

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo será disponibilizado somente a partir de 15/09/2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TAHISA MARCELA PEDROSO

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS
ANALÍTICOS PARA CARACTERIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE
ERTAPENEM SÓDICO EM PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO
INJETÁVEL**

Processo FAPESP nº 2013/12959-0
Processo FAPESP (BEPE) nº 2015/03412-3

Araraquara-SP
2017

TAHISA MARCELA PEDROSO

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS
ANALÍTICOS PARA CARACTERIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE
ERTAPENEM SÓDICO EM PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO
INJETÁVEL**

Tese 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 Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado

**Araraquara-SP
2017**

Ficha Catalográfica

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

P372d

Pedroso, Tahisa Marcela

Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para caracterização e quantificação de ertapenem sódico em pó liofilizado para solução injetável / Tahisa Marcela Pedroso. – Araraquara, 2017.

238 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Hérica Regina Nunes Salgado.

1. Ertapenem sódico. 2. Controle de qualidade. 3. Métodos analíticos. 4. Validação.
5. Espectroscopia. 6. Cromatografia. 7. Ensaio microbiológico. 8. Eletroforese capilar. I. Salgado,
Hérica Regina Nunes, orient. II. Título.

CAPES: 40300005

TAHISA MARCELA PEDROSO

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA CARACTERIZAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE ERTAPENEM SÓDICO EM PÓ LIOFILIZADO PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

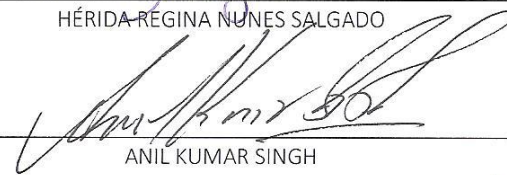
Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas

Araraquara, 15 de setembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA



HÉRIDA REGINA NUNES SALGADO



ANIL KUMAR SINGH



CARLOS HENRIQUE GOMES MARTINS



ÁLVARO JOSÉ DOS SANTOS NETO



MARLUS CHORILLI

*Dedico este trabalho ao meu marido Stijn
Hebben, ao meu filho Lucas José Hebben, e
aos meus pais e irmãos por sempre me
apoíarem.*

AGRADECIMENTOS

É com muita fé que eu agradeço a Deus por me guiar em todas as etapas de minha vida, me conceder saúde, perseverança, paciência e capacidade para realização deste trabalho. Não há como expressar em palavras a minha gratidão a todos aqueles que me incentivaram ao longo desses anos de muitos desafios e superações. Percebo o quanto eu caminhei, mas também o quanto eu ainda tenho a caminhar! No entanto, neste momento, eu só quero agradecer a todos e comemorar o início dessa nova jornada.

A toda a minha família e amigos pelo apoio, incentivo e compreensão.

À minha orientadora, Prof^a.Dr^a. Hérica Regina Nunes Salgado, pela oportunidade concedida, pela confiança, paciência, amizade e colaboração. A você, minha profunda admiração e gratidão!

À FAPESP pelo apoio financeiro concedido em forma de bolsa de estudo que me proporcionou a oportunidade de realizar o doutorado-sanduíche em Gante na Bélgica. Experiência de grande aprendizado e crescimento, tanto pessoal como profissional (Processo nº 2013/12959-0 e BEPE nº 2015/03412-3).

Ao Laboratório Farmacêutico Merck Sharp & Dohme, pela gentil doação de ertapenem sódico substância química de referência e ertapenem sódico em pó liofilizado para solução injetável, utilizados no decorrer deste estudo. Em especial, à colaboradora Darida Meneghetti que sempre me atendeu com presteza, atenção, dedicação e comprometimento ao seu trabalho.

Aos professores que participaram da banca examinadora de qualificação e defesa por dedicarem seu tempo corrigindo e assim, contribuindo com esse trabalho. Prof. Dr. Anil Kumar Singh; Prof. Dr. Álvaro J. S. Neto; Prof. Dr. Carlos H. G. Martins; Prof. Dr. Endler M. Borges; Prof. Dr. Marlus Chorilli; Prof^a. Dr^a. Natalia V. de Moraes.

A todos os meus colegas de laboratório que compartilharam comigo conhecimento, aprendizado e alegrias ao decorrer desses anos: Ana Carolina Kogawa, Bianca de Marco, Caroline Magnani, Danilo Rodrigues, Felipe Fernandes, Josilene Corrêa, Ketylin Migliato, Lívia Consortti, Mariana Teixeira e Rúbia Sversut. Em especial, à Eliane Gandolpho Tótolli, que esteve presente me apoiando durante toda a realização deste trabalho.

À Maria de Fátima Rodrigues Moreti, pelo apoio técnico e amizade.

À Prof^a.Dr^a.Quezia Bezerra Cass do Grupo de Síntese Orgânica e CLAE, Departamento de Química na Universidade Federal de São Carlos, a quem eu admiro imensamente, o meu agradecimento pelos ensinamentos que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Paschoal Batistuti do Departamento de Alimentos e Nutrição da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – UNESP, o meu agradecimento pelos

ensinamentos sobre validação de métodos analíticos ministrados em aulas do Programa de pós-graduação na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara.

À Prof^ª. Dr^ª. Cristiane Masetto de Gaitani, Mariana Barbieri Alvarez Demets e Bruna Juliana Moreira do Laboratório de Separações e Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/SP do Departamento de Ciências Farmacêuticas, pelo acolhimento e ensinamentos a mim concedidos.

À Prof^ª. Dr^ª. Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Dr. Paulo César Dantas da Silva e todos os colaboradores do Departamento de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB por disponibilizar o equipamento de cromatografia líquida de ultra eficiência usado neste estudo e por me receber com tanto carinho.

Ao Prof. Dr. Frederic Lynen do Grupo de Ciência de Separação, Departamento de Química Orgânica e Macromolecular na Faculdade de Ciências da Universidade de Gante por conceder a oportunidade de realizar o meu doutorado-sanduíche. Em especial ao meu amigo Giacomo Russo que partilhou comigo momentos de trabalho e de amizade sincera.

À Prof^ª. Dr^ª. Ann Van Schepdael e todos os colegas de Laboratório do Grupo de Pesquisa de Análise Farmacêutica na Universidade KU Lovaina, na Bélgica, ao qual eu tive o prazer em trabalhar, eu agradeço pelo acolhimento, direcionamento e acompanhamento deste trabalho. Em especial, ao Dr. Prasanta Paul pelo apoio técnico e científico e a Donatela Sadriaj pelo carinho e amizade.

Às empresas Agilent Technologies, Waters Technologies e à distribuidora de produtos farmacêuticos Allcrom, bem como seus respectivos colaboradores Dr^ª. Simone Nascimento, Dr^ª. Cintia Cristina Reis e Dr^ª. Daniela Alvarenga, pela parceria firmada com nosso laboratório contribuindo fortemente para que o nosso grupo continue a desenvolver estudos de qualidade e mérito científico. Por acreditarem na pesquisa acadêmica no Brasil e pelo incentivo e suporte à pesquisa na forma de doação de colunas cromatográficas, os nossos sinceros agradecimentos!

Ao meu amigo Edson Teixeira da empresa Quântica Analítica, que sempre foi atencioso e nunca poupou esforços para me ajudar a desenvolver este trabalho. Obrigada pelo suporte técnico e amizade. Sempre serei grata a você que muito me ensinou!

A todos os profissionais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara da Universidade Estadual Paulista por me receber e me auxiliar ao decorrer desses anos: Professores, grupo de pós-graduação, bibliotecárias, funcionárias da cantina, porteiros e serventes o meu sincero agradecimento!

RESUMO

O ertapenem sódico é um antimicrobiano da classe dos carbapenêmicos, disponível comercialmente na forma de pó liofilizado para solução injetável. Apresenta ação contra bactérias Gram-negativas, Gram-positivas, aeróbias e anaeróbias. O objetivo do trabalho foi desenvolver métodos qualitativos e quantitativos para avaliação de ertapenem sódico. O ertapenem sódico foi caracterizado quanto ao seu aspecto físico, solubilidade, teor de umidade, ponto de fusão, por métodos espectrofotométricos e cromatográficos. Sete métodos quantitativos foram desenvolvidos e validados. O método de espectrofotometria na região ultravioleta foi desenvolvido utilizando água purificada como solvente e obteve regressão linear de $y = 0,0219x - 0,0017$ e $R^2 = 0,9999$. O método por espectrofotometria na região do infravermelho, apresentou regressão linear de $y = 0,5141x + 0,021$ e $R^2 = 0,9993$. Dentre os métodos cromatográficos foi desenvolvido método cromatografia com interação hidrofílica; cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa e cromatografia em fluido supercrítico. O método de cromatografia com interação hidrofílica foi desenvolvido, utilizando como fase móvel A: acetonitrila e B: água (88:12 v/v) 0,1 % de ácido fórmico pH 2,5, no modo isocrático, a regressão linear foi $y = 29928 x - 547879$, e $R^2 = 0,9994$, enquanto que para o método por cromatografia líquida em fase reversa a fase móvel utilizada foi A: água e B: etanol (80:20 v/v) com 0,1% de ácido fórmico pH 2,5 no modo isocrático, a regressão linear foi $y = 23043x - 38525$, e $R^2 = 0,9999$. No método de cromatografia em fluido supercrítico a fase móvel foi A: dióxido de carbono (CO₂) e B: uma mistura ternária de 70: 25: 5 metanol: etanol: água v/v/v, no modo gradiente. Para este método o regulador de contrapressão foi ajustado em 175 Bars. A regressão linear foi $y = 7426,6x + 51489$ e $R^2 = 0,9996$. O método de eletroforese capilar foi desenvolvido usando solução tampão fosfato de potássio 10 mM pH 7 e 15 kV de voltagem, a regressão linear foi $y = 2281,7x - 24495$ e $R^2 = 0,9994$. Além dos métodos químicos, um método microbiológico por turbidimetria foi validado, capaz de determinar o percentual médio de ertapenem sódico em pó liofilizado para solução injetável frente ao micro-organismo *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. O método microbiológico foi avaliado pelo ensaio 3 x 3, descrito na Farmacopeia Brasileira. O método microbiológico por turbidimetria obteve regressão linear de $y = -1,140 \ln(x) + 3,6706$, $R^2 = 0,9996$ para a SQR e $y = -1,148 \ln(x) + 3,6942$, $R^2 = 0,9998$ para a amostra. Por fim, este trabalho contempla métodos intercambiáveis para avaliação de ertapenem sódico que contribuem para aprimorar o controle de qualidade de ertapenem sódico produto comercializado.

Palavras-chave: ertapenem sódico, controle de qualidade, métodos analíticos, validação, espectrofotometria, CLAE, ensaio microbiológico, eletroforese capilar.

ABSTRACT

Ertapenem sodium is an antimicrobial from the carbapenems class, commercially available in lyophilized powder form for injectable solution. It exhibits action against Gram-negative, Gram-positive, aerobic and anaerobic bacteria. The ertapenem sodium was characterized for its physical appearance, solubility, moisture content, melting point, by spectroscopic and chromatographic methods. Seven quantitative methods have been developed and validated. The method by spectroscopy on the ultraviolet region was developed using purified water as solvent and obtained linear regression of $y = 0.0219x - 0.0017$, $R^2 = 0.9999$. For the method for spectroscopy in the infrared region, KBr pellets were prepared and measured, and the linear regression was $y = 0.021 + 0.5141x$, $R^2 = 0.9993$. Among the chromatographic methods, a hydrophilic interaction liquid chromatography method was developed; reversed-phase high-performance liquid chromatography, and supercritical fluid chromatography. The hydrophilic interaction liquid chromatography was developed using as mobile phase A: acetonitrile and B: water (88:12 v/v) 0.1% formic acid pH 2.5, in isocratic mode, linear regression was $y = 29928x - 547879$, $R^2 = 0.9994$. Whereas the method by reversed-phase high-performance liquid chromatography to the mobile phase was used A: water and B: ethanol (80:20 v/v) with 0.1% formic acid pH 2.5 in isocratic mode, linear regression was $y = 23043x - 38525$, and $R^2 = 0.9999$. Regarding the supercritical fluid chromatography method the mobile phase consists of A: carbon dioxide (CO₂) and B: a ternary mixture of 70: 25: 5 methanol: ethanol: water v/v/v, in the gradient mode. For this method the back pressure regulator was set to 175 Bars. The linear regression was $y = 7426.6 x + 51489$, $R^2 0.9996$. The capillary electrophoresis method was developed using potassium phosphate buffer 10 mM pH 7 and 15 kV voltage, the linear regression was $y = 2281.7x - 24495$ and $R^2 = 0.9994$. In addition to the analytical methods, a microbiological method by turbidimetry was developed, capable of determining the mean percentage of ertapenem sodium powder lyophilized for injection solution, before the microorganism *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. The microbiological method was evaluated by the 3 x 3 test described in the Brazilian Pharmacopoeia. The microbiological method by turbidimetry obtained a linear regression of $y = -1.140 \text{ Ln}(x) + 3.6706$, $R^2 = 0.9996$ for the standard and $y = -1.148 \text{ Ln}(x) + 3.6942$, $R^2 = 0.9998$ for the sample. Finally, this work contemplates interchangeable methods for the evaluation of ertapenem sodium that contribute to improve the quality control of commercially available ertapenem sodium.

Keywords: sodium ertapenem, analytical methods, capillary electrophoresis, HPLC, microbiological assay, quality control, spectroscopy, validation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química de tienamicina.....	28
Figura 2- Estrutura química de carbapenêmicos.....	29
Figura 3- Dímeros de ERTM.....	48
Figura 4- Produtos de degradação de ERTM.....	49
Figura 5- Microscopia óptica de ERTM SQR.....	69
Figura 6- Capilares contendo ERTM SQR (a) e ERTM em pó liofilizado para solução injetável (b), antes e depois da fusão.....	74
Figura 7- Cromatogramas de Placebo (a) ERTM SQR (b) e ERTM em pó liofilizado para solução injetável (c), nos sistemas 5, 6 e 11 visualizados em luz UVC ₂₅₄ nm.....	77
Figura 8- Cromatogramas de placebo (a) ERTM SQR (b) e ERTM em pó liofilizado para solução injetável (c), em fase móvel água: etanol (2:8) v/v, (sistema 11) visualizados em luz UVC ₂₅₄ nm (A) e revelada em vapores de iodo (B).....	79
Figura 9- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável intacto (1) e em solução: neutra a 60 °C (2), fotolítica em temperatura ambiente ± 25 °C (3) e alcalina (4), ácida (5) oxidativa (6) a 60 °C utilizando fase móvel água: etanol (2:8) v/v e revelados em câmara com luz UVC ₂₅₄ nm, logo após o preparo (A), após degradação de 1 h (B), 3 h (C), 12 h (D), 24 h (E) e 72 h	80
Figura 10- Espectro na região de infravermelho de ERTM SQR em pastilhas de KBr.....	83
Figura 11- Espectro de absorção na região do ultravioleta de ERTM SQR, ERTM em pó liofilizado para solução injetável, ambos em concentração de 21 µg mL ⁻¹ e o placebo constituído dos adjuvantes presentes na forma farmacêutica, utilizando água como solvente.....	86
Figura 12- Espectro de absorção na região do ultravioleta, solução de ERTM SQR na concentração de 21 µg mL ⁻¹ , utilizando como solvente: Tampão fosfato de sódio pH 6, pH 7 e pH 8 (A); metanol e etanol (B); ácido clorídrico 0,01 M e hidróxido de sódio 0,01 M (C).....	86
Figura 13- Cromatograma de ERTM SQR (preto), ERTM em pó liofilizado para solução injetável (azul), ambos na concentração de 100 µg mL ⁻¹ , obtidos com fase móvel ACN: água: (88:12 v/v) com 0,1% de ácido fórmico pH 2,5 e fase estacionária: CIH Kinetex 2,6 µm (4,6 x 100 mm) Phenomenex [®] , para o método de CIH.....	92
Figura 14- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ sobrepostos, para determinação da conformidade do sistema cromatográfico do método de CIH.....	93
Figura 15- Mecanismo de interação em CIH - Retenção do analito <i>versus</i> fase móvel em proporção crescente de solvente orgânico.....	96

Figura 16- Coeficiente de distribuição de ERTM determinado por <i>software</i> ACD/Labs.	100
Figura 17- Cromatogramas de diferentes fases estacionárias usando fase móvel água: etanol (80:20 v/v), com 0,1% de ácido fórmico pH 2,5, solução de ERTM SRQ 100 µg mL ⁻¹	101
Figura 18- Cromatograma de ERTM SQR (preto), ERTM em pó liofilizado para solução injetável (azul), ambos na concentração de 100 µg mL ⁻¹ , obtidos com fase móvel: água: etanol (80:20 v/v), pH 2,5 ajustado com ácido fórmico e fase estacionária: ZORBAX Bonus-RP (4,6 x 150 mm, 5 µm) Agilent® para o método CLAE - FR.....	102
Figura 19- Sobreposição de 10 cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável na concentração de 100 µg mL ⁻¹ , obtidos com fase móvel: água: etanol (80:20 v/v), pH 2,5 ajustado com ácido fórmico e fase estacionária: ZORBAX Bonus-RP (4,6 x 150 mm, 5 µm) Agilent® para o método de CLAE – FR.....	103
Figura 20- Estrutura da coluna ZORBAX Bonus-RP - Agilent Technologies®.....	105
Figura 21- Cromatogramas sobrepostos de ERTM SQR (preto), e de ERTM em pó liofilizado para solução injetável (azul), ambos na concentração de 100 µg mL ⁻¹ ; fase móvel A:CO ₂ e B:mistura ternária de 65: 30: 5 metanol:etanol:água v/v/v sob gradiente de eluição; fase estacionária: ProntoSil 120-5-Pyridine 4,6 x 250 mm, 5 µm Bischoff®; método de CFS.....	118
Figura 22- Conformidade do sistema - Sobreposição de dez cromatogramas ERTM em pó liofilizado para solução injetável em concentração de 100 mg mL ⁻¹	119
Figura 23- Esquema de apresentação da microespécies <i>versus</i> pH para ERTM segundo a plataforma <i>online Chemicalize</i>	124
Figura 24- Eletroferograma do eletrólito, adjuvantes e soluções degradantes sem qualquer vestígio de ERTM.....	126
Figura 25- Eletroferogramas sobrepostos de ERTM SQR (azul) <i>versus</i> ERTM em pó liofilizado para solução injetável (preto).....	127
Figura 26- Eletroferogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ sobrepostos, para determinação da conformidade do sistema do método de eletroforese capilar.....	128
Figura 27- Espectro de absorção por infravermelho de ERTM SQR com a delimitação da região espectral compreendida na análise quantitativa.....	132
Figura 28- Curva analítica de ERTM, obtida pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho.....	134
Figura 29 - Análise de resíduos para ERTM pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho.....	134

Figura 30- Curva de Ringbom obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV para ERTM SQR no comprimento de onda de 297 nm.....	142
Figura 31- Curva analítica de ERTM, obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV.....	144
Figura 32 - Análise de resíduos para ERTM pelo método espectrofotométrico na região do UV.....	144
Figura 33- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 12 h (azul), sob degradação ácida (HCl 0,01 M) a 25 °C. Para o método por CIH.....	153
Figura 34- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 2,50 h (azul), sob degradação alcalina (NaOH 0,01 M) a 25 °C. Para o método por CIH.....	153
Figura 35- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 12 h (azul), sob degradação oxidativa (H ₂ O ₂ 0,03%) a 25 °C. Para o método por CIH.....	153
Figura 36- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 6,00 h (azul), sob degradação fotolítica (luz UV) a 25 °C. Para o método por CIH.....	154
Figura 37- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 12 h (azul), sob degradação neutra (água) a 25 °C. Para o método por CIH.....	154
Figura 38- Curva analítica de ERTM, obtida pelo método CIH.....	156
Figura 39 - Análise de resíduos para ERTM pelo método por CIH.....	156
Figura 40- Cromatograma de ERTM 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 3 h (azul), sob degradação ácida (HCl 0,01 M) a 25 °C, para o método por CLAE-FR.....	165
Figura 41- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 1,50 h (azul), sob degradação alcalina (NaOH 0,01 M) a 25 °C, para o método por CLAE-FR.....	166
Figura 42- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 1,50 h (azul), sob degradação oxidativa (H ₂ O ₂ 0,03 %) a 25 °C, para o método por CLAE-FR.....	166
Figura 43- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 12 h, (azul) sob degradação neutra (água) a 50 °C, para o método por CLAE-FR.....	166

Figura 44- Cromatograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (azul) e após 12 h (preto), sob degradação Fotolítica (luz UVC _{254 nm}) 25 °C, para o método por CLAE-FR.....	167
Figura 45- Curva analítica de ERTM, obtida pelo método CLAE-FR.....	167
Figura 46 - Análise de resíduos para ERTM pelo método CLAE-FR.....	168
Figura 47- Cromatogramas das soluções usadas para promover a degradação e adjuvantes sem qualquer vestígio de ERTM, pelo método CFS	179
Figura 48- Cromatogramas da degradação oxidativa (H ₂ O ₂ 0,03%), sobreposição do pico de ERTM em pó liofilizado para solução injetável sem degradação e após 24 horas de degradação. Para o método por CFS.....	180
Figura 49- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 36 h (azul), sob degradação alcalina (NaOH 0,01 M) a 25 °C, para o método por CFS.....	180
Figura 50- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 120 h (azul), sob degradação ácida (HCl 0,01 M) a 25 °C, para o método por CFS.....	181
Figura 51- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 1 h (azul), sob degradação térmica a 60 °C, para o método por CFS.....	181
Figura 52- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 2 h (azul), sob degradação neutra (água) a 60 °C, para o método por CLAE-FR.....	181
Figura 53- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 24 h (azul), sob degradação neutra (água) a 40 °C, para o método por CFS.....	182
Figura 54- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 120 h (azul), sob degradação neutra (água) a 25 °C, para o método por CFS.....	182
Figura 55- Cromatogramas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável 100 µg mL ⁻¹ tempo zero (preto) e após 14 dias (azul), sob degradação fotolítica (luz UVC _{254 nm}) 25 °C, para o método por CFS.....	182
Figura 56- Limites de detecção e de quantificação para ERTM pelo método de CFS.....	184
Figura 57- Determinação do limite de detecção de ERTM em pó liofilizado para solução injetável no método CFS.....	184
Figura 58- Determinação do limite de quantificação de ERTM em pó liofilizado para solução injetável no método CFS.....	184

Figura 59- Curva analítica de ERTM, obtida pelo o método CFS.....	185
Figura 60 - Análise de resíduos para ERTM pelo método CFS.....	186
Figura 61- Eletroferograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável degradação neutra (temperatura ambiente - 25 °C), após 120 horas, pelo método de eletroforese capilar.....	195
Figura 62- Eletroferograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável estresse fotolítico (UVC ₂₅₄), após 14 dias, pelo método de eltroforese capilar.....	195
Figura 63- Eletroferograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável degradação de ácido (HCl 0,01 M), após 120 horas, pelo método de eletroforese capilar	196
Figura 64- Eletroferograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável degradação alcalina (NaOH 0,01 M), após 36 horas, pelo método de eletroforese capilar	196
Figura 65- Eletroferograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável degradação oxidativa (H ₂ O ₂ 0,03%), após 24 horas, pelo método de eletroforese capilar	196
Figura 66- Eletroferograma de ERTM em pó liofilizado para solução injetável estresse térmico (50 °C), após 1 hora, pelo método de eletroforese capilar.....	197
Figura 67- Curva analítica de ERTP SQR pelo método eletroforese capilar.....	197
Figura 68 - Análise de resíduos para ERTM pelo método eletroforese capilar.....	198
Figura 69 - Curvas analíticas de soluções de ERTM SQR e ERTM em pó liofilizado para solução injetável, em concentrações de 12,80; 16,00 e 20,00 µg mL ⁻¹ , obtidas pelo método microbiológico turbidimétrico.....	208

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Métodos de CLAE para a determinação de ERTM em matriz biológica.....	38
Tabela 2- Métodos de CLAE para a determinação de ERTM em forma farmacêutica.....	43
Tabela 3- Teste de robustez utilizando o modelo experimental de Plackett-Burman.....	60
Tabela 4- Termos descritivos no teste de solubilidade segundo a Farmacopeia Brasileira.....	70
Tabela 5- Solubilidade da ERTM em pó para solução injetável em diferentes solventes a 25 °C.....	70
Tabela 6- Umidade do ERTM em pó para solução injetável determinado em analisador de umidade por infravermelho.....	72
Tabela 7- Valores do ponto de fusão obtidos para amostra de ERTM SQR.....	73
Tabela 8- Faixas de frequências e grupamentos correspondentes das bandas observadas nos espectros de infravermelho de ERTM SQR e ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	83
Tabela 9- Condições testadas durante o desenvolvimento do método para quantificação de ERTM por CIH.....	91
Tabela 10- Parâmetros estabelecidos para a determinação de ERTM em pó liofilizado para solução injetável, pelo método CIH.....	91
Tabela 11- Parâmetros avaliados na análise de conformidade do sistema cromatográfico, para determinação de ERTM por CIH.....	93
Tabela 12- Condições testadas durante o desenvolvimento do método cromatografia líquida de fase reversa para a determinação de ERTM.....	99
Tabela 13- Parâmetros estabelecidos para a determinação de ERTM em pó liofilizado para solução injetável, pelo método cromatografia líquida de fase reversa.....	101
Tabela 14- Parâmetros avaliados na análise de conformidade do sistema cromatográfico, para a análise de ERTM por cromatografia líquida de fase reversa.....	102
Tabela 15- Fase estacionária <i>versus</i> tempo de retenção do analito pelo método cromatografia líquida de fase reversa.....	104
Tabela 16- Parâmetros avaliados na análise de conformidade do sistema, para determinação de ERTM por cromatografia em fluido supercrítico.....	118
Tabela 17- Intervalo de pH em que as soluções tamponantes são eficientes de acordo com seu pKa.....	124

Tabela 18- Parâmetros avaliados na análise de conformidade do sistema, para determinação de ERTM por eletroforese capilar.....	128
Tabela 19- Valores das absorvâncias referentes ERTM SRQ para a construção da curva analítica através do método de espectrofotometria na região do infravermelho.....	135
Tabela 20- Análise de variância dos valores de absorvância determinados na obtenção da curva analítica de ERTM SQR, utilizando o método de espectrofotometria na região do infravermelho.....	135
Tabela 21- Precisão intermediária do método analítico para análise de ERTM por espectrofotometria na região do infravermelho.....	136
Tabela 22- Preparo das pastilhas para o teste de recuperação do método por espectrofotometria na região do infravermelho.....	137
Tabela 23- Determinação da exatidão do método analítico para análise de ERTM por espectrofotometria na região do infravermelho.....	137
Tabela 24- Parâmetros da avaliação da robustez do método analítico para análise de ERTM por espectrofotometria na região do infravermelho.....	138
Tabela 25- Obtenção da curva de Ringbom de ERTM por espectrofotometria no UV.....	142
Tabela 26- Construção da curva de Ringbom por espectrofotometria na região do UV para ERTM SQR.....	143
Tabela 27- Valores de absorvância determinados para a curva analítica de ERTM SQR pelo método espectrofotométrico na região do UV a 297 nm.....	145
Tabela 28- Análise de variância dos valores de absorvância determinados na obtenção da curva analítica de ERTM SQR, utilizando o método espectrofotométrico na região do UV.....	145
Tabela 29- Determinação da precisão intermediária do método espectrofotométrico na região do UV para análise de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	146
Tabela 30- Quantidade de ERTM adicionada no teste de adição do método de espectrofotometria na região do UV.....	147
Tabela 31- Determinação da exatidão do método analítico por espectrofotometria na região do UV de ERTM.....	147
Tabela 32- Avaliação da robustez do método analítico para análise de ERTM por espectrofotometria na região do UV.....	148
Tabela 33- Valores das áreas referentes aos picos de ERTM SQR para construção da curva analítica do método cromatográfico por CIH.....	155

Tabela 34- Análise de variância dos valores de área determinados na obtenção da curva analítica de ERTM SQR, utilizando o método por CIH.....	156
Tabela 35- Precisão intermediária do método analítico para análise de ERTM por CIH..	157
Tabela 36- Quantidade de ERTM adicionada no teste de adição do método CIH.....	158
Tabela 37- Exatidão do método analítico para análise ERTM por CIH.....	158
Tabela 38- Fatores selecionados e níveis de variabilidade para o método por CIH.....	159
Tabela 39- Teor resultante de cada variação obtido no teste de Plackett-Burman por CIH.....	159
Tabela 40- Valores das áreas referente ao pico de ERTM SQR para construção da curva analítica para o método CLAE-FR.....	168
Tabela 41- Análise de variância dos valores de área determinados na obtenção da curva analítica de ERTM SQR, utilizando o método por CLAE – FR.....	169
Tabela 42- Precisão intermediária do método analítico para análise de ERTM por CLAE – FR.....	170
Tabela 43- Quantidade de ERTM adicionada no teste de adição do método CLAE - FR	170
Tabela 44- Exatidão do método analítico para análise ERTM por CLAE – FR.....	171
Tabela 45- Parâmetros selecionados e níveis de variabilidade para CLAE – FR.....	171
Tabela 46- Teor resultante de cada variação obtido no teste de Plackett-Burman, CLAE – FR.....	172
Tabela 47- Percentuais obtidos no estudo de degradação forçada para ERTM pelo método CFS.....	180
Tabela 48- Limite de detecção e quantificação para ERTM pelo método de CFS.....	183
Tabela 49- Valores das absorvâncias referentes a ERTM SRQ para a construção da curva analítica através do método de eletroforese capilar.....	186
Tabela 50- Análise de variância dos valores de área determinados na obtenção da curva analítica de ERTM SQR, utilizando o método por CFS.....	187
Tabela 51- Precisão intermediária do método analítico para análise de ERTM por CFS..	187
Tabela 52- Quantidade de ERTM adicionada no teste de adição do método CFS.....	188
Tabela 53- Exatidão do método analítico para análise ERTM por CLAE – FR.....	188
Tabela 54- Parâmetros selecionados e níveis de variabilidade para CFS.....	189

Tabela 55- Teor resultante de cada variação obtido no teste de Plackett-Burman, CFS...	189
Tabela 56- Percentuais obtidos no estudo de degradação forçada para ERTM pelo método eletroforese capilar.....	195
Tabela 57- Valores das absorvâncias referentes a ERTM SRQ para a construção da curva analítica através do método de eletroforese capilar.....	198
Tabela 58- Análise de variância dos valores de absorvância determinados na obtenção da curva analítica de ERTM SQR, utilizando o método de eletroforese capilar.....	199
Tabela 59- Precisão intermediária do método analítico para análise de ERTM por eletroforese capilar.....	200
Tabela 60- Quantidade de ERTM adicionada no teste de adição do método eletroforese capilar.....	200
Tabela 61- Exatidão do método analítico para análise ERTM por eletroforese capilar....	201
Tabela 62- Parâmetros selecionados e níveis de variabilidade para eletroforese capilar..	201
Tabela 63- Teor resultante de cada variação obtido no teste de Plackett-Burman em eletroforese capilar.....	202
Tabela 64- Parâmetros estudados para a avaliação de percentual médio de ERTM em pó liofilizado para solução injetável pelo método turbidimétrico.....	204
Tabela 65- Parâmetros padronizados para avaliação de ERTM em pó liofilizado para solução injetável pelo método turbidimétrico.....	204
Tabela 66- Absorvâncias obtidas na avaliação de linearidade do ensaio microbiológico para avaliação de ERTM em pó liofilizado para solução injetável por método turbidimétrico.....	208
Tabela 67- Análise de variância das absorvâncias determinadas na obtenção das curvas analíticas de ERTM, utilizando o método turbidimétrico.....	209
Tabela 68- Precisão intermediária do método turbidimétrico para ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	209
Tabela 69- Teste de adição para determinação da exatidão do ensaio microbiológico por turbidimetria.....	210
Tabela 70- Exatidão do método turbidimétrico para determinação de ERTM pelo teste de adição.....	210
Tabela 71- Avaliação da robustez do método microbiológico turbidimétrico para análise de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	211

Tabela 72- Avaliação comparativa dos teores médios obtidos nos sete métodos validados.....	213
Tabela 73- Análise da variância dos teores médios de ERTM pó liofilizado para solução injetável.....	213

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1- Volume morto para o método de cromatografia.....	53
Equação 2- Fator de capacidade para o método cromatográfico.....	53
Equação 3- Número de pratos para o método cromatográfico.....	54
Equação 4- Assimetria do pico para o método cromatográfico.....	54
Equação 5- Resolução.....	54
Equação 6- Concentração de ERTM na amostra.....	55
Equação 7- Teor percentual de ERTM.....	55
Equação 8- Limites de detecção.....	57
Equação 9- Limites de quantificação.....	57
Equação 10- Cálculo de recuperação.....	59
Equação 11- Equação para análise fatorial por Plackett-Burman.....	60
Equação 12- Equação de Lambert-Beer.....	140
Equação 13- Equação de Hewitt para determinação da percentual médio de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	207

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
As	Fator de assimetria
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BHI	<i>Brain-Heart Infusion</i>
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CCD	Cromatografia em camada delgada
CIH	Cromatografia com interação hidrofílica
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLUE	Cromatografia líquida de ultra eficiência
CQ	Controle de qualidade
DAD	Detector de arranjo de diodos
DHP	Enzima desidropeptidase renal
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
EC	Eletroforese capilar
ERTM	Ertapenem sódico
F_{cal}	Valor de F calculado
F_{tab}	Valor de F tabelado
FEO	Fluxo eletroosmótico
FM	Fase móvel
GL	Graus de liberdade
HILIC	<i>Hydrophilic interaction liquid chromatography</i>
HPLC-RP	<i>Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography</i>
IFA	Ingrediente farmacêutico ativo
ISO	<i>International Standard Organization</i>
IV	Infravermelho
LC-MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
LSS	Lauril sulfato de sódio
MBL	metalo- β -lactamases
MES	Ácido 2-[N-morfolino] etano sulfônico
MOPS	Ácido 3-[N-morfolino] propano sulfônico
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
N	Número de pratos
OMS	Organização Mundial da Saúde
QM	Quadrados médios
PLPs	Proteínas de ligação das penicilinas
r	Coeficiente de correlação
R²	Coeficiente de determinação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
R_t	Fator de retenção
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metilina
SQ	Soma dos quadrados
SFC	<i>Supercritical fluid chromatography</i>
SQR	Substância química de referência
TLC	<i>Thin-layer chromatography</i>
t_R	Tempo de retenção
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	26
2. OBJETIVOS.....	27
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	28
3.1. Carbapenêmicos.....	28
3.1.1. Ertapenem sódico.....	30
3.2. Classificação de carbapenêmicos.....	32
3.3. Mecanismo de ação dos carbapenêmicos.....	33
3.4. Resistência antimicrobiana.....	33
3.5. Métodos analíticos.....	36
3.5.1. Cromatografia em camada delgada (CCD).....	36
3.5.2. Cromatografia eletrocínética micelar.....	36
3.5.3. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	36
3.6. Estabilidade e produtos de degradação.....	46
3.7. Presença de formas polimórficas.....	50
3.8. Ensaio microbiológicos.....	50
3.9. Validação de métodos.....	51
3.9.1. Conformidade do sistema cromatográfico.....	52
3.9.1.1. Tempo da substância não retida (T_0).....	52
3.9.1.1. Fator de retenção (k').....	53
3.9.1.3. Número de pratos (N).....	54
3.9.1.4. Assimetria do pico (A_s).....	54
3.9.1.5. Resolução (R).....	54
3.9.2. Cálculo do teor de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	55
3.9.3. Especificidade e Seletividade.....	55
3.9.4. Limite de detecção e limite de quantificação.....	57
3.9.5. Linearidade.....	58
3.9.6. Precisão.....	58
3.9.7. Exatidão.....	59
3.9.8. Robustez.....	59
3.9.9. Critérios de aceitação para os parâmetros de validação.....	61
3.10. Química verde.....	62
4. ASPECTOS GERAIS DO FÁRMACO.....	66
4.1. Substância Química de Referência (SQR).....	67
4.2. Forma Farmacêutica.....	67
5. ANÁLISE QUALITATIVA.....	68
5.1. Características físicas.....	68
5.1.1. Material.....	68
5.1.2. Método.....	68
5.1.3. Resultados e discussão.....	68
5.2. Determinação de solubilidade.....	68
5.2.1. Material.....	69
5.2.2. Método.....	69
5.2.3. Resultados e discussão.....	70
5.3. Determinação de umidade.....	71
5.3.1. Material.....	71
5.3.2. Método.....	71
5.3.3. Resultados e discussão.....	71
5.4. Determinação do ponto de fusão.....	72
5.4.1. Material.....	73

5.4.2. Método.....	73
5.4.3. Resultados e discussão.....	73
5.5. Cromatografia em camada delgada.....	74
5.5.1. Material.....	75
5.5.2. Método.....	75
5.5.3. Resultados e discussão.....	76
5.6. Espectrofotometria na região de infravermelho.....	81
5.6.1. Material.....	82
5.6.2. Método.....	82
5.6.3. Resultados e discussão.....	82
5.7. Espectrofotometria na região do ultravioleta.....	84
5.7.1. Material.....	85
5.7.2. Método.....	85
5.7.3. Resultados e discussão.....	85
5.8. Cromatografia líquida de alta eficiência – CLAE.....	87
5.8.1. Cromatografia com interação hidrofílica – CIH.....	88
5.8.1.1. Material.....	89
5.8.2.2. Método.....	89
5.8.2.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	90
5.8.2.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	90
5.8.2.2.3. Preparo das fases móveis.....	90
5.8.2.3. Resultados e discussão.....	90
5.8.2.3.1. Conformidade do sistema cromatográfico.....	92
5.8.2. Cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa - CLAE-FR.....	97
5.8.2.1. Material.....	98
5.8.2.2. Método.....	98
5.8.2.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	98
5.8.2.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	98
5.8.1.2.3. Preparo das fases móveis.....	99
5.8.1.3. Resultados e discussão.....	99
5.8.1.3.1. Conformidade do sistema cromatográfico.....	102
5.9. Cromatografia em fluido supercrítico – CFS.....	107
5.9.1. Material.....	111
5.9.2. Método.....	112
5.9.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	112
5.9.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	113
5.9.2.3. Preparo da fase móvel.....	113
5.9.3. Resultados e discussão.....	113
5.9.3.1. Conformidade do sistema cromatográfico.....	118
5.10. Eletroforese capilar.....	120
5.10.1. Material.....	122
5.10.2. Método.....	122
5.10.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	122
5.10.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	123
5.10.2.3. Preparo do eletrólito.....	123
5.10.3. Resultados e discussão.....	123
5.10.3.1. Conformidade do sistema cromatográfico.....	127
6. ANÁLISE QUANTITATIVA.....	130
6.1. Espectrofotometria na região do infravermelho.....	130
6.1.1. Material.....	131

6.1.2. Método.....	131
6.1.2.1. Preparo das pastilhas de ERTM SQR.....	131
6.1.2.2. Preparo das pastilhas de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	132
6.1.3. Resultados e discussão.....	132
6.1.3.1. Cálculo do teor de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	132
6.1.3.2. Validação do método.....	133
6.1.3.2.1. Linearidade.....	133
6.1.3.2.2. Limites de detecção e de quantificação.....	136
6.1.3.2.3. Precisão.....	136
6.1.3.2.4. Exatidão.....	136
6.1.3.2.5. Robustez.....	137
6.2. Espectrofotometria na região do ultravioleta.....	139
6.2.1. Material.....	140
6.2.2. Método.....	140
6.2.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	140
6.2.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	141
6.2.3. Resultados e discussão.....	141
6.2.3.1. Cálculo do teor de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	141
6.2.3.2. Validação do método.....	141
6.2.3.2.1. Curva de ringbom.....	141
6.2.3.2.2. Linearidade.....	143
6.2.3.2.3. Limite de detecção e limite de quantificação.....	145
6.2.3.2.4. Precisão.....	146
6.2.3.2.5. Exatidão.....	146
6.2.3.2.6. Robustez.....	147
6.3. Cromatografia líquida de alta eficiência - CLAE.....	149
6.3.1. Cromatografia com interação hidrofílica – CIH.....	149
6.3.1.1. Material.....	149
6.3.1.2. Método.....	150
6.3.1.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	150
6.3.1.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	151
6.3.1.2.3. Preparo da fase móvel.....	151
6.3.1.3. Resultados e discussão.....	151
6.3.1.3.1. Cálculo do teor de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	151
6.3.1.3.2. Conformidade do sistema cromatográfico.....	151
6.3.1.3.3. Validação do método.....	152
6.3.1.3.3.1. Seletividade e estudos de degradação forçada.....	152
6.3.1.3.3.2. Linearidade.....	154
6.3.1.3.3.3. Limites de detecção e quantificação.....	157
6.3.1.3.3.4. Precisão.....	157
6.3.1.3.3.5. Exatidão.....	157
6.3.1.3.3.6. Robustez.....	158
6.3.2. Cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa - CLAE-FR.....	162
6.3.2.1. Material.....	162
6.3.2.2. Método.....	163
6.3.2.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	163
6.3.2.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	163
6.3.2.2.3. Preparo da fase móvel.....	164
6.3.2.3. Resultados e discussão.....	164
6.3.2.3.1. Cálculo do teor de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	164

6.3.2.3.2. Conformidade do sistema cromatográfico.....	164
6.3.2.3.3. Validação do método.....	164
6.3.2.3.3.1. Seletividade e estudos de degradação forçada.....	165
6.3.2.3.3.2. Linearidade.....	167
6.3.2.3.3.3. Limites de detecção e quantificação.....	169
6.3.2.3.3.4. Precisão.....	169
6.3.2.3.3.5. Exatidão.....	170
6.3.2.3.3.6. Robustez.....	171
6.4. Cromatografia em fluidos supercríticos – CFS.....	174
6.4.1. Material.....	176
6.4.2. Método.....	176
6.4.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	177
6.4.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	177
6.4.2.3. Preparo da fase móvel.....	177
6.4.3. Resultados e discussão.....	177
6.4.3.1. Cálculo do teor de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	177
6.4.3.2. Conformidade do sistema cromatográfico.....	178
6.4.3.3. Validação do método.....	178
6.4.3.3.1. Seletividade por estudo da degradação forçada.....	178
6.4.3.3.2. Limites de detecção e de quantificação.....	183
6.4.3.3.3. Linearidade.....	185
6.4.3.3.4. Precisão.....	187
6.4.3.3.5. Exatidão.....	187
6.4.3.3.6. Robustez.....	188
6.5. Eletroforese capilar.....	191
6.5.1. Material.....	192
6.5.2. Método.....	192
6.5.2.1. Preparo da solução de ERTM SQR.....	192
6.5.2.2. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	193
6.5.2.3. Preparo do eletrólito.....	193
6.5.3. Resultados e discussão.....	193
6.5.3.1. Cálculo do teor de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	193
6.5.3.2. Conformidade do sistema eletroferográfico.....	193
6.5.3.3. Validação do método.....	194
6.5.3.3.1. Seletividade por estudo da degradação forçada.....	194
6.5.3.3.2. Linearidade.....	197
6.5.3.3.3. Limites de detecção e de quantificação.....	199
6.5.3.3.4. Precisão.....	199
6.5.3.3.5. Exatidão.....	200
6.5.3.3.6. Robustez.....	201
6.6. Ensaio microbiológico pelo método turbidimétrico.....	203
6.6.1. Ensaio preliminares para estabelecimento dos parâmetros analíticos.....	203
6.6.2. Execução do ensaio.....	204
6.6.3. Material.....	204
6.6.4. Método.....	205
6.6.4.1. Preparo do meio de cultura.....	206
6.6.4.2. Preparo do inóculo.....	206
6.6.4.3. Preparo das soluções de ERTM SQR.....	206
6.6.4.4. Preparo da solução de ERTM em pó liofilizado para solução injetável.....	206
6.6.5. Resultados e discussão.....	206

6.6.5.1. Cálculo do percentual médio de ERTM em pó liofilizado para solução injetável	207
6.6.5.2. Validação do método.....	207
6.6.5.2.1. Linearidade.....	207
6.6.5.2.2. Precisão.....	209
6.6.5.2.3. Exatidão.....	209
6.6.5.2.4. Robustez.....	210
7. ANÁLISE COMPARATIVA.....	213
8. CONCLUSÕES.....	215
REFERÊNCIAS.....	217
TRABALHOS REALIZADOS.....	237

1. INTRODUÇÃO

Dentre as diferentes classes de fármacos, os antimicrobianos estão entre os mais comumente prescritos. Isso por que as doenças infecciosas e o surgimento emergente de micro-organismos resistentes aos antimicrobianos disponíveis clinicamente representam um problema global. O uso indiscriminado e, muitas vezes, incorreto de antimicrobianos, são os principais fatores que acarretam no surgimento de patógenos resistentes, interferindo na terapia. Medidas preventivas são indispensáveis para minimizar o surgimento de micro-organismos resistentes, já que o desenvolvimento de novos antimicrobianos capazes de combatê-los demanda tempo e elevados custos. Neste contexto, é crescente a preocupação com a qualidade dos fármacos em uso e ressalta-se a importância da conscientização sobre este tema.

Métodos analíticos eficazes e confiáveis, capazes de quantificar o teor de antimicrobianos, bem como avaliar a sua atividade (potência), são essenciais para avaliação da qualidade do fármaco, pois a dosagem do antimicrobiano deve ser suficiente para inibir o crescimento do micro-organismo responsável pela infecção, permitindo a regressão da doença.

O ertapenem sódico (ERTM) é um antimicrobiano β -lactâmico da classe dos carbapenêmicos. Essa classe de fármacos possui espectro de atividade mais amplo que a maioria dos outros antimicrobianos β -lactâmicos, apresenta atividade contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, aeróbias e anaeróbias.

O desenvolvimento e validação de métodos para quantificação do fármaco, priorizando a otimização de técnicas com menores custos, reduzidos tempos de análise e facilidade de execução, são de alta relevância para análise do fármaco no controle de qualidade da indústria farmacêutica. Além disso, métodos de análise que apresentem a diminuição do consumo de solventes orgânicos, reduzindo os resíduos gerados, e/ou dando prioridade para o uso de solventes menos tóxicos estão em evidência, visto que nas últimas décadas há uma preocupação com os impactos que as atividades industriais causam sobre o meio ambiente.

Considerando que o ERTM é um fármaco que vem sendo empregado como agente terapêutico para o tratamento de várias doenças infecciosas desde sua aprovação pelo Food and Drug Administration (2001), e ainda hoje não apresenta monografia em nenhum compêndio oficial, justifica-se o fato deste trabalho propor métodos analíticos para avaliar as características físico-químicas do fármaco, bem como o desenvolvimento e validação de novos métodos analíticos para sua quantificação, que são imprescindíveis para a garantia da qualidade na produção de medicamentos seguros e apropriados para uso da população.

8. CONCLUSÕES

- ✓ O ERTM foi caracterizado qualitativamente, quanto ao seu aspecto físico; solubilidade; teor de umidade; ponto de fusão; cromatografia em camada delgada; espectrofotometria nas regiões do infravermelho, ultravioleta e por CLAE.
- ✓ Foi desenvolvido e validado um método de análise para ERTM injetável por espectrofotometria na região ultravioleta, utilizando como solvente água purificada, na faixa de concentração de 12 a 27 $\mu\text{g mL}^{-1}$.
- ✓ Foi desenvolvido e validado um método de análise para ERTM injetável por espectrofotometria na região do infravermelho em pastilhas de KBr, na faixa de concentração de 0,6 a 1,6 mg/200 mg.
- ✓ Foi desenvolvido e validado um método de análise para ERTM injetável por cromatografia com interação hidrofílica, utilizando ACN:água (88:12 v/v) 0,1% de ácido fórmico pH 2,5 como fase móvel, na faixa de concentração de 70 a 120 $\mu\text{g mL}^{-1}$, que apresentou tempo de retenção de 5,7 minutos.
- ✓ Foi desenvolvido e validado um método de análise de ERTM injetável por cromatografia líquida de fase reversa, utilizando água: etanol (80:20 v/v) com 0,1% de ácido fórmico pH 2,5 como fase móvel, na faixa de concentração de 40 a 140 $\mu\text{g mL}^{-1}$, que apresentou tempo de retenção de 4,0 minutos.
- ✓ Foi desenvolvido e validado um método de análise de ERTM injetável por cromatografia em fluido supercrítico, utilizando como fase móvel A: CO_2 e B: uma mistura ternária de 70: 25: 5 metanol: etanol: água v/v/v em gradiente de eluição com 1 minuto 60:40 A: B v/v para reter o ERTM seguido de rampa linear de 20 min a 35:65 A: B v/v. Esta composição permaneceu 4 minutos e depois voltou às condições iniciais durante mais 5 minutos. O volume da injeção foi de 5 μL , as soluções foram filtradas através de um filtro de 0,45 μm antes de serem injetadas. A vazão foi de 1 mL min^{-1} , usando detector UV a 230 nm, em temperatura de 20 °C. O regulador de contrapressão foi ajustado em 17,5 MPa (175 Bar). A faixa de concentração foi de 70 a 120 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e apresentou tempo de retenção de 21,0 minutos.

Conclusões

- ✓ Foi desenvolvido e validado um método de análise de ERTM injetável por eletroforese capilar usando tampão fosfato de potássio 10 mM pH 7 e 15 kV de voltagem, na faixa de concentração de 70 a 120 $\mu\text{g mL}^{-1}$, que apresentou tempo de retenção de 3,15 minutos.
- ✓ Foi desenvolvido e validado um método microbiológico por turbidimetria, capaz de determinar a percentual médio de ERTM em pó liofilizado para solução injetável frente ao micro-organismo *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 IAL 1851 e apresentou parâmetros de validação adequados, nas concentrações 12,8; 16,0; 20,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$.
- ✓ Foi realizada a análise comparativa entre os métodos desenvolvidos que demonstrou que os métodos são equivalentes e adequados para a determinação quantitativa do fármaco.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT, E.; VEENSTRA, T.D.; ISSAQ, H.J. Clinical and pharmaceutical applications of packed-column supercritical fluid chromatography. **Journal of Separation Science**, v.31, n.8, p.1223-1230, 2008.
- ABDEL-MOETY, E.M.; ELRAGEHY, N.A.; HASSAN, N.Y.; REZK, M.R. Selective determination of ertapenem and imipenem in the presence of their degradants. **Journal of Chromatographic Science**, v.48, n.8, p.624-630, 2010.
- AGUIAR, F.A.; GAITANI, C.M.; BORGES, K.B. Capillary electrophoresis method for the determination of isradipine enantiomers: Stability studies and pharmaceutical formulation analysis. **Electrophoresis**, v.32, n.19, p. 2673-2682, 2011.
- ALPERT, A.J. Hydrophilic-interaction chromatography for the separation of peptides, nucleic acids and other polar compounds. **Journal of Chromatography**, v.499, p.177-196, 1990.
- ANASTAS, P.T.; WARNER, J.C. Green Chemistry: Theory and Practice. New York: Oxford University Press, 1998 p.30.
- ANASTAS, P.T. Green Chemistry and the role of analytical methodology development. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v.29, p.167-175, 1999.
- ANTON, K.; BACH, M.; GEISER, A. Supercritical fluid chromatography in the routine stability control of antipruritic preparations. **Journal of Chromatography**, v.553, n.1-2, p.71-79, 1991.
- ANTON, K.; SIFFRIN, C. Packed-column SFC in the pharmaceutical industry: GMP aspects. **Analisis**, v.27, n.8, p.691-701, 1999.
- ANVISA. Bulário eletrônico. INVANZ[®] Merck Sharp & Dohme. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25925-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25925-1-0].PDF). Acesso em: 04 de julho de 2017.
- ANVISA, 2013. Resolução - RDC N^o 58, de 20 de dezembro de 2013. Agência Nacional Vigilância Sanitária 1-5.
- AOAC, 2002. Official methods of analysis. 17th ed. Association of Official Analytical Chemists. Gaithersburg.
- ASHRAF-KHORASSANI, M.; TAYLOR, L.T. Subcritical fluid chromatography of water soluble nucleobases on various polar stationary phases facilitated with alcohol-modified CO₂ and water as the polar additive. **Journal of Separation Science**, v.33, n.11, p.1682-1691, 2010.
- ASHRAF-KHORASSANI, M.; TAYLOR, L.T.; SEEST, E. Screening strategies for achiral supercritical fluid chromatography employing hydrophilic interaction liquid chromatography-like parameters. **Journal of Chromatography A**, v.1229, p.237-248, 2012.
- ASHRAF-KHORASSANI, M.; YAN, Q.; AKIN, A.; RILEY, F.; AURIGEMMA, C.; TAYLOR, L.T. Feasibility of correlating separation of ternary mixtures of neutral analytes via

Referências

thin layer chromatography with supercritical fluid chromatography in support of green flash separations. **Journal of Chromatography A**, v.1418, p.210-217, 2015.

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

BERZAS, J.J.; GUIBERTEAU, C.; VILLASEÑOR, M.J.; RODRÍGUEZ, V. Development of a capillary gas chromatographic procedure for determining selective serotonin reuptake inhibitors: Validation study and experimental design to evaluate the robustness of method. **Analytica Chimica Acta**, v.519, n.1, p.219-230, 2004.

BHOIR, I.C.; PATIL, S.T.; SUNDARESAN, M. Application of packed column supercritical fluid chromatography to the simultaneous determination of seven anticonvulsant drugs. **Talanta**, v.48, n.5, p.1179-1189, 1999.

BIRNBAUM, J.; KAHAN, F.M.; KROPP, H.; MACDONALD, J.S. Carbapenems, a new class of beta-lactam antibiotics. Discovery and development of imipenem/cilastatin. **American Journal of Medicine**, v.78, n.6A, p.3-21, 1985.

BLESSY, M.; PATEL, R.D.; PRAJAPATI, P.N.; AGRAWAL, Y.K. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs - A review. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v.4, n.3, p.159-165, 2014.

BOLAÑOS, B.; GREIG, M.; VENTURA, M.; FARRELL, W.; AURIGEMMA, C.M.; LI, H.; QUENZER, T.L.; TIVEL, K.; BYLUND, J.M.R.; TRAN, P.; PHAM, C.; PHILLIPSON, D. SFC/MS in drug discovery at Pfizer, La Jolla. **International Journal Mass Spectrometry**, v.238, n.2, p.85-97, 2004.

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.

BORGES, E.M. Silica, hybrid silica, hydride silica and non-silica stationary phases for liquid chromatography. **Journal of Chromatographic Science**, v.53, n.4, p.580-597, 2014.

BORGES, E.M.; EUERBY, M.R. An appraisal of the chemical and thermal stability of silica based reversed-phase liquid chromatographic stationary phases employed within the pharmaceutical environment. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.77, p.100-115, 2013.

BORGES, E.M.; GORAIEB, K.; COLLINS, C.H. O desafio de analisar solutos básicos por cromatografia líquida em modo reverso: algumas alternativas para melhorar as separações. **Química Nova**, v.35, n.5, p.993-1003, 2012.

BORGES, E.M.; ROSTAGNO, M.A.; MEIRELES, M.A.A. Sub-2 μm fully porous and partially porous (core-shell) stationary phases for reversed phase liquid chromatography. **RSC Advances**, v.4, n.44, p.22875-22887, 2014.

BOSE, A. HPLC Calibration process parameters in terms of system suitability test. **Austin**

Referências

Chromatography, v.1, n.2, p.1-4, 2014.

BREILH, D.; TEXIER-MAUGEIN, J.; ALLAOUCHICHE, B.; SAUX, M.C.; BOSELLI, E. Carbapenems. **Journal of Chemotherapy**, v.25, n.1, p.1-17, 2013.

BRUNELLI, C.; DUNKLE, M.; MORRIS, S.; SANDRA, P. Development of a generic gradient SFC method for application in drug discovery and development. **Chromatography Today**, p.5-8, 2009.

BRUNELLI, C.; PEREIRA, A.; DUNKLE, M.; DAVID, F.; SANDRA, P. Green chromatography (part 2): the role of CG and SFC. **LCGC Europe**, v.23, n.8, p.396-401, 2010.

BRUNELLI, C.; ZHAO, Y.; BROWN, M.H.; SANDRA, P. Development of a supercritical fluid chromatography high-resolution separation method suitable for pharmaceuticals using cyanopropyl silica. **Journal of Chromatography A**, v.1185, n.1, p.263-272, 2008.

BP. BRITISH Pharmacopoeia. London: The Stationary Office, 2010.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC nº 136 de 29 de maio de 2003a**. Dispõe sobre registro de medicamentos novo. Diário Oficial da União, Brasília, 02 de junho de 2003a.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº1, de 29 de julho de 2005**. Guia para realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial da União, Brasília, 1 de agosto 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em: 04 de julho de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consulta pública nº 11, de 23 de janeiro de 2012. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/042a338049f229df96d7bfaa19e2217c/Consulta+P%C3%BABlica+n%C2%B0+11+GGMED.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em 04 de julho de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RDC nº 58, de 20 de dezembro de 2013**. Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 23 de dezembro de 2013.

BRANDS, J.M.K.; CROCKER, S.L.; CVETOVICH, R.; FISHER, S.E.; JOBSON, R.; MAHAJAN, J. A.; ORELLA, C.; SIDLER, R.D.; WARD, D.M.; WENSLOW, M.R.; WILLIAMS, M.J. **Crystalline forms of ertapenem sodium**. WO 2003026572 A2, 3 abr. 2003.

BREILH, D.; TEXIER-MAUGEIN, J.; ALLAOUCHICHE, B.; SAUX, M.C.; BOSELLI, E. Carbapenems. **Journal of Chemotherapy**, v.25, n.1, p.1-17, 2013.

Referências

BRISCOE, S.E.; MCWHINNEY, B.C.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J.A.; UNGERER, J.P.J. A method for determining the free (unbound) concentration of ten beta-lactam antibiotics in human plasma using high performance liquid chromatography with ultraviolet detection. **Journal of Chromatography B**, v.907, p.178-184, 2012.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.B. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. São Paulo: AMGH, 2012. 2079p.

BUSZEWSKI, B.; NOGA, S. Hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC) - a powerful separation technique. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v.402, n.1, p.231-247, 2012.

CARINI, J.P.; KAISER, S.; ORTEGA, G.G.; BASSANI, V.L. Development, optimisation and validation of a stability-indicating HPLC method of achyrobichalcone quantification using experimental designs. **Phytochemical Analysis**, v.24, n.3, p.193-200, 2012.

CASS, Q.B.; DEGANI, L.G. **Desenvolvimento de métodos por CLAE: fundamentos, estratégia e validação**. São Carlos: EDUFSCar, 2012. 77p

CAZEDEY, E.C.L.; OTHMAN, A.; GARG, S.; SALGADO, H.R.N. A validated stability-indicating LC method for orbifloxacin in the presence of degradation products. **Current Pharmaceutical Analysis**, v.7, n.3, p.1-6, 2011.

CAZENAVE-GASSIOT, A.; BOUGHTFLOWER, R.; CALDWELL, J.; HITZEL, L.; HOLYOAK, C.; LANE, S.; OAKLEY, P.; PULLEN, F.; RICHARDSON, S.; LANGLEY, G.J. Effect of increasing concentration of ammonium acetate as an additive in supercritical fluid chromatography using CO₂-methanol mobile phase. **Journal of Chromatography A**, v.1216, n.36, p.6441-6450, 2009.

CDER – Center for Drug Evaluation and Research (USA) [Internet]. **Guidance for Industry Q3C: Tables and List**. Revision 2. 2012. 10p. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073395.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2017.

CHONG, X.M.; HU, C.Q.; FENG, Y.C.; PANG, H.H. Construction of a universal model for non-invasive identification of penicillins for injection using near-infrared diffuse reflectance spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy**, v.51, n.2, p.313-317, 2009.

CIELECKA-PIONTEK, J.; ZAJAC, M.; JELINSKA, A. A comparison of the stability of ertapenem and meropenem in pharmaceutical preparations in solid state. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.46, n.1, p.52-57, 2008.

CIELECKA-PIONTEK, J.; MICHALSKA, K.; ZALEWSKI, P.; JELIŃSKA, A. Recent advances in stability studies of carbapenems. **Current Pharmaceutical Analysis**, v.7, n.4, p.213-227, 2011.

CONSORTTI, L.P.; SALGADO, H.R.N. Green method for quantification of sodium cefotaxime in lyophilized powder by infrared spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical Sciences & Emerging Drugs**, v.5, p.1-6, 2017.

Referências

COTTAGNOUD, P.; PFISTER, M.; COTTAGNOUD, M.; ACOSTA, F.; TAUBER, M.G. Activities of ertapenem, a new long-acting carbapenem, against penicillin-sensitive or -resistant pneumococci in experimental meningitis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.47, n.6, p.1943-1947, 2003.

CROCKER, L.S.; WANG, Y.; MCCAULEY, J.A. Determination of the Optimum pH for Isolation of a Compound with Multiple p K a's from Aqueous-Organic Solvent Mixtures. **Organic Process Research & Development**, v.5, p.77-79, 2001.

CUE, B.W.; ZHANG, J. Green Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry: Recent Case Studies. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v.2, n.4, p.193-211, 2009.

CUNHA, B.A. Ertapenem a review of its microbiologic, pharmacokinetic and clinical aspects. **Drugs of Today**, v.38, n.3, p.195-213, 2002.

DAILLY, E.; BOUQUIE, R.; DESLANDES, G.; JOLLIET, P.; LE FLOCH, R. A liquid chromatography assay for a quantification of doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem concentrations in human plasma: Application to a clinical pharmacokinetic study. **Journal of Chromatography B**, v.879, n.15-16, p.1137-1142, 2011.

D'AVOLIO, A.; BAIETTO, L.; DE ROSA, F.G.; GARAZZINO, S.; SCIANDRA, M.; SICCARDI, M.; BONORA, S.; DI PERRI, G. A simple and fast method for quantification of ertapenem using meropenem as internal standard in human plasma in a clinical setting. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.30, n.1, p.90-94, 2008.

DEMIRALAY, E.Ç.; KOÇ, D.; DALDAL, Y.D.; ÇAKIR, C. Determination of chromatographic and spectrophotometric dissociation constants of some beta lactam antibiotics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.71, p.139-143, 2012.

DEMIRALAY, E.Ç.; KOÇ, D.; DALDAL, D.Y.; ALSANCAK, G.; OZKAN, S.A. Determination of chromatographic dissociation constants of some carbapenem group antibiotics and quantification of these compounds in human urine. **Biomedical Chromatography**, v.28, n. 5, p.660-666, 2013.

DESAI, P.P.; PATEL, N.R.; SHERIKAR, O.D.; MEHTA, P.J. Development and validation of packed column supercritical fluid chromatographic technique for quantification of chlorzoxazone, paracetamol and aceclofenac in their individual and combined dosage forms. **Journal of Chromatographic Science**, v.50, n.9, p.769-774, 2012.

DISPAS, A.; LEBRUN, P.; SASSIAT, P.; ZIEMONS, E.; THIÉBAUT, D.; VIAL, J.; HUBERT, P. Innovative green supercritical fluid chromatography development for the determination of polar compounds. **Journal of Chromatography A**, v.1256, p.253-260, 2012.

DISPAS, A.; LEBRUN, P.; ZIEMONS, E.; MARINI, R.; ROZET, E.; HUBERT, P. Evaluation of the quantitative performances of supercritical fluid chromatography: From method development to validation. **Journal of Chromatography A**, v.1353, p.78-88, 2014.

DONG, J.X.; ZHOU, W.B.; FENG, Y.C.; SONG, D.Q.; HU, C.Q. Quantitative calibration models for the determination of azithromycin and decladinosylazithromycin in azithromycin

Referências

injection powder by using diffuse reflectance near infrared spectroscopy. **Journal of Near Infrared Spectroscopy**, v.19, n.4, p.265-275, 2011.

DRUG BANK Open data drug & Drug target database. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/>. Acessado em: 04 de julho de 2017.

DURÓN, R.R.; ALMAGUER, L.C.; CAVAZOS ROCHA, N.C.C.; FLORES, P.S.; TORRES, N.A. Comparison of high-performance liquid chromatographic and thin-layer chromatographic methods for determination of aloin in herbal products containing *Aloe vera*. **Journal of AOAC International**, v.91, n.6, 1265-1270, 2008.

EL-GAMAL, M.I.; BRAHIM, I.; HISHAM, N.; ALADDIN, R.; MOHAMMED, H.; BAHAAELDIN, A. Recent updates of carbapenem antibiotics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.131, May, p.185-1955, 2017.

EL-HADY, D.A.; ALBISHRI, H.M.; RENGARAJAN, R. Eco-friendly ionic liquid assisted capillary electrophoresis and α -acid glycoprotein assisted liquid chromatography for simultaneous determination of anticancer drugs in human fluids. **Biomedical Chromatography**, v.29, p.925-934, 2015.

ELIZAROVA, T.E.; SHTYLEVA, S.V.; PLETENEVA, T.V. Using near-infrared spectrophotometry for the identification of pharmaceuticals and drugs. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v.42, n.7, 432-434, 2008.

ENGELHARDT, H.; GROSS, A.; MERTENS, R.; PETERSEN, M. High-performance liquid chromatographic columns and stationary phases in supercritical-fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.477, n.1, p.169-183, 1989.

EP. EUROPEAN Pharmacopoeia. 7.ed. Council of Europe, 2010.

FAROUK, F.; MOUSSA, B.A.; AZZAZY, H.M.E.S. Fourier transform infrared spectroscopy for in-process inspection, counterfeit detection and quality control of anti-diabetic drugs. **Spectroscopy**, v.26, n.4-5, p.297-309, 2011.

FB. FARMACOPEIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. Disponível em: <http://abiquifi.org.br/legislacao/farmacopeia/pdf/Volume%201.pdf>. Acessado em: 04 de julho de 2017.

FP. FARMACOPEIA Portuguesa. 8. ed. Lisboa: Infarmed, 2005.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Validation of Chromatographic Methods**. Washington: Center for Drug and Evaluation and Research, 1994.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Validation of Chromatographic Methods**. Washington: Center of Drug Evaluation and Research, 2004.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Analytical Procedures and Methods Validation**. 2000. Disponível em: <http://www.fda.gov>. Acesso em: 15 março 2013.

FDA, Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics, Guidance for

Referências

Industry 2015.

FIGUEIREDO, A.L.; SALGADO, H.R.N. Validation of a green analytical method for the quantitative analysis of antimicrobial aztreonam in lyophilized powder for injection by Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). **EC Microbiology**, v.8, p.254-265, 2017.

FONTEYNE, M.; ARRUABARRENA, J.; BEER, J.; HELLINGS, M.; VAN D.K.T.; BURGGRAEVE, A.; VERVAET, C.; REMON, J.P.; BEER, T. NIR spectroscopic method for the in-line moisture assessment during drying in a six-segmented fluid bed dryer of a continuous tablet production line: Validation of quantifying abilities and uncertainty assessment. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.100, November, p.21-27, 2014.

FRANCE, J.E.; SNYDER, J.M.; KING, J.W. Packed-microbe supercritical fluid chromatography with flame ionization detection of abused vegetable oils. **Journal of Chromatography A**, v.540, p.271-278, 1991.

FÜHR, F.; PALIOSA, P.K.; COSTA, M.C.N.; GARCIA, C.V.; SCHAPOVAL, E.E.S.; STEPPE, M. MENDEZ, A.S.L. Bioassay applied to quantitative determination of doripenem in powder for injection – Method validation and degradation kinetics study. **Current Pharmaceutical Analysis**, v.9, n.6, p.244-251, 2013.

GALUSZKA, A.; KONIECZKA, P.; MIGASZEWSKI, Z.M.; NAMIÉSNIK, J. Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v.37, p.61-72, 2012.

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

GANDHI, M.; YANG, Q.; BACCHETTI, P.; HUANG, Y. Short communication: a low-cost method for analyzing nevirapine levels in hair as a marker of adherence in resource-limited settings. **Aids Research and Human Retroviruses**, v.30, n.1, p.25-28, 2014.

GARCÍA, I.; SARABIA, L.; ORTIZ, M.C.; ALDAMA, J.M. Robustness of the extraction step when parallel factor analysis (PARAFAC) is used to quantify sulfonamides in kidney by high performance liquid chromatography-diode array detection (HPLC-DAD). **Analyst**, v.129, n.8, p.766-771, 2004.

GARRIGUES, S.; ARMENTA, S.; GUARDIA, M. Green strategies for decontamination of analytical wastes. **Trends in Analytical Chemistry**, v.29, n.7, p.592-601, 2010.

GEISER, F.O.; YOCKLOVICH, S.G.; LURCOTT, S.M.; GUTHRIE, J.W.; LEVY, E.J. Water as a stationary phase modifier in packed-column supercritical fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.459, p.173-181, 1988.

GIDDINGS, J.C.; MYERS, M.N.; MCLAREN, L.; KELLER, R. High pressure gas chromatography of nonvolatile species. Compressed gas is used to cause migration of intractable solutes. **Science**, v.162, n.3849, p.67-73, 1968.

GUARDIA, M.D.; ARMENTA, S. Green analytical methods. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v.404, p.625-626, 2012.

Referências

Guidance for Drugs in USA Food and Drugs Administration. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> Acessado em 04 de julho de 2017).

GOLDSTEIN, E.J.C.; CITRON, D.M.; MERRIAM, C.V.; WARREN, Y.; TYRRELL, K.L. Comparative *in vitro* activities of ertapenem (MK-0826) against 1,001 anaerobes isolated from human intra-abdominal infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.44, n.9, p.2389–2394, 2000.

GORDIEN, J.B.; BOSELLI, E.; FLEUREAU, C.; ALLAOUCHICHE, B.; JANVIER, G.; LALAUE, O.; SAUX, M.C.; BREILH, D. Determination of free ertapenem in plasma and bronchoalveolar lavage by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. **Journal of Chromatography B**, v.830, n.2, p.218-223, 2006.

GUPTA, N.; LIMBAGO, B.M.; PATEL, J.B.; KALLEN, A.J. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. **Journal of Chromatographic Science**, v.53, n.1, p.60-67, 2011.

GYLLENHAAL, O. Packed column supercritical fluid chromatography of sodium stearyl fumarate aqueous suspension. **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v.40, n.4, p.971-974, 2006.

HASSAN, N.Y.; ABDEL-MOETY, E.M.; ELRAGEHY, N.A.; REZK, M.R. Selective determination of ertapenem in the presence of its degradation product. **Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v.72A, n.5, p.915-921, 2009.

HAMMOND, M. L. Ertapenem: a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n.S2, p.ii7-ii9, 2004

HECKENDORF, A.; KRULL, I. S.; RATHORE, A. HILIC and its applications for biotechnology, Part I. **LCGC North America**, v.31, n.12, p.998-1007, 2013.

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

ICH - **International Conference on Harmonization**. Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q₂ (R₁). Geneva, 2005.

IUPAC, 2002. HARMONIZED GUIDELINES FOR SINGLE- LABORATORY VALIDATION OF METHODS OF ANALYSIS, Pure and Applied Chemistry.

JANDERA, P. Stationary and mobile phases in hydrophilic interaction chromatography: a review. **Analytica Chimica Acta**, v.692, n.1-2, p.1-25, 2011.

KARAM, G.; CHASTRE, J.; WILCOX, M.H.; VINCENT, J.L. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. **Critical Care**, v.20, n.1, p.136, 2016.

Referências

- KAWACHI, Y.; IKEGAMI, T.; TAKUBO, H.; IKEGAMI, Y.; MIYAMOTO, M.; TANAKA, N. Chromatographic characterization of hydrophilic interaction liquid chromatography stationary phases: Hydrophilicity, charge effects, structural selectivity, and separation efficiency. **Journal of Chromatography A**, v.1218, n.35, p.5903-5919, 2011.
- KITCHEN, C.J.; MUSSON, D.G.; FISHER, A.L. Column-switching technique for the sensitive determination of ertapenem in human cerebrospinal fluid using liquid chromatography and ultraviolet absorbance detection. **Journal of Chromatography B**, v.799, n.1, p.9-14, 2004.
- KOAL, T.; DETERS, M.; RESCH, K.; KAEVER, V. Quantification of the carbapenem antibiotic ertapenem in human plasma by a validated liquid chromatography–mass spectrometry method. **Clinica Chimica Acta**, v.364, n.1-2, p.239-245, 2006.
- KOGAWA, A.C.; SALGADO, H.R.N. Spectrophotometry in infrared region: a new, low cost and green way to analyze tablets of rifaximin. **Current Pharmaceutical Analysis**, v.13, p.1-5, 2017.
- 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.4, 2016, p.463.
- KOGAWA, A.C.; AGUIAR, F.A.; GAITANI C.M.; SALGADO, H.R.N. Validation of a stability indicating capillary electrophoresis method for the determination of darunavir in tablets and comparison with the of infrared absorption spectroscopic method. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.3, n.6, p.283-297, 2014.
- KOGAWA, A.C.; SALGADO, H.R.N. Development and validation of infrared spectroscopy method for the determination of darunavir in tabets. **Physical Chemistry**, v.3, n.1, p.1-6, 2013.
- KOEL, M.; BORISSOVA, M.; VAHER, M.; KALJURAND, M. Developments in the application of Green Chemistry principles to food analysis Capillary electrophoresis for the analysis of ingredients in food products. **Focus on food analysis-Supplementto AgroFOOD industry hi-tech**, v.22, n.5, p.27-29, 2011.
- KOEL, M.; KALJURAND, M. Application of the principles of green chemistry in analytical chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v.78, n.11, p.1993-2002, 2006.
- LA MARCA, G.; GIOCALIERE, E.; VILLANELLI, F.; MALVAGIA, S.; FUNGHINI, S.; OMBRONE, D.; FILIPPI, L.; GAUDIO, M.; MARTINO, M.; GALLI, L. Development of an UPLC–MS/MS method for the determination of antibiotic ertapenem on dried blood spots. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.61, March, p.108-113, 2012.
- LANÇAS, F.M. Como economizar (ou eliminar o uso de) acetonitrila em tempos de “crise”?. **Scientia Chromatographica**, v.1, n.1, p.51-60, 2009.
- LANÇAS, F.M. Cromatografia Líquida com Interação Hidrofílica (HILIC). **Scientia Chromatographica**, v.2, n.1, p.49-57, 2010.

Referências

- LEFEUVRE, S.; VENISSE, N.; MARCHAND, S.; BACHELET, M.; COUET, W. A simple and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for the quantification of ertapenem in microdialysate. **Journal of Chromatography B**, v.862, n.1-2, p.242-245, 2008.
- LEGRAND, T.; CHUN, S.; REY, E.; BLANCHET, B.; ZAHAR, J.; LANTERNIER, F.; PONS, G.; JULLIEN, V. Simultaneous determination of three carbapenem antibiotics in plasma by HPLC with ultraviolet detection. **Journal of Chromatography B**, v.875, n.2, p.551-556, 2008.
- LENARDÃO, E.J.; FREITAG, R.A.; DABDOUB, M.J.; BATISTA, A.C.F.; SILVEIRA, C.C. “Green chemistry” – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v.26, n.1, p.123-129, 2003.
- LESELLIER, E.; WEST, C. The many faces of packed column supercritical fluid chromatography - A critical review. **Journal of Chromatography A**, v.1382, p.2-46, 2015.
- LI, W.; RASMUSSEN, H.T. Strategy for developing and optimizing liquid chromatography methods in pharmaceutical development using computer-assisted screening and Plackett-Burman experimental design. **Journal of Chromatography A**, v.1016, n.2, p.165-180, 2003.
- LIN, C.H.; WU, H.L.; HUANG, Y.L. Microdialysis sampling coupled to on-line high-performance liquid chromatography for determination of arbutin in whitening cosmetics. **Journal of Chromatography B**, v.829, n.1-2, p.149-152, 2005.
- LIU, Y.; BERTHOD, A.; MITCHELL, C.R.; XIAO, T.L.; ZHANG, B.; ARMSTRONG, D.W. Super/subcritical fluid chromatography chiral separations with macrocyclic glycopeptide stationary phases. **Journal of Chromatography A**, v.978, n.1-2, p.185–204, 2002.
- LOPES, C.C.G.O; SALGADO, H.R.N. Development of a validated stability-indicating LC assay and stress degradation studies of linezolid in tablets. **Chromatographia Supplement**, v.69, p.S129-S135, 2009.
- LOPES, C.C.G.O; SALGADO, H.R.N. Performance characteristics of bioassay UV-spectrophotometry and high performance liquid chromatographic determination of gatifloxacin in tablets. **Química Nova**, v.31, n.7, p.1831-1835, 2008.
- LOPES, W.A.; FASCIO, M. Esquema para interpretação de espectros de substâncias orgânicas na região do infravermelho. **Química Nova**, v.27, n.4, p.670-673, 2004.
- MAJUMDAR, A.; MUSSON, D.; BIRK, K.; KITCHEN, C.; HOLLAND, S.; MCCREA, J.; MISTRY, G.; HENSNEY, M.; XI, L.; LI, S.; HAESSEN, R.; BLUM, R.; LINS, R.; GREENBERG, H.; WALDMAN, S.; DEUTSCH, P.; ROGERS, J. Pharmacokinetics of ertpanenem in healthy young volunteers. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, n.11, p.3506-3511, 2002.
- MALDANER, L.; COLLINS, C.H.; JARDIM, I.C.S.F. Fases estacionárias modernas para cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa. **Química Nova**, v.33, n.7, p.1559-1568, 2010.

Referências

MATKOVIC, S.R.; VALE, G.M.; GALLE, M.; BRIAND, L.E. Desarrollo y validación del análisis cuantitativo de ibuprofeno en comprimidos por espectroscopía infrarroja. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, n.4, p.527-532, 2004.

MCCALLEY, D.V. Is hydrophilic interaction chromatography with silica columns a viable alternative to reversed-phase liquid chromatography for the analysis of ionisable compounds? **Journal of Chromatography A**, v.1171, n.1-2, p.46-55, 2007.

MCQUADE, M.; NOSTRAND, V.; SCHARITER, J.; KANIKE, J.; FORSYTH, R. Stability and compatibility of reconstituted ertapenem with commonly used i.v. infusion and coinfusion solutions. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v.61, n.1, p.38-45, 2004.

MCWHINNEY, B.C.; WALLIS, S.C.; HILLISTER, T.; ROBERTS, J.A.; LIPMAN, J.; UNGERER, J.P.J. Analysis of 12 beta-lactam antibiotics in human plasma by HPLC with ultraviolet detection. **Journal of Chromatography B**, v.878, n.22, p.2039-2043, 2010.

MENDEZ, A.; Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2003.

MELETIS, G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v.3, n.1, p.15-21, 2016.

MICHALSKA, K.; PAJCHEL, G.; TYSK, S. Determination of doripenem and related substances in medicinal product using capillary electrophoresis. **Journal of Separation Science**, v. 34, n.4, p. 475-482, 2011.

MIN, L.; JUDY, O.; EMILY X. CHEN, E.M.; CAUCHON, N. Hydrophilic interaction liquid chromatography with alcohol as a weak eluent. **Journal of Chromatography A**, v.1216, n.12, p.2362-2370, 2009.

MING, J.; KUN, L.; JIAN L.V; YUXIU, M.; YING S.; ZAN, X.; XUEBIN, Z. **Crystalline form of ertapenem sodium and preparation method therefor**. WO 2012089058 A1, 22 dez. 2011.

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.

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.

MUKHERJEE, P.S. Validation of direct assay of an aqueous formulation of a drug compound AZY by chiral supercritical fluid chromatography (SFC). **Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis**, v.43, n.2, p.464-470, 2007.

MUKHERJEE, P.S.; COOK, S.E. A feasibility study on direct assay of an aqueous formulation by chiral supercritical fluid chromatography (SFC). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.41, n.4, p.1287-1292, 2006.

Referências

MULHOLLAND, M.; WATERHOUSE, J. Development and evaluation of an automated procedure for the ruggedness testing of chromatographic conditions in high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.395, p.539-551, 1987.

MUNDKOWSKI, R.G.; MAJCHER-PESZYNSKA, J.; BURKHARDT, O.; WELTE, T.; DREWELow, B. A new simple HPLC assay for the quantification of ertapenem in human plasma, lung tissue, and broncho-alveolar lavage fluid. **Journal of Chromatography B**, v.832, n.2, p.231-235, 2006.

MUSSON, D.; BIRK, K.; CAIRNS, A.; MAJUMDAR, A.; ROGERS, J. High-performance liquid chromatographic methods for the determination of a new carbapenem antibiotics. L-749,345, in human plasma and urine. **Journal of Chromatography B**, v.720, n.1-2, p.99-106, 1998.

MUSSON, D.G.; BIRK, K.L.; KITCHEN, C.J.; ZHANG, J.; HSIEH, J.Y.K.; FANG, W.; MAJUMDAR, A.K.; ROGERS, J.D. Assay methodology for the quantitation of unbound ertapenem, a new carbapenem antibiotic, in human plasma. **Journal of Chromatography B**, v.783, n.1, p.1-9, 2003.

MUSSON, D.G.; KITCHEN, C.J.; HSIEH, J.Y.K.; BIRK, K.L. Modified high-performance liquid chromatographic method for the determination of ertapenem in human urine: enhanced selectivity and automation. **Journal of Chromatography B**, v.779, n.2, p.341-346, 2002.

MURAKAMI, J.N.; THURBIDE, K.B. Packed column supercritical fluid chromatography using stainless steel particles and water as a stationary phase. **Analytical Chemistry**, v.87, n.18, p.9429-9435, 2015.

NATISHAN, T. K.; SAJONZ, P. Acetate and chloride determination by ion exchange hplc with indirect photometric detection and its application to a β -methylcarbapenem antibiotic. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v.24, n.17, 2001.

NATISHAN, T.K.; WU, Y. Residual solvents determination in the antibiotic L-749,345 by static headspace gas chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.800, n.2, p.275-281, 1998.

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**, v.9, p.1533-1536, 2016.

NGUYET, A.N.M.; TALLIEU, L.; PLAIZIER-VERCAMMEN, J.; MASSART, D.L.; VANDER HEYDEN, Y. Validation of an HPLC method on short columns to assay ketoconazole and formaldehyde in shampoo. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.32, n.1, p.1-19, 2003.

NIX, D.E.; MATTHIAS, K.R.; FERGUSON, E.C. Effect of ertapenem protein binding on killing of bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.48, n.9, p.3419-3424, 2004.

Referências

- NOLASCO, F.R.; TAVARES, G.A.; BENDASSOLLI, J.A. Implantação de programas de gerenciamento de resíduos químicos laboratoriais em universidades: análise crítica e recomendações. **Engenharia Sanitária e Ambiental**, v. 11, p. 118-124, 2006.
- NORDMANN, P.; DORTET, L.; POIREL, L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! **Trends in Molecular Medicine**, v.18, n.5, p.263-273, 2012.
- NOVOKMET, M.; PUČIĆ, M.; REDŽIĆ, I.; MUŽINIĆ, A.; GORNIK, O. Robustness testing of the high throughput HPLC-based analysis of plasma N-glycans. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v.1820, n.9, p.1399–1404, 2012.
- OLESIK, S.V. Enhanced-fluidity liquid chromatography: connecting the dots between supercritical fluid chromatography, conventional subcritical fluid chromatography, and HPLC. **LCGC Europe**, v.33, n.4, p.24-30, 2015.
- PAGE, S.H.; MALIK, A.; SUMPTER, S.R.; LEE, M.L. Demonstration of a linear composition gradient during water saturation of CO₂ in supercritical fluid chromatography. **Chromatographia**, v.37, n.1-2, p.93-97, 1993.
- PAIM, C.S.; GONÇALVES, H.; LANGE, A.; MIRON, D.; STEPPE, M. Validation of UV spectrophotometric method for quantitative determination of entacapone in tablets using experimental design of Plackett-Burman for robustness evaluation and comparison with HPLC. **Analytical Letters**, v.41, n.4, p.571-581, 2008.
- PALZKILL, T. Metallo- β -lactamase structure and function. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1277, n.1, p.91-104, 2013.
- PAL, A.; TRIPATHI, A. An *in silico* approach for understanding the molecular evolution of clinically important metallo-beta-lactamases. **Infection Genetics and Evolution**, v.20, December, p.39-47, 2013.
- PATEL, M.A.; HARDINK, M.A.; WRISELY, L.; RILEY, F.W.; HUDALLA, C.J.; ASHRAF-KHORASSANI, M.; TAYLOR, L.T. Evolution of strategies to achieve baseline separation of ten anionic, water-soluble sulfated estrogens via achiral packed column supercritical fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.1370, p.240-245, 2014.
- PATEL, M.A.; RILEY, F.; ASHRAF-KHORASSANI, M.; TAYLOR, L.T. Supercritical fluid chromatographic resolution of water soluble isomeric carboxyl/amine terminated peptides facilitated via mobile phase water and ion pair formation. **Journal of Chromatography A**, v.1233, p.85-90, 2012.
- PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S.; VYVYAN, J.R. **Introdução à Espectrofotometria**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700p.
- PENA-PEREIRA, F.; KLOSKOWSKI, A.; NAMIEŚNIK, J. Perspectives on the replacement of harmful organic solvents in analytical methodologies: a framework toward the implementation of a generation of eco-friendly alternatives. **Green Chemistry**, v.17, p.3687-3705, 2015.

Referências

PEDROSO, T.M.; MEDEIROS, A.C.D.; SALGADO, H.R.N. RP-CIH 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. A critical review of analytical methods for ertapenem sodium. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v.45, n.4, p.1-10, 2015.

PEDROSO, T.M.; SALGADO, H.R.N. Validation of analytical methodology for quantification of cefazolin sodium pharmaceutical dosage form by high performance liquid chromatography to be applied for quality control in pharmaceutical industry. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.50, n.1, p.213-223, 2014.

PEREIRA, A.S.; DAVID, F.; VANHOENACKER, G.; SANDRA, P. The acetonitrile shortage: Is reversed HILIC with water an alternative for the analysis of highly polar ionizable solutes? **Journal of Separation Science**, v.32, n.12, p.2001-2007, 2009.

PEREIRA, A.S.; GIRÓN, A.J.; ADMASU, E.; SANDRA, P. Green hydrophilic interaction chromatography using ethanol–water–carbon dioxide mixtures. **Journal of Separation Science**, v.33, n.6-7, p.834-837, 2010.

PERIAT, A.; PERRENOUD, A.G.G.; GUILLARME, D. Evaluation of various chromatographic approaches for the retention of hydrophilic compounds and MS compatibility. **Journal of Separation Science**, v.36, n.19, p.3141-3151, 2013.

PERRENOUD, A.G.G.; BOCCARD, J.; VEUTHEY, J.L.; GUILLARME, D. Analysis of basic compounds by supercritical fluid chromatography: Attempts to improve peak shape and maintain mass spectrometry compatibility. **Journal of Chromatography A**, v.1262, p.205-213, 2012.

PHATTANAWASIN, P.; SOTANAPHUN, U.; SRIPHONG, L.; KANCHANAPHIBOOL, I. Stability-indicating TLC–image analysis method for quantification of ceftriaxone sodium in pharmaceutical dosage forms. **Journal of Planar Chromatography Modern TLC**, v.24, n.1, p.30-34, 2011.

PHILIBERT, G.S.; OLESIK, S.V. Characterization of enhanced-fluidity liquid hydrophilic interaction chromatography for the separation of nucleosides and nucleotides. **Journal of Chromatography A**, v.1218, n.45, p.8222-8230, 2011.

PICKERING, M.; BROWN, S. Quantification and validation of HPLC-UV and LC-MS assays for therapeutic drug monitoring of ertapenem in human plasma. **Biomedical Chromatography**, v.27, n.5, p.568-574, 2012.

PORFIRE, A.; MUNTEAN, D.; ACHIM, M.; VLASE, L.; TOMUTA, I. Simultaneous quantification of simvastatin and excipients in liposomes using near infrared spectroscopy and chemometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.107, March, p.40-49, 2015.

PRAT, D.; HAYLER, J.; WELLS, A. A survey of solvent selection guides. **Green Chemistry**, v.16, p.4546-4551, 2014.

Referências

- PUENTE, M.L.; SOTO-YARRITU, P.L.; ANTA, C. Placing supercritical fluid chromatography one step ahead of reversed-phase high performance liquid chromatography in the achiral purification arena: A hydrophilic interaction chromatography cross-linked diol chemistry as a new generic stationary phase. **Journal of Chromatography A**, v.1250, p.172-181, 2012.
- PYO, D. Supercritical fluid chromatographic separation of polyethylene glycol polymer. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v.29, n.1, p.231-233, 2008.
- PYO, D.; JU, D., Use of various filters for generating modified supercritical fluid mobile phases. **Chromatographia**, v.38, n.1-2, p.79-82, 1994.
- QUEIROZ, S.C.N.; JARDIM, I.C.S.F. Eletroforese Capilar. **Chemkeys**, [Internet], p.1-9, 2001. Material Didático Eletrônico disponível em: <http://www.ufjf.br/baccan/files/2011/05/Artigo-Chemkeys-Eletroforese-Capilar.pdf> Acessado em 04 de julho de 2017.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J. **Rang & Dale Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 829p.
- RAVIKIRAN, T.N.; PRASAD, Y.R.; ANOOP, K. Green chemistry. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.4, n.4, p.353-367, 2015.
- RECHELO, B.S.; FERNANDES, F.H.A.; KOGAWA, A.C.; SALGADO, H.R.N. New environmentally friendly method for quantification of cefazolin sodium. **European Chemical Bulletin**, v.6, p.238-245, 2017.
- REDDY, B.S.; KUMAR, N.S.; REDDY, K.M.; ISLAM, A.; SIVAKUMARAN, M. New polymorphic forms of ertapenem sodium. **India Patent Application**, IN 2011CH00342 A 20121019, 2012.
- RODRIGUES, D.F.; SALGADO, H.R.N. Development and validation of a green analytical method of RP-HPLC for quantification of cefepime hydrochloride in pharmaceutical dosage form: simple, sensitive and economic. **Current Pharmaceutical Analysis**, v.12, p.306-314, 2016.
- ROSCHANGAR, F.; SHELDON, R.A.; SENANAYAKE, C.H. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry – the Green Aspiration Level™ concept. **Green Chemistry**, v.17, p.752-768, 2015.
- ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J.; QUINN, M. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London, Pharmaceutical Press, 2009. 917p.
- ROY, J.; SAHA, P.; SULTANA, S.; KENYON, A.S. Rapid screening of marketed paracetamol tablets: use of thin-layer chromatography and a semiquantitative spot test. **Bulletin of the World Health Organization**, v.75, n.1, p.19-22, 1997.
- SAJONZ, P.; NATISHAN, T.; WU, Y.; WILLIAMS, J.; PIPIK, B.; DIMICHELE, L.; NOVAK, T.; PITZENBERGER, DUBOST, D.; ALMARSSON, O. Preparation, isolation, and characterization of dimeric degradation products of the 1 β -methylcarbapenem antibiotics,

Referências

- ertapenem. **Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies**, v.24, n.19, p.2999-3015, 2001.
- SAJONZ, P.; NATISHAN, T.K.; WU, Y.; MCGACHY, N.T.; TORA, D. Development and validation of a sensitive and robust Wipe-Test method for the detection and quantification of the antibiotic ertapenem and its primary degradates in a pharmaceutical manufacturing environment. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v.28, n.5, p.713-725, 2005.
- SAJONZ, P.; WU, Y.; NATISHAN, T.K.; MCGACHY, N.T.; DETORA, D. Challenges in the analytical method development and validation for an unstable active pharmaceutical ingredient. **Journal of Chromatographic Science**, v.44, n.3, p.132-140, 2006.
- SAKATA, H.; KUROKI, H.; OUCHI, K.; TAJIMA, T.; IWATA, S. Pediatric community-acquired pneumonia treated with a three-day course of tebipenem pivoxil. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v.23, n.5, p.307-311, 2017.
- SANSEVERINO, A.M. Síntese orgânica limpa. **Química Nova**, v.23, p.102-107, 2000.
- SCHLUTER, H.; JANKOWSKI, J.; MICHAEL, K. Displacement chromatography. **Journal of Chromatography Library**, v.1, p. 505–524, 1999.
- SHAH, P.M.; ISAACS, R.D. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.52, n.4, p.538-542, 2003.
- SHEN, Y.; CHEN, B.; BEEK, T.A. Alternative solvents can make preparative liquid chromatography greener. **Green Chemistry**, v.17, p.4073-4081, 2015.
- SHERAZI, S.T.H; ALI, M.; MAHESAR, S.A. Application of Fourier-transform infrared (FT-IR) transmission spectroscopy for the estimation of roxithromycin in pharmaceutical formulations. **Vibrational Spectroscopy**, v.55, n.1, p.115-118, 2011.
- SHI, Y.; XIE, Z.; ZHANG, Y.R.; WANG, E.N.; ZHU, S.J. Determination of ertapenem sodium and its related substances by RP-HPLC gradient elution method. **Zhongguo Kangshengsu Zazhi**, v.37, n.10, S2, p.776-778, 2012.
- SILVA, C.R.; JARDIM, I.C.S.F.; COLLINS, C.H.; AIROLDI, C. Novas fases estacionárias à base de sílica para cromatografia líquida de alta eficiência. **Química Nova**, v.27, n.2, p.270-276, 2004.
- 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, 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.0, p.1-8, 2012.
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.K.; KIEMLE, D.J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007. 490p.

Referências

SMITH, R.M. Supercritical fluids in separation science - The dreams, the reality and the future. **Journal of Chromatography A**, v.856, n.1-2, p.83-115, 1999.

SNYDER, L.R.; KIRKLAND, J.J.; DOLAN, J.W. **Introduction to modern liquid chromatography**. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons, 2010.

SOLTANI, M.; MACGOWAN, A.P.; LOVERING, A.M. Assay of ertapenem in human serum by high-performance liquid chromatography. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.27, n.2, p.165-167, 2006.

SONG, Q.; PUTCHA, L. Quantitation of promethazine and metabolites in urine samples using on-line solid-phase extraction and column-switching. **Journal of Chromatography B**, v.763, n.1-2, p.9-20, 2001.

SPUDEIT, D.A.; DOLZAN, M.D.; MICKE, G.A. Conceitos básicos em eletroforese capilar. **Scientia Chromatographica**, v. 4, n.4, p. 287-297, 2012.

STAREK, M.; LASKAWSKI, S.; DABROWSKA, M. Identification and quantitative determination of nabumetone in pharmaceutical preparations by TLC-densitometry. **Journal of Planar Chromatography Modern TLC**, v.24, n.6, p.513-519, 2011.

STAREK, M.; KRZEK, J. TLC Chromatographic densitometric assay of ibuprofen and its impurities. **Journal of Chromatographic Science**, v.48, n.10, p.825-829, 2010.

STEUER, W.; BAUMANN, J.; ERNI, F. Separation of ionic drug substances by supercritical fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.500, p.469-479, 1990.

SWEETMAN, S.C. Ed. **Martindale. The complete drug reference**. 37. ed. London: Pharmaceutical Press, 2011. 4142p.

SUN, S.W.; SU, H.T. Validated HPLC method for determination of sennosides A and B in senna tablets. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.29, n.5, p.881-894, 2002.

TACHEA, F.; UDRESCU, S.; ALBU, F.; MICALE, F.; MEDVEDOVICI, A. Greening pharmaceutical applications of liquid chromatography through using propylene carbonate-ethanol mixtures instead of acetonitrile as organic modifier in the mobile phases. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.75, p.230-238, 2013.

TAVARES, M.F.M. Mecanismos de separação em eletroforese capilar. **Química Nova**, v.20, n.5, p.493-511, 1997.

TAYLOR, L.T. Packed column supercritical fluid chromatography of hydrophilic analytes via water-rich modifiers. **Journal of Chromatography A**, v.196-204, p.1250, 2012.

TAYLOR, L.T. Past, current, and future directions in supercritical fluid chromatography. **LCGC EUROPE**, v.31, n.4, p.44-49, 2013.

Referências

THE MERCK INDEX. **An encyclopedia of chemical, drugs and biologicals**. 15th ed. New York: Merck Co, 2013.

THOMSON, K.S. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. **Journal of Clinical Microbiology**, v.48, n.4, p.1019-1025, 2010.

TICE, A.D. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.53, n.S2, p.ii83–ii86, 2004.

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

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 Sciences**, v.3, p.1928-1943, 2014a.

TÓTOLI, E.G.; SALGADO, H.R.N. Development of an innovative, ecological and stability-indicating analytical method for semiquantitative analysis of ampicillin sodium for injection by thin layer chromatography (TLC). **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.3, p.1944-1957, 2014b.

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 of an innovative, ecological and stability-indicating analytical method for semiquantitative analysis of ampicillin sodium for injection by thin layer chromatography (TLC). **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.3, n.6, p.1944-1957, 2014.

TOZO, G.C.G; SALGADO, H.R.N. Determination of lomefloxacin in tablet preparations by liquid chromatography. **Journal of AOAC International**, v.89, n.5, p.1305-1308, 2006.

TRAN, C.M.; TANAKA, K.; YAMAGISHI, Y.; GOTO, T.; MIKAMO, H.; WATANABE, K. *In vitro* antimicrobial activity of razupenem (SMP-601, PTZ-601) against anaerobic bacteria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.55, n.5, p.2398-2402, 2011.

TREADWAY, J.W.; PHILIBERT, G.S.; OLESIK, S.V. Enhanced fluidity liquid chromatography for hydrophilic interaction separation of nucleosides. **Journal of Chromatography A**, v.1218, n.35, p.5897-5902, 2011.

USP 38. The United States Pharmacopeia. The National Formulary (NF 33). 38. ed. Pharmabooks, Rockville, MD: United States Pharmacopoeia Convention, 2015.

VAILAYA, A.; SAJONZ, P.; SUDAH, O.; CAPODANNO, V.; HELMY, R., ANTIA, F.D. Exploiting pH mismatch in preparative high-performance liquid chromatographic recovery of ertapenem from mother liquor streams. **Journal of Chromatography A**, v.1079, n.1-2, p.80-91, 2005.

Referências

VANHOENACKER, G.; SANDRA, P.; DAVID, F.; SANDRA, K.; PEREIRA, A. Green chromatography (part 1): Introduction and liquid chromatography, **LCGC EUROPA**, v.23, n.5, p.242-259, 2010.

VENTURA, M.; MURPHY, B.; GOETZINGER, W. Ammonia as a preferred additive in chiral and achiral applications of supercritical fluid chromatography for small, drug-like molecules. **Journal of Chromatography A**, v.1220, p.147-155, 2012.

VIEIRA, D.C.M.; 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.2, n.6, 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.

WANG, Z.; ASHRAF-KHORASSANI, M.; TAYLOR, L.T. Design for on-line coupling of supercritical fluid extraction with liquid chromatography: Quantitative analysis of polynuclear aromatic hydrocarbons in a solid matrix. **Advances in Analytical Chemistry**, v.75, n.16, p.3979-3985, 2003.

WELTON, T. Solvents and sustainable chemistry. **Proceedings of the Royal Society A**, v.471, n.2183, p.1-26, 2015.

WEST, C. How good is SFC for polar analytes? **Chromatography Today**, v.6, n.2, p.22-24, 2013.

WEST, C.; KHATER, S.; LESELLIER, E. Characterization and use of hydrophilic interaction liquid chromatography type stationary phases in supercritical fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.1250, p.182-195, 2012.

WEST, C.; LESELLIER, E. Characterisation of stationary phases in subcritical fluid chromatography with the solvation parameter model: III. Polar stationary phases. **Journal of Chromatography A**, v.1110, n.1-2, p.200-213, 2006.

XIE, Z.; BAI, M.; WANG, M.; WANG, E.; HAO, W.; SHI, Y. Determination of ertapenem for injection and its related substances by HPLC. **Zhongguo Xiandai Yingyong Yaxue**, v.29, n.5, p.431-433, 2012.

XUAN, D.; BANEVICIUS, M.; CAPITANO, B.; KIM, M.K.; NIGHTINGALE, C.; NICOLAU, D. Pharmacodynamic assessment of ertapenem (MK-0826) against *streptococcus pneumoniae* in a murine neutropenic thigh infection model. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.46, n.9, p.2990-2995, 2002.

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.

YOU DEN, W.J.; STEINER, E.H. The Association of Official Analytical Chemistry. Washington, 1975.

Referências

ZAJAC, M.; CIELECKA-PIONTEK, J.; JELINSKA, A. Development and validation of UV spectrophotometric and RP HPLC methods for determination of ertapenem during stability studies. **Chemia Analityczna**, v.51, n.5, p.761-770, 2006.

ZHANG, J.; CUE, B.W. **Green Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry: Recent Case Studies** In: Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry. Published Online, John Wiley & Sons, 29 MAY 2012, p.631-658.

ZHANG, X.B.; FENG, Y.C.; HU, C.Q. Feasibility and extension of universal quantitative models for moisture content determination in beta-lactam powder injections by near-infrared spectroscopy. **Analytica Chimica Acta**, v.630, n.2, p.131-140, 2008.

ZHANG, Z.; ZHANG, F.; LIU, Y. Recent advances in enhancing the sensitivity and resolution of capillary electrophoresis. **Journal of Chromatographic Science**, v.51, n.7, p.666-683, 2013.

ZHAO, Z.; QIN, X.; REED, R. Identification by LC/MSⁿ of degradates of a novel carbapenem antibiotics in an aqueous matrix. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.29, n.1-2, p.173-181, 2002.

ZHENG, J.; TAYLOR, L.T.; PINKSTON, J.D.; MANGELS, M.L. Effect of ionic additives on the elution of sodium aryl sulfonates in supercritical fluid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v.1082, n.2, p.220-229, 2005.

ZHENG, J.; PINKSTON, J.D.; ZOUTENDAM, P.H.; TAYLOR, L.T. Feasibility of supercritical fluid chromatography/mass spectrometry of polypeptides with up to 40-mers. **Analytical Chemistry**, v.78, n.5, p.1535-1545, 2006a.

ZHENG, J.; TAYLOR, L.T.; PINKSTON, J.D. Elution of cationic species with/without ion pair reagents from polar stationary phases via SFC. **Chromatographia**, v.63, n.5-6, p.267-276, 2006b.

.