R.; SINGH, N. Cefotaxime sodium for injection reconstitution stability study in intravenous and intramuscular diluents. **Der Pharmacia Sinica**, v. 1, n. 2, p. 113-121, 2010.

TOBISZEWSKI, M.; NAMIESNIK, J. Direct chromatographic methods in the context of green analytical chemistry. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 35, p. 68-73, 2012.

TOGASHI, O. Pharmacokinetic study of cefotaxime (CTX) in dogs. **Pharmaceutical Research**, p. 124-130, 1985.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of the quantitative analysis of ampicillin sodium in powder for injection by Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). **Physical Chemistry**, v. 2, n. 6, p. 103-108, 2012.

TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of ampicillin sodium in powder for solution for injection. **Analytical Methods**, v. 5, p. 5923-5928, 2013.

TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of an economic, environmental friendly and stability-indicating analytical method for determination of ampicillin sodium for injection by RP-HPLC. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science**, v. 3, p. 1928-1943, 2014.

TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Development, optimization and validation of a green and stability-indicating HPLC method for determination of daptomicin in lyophilized powder. **Journal of AOAC International**, v. 98, p. 1276-1285, 2015a.

TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Rapid Turbidimetric Assay to Determine the Potency of Daptomycin in Lyophilized Powder. **Pharmaceutics**, v. 7, p. 106-121, 2015b.

TSAI, T. H.; CHEN, Y. F.; CHEN, K. C.; SHUM, A. Y. C.; CHEN, C. F. Concurrent quantification and pharmacokinetic analysis of cefotaxime in rat blood and brain by microdialysis and microbore liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 738, p. 75–81, 2000.

URI, J. V.; JAIN, T. C. Colorimetric detection and spectrophotometric determination of the aminothiazolyl-alkoxyimino β -lactams. **The Journal of Antibiotics**, v. 39, n. 5, p. 669-675, 1985.

USP 37 - The United States Pharmacopeia. The Nacional Formulary (NF 32). 37th. ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2014.

VALLEÉ, F.; LEBEL, M. Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activity of ceftizoxime and cefotaxime. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 35, n. 10, p. 2057-2064, 1991.

VERDIER, M.; TRIBUT, O.; TATTEVIN, P.; TULZO, T. L.; MICHELET, C.; BENTUÉ-FERRER, D. Simultaneous determination of 12 β -Lactam antibiotics in human plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection: application to therapeutic drug monitoring. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 10, p. 4873-4879, 2011.

VIEIRA, D. C. M.; FIUZA, T. F. M.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a rapid turbidimetric assay to determine the potency of cefuroxime sodium in powder for dissolution for injection. **Pathogens**, v. 3, p. 656-666, 2014.

VIEIRA, D. C. M.; RICARTE, P. C.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of the quantitative analysis of cefuroxime sodium in powder for injection by infrared spectroscopy. **Advances in Analytical Chemistry**, v. 6, n. 2, p. 80-87, 2012.

VIEIRA, D. C. M.; SALGADO, H. R. N. Comparison of HPLC and UV spectrophotometric methods for the determination of cefuroxime sodium in pharmaceutical products. **Journal of Chromatographic Science**, v. 49, p. 508-511, 2011.

VOSOUGH, M.; RASHVAND, M.; ESFAHANI, H. M.; KARGOSHA, K.; SALEMI, A. Direct analysis of six antibiotics in wastewater samples using rapid high-performance liquid chromatography coupled with diode array detector: A chemometric study towards green analytical chemistry. **Talanta**, n. 135, p. 7-17, 2015.

WANG, P.; TAO YUAN, T.; HU, J.; TAN, Y. Determination of cephalosporin antibiotics in water samples by optimised solid phase extraction and high performance liquid chromatography with ultraviolet detector. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 91, n. 13, p. 1267-1281, 2011.

WANG, R.; JIA, Z.; FAN, J.; JUN, M.; HUA, X.; ZHANG, Q.; WANG, J. Separation and determination of cefotaxime enantiomers in injections by capillary zone electrophoresis. **Pharmazie**, v. 64, n. 3, p. 156-160, 2009.

Waters. Waters Reversed-Phase Column Selectivity Chart. Disponível em: Agilent. ZORBAX Eclipse Plus. Disponível em: http://www.waters.com/waters/promotionDetail.htm?id=10048475&alias=Alias_selectivitychart_CHEMISTRY&locale=pt_BR. Acesso em: 05 de agosto de 2016.

WELCH, C. J.; WU, N.; BIBA, M.; HARTMAN, R.; BRKOVIC, T.; GONG, X.; HELMY, R.; SCHAFER, W.; CUFF, J.; PIRZADA, Z.; ZHOU, L. Greening analytical chromatography. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 7, p. 667-680, 2010.

WELCH, W. D.; BAWDON, R. E. Cefotaxime metabolism by hemolyzed blood: quantitation and inhibition of the deacetylation reaction. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 4, p. 119-124, 1986.

WELTON, T. Solvents and sustainable chemistry. **Proceedings of the Royal Society A**, v. 471, p. 1-26, 2016.

YANG, Y.; STRICKLAND, Z.; KAPALAVAVI, B.; MARPLE, R.; GAMSKY, C. Industrial application of green chromatography–I. Separation and analysis of niacinamide in skincare creams using pure water as the mobile phase. **Talanta**, v. 84, p. 169-174, 2011.

YILMAZ, N.; BIRYOL, I. Anodic voltammetry of cefotaxime. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 17, p. 1335–1344, 1998.

YOU DEN, W. J.; STEINER, E. H. **Statistical Manual of AOAC – Association of Official Analytical Chemistry**. Washington: AOAC, 1975. 88p.

YOST, R. L.; DERENDORF, H. Rapid chromatography determination of cefotaxime and its metabolite in biological fluids, **Journal of Chromatography**, v. 341, p. 131-138, 1985.

YUN, E. K.; PRINCE, A. J.; MCMILLIN, J. E.; WELCH, L. E. High-performance liquid chromatographic separation and electrochemical detection of cephalosporins. **Journal of Chromatography B**, v. 712, p. 145-152, 1998.

ZENDELOVSKA, D.; STAFILOV, T.; MILOSEVSKI, P. High-performance liquid chromatographic method for determination of cefixime and cefotaxime in human plasma. **Bulletin of the Chemists and Technologists of Macedonia**, v. 22, n. 1, p. 39-45, 2003.

ZHANG, W.; HU, Q.; ZHANG, X.; LI, Y.; WANG, M.; HU, C. The selection of suitable columns for a reversed-phase liquid chromatographic separation of beta-lactam antibiotics and related substances via chromatographic column parameters. **Journal of Chromatography A**, v. 1323, p. 87– 96, 2014.

ZHU, T.; ROW, K. H. Extraction and determination of cefazolin sodium and cefotaxime sodium in human urine with a weak ion exchange monolithic column. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 32, p. 1423-1433, 2009.