

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 22/01/2020.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CÂMPUS DE ARARAQUARA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

MARIANA TEIXEIRA DA TRINDADE

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA
ANÁLISE DE CEFTRIAXONA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

ARARAQUARA

2018

MARIANA TEIXEIRA DA TRINDADE

DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA
ANÁLISE DE CEFTRIAXONA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

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

Orientadora: Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado

ARARAQUARA-SP

2018

Ficha Catalográfica

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

T833d

Trindade, Mariana Teixeira da
Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para análise de ceftriaxona sódica pó para
solução injetável / Mariana Teixeira da Trindade. – Araraquara, 2018.
70 f. : Il.

Dissertação (Mestrado) – 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. Ceftriaxona sódica. 2. F Controle de qualidade. 3. Cromatografia líquida de alta eficiência.
4. Espectrofotometria na região do infravermelho. 5. Método microbiológico. 6. Validação.
7. Métodos analíticos. 8. Química analítica verde. I. Salgado, Hérica Regina Nunes, orient. II. Título.

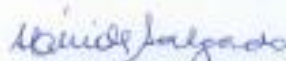


CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

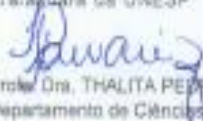
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA ANÁLISE DE CEFTRIAXONA SÓDICA PÓ PARA SOLUÇÃO INJETÁVEL

AUTORA: MARIANA TEIXEIRA DA TRINDADE
ORIENTADORA: HERIDA REGINA NUNES SALGADO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: SEM ÁREA DE CONHECIMENTO pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. HERIDA REGINA NUNES SALGADO
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP



Prof.ª Dra. THALITA PEIRONI FORMARIZ PILON
Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde / Universidade de Araraquara - UNIARA



Prof. Dr. MARLLUS CHORILLI
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Araraquara, 22 de janeiro de 2018

“Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito. Não somos o que deveríamos ser, não somos o que iremos ser... mas Graças a Deus, não somos o que éramos.”

(Martin Luther King)

AGRADECIMENTOS

A Deus, meu grande mestre, por guiar todos os meus passos.

À minha família, meus pais, minha irmã, pelo apoio incondicional, compreensão e carinho, sem vocês nada seria possível!

Ao Decio, pelo companheirismo, incentivo, dedicação e paciência. Obrigada por tornar minha caminhada mais leve e por me ajudar a ser uma pessoa melhor a cada dia.

À Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado, pela oportunidade, confiança, apoio e pelo exemplo de profissionalismo e amor a profissão, levo no coração todos os momentos vividos, sua sabedoria e a forma como a vida deve ser lindamente semeada. “Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina. O saber se aprende com mestres e livros. A sabedoria, com o corriqueiro, com a vida e com os humildes. O que importa na vida não é o ponto de partida, mas a caminhada. Caminhando e semeando, sempre se terá o que colher” (Cora Coralina).

À Maria de Fátima, pela amizade e dedicação. Obrigada por cuidar de todos nós!

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

Aos meus colegas e amigos do laboratório de Controle de Qualidade Biológico, que compartilharam momentos e experiências inesquecíveis: Bia, Carol Kogawa, Carol Magnani, Danilo, Eliane, Felipe, Ivone, Ketylin, Livia, Rúbia, Tahisa e todos os estagiários.

A todos os meus queridos amigos que conquistei no decorrer da vida.

À Maria Diva, por me ajudar a enxergar o grande sentido da vida.

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

À empresa ABL Antibióticos do Brasil Ltda, pela gentil doação dos medicamentos analisados neste trabalho.

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

RESUMO

A ceftriaxona sódica é um antimicrobiano semi-sintético de terceira geração, pertencente ao grupo das cefalosporinas, de uso parenteral. Atua impedindo a síntese da parede bacteriana, sendo altamente estável à maioria das β -lactamases. É o fármaco de escolha para o tratamento de infecções gonocócicas, também é indicado no tratamento de meningite, entre outras infecções. Há poucos estudos na literatura em relação ao desenvolvimento e validação de métodos analíticos para a quantificação da ceftriaxona sódica, visando solventes ecologicamente recomendados, segurança ao analista, menor tempo de análise e custo, como também, viabilidade e facilidade de execução do método. Baseado nestas necessidades, o intuito do trabalho foi desenvolver e validar métodos quantitativos físico-químicos para a análise da ceftriaxona sódica pó para solução injetável empregando as técnicas de cromatografia líquida de alta eficiência e espectrofotometria na região do infravermelho, como também a determinação da potência do medicamento pelo método microbiológico por turbidimetria, sendo todos os métodos propostos indicativos de estabilidade. O método por espectrofotometria na região do infravermelho foi realizado obtendo-se pastilhas de brometo de potássio com massa total de 150 mg, na faixa de concentração de 0,40 a 1,20 mg/pastilha, o teor encontrado foi de 94,18% e a exatidão de 100,44%. O método por cromatografia líquida de alta eficiência foi validado utilizando fase móvel constituída por água e ácido ortofosfórico na concentração de 0,20% e etanol 87:13 (v/v), na faixa linear avaliada de 20,00 a 120,00 $\mu\text{g/mL}$, o fármaco apresentou tempo de retenção médio de 4,40 minutos com detecção no UV em comprimento de onda de 260 nm, o teor encontrado foi de 98,11% e a exatidão 99,53%. O método microbiológico por turbidimetria foi validado na faixa de concentração de 100,00 a 196,00 $\mu\text{g/mL}$, utilizou-se *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 - IAL 2082 como micro-organismo, caldo BHI e água como diluente, apresentou potência de 98,94% e exatidão de 100,33%. Um estudo da estabilidade dos diluentes foi realizado utilizando os métodos por cromatografia líquida de alta eficiência e microbiológico; desta forma, foi possível avaliar a estabilidade do fármaco após sua reconstituição. Todos os métodos validados cumpriram com os requisitos exigidos, de acordo com os guias do ICH e FDA e pela legislação brasileira, RE nº 899 e RDC nº 166 e apresentaram vantagens quando comparados aos métodos apresentados pela literatura por possuírem pouca geração de resíduos no meio ambiente, baixo uso de reagentes tóxicos e tempo de análise reduzido. Os métodos propostos não apresentaram diferença estatística significativa, demonstrando equivalência para a quantificação da ceftriaxona sódica no pó para solução injetável.

Palavras-chave: Ceftriaxona sódica. Controle de qualidade. Cromatografia líquida de alta eficiência. Espectrofotometria na região do infravermelho. Método microbiológico. Métodos analíticos. Química analítica verde. Validação.

ABSTRACT

Ceftriaxone sodium is a third generation semi-synthetic antibiotic, belonging to the group of cephalosporins, for parenteral use. It acts to prevent the synthesis of the bacterial wall, being highly stable to most β -lactamases. It is the drug of choice for the treatment of gonococcal infections; it is also indicated in the treatment of meningitis, among other infections. There are few studies in the literature regarding the development and validation of analytical methods for the quantification of ceftriaxone sodium, aiming at environmentally-friendly solvents, analyst safety, less analysis time and cost, feasibility and easy method execution. Based on these needs, the aim of the work was to develop and validate quantitative physicochemical methods for the analysis of ceftriaxone sodium in powder solution for injection through the techniques of high-performance liquid chromatography and infrared spectroscopy, also the potency of the drug was determined by the microbiological method by turbidimetry, all proposed methods are indicative of stability. The method by infrared spectrophotometry was carried out with potassium bromide pellets with a total mass of 150 mg in the concentration range of 0.40 to 1.20 mg/pellet were prepared, the content found was 94.18% and accuracy of 100.44%. The high-performance liquid chromatography was validated using mobile phase constituted by water and orthophosphoric acid in the concentration of 0.20% and ethanol 87:13 (v/v), in the linear range evaluated from 20.00 to 120.00 $\mu\text{g/mL}$, the drug had a mean retention time of 4.40 minutes with UV detection at wavelength 260 nm, the content found was 98.11% and the accuracy of 99.53%. The microbiological method by turbidimetry was validated in the concentration range of 100.00 to 196.00 $\mu\text{g/mL}$, using *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 - IAL 2082 as microorganism, BHI broth and water as diluent; which presented potency of 98.94% and accuracy of 100.33%. A study of the stability of the diluents by high-performance liquid chromatography and microbiological methods was also carried out, this way it was possible to evaluate the stability of the drug after its reconstitution. All validated methods have met all the requirements according to ICH and FDA guidelines and Brazilian legislation, RE 899 and RDC 166 and presented advantages when compared to the methods presented in the literature because they have low generation of residues in the environment, low use of toxic reagents and reduced analysis time. The proposed methods did not present significant statistical difference, demonstrating equivalence for the quantification of ceftriaxone sodium in the powder for injectable solution.

Keywords: Ceftriaxone sodium. Quality control. High-performance liquid chromatography. Infrared spectrophotometry. Microbiological method. Analytical methods. Green analytical chemistry. Validation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. OBJETIVOS	21
2.1 Objetivo geral.....	21
2.2 Objetivos específicos.....	21
3. REVISÃO DA LITERATURA	22
3.1 Antimicrobianos β -lactâmicos	22
3.2 Cefalosporinas	23
3.2.1 História	23
3.2.2 Estrutura química e classificação das cefalosporinas	23
3.2.3 Mecanismo de ação	25
3.2.4 Mecanismos de resistência bacteriana	26
3.3 Ceftriaxona sódica.....	27
3.3.1 Farmacocinética.....	28
3.3.2 Espectro de ação e uso clínico	28
3.3.3 Interações medicamentosas.....	29
3.3.4 Contra-indicações	29
3.4 Métodos analíticos.....	30
3.5 Controle de qualidade.....	38
3.6 Validação de métodos analíticos.....	39
3.7 Química analítica verde	42
4. DESCRIÇÃO	44
4.1 Descrição geral	44
4.2 Substância química de referência (SQR)	44
4.3 Amostra da forma farmacêutica do pó liofilizado para solução injetável	45
5. ESPECTROFOTOMETRIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	46
5.1 Considerações gerais	46
5.2 Material e método.....	46
5.2.1 Validação do método	48
5.2.1.1 Seletividade	48
5.2.1.2 Linearidade.....	48
5.2.1.3 Precisão	49
5.2.1.4 Exatidão.....	49
5.2.1.5 Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ)	50
5.2.1.6 Robustez	51

5.2.2	Determinação do teor de ceftriaxona sódica no pó para solução injetável	52
5.2.2.1	Preparo das pastilhas.....	52
5.2.2.2	Cálculo do teor de ceftriaxona sódica no pó para solução injetável	52
5.3	Resultados	53
5.3.1	Desenvolvimento do método	53
5.3.2	Validação do método analítico.....	54
5.3.2.1	Seletividade	55
5.3.2.2	Linearidade	56
5.3.2.3	Precisão	58
5.3.2.4	Exatidão.....	59
5.3.2.5	Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ)	59
5.3.2.6	Robustez	60
5.3.3	Determinação do teor de ceftriaxona sódica pó para solução injetável	61
5.4	Discussão.....	62
6.	CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA	64
6.1	Considerações gerais	64
6.2	Material e método.....	64
6.2.1	Desenvolvimento do método	65
6.2.1.1	Adequabilidade do sistema	66
6.2.2	Validação do método	68
6.2.2.1	Seletividade	68
6.2.2.2	Linearidade	69
6.2.2.3	Precisão	69
6.2.2.4	Exatidão.....	70
6.2.2.5	Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ)	70
6.2.2.6	Robustez	70
6.3	Determinação do teor da cetriaxona sódica pó para solução injetável	72
6.3.1	Preparo das soluções.....	72
6.3.2	Cálculo do teor de ceftriaxona sódica no pó para solução injetável	72
6.4	Estabilidade das soluções de ceftriaxona sódica SQR e pó para solução injetável	73
6.5	Resultados	73
6.5.1	Desenvolvimento do método	73
6.5.1.1	Adequabilidade do sistema	75
6.5.2	Validação do método	76
6.5.2.1	Seletividade	76
6.5.2.2	Linearidade	80

6.5.2.3	Precisão	82
6.5.2.4	Exatidão.....	82
6.5.2.5	Limite de detecção e limite de quantificação	83
6.5.2.6	Robustez	83
6.5.3	Determinação do teor da ceftriaxona sódica pó para solução injetável	84
6.5.4	Estabilidade das soluções de ceftriaxona sódica SQR e pó para solução injetável.....	85
6.6	Discussão.....	86
7.	ENSAIO MICROBIOLÓGICO TURBIDIMÉTRICO	90
7.1	Considerações gerais	90
7.2	Material e método.....	90
7.2.1	Desenvolvimento do método	91
7.2.2	Determinação da potência da ceftriaxona sódica no pó para solução injetável	92
7.2.3	Validação do método	92
7.2.3.1	Seletividade	92
7.2.3.2	Linearidade	93
7.2.3.3	Precisão	93
7.2.3.4	Exatidão.....	93
7.2.3.5	Robustez	94
7.2.4	Análise da estabilidade das soluções de ceftriaxona sódica pó para solução injetável em seus diluentes	94
7.3	Resultados	95
7.3.1	Desenvolvimento do método	95
7.3.2	Validação do método analítico.....	95
7.3.2.1	Seletividade	95
7.3.2.2	Linearidade	96
7.3.2.3	Precisão	97
7.3.2.4	Exatidão.....	98
7.3.2.5	Robustez	98
7.3.3	Determinação da potência da ceftriaxona sódica no pó para solução injetável	100
7.3.4	Análise da estabilidade das soluções de ceftriaxona sódica pó para solução injetável em seus diluentes	101
7.4	Discussão.....	101
8.	ANÁLISE COMPARATIVA.....	103
8.1	Resultados	103

8.2	Discussão.....	103
9.	CONCLUSÕES.....	105
	REFERÊNCIAS.....	106

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Grupos de antimicrobianos β -lactâmicos	22
Figura 2: Estrutura química básica das cefalosporinas	24
Figura 3: Modelo da síntese da ceftriaxona sódica.....	27
Figura 4: Estrutura molecular da ceftriaxona sódica	28
Figura 5: Estrutura química da ceftriaxona sódica com a ligação referente à banda no espectro utilizada na quantificação do método por espectrofotometria na região do infravermelho	47
Figura 6: Espectro de absorção na região do infravermelho obtido com a ceftriaxona sódica SQR com a banda em destaque utilizada na análise quantitativa	48
Figura 7: Espectro de absorção na região do infravermelho obtido com a ceftriaxona sódica SQR apresentando suas respectivas bandas características.....	54
Figura 8: Sobreposição dos espectros na região do infravermelho da ceftriaxona sódica SQR e pó para solução injetável	55
Figura 9: Sobreposição dos espectros na região do infravermelho na degradação fotolítica da ceftriaxona pó para solução injetável nos tempos zero e 3 horas	55
Figura 10: Sobreposição dos espectros na região do infravermelho na degradação térmica da ceftriaxona pó para solução injetável nos tempos zero e 2 horas	56
Figura 11: Representação gráfica da curva analítica referente à ceftriaxona sódica SQR pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	58
Figura 12: Gráfico de resíduos padronizados referente à ceftriaxona sódica SQR pelo o método por espectrofotometria na região do infravermelho	58

Figura 13: Gráfico de Pareto referente às interações das variáveis para o parâmetro robustez pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho.....	61
Figura 14: Medidas realizadas para o cálculo dos parâmetros de assimetria do pico e fator de cauda para a adequabilidade do sistema do método por cromatografia líquida de alta eficiência	67
Figura 15: Representação da medida da largura do pico à meia altura para o cálculo do número de pratos para a adequabilidade do sistema do método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	68
Figura 16: Espectro de absorção no UV para a ceftriaxona sódica em solução aquosa na concentração de 50 µg/mL para o desenvolvimento do método por cromatografia líquida de alta eficiência.....	73
Figura 17: Cromatograma obtido com a solução de ceftriaxona sódica SQR 50 µg/mL no desenvolvimento do método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax Eclipse Plus C ₁₈ , fase móvel água pH ajustado com ácido acético 1% e etanol (83:17, v/v), vazão de 1,0 mL/min e volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 260 nm	74
Figura 18: Cromatograma obtido com a solução de ceftriaxona sódica SQR 50 µg/mL durante o desenvolvimento do método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel água pH ajustado com ácido fórmico 0,1% e etanol (85:15, v/v), vazão de 1,0 mL/min e volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 260 nm.....	74
Figura 19: Sobreposição dos cromatogramas obtidos através das soluções de ceftriaxona sódica SQR e pó para solução injetável na concentração de 60 µg/mL nas condições analíticas estabelecidas para o método por cromatografia líquida de alta eficiência	75
Figura 20: Cromatogramas da ceftriaxona sódica pó para solução injetável nos T0 e T1h para a degradação ácida para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel água + ácido ortofosfórico 0,2% e etanol 87:13 (v/v), vazão de 0,9 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 260 nm	77

Figura 21: Cromatogramas da ceftriaxona sódica pó para solução injetável nos T_0 e T_{1h30m} para a degradação alcalina para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C_{18} , fase móvel água + ácido ortofosfórico 0,2% e etanol 87:13 (v/v), vazão de 0,9 mL/min, volume de injeção de 10 μ L e comprimento de onda de 260 nm.....78

Figura 22: Cromatogramas da ceftriaxona sódica pó para solução injetável nos T_0 e T_{2h} para a degradação oxidativa para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C_{18} , fase móvel água + ácido ortofosfórico 0,2% e etanol 87:13 (v/v), vazão de 0,9 mL/min, volume de injeção de 10 μ L e comprimento de onda de 260 nm78

Figura 23: Cromatogramas da ceftriaxona sódica pó para solução injetável nos T_0 e $T_{2h30min}$ para a degradação aquosa para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C_{18} , fase móvel água + ácido ortofosfórico 0,2% e etanol 87:13 (v/v), vazão de 0,9 mL/min, volume de injeção de 10 μ L e comprimento de onda de 260 nm.....79

Figura 24: Cromatogramas da ceftriaxona sódica pó para solução injetável nos T_0 e $T_{5h30min}$ para a degradação fotolítica para o método por cromatografia líquida de alta eficiência com coluna Zorbax SB C_{18} , fase móvel água + ácido ortofosfórico 0,2% e etanol 87:13 (v/v), vazão de 0,9 mL/min, volume de injeção de 10 μ L e comprimento de onda de 260 nm.....79

Figura 25: Representação gráfica da curva analítica referente à ceftriaxona sódica SQR para o método por cromatografia líquida de alta eficiência81

Figura 26: Gráfico de resíduos padronizados referente à ceftriaxona sódica SQR pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência81

Figura 27: Gráfico de Pareto para os efeitos calculados para as variações inferiores84

Figura 28: Gráfico de Pareto para os efeitos calculados para as variações superiores84

Figura 29: Representação gráfica das curvas analíticas referentes à ceftriaxona sódica SQR e pó para solução injetável para o parâmetro linearidade pelo método microbiológico por turbidimetria96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Métodos analíticos descritos na literatura e compêndios oficiais para a determinação da ceftriaxona sódica	32
Tabela 2: Parâmetros a serem considerados na validação analítica.....	40
Tabela 3: Preparo das pastilhas de ceftriaxona sódica em brometo de potássio para o teste de recuperação do método por espectrofotometria na região do infravermelho	50
Tabela 4: Planejamento fatorial 2^3 para o parâmetro robustez do método por espectrofotometria na região do infravermelho	51
Tabela 5: Matriz de planejamento dos ensaios para o parâmetro robustez do método por espectrofotometria na região do infravermelho	51
Tabela 6: Coeficientes de contraste para o planejamento fatorial 2^3	52
Tabela 7: Comparação das bandas de absorção apresentadas no espectro da ceftriaxona sódica SQR com dados da literatura	54
Tabela 8: Valores das absorvâncias referentes à altura dos picos na região de 1800 a 1700 cm^{-1} das pastilhas de brometo de potássio contendo ceftriaxona sódica SQR para a elaboração da curva analítica pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	57
Tabela 9: Análise da variância dos valores de absorvância obtidos na construção da curva analítica da ceftriaxona sódica SQR pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	58
Tabela 10: Determinação da precisão por repetibilidade (intradia) e intermediária (interdias) pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	59
Tabela 11: Determinação da precisão intermediária (entre analistas) pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	59

Tabela 12: Determinação do parâmetro exatidão pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	59
Tabela 13: Determinação do parâmetro robustez pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	60
Tabela 14: Análise de variância para o parâmetro robustez pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	61
Tabela 15: Determinação do teor de ceftriaxona sódica, em porcentagem, pelo método por espectrofotometria na região do infravermelho	62
Tabela 16: Parâmetros testados no desenvolvimento do método cromatográfico para quantificação de ceftriaxona sódica pó para solução injetável.....	66
Tabela 17: Preparo das soluções para a avaliação do parâmetro exatidão do método por cromatografia líquida de alta eficiência	70
Tabela 18: Parâmetros utilizados no teste de Youden para a determinação do parâmetro robustez do método por cromatografia líquida de alta eficiência	71
Tabela 19: Variações dos parâmetros utilizadas no teste de Youden	72
Tabela 20: Condições analíticas estabelecidas para o método por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ceftriaxona sódica	75
Tabela 21: Parâmetros de adequabilidade do sistema cromatográfico calculados após a definição das condições analíticas do método por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ceftriaxona sódica	76
Tabela 22: Percentual de degradação no estudo de degradação forçada da ceftriaxona sódica pó para solução injetável para avaliação do parâmetro seletividade do método por cromatografia líquida de alta eficiência	77

Tabela 23: Parâmetros para a avaliação da pureza do pico no teste de degradação forçada da ceftriaxona sódica pó para solução injetável obtidos através do <i>software</i> Empower 3	80
Tabela 24: Valores das áreas referentes às soluções de ceftriaxona sódica SQR para a elaboração da curva analítica para o método por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ceftriaxona sódica	80
Tabela 25: Análise de variância dos valores das áreas dos picos obtidos na construção da curva analítica da ceftriaxona sódica SQR pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência	81
Tabela 26: Determinação do parâmetro precisão por repetibilidade (intradia) e intermediária (interdias) pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ceftriaxona sódica	82
Tabela 27: Determinação do parâmetro precisão intermediária (entre analistas) pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ceftriaxona sódica.....	82
Tabela 28: Determinação do parâmetro exatidão pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ceftriaxona sódica	82
Tabela 29: Teores, em porcentagem, encontrados para a ceftriaxona sódica pó para solução injetável nos ensaios 1 e 2 para o parâmetro robustez do método por cromatografia líquida de alta eficiência para a quantificação de ceftriaxona sódica	83
Tabela 30: Efeitos calculados para os ensaios através das variações inferiores e superiores para determinação do parâmetro robustez por cromatografia líquida de alta eficiência.....	84
Tabela 31: Determinação do teor de ceftriaxona sódica, em porcentagem, pelo método por cromatografia líquida de alta eficiência	85
Tabela 32: Percentual de degradação determinado no estudo de estabilidade de ceftriaxona sódica SQR em solução aquosa	85

Tabela 33: Percentual de degradação determinado no estudo de estabilidade de estabilidade da ceftriaxona sódica pó para solução injetável em seus diluentes	86
Tabela 34: Parâmetros analíticos testados durante o desenvolvimento do método microbiológico por turbidimetria para a quantificação de ceftriaxona sódica	92
Tabela 35: Preparo das soluções de ceftriaxona sódica para o ensaio de recuperação pelo método microbiológico por turbidimetria para a quantificação de ceftriaxona sódica.....	94
Tabela 36: Parâmetros analíticos estabelecidos para o método microbiológico por turbidimetria para a quantificação de ceftriaxona sódica.....	95
Tabela 37: Teor de ceftriaxona sódica determinada no estudo de degradação forçada da ceftriaxona sódica pó para solução injetável para avaliação do parâmetro seletividade do método microbiológico por turbidimetria	95
Tabela 38: Valores das absorvâncias determinadas para a elaboração das curvas analíticas para a ceftriaxona sódica SQR e pó para solução injetável pelo método microbiológico por turbidimetria	96
Tabela 39: Análise de variância dos valores de absorvância obtidos na construção das curvas analíticas da ceftriaxona sódica SQR e pó para solução injetável para o método microbiológico por turbidimetria.....	97
Tabela 40: Determinação do parâmetro precisão por repetibilidade (intradia) e intermediária (interdias) pelo método microbiológico por turbidimetria	97
Tabela 41: Determinação do parâmetro precisão intermediária (entre analistas) pelo método microbiológico por turbidimetria.....	98
Tabela 42: Teste de recuperação para a determinação do parâmetro exatidão do método microbiológico por turbidimetria para a quantificação de ceftriaxona sódica	98
Tabela 43: Valores de absorvância para a determinação do parâmetro robustez para método microbiológico por turbidimetria.....	99

Tabela 44: Análise estatística para a determinação do parâmetro robustez para método microbiológico por turbidimetria.....100

Tabela 45: Determinação da potência de ceftriaxona sódica no pó para solução injetável pelo método microbiológico por turbidimetria100

Tabela 46: Valores obtidos da potência em porcentagem de ceftriaxona sódica no pó para solução injetável em seus diluentes compatíveis pelo método microbiológico por turbidimetria101

Tabela 47: Valores obtidos na quantificação da ceftriaxona sódica no pó para solução injetável através dos métodos por espectrofotometria na região do infravermelho, cromatografia líquida de alta eficiência e ensaio microbiológico por turbidimetria103

Tabela 48: Análise de variância dos resultados para a quantificação da ceftriaxona sódica pelos métodos por espectrofotometria na região do infravermelho, cromatografia líquida de alta eficiência e ensaio microbiológico por turbidimetria103

LISTA DE ABREVIATURAS

7- ACA	Ácido 7-aminocefalosporânico
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As	Assimetria do pico
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BHI	Brain Heart Infusion
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DPR%	Desvio padrão relativo em porcentagem
FC	Fator de cauda
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GL	Graus de liberdade
IAL	Instituto Adolfo Lutz
ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
k'	Fator de retenção
N	Número de pratos
QM	Quadrados médios
r	Coeficiente de correlação
r²	Coeficiente de determinação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SQ	Soma dos quadrados
SQR	Substância química de referência
t_R	Tempo de retenção
UV	Ultravioleta

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a resistência antimicrobiana passou a ser uma realidade com importante relevância visto que, a partir do século XXI este fato deixou de ser restrito a ambientes hospitalares (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013). A busca por novos fármacos, novas classes de antimicrobianos e seu uso racional são alternativas que podem minimizar a disseminação das bactérias resistentes (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; BRITO; CORDEIRO, 2012; QUEIROZ et al., 2012; FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013; BROOKS; BROOKS, 2014; OLDFIELD; FENG, 2014).

A qualidade dos medicamentos é uma preocupação crescente nas indústrias farmacêuticas, pois está diretamente relacionada à saúde do indivíduo (LA ROCA et al., 2007; HALEEM et al., 2015; KOGAWA; SALGADO, 2016). Análises confiáveis realizadas através de métodos validados tornaram-se cada vez mais exigidas nas indústrias farmacêuticas, pois resultados duvidosos podem gerar prejuízos irreparáveis à saúde pública e à indústria (RIBANI et al., 2004; BONFILIO; ARAÚJO; SALGADO, 2010; KOGAWA; SALGADO, 2016).

A importância da validação dos métodos analíticos é destacada por BONFILIO et al., 2012; KOGAWA; SALGADO, 2016; novos métodos que visam diminuir os impactos ao meio ambiente estão ganhando espaço; a tendência é a implantação de métodos que não utilizem solventes tóxicos ou que apresentem concentração reduzida (ANASTAS, 1999; NOLASCO; TAVARES; BENDASSOLLI, 2006; KOGAWA; SALGADO, 2016).

Considerando a importância dos antimicrobianos, uma classe de medicamentos amplamente utilizada, faz-se necessário seu controle de qualidade apropriado e confiável, visando garantir sua segurança e eficácia terapêutica e também proporcionar benefícios à indústria farmacêutica, como por exemplo, diminuição de custos e desenvolvimento de análises mais rápidas. Desta forma, o processo de validação dos métodos de análises é fundamental para garantir a qualidade analítica, proporcionando confiabilidade nos resultados obtidos (RIBANI et al., 2004; LA ROCA et al., 2007; KOGAWA; SALGADO, 2016).

Desde 1970 as cefalosporinas, que constituem a segunda maior classe de antimicrobianos β -lactâmicos, estão entre os mais potentes agentes anti-infecciosos amplamente utilizados. Esta classe de antimicrobiano possui amplo espectro de atividade antibacteriana, eficácia clínica e excelente perfil de segurança (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013). São classificadas em gerações de acordo com as características gerais de atividade antimicrobiana. Existem cinco

gerações de cefalosporinas, classificadas em relação ao espectro de ação, estabilidade a β -lactamases, farmacocinética, estabilidade e reações adversas (VIEIRA; RICARTE; SALGADO, 2012; FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013).

A ceftriaxona sódica é uma cefalosporina semi-sintética de terceira geração, derivada de um produto de fermentação, de uso parenteral, sendo este grupo de extrema importância, pois são capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica, visto que as gerações anteriores não possuem essa capacidade (TAVARES, 1996; AMIN; RAGAB, 2004; RANG et al., 2007; GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010; TORTORA; FUNKE; CASE, 2012; MANFIO et al., 2013). Atua sobre bactérias Gram-positivas e negativas, porém apresenta maior atividade contra bactérias Gram-negativas (TAVARES, 1996; FERNANDES; AMADOR; PRUDÊNCIO, 2013; LOURENÇO et al., 2013; MANFIO et al., 2013; ALI; ELBASHIR; ABOUL-ENEIN, 2015).

As literaturas que apresentam características, propriedades e métodos de análise para uma determinada matéria-prima são de extrema importância, pois servem de subsídio para a continuidade de estudos que buscam a otimização de técnicas analíticas (MARONA, 2000; SILVA; SALGADO, 2010; CORRÊA; SALGADO, 2011; SILVA; SALGADO, 2012; CORRÊA et al., 2014a; KOGAWA et al., 2014; TÓTOLI; GARG; SALGADO, 2015; CURBETE; SALGADO, 2016a; PEDROSO; SALGADO, 2016; CONSORTTI; SALGADO, 2017a; MARCO et al., 2017a; MARCO; SALGADO, 2017b; SVERSUT et al., 2017; TRINDADE; KOGAWA; SALGADO, 2017).

A maioria dos métodos analíticos apresentados pela literatura para a determinação do teor de ceftriaxona sódica não contemplam a química verde. Devido à importância deste fármaco, pesquisas envolvendo métodos analíticos ambientalmente recomendados, que forneçam análises rápidas, menores riscos ao operador e baixo custo são de fundamental importância e indispensáveis para otimizar sua análise na indústria farmacêutica e garantir qualidade e eficácia terapêutica.

9. CONCLUSÕES

- Foi desenvolvido e validado um método analítico por espectrofotometria na região do infravermelho, conferindo baixo custo e baixa geração de resíduos para a quantificação da ceftriaxona sódica.
- Foi desenvolvido e validado um método analítico por CLAE, utilizando solventes menos tóxicos, para a quantificação da ceftriaxona sódica.
- Foi desenvolvido e validado um método microbiológico por turbidimetria, com tempo de análise reduzido, simples e de fácil execução para a determinação da potência da ceftriaxona sódica no pó para solução injetável.
- Os métodos propostos apresentaram estatisticamente resultados semelhantes, possibilitando a aplicação tanto do método por espectrofotometria ou por CLAE em associação ao método microbiológico no controle de qualidade da ceftriaxona sódica pó para solução injetável.

REFERÊNCIAS

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

AGILENT. Zorbax StableBond. Disponível em: <https://www.agilent.com/en/products/liquid-chromatography/lc-columns/small-molecule-separations/zorbax-stablebond#buy-products>. Acesso em: 18 de julho de 2017.

AKL, M. A.; AHMED, M. A.; RAMADAN, A. Validation of an HPLC-UV method for the determination of ceftriaxone sodium residues on stainless steel surface of pharmaceutical manufacturing equipments. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 2, p. 247-252, 2011.

ALANIS, A. J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?. **Archives of Medical Research**, v. 36, p. 697-70, 2005.

ALÉSSIO, P.V.; SALGADO, H.R.N. Development and validation of a successful microbiological agar assay for determination of ceftriaxone sodium in powder for injectable solution. **Pharmaceutics**, v.4, p.334-342, 2012.

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

ALI, S. M.; ELBASHIR, A. A.; ABOUL-ENEIN, H. Y. Spectroscopic methods for analysis of cephalosporins in pharmaceutical formulations. **World Journal of Analytical Chemistry**, v. 3, n. 1A, p. 21-32, 2015.

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

AL-RAWITHI, S.; HUSSEIN, R.; RAINES, D. A.; ALSHOWAIER, I.; KURDI, W. Sensitive assay for the determination of cefazolin or ceftriaxone in plasma utilizing LC. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 22, p. 281-286, 2000.

AMIN, A. S.; RAGAB, G. H. Spectrophotometric determination of certain cephalosporins in pure form and in pharmaceutical formulations. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 60, n. 12, p. 2831-2835, 2004.

ANASTAS, P. T. Green chemistry and the role of analytical methodology development. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 29, p. 167-175, 1999.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Antimicrobianos- Bases Teóricas e Uso Clínico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/cefalosporinas3.htm>. Acesso em 09 de agosto de 2017a.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos de referência. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/350888/LISTA%2B%2BA%2BDE%2BMED%2BREFER%25C3%258ANCIA%2B17-03-2014.pdf/d5b91fd-60b3-4191-97b3-58c2e7ca2366>>. Acesso em 09 de agosto de 2017b.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos genéricos registrados na ANVISA. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/Gen%C3%A9ricos+registrados+-+por+princípio+ativo+29-02-2016.pdf/9e4ce425-7915-4cc1-b870-05ee305c1a8f>>. Acesso em 09 de agosto de 2017c.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de medicamentos similares. Disponível em: <
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/219401/Lista%2Bsite%2B26-01-16%2BEXCEL.pdf/b5e6d58d-5315-4a73-b1ed-25e289d1e2f5>>. Acesso em 09 de agosto de 2017d.

ANVISA. Bulário eletrônico. Ceftriaxona dissódica hemieptaidratada. ABL Antibióticos do Brasil. Disponível em: <
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=16244842016&pIdAnexo=3376307>. Acesso em 09 de agosto de 2017e.

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

ARIAS, E. R.; TORRES, M. L. H.; MUGUERCIA, H. L.; VALDÉS, D. L.; PÉREZ, D. L. Carbapenémicos y monobactámicos. **Acta Medica**, v. 8, n. 1, p. 66-70, 1998.

ARMENTA, S.; GARRIGUES, S.; GUARDIA, L. M. Green Analytical Chemistry. **Trends Analytical Chemistry**, v.27, n.6, p.497-511, 2008.

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

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

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

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.

BONFILIO, R.; ARAÚJO, M. B.; SALGADO, H. R. N. Recent applications of analytical techniques for quantitative pharmaceutical analysis: a review. **WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine**, v. 7, n. 4, p. 316-338, 2010.

BONFILIO, R.; CAZEDEY, E. C. L.; ARAÚJO, M. B.; SALGADO, H. R. N. Analytical validation of quantitative high-performance liquid chromatographic methods in

pharmaceutical analysis: a practical approach. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 42, p. 87-100, 2012.

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.

BP. BRITISH PHARMACOPOEIA. London: The Stationery Office, 2014.

BPR. GUIA DE REMÉDIOS. 12. ed. São Paulo: Escala, 2014.

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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RE nº 27, de 22 de maio de 2012. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 de maio de 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Resolução RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 de julho de 2017.

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

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

BRAYFIELD, A. **Martindale: The Complete Drug Reference** 38. ed. London: Pharmaceutical Press, 2014.

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.

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

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

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

CASS, Q. B.; DEGANI, L. G. **Desenvolvimento de métodos por HPLC: fundamentos, estratégia e validação**. São Carlos: EDUFScar, 2013.

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

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

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

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

CONSORTTI, L. P.; SALGADO, H. R. N. A Critical Review of Analytical Methods for Quantification of Cefotaxime. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 47, n. 4, 359-371, 2017a.

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, n. 1, 2017b.

CORRÊA, J. C. R.; D'ARCY, D.M.; SERRA, C. H. R.; SALGADO, H. R. N. A critical review of properties of darunavir and analytical methods for its determination. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 44, p. 16-22, 2014a.

CORRÊA, J. C. R.; SALGADO, H. R. N. Review of fluconazole properties and analytical methods for its determination. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 41, n. 3, p. 270-279, 2011.

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

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

CUE, B. W; ZHANG, J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 2, n. 4, p. 193-211, 2009.

CURBETE, M. M.; SALGADO, H. R. N. A Critical Review of Properties of Fusidic Acid and Analytical Methods for its Determination. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 46, p. 352-360, 2016a.

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

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

DOADRIO, A. L.; MAYORGA, A.; MADRIGAL P.; ORENGA, R. Determinación de las constantes de la relación de hidrólisis de ceftriaxona por cromatografía de líquidos. **Anales de la Real Academia de Farmacia**, v. 67, p. 27-36. 2001.

DONG, M. W.; GUILLARME, D. Newer developments in HPLC impacting pharmaceutical analysis: a brief review. **American Pharmaceutical Review**, v. 16, n. 4, p. 36-46, 2013.

DOUGHERTY, T. J.; PUCCI, M. J. **Antibiotic discovery and development**. Switzerland: Basilea Pharmaceutica International, 2012.

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

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

ETHIRAJ, R.; THIRUVENGADAM, E.; SAMPATH, V. S.; VAHIG, A.; RAJ, J. Development and validation of stability indicating spectroscopic method for content analysis of ceftriaxone sodium in pharmaceuticals. **International Scholarly Research Notices**, 2014.

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

FE. REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. 3. ed. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2005.

FARMACOPEIA PORTUGUESA. 8. ed. Lisboa: Infarmed, 2005.

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

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

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

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

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

GANDHIMATHI, M.; SARAVANAKUMAR, M.; RAVI, T. K. Validated ion pair HPLC method for simultaneous estimation of ceftriaxone sodium and tazobactam sodium in dosage form. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 1, p. 17-22, 2010.

GARAZZINO, S.; APRATO, A.; BAIETTO, L.; AVOLIO, A. D.; MAIELLO, A.; ROSA, F. G. D.; ALOJ, D.; SICCARDI, M.; BIASIBETTI, A.; MASSÈ, A.; PERRI, G. D. Ceftriaxone bone penetration in patients with septic non-union of the tibia. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, p. 415-421, 2011.

GERGS, U.; CLAUSS, T.; IHLEFELD, D.; WEISS, M.; PÖNICKE, K.; HOFMANN, G. O.; NEUMANN, J. Pharmacokinetics of ceftriaxone in plasma and bone of patients undergoing hip or knee surgery. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, p. 1552-1558, 2014.

GRIGGS, D. J.; MARONA, H.; PIDDOCK, L. J. V. Selection of moxifloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* compared with five other fluoroquinolones. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 6, p. 1403-1407, 2003.

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

HALEEM, R. M.; SALEM, M. Y.; FATAHALLAH, F. A.; ABDELFATTAH, L. E. Quality in the pharmaceutical industry - A literature review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 23, p. 463-469, 2015.

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

HIREMATH, B.; MRUTHYUNJAYASWAMY, B. H. M. Development and validation of a high performance liquid chromatographic determination of ceftriaxone sodium and its application to drug quality control. **Analytical Letters**, v. 42, p. 2180-2190, 2009.

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

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

INMETRO - INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE. Orientação sobre validação de métodos e ensaios químicos, DOQ-CGCRE-008, ver. 5, 2016.

IP. INDIAN PHARMACOPOEIA. 5. ed. Ghaziabad, Indian Pharmacopoeia Commission, 2007.

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

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

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

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

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

KOGAWA, A. C.; AGUIAR, F. A.; GAITANI, C. M.; SALGADO, H. R. N. Characteristics, complexation and analytical methods of darunavir. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v.4, n.11, p.1276-1286, 2014.

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

KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Analytical methods need optimization to get innovative and continuous. **Scholars Academic Journal of Pharmacy**, v. 5, n. 6, p. 240-244, 2016.

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

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

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. 20. ed. 2014 /2015. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KRATZER, A.; LIEBCHEN, U.; SCHLEIBINGER, M.; KEES, M. G.; KEES, F. Determination of free vancomycin, ceftriaxone, cefazolin and ertapenem in plasma by ultrafiltration: Impact of experimental conditions. **Journal of Chromatography B**, v. 961, p. 97-102, 2014.

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

LA ROCA, M. F.; SOBRINHO, J. L. S.; NUNES, L. C. C; ROLIM NETO, P. J. Desenvolvimento e validação de método analítico: passo importante na produção de medicamentos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 4, p. 177-180, 2007.

LIN, C. C.; WU, Y. T.; YEN, J. C.; CHIANG, C. J.; TSUANG, Y. H.; TSAI, T. H. *In vitro* and *in vivo* methods to measure the ceftriaxone distribution into the rat tail intervertebral disc. **Analytical Sciences**, v. 26, p. 979-982, 2010.

LOURENÇO, F. R.; TRAPLE, M. A. L.; OKAMOTO, R. T.; PINTO, T. J. A. Development and validation of microbiological assay for ceftriaxone and its application in photo-stability study. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 9, n. 1, p. 77-81, 2013.

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

MANFIO, M. L.; AGARRAYUA, D. A.; MACHADO, J. C.; SCHMIDT, C. A. A fully validated microbiological assay to evaluate the potency of ceftriaxone sodium. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 4, p. 753-762, 2013.

MARCO, B. A.; NATORI, J. S. H.; FANELLI, S.; TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Characteristics, properties and analytical methods of amoxicillin: a review with green approach. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 47, n. 3, p. 267-277, 2017a.

MARCO, B. A.; SALGADO, H. R. N. Characteristics, properties and analytical methods of cefadroxil: a review. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v.47, n.2, p.93-98, 2017b.

MARCO, B. A.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a green RP-HPLC method for quantification of cefadroxil capsules. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 8, p. 2074-2091, 2017c.

MARCO, B. A.; SALGADO, H. R. N. Development and validation os a innovative method for the determination of cefadroxil monohidrate in capsules. **Physical Chemistry**, v. 6, p. 67-74, 2016.

MARONA, H.R.N. Sparfloxacin: chemical and pharmaceutical studies and characterization of resistant mutants. **Caderno de Farmácia**, v.16, n.1, p.22-24, 2000.

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, p. 2039-2043, 2010.

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

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

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

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. 99, n. 6, p. 1533-1536, 2016.

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

NIRAV, P. B.; ALPESH, A. C.; SNEHA, J. K.; VIPUL, M. D.; HEMANT, D. T. Development and validation of stability indicating method for simultaneous estimation of ceftriaxone and sulbactam injection using RP-UPLC method. **IOSR Journal of Pharmacy**, v. 2, p. 29-37, 2012.

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, n. 2, p.118-124, 2006.

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

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

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

OWENS, H. M.; DASH, A. K. Ceftriaxone sodium: comprehensive profile. **Profiles of Drug Substances Excipients, and Related Methodology**, v. 30, p. 31-37, 2003.

OWENS, H. M.; DESTACHE, C. J.; DASH, A. K. Simple liquid chromatographic method for the analysis of the blood brain barrier permeability characteristics of ceftriaxone in an experimental rabbit meningitis model. **Journal of Chromatography B**, v. 728, p. 97-105, 1999.

PAGE-SHARP, M.; NUNN, T.; SALMAN, S.; MOORE, B. R.; BATTY, K. T.; DAVIS, T. M. E.; MANNING, L. Validation and application of a dried blood spot ceftriaxone assay. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, p. 14-23, 2016.

PANCHAL, V.J.; DESAI, H. T.; DAVE, A. G. Development and validation of stability indicating method for simultaneous estimation of ceftriaxone and tazobactam injection using RP-UPLC method. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 5, p. 2398-2405, 2014.

PARADIS, D. P.; VALLÉE, F.; ALLARD, S.; BISSON, C.; DAVIAU, N.; DRAPEAU, C.; AUGER, F.; LEBEL, M. Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, and ciprofloxacin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 36, p. 2085-2092, 1992.

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

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

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

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

PEDROSO, T. M.; SALGADO, H. R. N. A critical review of analytical methods for ertapenem sodium. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v.46, n.1, p.15-21, 2016.

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

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

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

PHENOMENEX. Luna C₁₈. Disponível em: <http://www.phenomenex.com/Products/HPLCDetail/luna>. Acesso em: 18 de julho de 2017.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. F. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

PRAT, D.; HAYLER, J.; WELLS, A. A survey of solvent selection guides. **Green Chemistry**, v.16, n.10, p. 4546- 4551, 2014.

QUEIROZ, G. A.; SILVA, L. M.; PIETRO, R. C. L. R.; SALGADO, H. R. N. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis, **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 10, n. 2, p. 132-138, 2012.

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

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

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.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G., COLLINS, C. H., JARDIM, I. C. S. F., MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RIBEIRO, F. A. L.; FERREIRA, M. M. C.; MORANO, S. C.; SILVA, L. R.; SCHENEIDER, R. P. Planilha de validação: uma nova ferramenta para estimar figuras de mérito na validação de métodos analíticos univariados. **Química Nova**, v. 31, n. 1, p. 164-171, 2008.

RIND, F. M. A.; LAGHARI, M, G. H.; MEMON, A. H.; MUGHAL, U. R.; ALMANI, F.; MEMON, N.; Khuhawar, M. Y.; Maheshwari, M. L. Spectrophotometric determination of ceftriaxone using 4-dimethylaminobenzaldehyde. **Pakistan Journal of Analytical & Environmental Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 43-48, 2008.

RODRIGUES, D. F.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of a green analytical method of RP-HPLC for quantification cefepime hydrochloride in pharmaceutical dosage

forms: simple, sensitive and economic. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 12, n. 4, p. 306-3014, 2016.

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

SHAH, J.; JAN, M. R.; SHAH, S.; INAYATULLAH. Development and validation of a spectrofluorimetric method for the quantification of ceftriaxone in pharmaceutical formulations and plasma. **The Journal of Biological and Chemical Luminescence**, v. 28, p. 516-522, 2013.

SHAH, J.; JAN, M. R.; SHAH, S.; KHAN, M. N. Development and validation of HPLC method for simultaneous determination of ceftriaxone and cefaclor in commercial formulations and biological samples. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 57, p. 314-320, 2013.

SHRIVASTAVA, S. M.; SINGH, R.; TARIQ, A.; SIDDIQUI, M. R.; YADAV, J.; NEGI, P. S.; CHAUDHARY, M. A novel high performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of ceftriaxone and sulbactam in sulbactamax. **International Journal of Biomedical Science**, v. 5, n. 1, p. 37-43, 2009.

SHRESTHA, B.; BHUYAN, N. R.; SINHA, B. N. Development and validation of a stability indicating hplc method for estimation of ceftriaxone and sulbactam in sterile powder for injection. **International Journal of PharmTech Research**, v. 4, n. 4, p. 1660-1666, 2012.

SILVA, L. M.; SALGADO, H. R. N. Methacycline: a review of analytical methods. **Current Pharmaceutical Analysis**, v.8, n. 1, p. 2-13, 2012.

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. Tigecycline: a review of properties, applications and analytical methods. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 32, n. 3, p. 282-288, 2010.

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

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

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

SUÁREZ, C.; GUDIOL, F. Antibióticos betalactámicos. **Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica**, v. 27, n. 2, p. 116-129, 2009.

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

SUN, H.; WANG, H.; GE, X. Simultaneous determination of the combined drugs of ceftriaxone sodium, metronidazole, and levofloxacin in human urine by high-performance liquid chromatography. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 26, p. 486-492, 2012.

SVERSUT, R. A.; SILVA, A. A.; CARDOSO, T. F. M.; KASSAB, N. M.; AMARAL, M. S.; SALGADO, H. R. N. A critical review of properties and analytical methods for the determination of oxytetracycline in biological and pharmaceutical matrices. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 47, n. 2, p. 154-171, 2017.

TANGE, M.; YOSHIDA, M.; NAKAI, Y.; UCHIDA, T. The role of an impurity in ceftriaxone sodium preparation for injection in determining compatibility with calcium-containing solutions. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 64, p. 207-214, 2016.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996.

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

TÓTOLI, E. G.; GARG, S.; SALGADO, H. R. N. Daptomycin: physico-chemical, analytical and pharmacological properties. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 37, n. 6, p.699-710, 2015.

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

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

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

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

TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Rapid turbidimetric assay to determine the potency of daptomycin in lyophilized powder. **Pharmaceutics**, v. 7, p. 106-121, 2015b.

TRINDADE, M. T.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Metformin: A Review of characteristics, properties, analytical methods and impact in the green chemistry. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**. No prelo.

TRINDADE, M.T.; SALGADO, H.R.N. A critical review of analytical methods for determination of ceftriaxone sodium. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**. 2018. Doi 10.1080/10408347.2017.1398063. No prelo.

USP 39 - The United States Pharmacopeia. The National Formulary (NF 34). 39th. ed. Rockville: United States Pharmacopoeia Convention, 2016.

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

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

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

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

WANG, L.; LI, Y. Q. Simultaneous determination of ten antibiotic residues in milk by UPLC. **Chromatographia**, v. 70, p. 253-258, 2009.

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

WILLIAMS, J.D. β -lactamases and β -lactamase inhibitors. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 12, p. S3-S7, 1999.

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

YU, X.; TANG, X.; ZUO, J.; ZHANG, M.; CHEN, L.; LI, Z. Distribution and persistence of cephalosporins in cephalosporin producing wastewater using SPE and UPLC–MS/MS method. **Science of the Total Environment**, v. 569-570, p. 23-30, 2016.