

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta TESE será disponibilizado somente a partir de 23/04/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JULIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Câmpus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



Desenvolvimento e validação de métodos analíticos sustentáveis e triagem para modelo de estudo de polimorfos de cefadroxila monoidratada em cápsulas

Bianca Aparecida de Marco Segatto

Processo CAPES n° 88882.180456/2018-01

Araraquara-SP

2019



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JULIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Câmpus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



Desenvolvimento e validação de métodos analíticos sustentáveis e triagem para modelo de estudo de polimorfos de cefadroxila monoidratada em cápsulas

Bianca Aparecida de Marco Segatto

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado

Coorientadora: Dra. Ana Carolina Kogawa

Araraquara-SP

2019

S454d Seqatto, Bianca Aparecida de Marco.
Desenvolvimento e validação de métodos analíticos sustentáveis e triagem para modelo de estudo de polimorfos de cefadroxila monoidratada em cápsulas / Bianca Aparecida de Marco Seqatto. - Araraquara, 2019.
214 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista.
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação Em Ciências Farmacêuticas. Área de Desenvolvimento de Fármacos E Medicamentos.

Orientadora: Hérica Regina Nunes Salgado.
Coorientadora: Ana Carolina Koçawa.

1. Cefadroxila. 2. Turbidimetria. 3. Química verde. 4. Polimorfismo. 5. Espectrofotometria na região do infravermelho médio. 6. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). 7. Espectrofotometria na região do visível. I. Salgado, Hérica Regina Nunes, orient. II. Koçawa, Ana Carolina, coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JULIO DE MESQUITA FILHO”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Câmpus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODOS ANALÍTICOS SUSTENTÁVEIS E TRIAGEM PARA MODELO DE ESTUDO DE POLIMORFOS DE CEFADROXILA MONOIDRATADA EM CÁPSULAS

AUTORA: BIANCA APARECIDA DE MARCO SEGATTO

ORIENTADORA: HÉRIDA REGINA NUNES SALGADO

COORIENTADORA: ANA CAROLINA KOGAWA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: Sem Área de Conhecimento pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. HÉRIDA REGINA NUNES SALGADO

Departamento de Fármacos e Medicamentos / FCF/UNESP – Araraquara

Prof. Dr. FELIPE REBELO LOURENÇO

Departamento de Farmácia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP

Profa. Dra. JACQUELINE NAKAU MENDONÇA

Departamento de Física e Química / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI

Departamento de Fármacos e Medicamentos / FCF/UNESP – Araraquara

Profa. Dra. TAIS MARIA BAUAB

Departamento de Fármacos e Medicamentos / FCF/UNESP – Araraquara

Araraquara, 23 de abril de 2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus maiores exemplos,

Edvaldo e Tereza Cristina,

pais maravilhosos e grandes incentivadores.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a aquele, que me permitiu chegar até aqui, a aquele que me guiou ao longo de toda a minha vida e nunca desistiu de cuidar de mim. A Deus, dirijo minha maior gratidão.

Agradeço imensamente meus pais, que compartilharam comigo cada etapa difícil e cansativa que muitas vezes enfrentei, ensinando sempre buscar apoio nos que amamos e fazendo com que eu nunca desistisse de minhas escolhas.

Agradeço minha irmã Beatriz de Marco, que por ser mais nova, sempre cuidou de mim como se fosse a mais velha, obrigada por ser a minha “psicóloga” preferida.

Agradeço meu marido Rafael Segatto, que viveu cada minuto de minha carreira acadêmica junto a mim, me apoiando em todas as direções que resolvi seguir e me ensinando que a paciência é uma bela virtude que se adquire com muito treino. Obrigada por ser o meu “porto seguro”, eu Amo você!

Agradeço meus irmãos de coração Bernardo e Nice, que me amaram mesmo quando eu deixei de passear ou brincar.

Agradeço meu avô Álvaro (*in memoriam*), que sempre fez questão de me dizer o quanto o estudo é importante, torcendo pelo meu futuro.

Agradeço aos meus amigos e familiares, vó, tias e tios, primas e primos, que torceram por mim nesta jornada e fizeram meu caminho parecer mais simples.

Agradeço meus sobrinhos Alice (afilhada) e Enzo, por não esquecerem de mim nas minhas ausências.

Um agradecimento especial aos queridos amigos Marina, Rômulo e Flavinha, que me incentivaram nesta caminhada, mostrando carinhosamente do que são feitas as verdadeiras amizades.

Agradeço à minha querida orientadora, professora Doutora Hérica Regina Nunes Salgado, pela oportunidade e confiança em me orientar, colaboração, dedicação ao nosso trabalho, incentivo e amizade.

Agradeço à minha querida coorientadora, Doutora Ana Carolina Kogawa, pelo incentivo, dedicação e principalmente amizade, obrigada por me ensinar que a Qualidade é um atributo adquirido por poucos.

Agradeço aos meus amigos de laboratório de Araraquara, que cresceram e dividiram comigo aprendizado, conquistas, alegrias, anseios e algumas tristezas que o ambiente acadêmico é capaz de nos proporcionar: Mariana Teixeira, Felipe Hugo, Eliane Tótolli, Caroline Magnani, Lívia, Lígia, Ivone, Mariana Menezes, Patrícia, Rúbia, Danilo, Tahisa, Josi, Ketylin, Jéssica Lima, Jéssica Richardi, Lóren, Bárbara, Clara e Isabela. Foi um imenso prazer dividir com vocês esta etapa de minha vida, com certeza vocês foram capazes de tornar meus dias mais alegres!

Um agradecimento especial à Mariana Teixeira e Felipe Hugo, que estiveram sempre ao meu lado durante a realização deste trabalho, me apoiando e trocando conhecimentos e alegrias.

Agradeço à Maria de Fátima Rodrigues, pelos ensinamentos quando fui estagiária e discente, pela amizade, cuidados com todos e exemplo de profissionalismo.

Agradeço em especial aos professores Doutores Marlus Chorilli e Selma Gutierrez Antonio por abrirem as portas de seus laboratórios, contribuindo com o desenvolvimento deste trabalho e de minha formação científica.

Agradeço o Prof. Doutor Rubén Mariano Maggio, pesquisador do departamento de química orgânica da Universidade Nacional de Rosário da Argentina, por ter me aceitado em meu estágio no exterior. Foi um enorme prazer fazer parte de sua equipe.

Agradeço aos meus colegas de trabalho do laboratório de química orgânica da Universidade Nacional de Rosário da Argentina, por serem tão companheiros comigo nos meus três meses de estágio no exterior: Duvernís, Mariana, Natalia, Alberto, Dra. Patrícia, Dra. Silvana, Griselda, Dra. Alessandra, vocês com certeza fizeram meus dias mais leves.

Agradeço à EMS Indústria Farmacêutica (Hortolândia, SP, Brasil) pela gentil doação da cefadroxila substância química de referência e cápsulas.

Agradeço ao CNPq e ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP pelo apoio financeiro concedido.

À Capes, agradeço a bolsa concedida - Código de financiamento: 88882.180456/2018-01.

EPÍGRAFE

“Para aqueles que estão determinados a voar, não ter asas é apenas um detalhe.”

Autor desconhecido

RESUMO

As infecções são a segunda maior causa de mortalidade mundial e diversos são os motivos que justificam a necessidade de novos estudos de agentes antimicrobianos. A cefadroxila é um antimicrobiano β -lactâmico pertencente ao grupo das cefalosporinas de primeira geração, sendo muito prescrita para tratamentos de infecções causadas principalmente por bactérias Gram-positivas. A realização de estudos relacionados ao controle de qualidade é imprescindível aos setores industriais, pois garantem as características dos medicamentos e a segurança e saúde dos pacientes. De acordo com esta importância, o objetivo do trabalho foi desenvolver e validar métodos analíticos físico-químicos e microbiológico para a identificação e quantificação da cefadroxila monoidratada cápsulas, além de desenvolver um modelo de triagem rápido para obtenção de polimorfos da cefadroxila, o qual permitiu caracterizar as diferentes formas obtidas e compará-las com a forma comercial monoidratada, tanto em aspectos físico-químicos como solubilidade e estabilidade, quanto em atividade antimicrobiana. Os métodos desenvolvidos e validados foram espectrofotometria na região do infravermelho médio, cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), espectrofotometria na região do visível e ensaio microbiológico turbidimétrico, baseados na química verde e estando seus resultados em concordância com guias do ICH e legislação brasileira. No estudo de polimorfos, foram obtidas quatro diferentes formas a partir da cefadroxila anidra, com atividade contra o micro-organismo testado. Estatisticamente, os métodos validados mostraram-se rápidos, econômicos, confiáveis e seguros, bem como equivalentes, podendo ser intercambiáveis nas análises rotineiras das indústrias farmacêuticas e laboratórios de controle de qualidade. O modelo de triagem foi prático e seguro, podendo ser implantado nos setores de pesquisa e desenvolvimento para o estudo de polimorfismo de cefadroxila.

Palavras-chave: Cefadroxila. Espectrofotometria na região do infravermelho médio. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Espectrofotometria na região do visível. Turbidimetria. Química verde. Polimorfismo.

ABSTRACT

Infections are the second largest cause of worldwide mortality and several reasons for the need of new studies of antimicrobial agents. Cefadroxil is a β -lactam antimicrobial that belongs to the first-generation cephalosporin group and is highly prescribed for treatment of infections caused mainly by Gram-positive bacteria. The studies performance is related to quality control is essential for the industrial sectors, as they will guarantee the characteristics of the medicines, the safety and health of the patients. According to this importance, the objective of the work was to develop and validate physical-chemical and microbiological analytical methods for the identification and quantification of cefadroxil monohydrate capsules, in addition to develop a rapid screening model to obtain cefadroxil polymorphs, which is allowed to characterize different forms obtained and compare them with the commercial monohydrate form, both in physical-chemical aspects as solubility and stability as in antimicrobial activity. The methods developed and validated were spectrophotometry in the medium infrared region, high performance liquid chromatography (HPLC), spectrophotometry in the visible region and turbidimetric microbiological assay. All methods based on green chemistry and their results were in agreement with ICH guides and Brazilian legislation. In the study of polymorphs, were obtained four different forms obtained from the anhydrous cefadroxil, having presented all the different forms among themselves and activity against the tested microorganism. Statistically, the validated methods proved to be fast, economical, reliable and safe. They were all equivalent, and could be interchangeable in the analyzes routine of the pharmaceutical and quality control laboratories, besides the triage model proved to be practical and safe, can be implemented in the research and development sectors for the study of cefadroxil.

Keywords: Cefadroxil. Spectrophotometry in the medium infrared region. High performance liquid chromatography (HPLC). Spectrophotometry in the visible region. Turbidimetry. Green chemistry. Polymorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Grupos dos antimicrobianos β -lactâmicos e inibidores das β -lactamases. R: cadeia lateral	30
Figura 2. Estrutura química da cefalosporina C	31
Figura 3. Estrutura química geral das cefalosporinas	32
Figura 4. Esquema representativo das paredes celulares das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.....	34
Figura 5. Estrutura química da cefadroxila anidra (CAS 50370-12-2).....	35
Figura 6. Síntese da cefadroxila.....	36
Figura 7. Arranjo espacial do sistema cristalino da cefadroxila (A) e célula unitária da cefadroxila (B).....	62
Figura 8. Representação esquemática (Energia livre/Temperatura) de dois tipos de polimorfos. Com temperaturas de transições (T_0) entre polimorfos (enantiotrópicos) e de livres de transições (monotrópicos).....	65
Figura 9. Medidas relacionadas à determinação dos fatores de cauda (FC) e assimetria (A_s) do pico.....	87
Figura 10. Fluxograma apresentando modelo de triagem sobre os métodos utilizados como ferramenta para obtenção de polimorfos obtidos a partir da cefadroxila anidra....	103
Figura 11. Peso médio realizado para as cápsulas de cefadroxila monoidratada 500 mg.....	108
Figura 12. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho de cefadroxila monoidratada cápsulas e SQR.....	109
Figura 13. Espectro de absorção por infravermelho da cefadroxila monoidratada SQR com suas principais bandas de absorção marcadas.....	110
Figura 14. Espectro de absorção no UV para a cefadroxila monoidratada em solução aquosa a 50 $\mu\text{g/mL}$ no desenvolvimento do método por CLAE.....	112
Figura 15. Cromatogramas das soluções de cefadroxila monoidratada cápsulas (azul) e cefadroxila monoidratada SQR (preto) (50 $\mu\text{g/mL}$) sobrepostos obtidos no desenvolvimento do método por CLAE com coluna Zorbax SB C ₁₈ , fase móvel de água	

+ ácido ortofosfórico 0,1% e etanol 92:8 (v/v), vazão de 0,8 mL/min, volume de injeção de 10 µL e comprimento de onda de 230 nm.....	113
Figura 16. Sobreposição dos espectros de absorção da cefadroxila monoidratada SQR (verde) e cefadroxila monoidratada cápsulas (vermelho) em 552 nm.....	115
Figura 17. Diferentes concentrações de cefadroxila monoidratada SQR (A 15 µg/mL, B 35 µg/mL, C 55 µg/mL, D 75 µg/mL, E 95 µg/mL e F 115 µg/mL) em contato com o reagente colorido complexante composto por 1% de fenolftaleína + NaOH 0,1 M.....	115
Figura 18. Espectro de absorção por infravermelho da cefadroxila monoidratada SQR com a delimitação da região espectral compreendida na análise quantitativa em 1757,15 cm ⁻¹ , a qual corresponde à banda característica da carbonila da molécula.....	117
Figura 19. Representação gráfica da curva analítica da cefadroxila monoidratada SQR pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho.....	119
Figura 20. Gráfico de resíduos padronizados referente à cefadroxila monoidratada SQR obtido com a técnica de espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	120
Figura 21. Sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho de cefadroxila monoidratada SQR (azul), cefadroxila monoidratada cápsulas (vermelho) e adjuvantes (preto).....	121
Figura 22. Gráfico de Pareto das interações das variáveis da robustez para o método espectrofotométrico na região do infravermelho médio.....	124
Figura 23. Representação gráfica da curva analítica da cefadroxila monoidratada SQR pelo método CLAE.....	127
Figura 24. Gráfico de resíduos padronizados referente à cefadroxila monoidratada SQR obtido com o método CLAE.....	128
Figura 25. Cromatograma das soluções de cefadroxila monoidratada SQR (preto), cefadroxila monoidratada cápsulas (azul) e (50 µg/mL) e adjuvantes (verde) sobrepostos obtidos na seletividade do método por CLAE.....	129
Figura 26. Cromatogramas das degradações de cefadroxila monoidratada cápsulas: (A) ácida; (B) alcalina; (C) oxidativa; (D) neutra e (E) fotolítica.....	130

Figura 27. Gráfico de Pareto para os efeitos calculados para variações superiores no teste de robustez por CLAE.....	134
Figura 28. Gráfico de Pareto para os efeitos calculados para variações inferiores no teste de robustez por CLAE.....	135
Figura 29. Representação gráfica da curva analítica da cefadroxila monoidratada SQR através do método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	138
Figura 30. Gráfico de resíduos padronizados referente à cefadroxila monoidratada SQR obtido através do método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	139
Figura 31. Espectros de absorção apresentando a não interferência dos adjuvantes e reagente colorido complexante com a cefadroxila monoidratada no método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	140
Figura 32. Representação gráfica das curvas analíticas referentes à cefadroxila monoidratada SQR e cápsulas para o método turbidimétrico.....	144
Figura 33. Representação gráfica da obtenção da forma anidra da cefadroxila através do equipamento de analisador de umidade com temperatura constante de 110°C por 30 min.....	153
Figura 34. Representação gráfica da obtenção da forma hemi-hidratada da cefadroxila através do equipamento de analisador de umidade com temperatura constante de 70°C por 30 min.....	154
Figura 35. Espectros de absorção na região do infravermelho médio das formas monoidratada (a), hemi-hidratada (b) e anidra (c) da cefadroxila.....	156
Figura 36. Espectros de absorção na região do infravermelho próximo das formas monoidratada (a), hemi-hidratada (b) e anidra (c) da cefadroxila.....	158
Figura 37. (A) Amostra contendo cefadroxila monoidratada SQR em 25°C, (B) amostra contendo cefadroxila monoidratada SQR em 197°C e (C) visualização do termômetro no momento em que a amostra foi fundida.....	159

Figura 38. Representação gráfica das curvas TGA (A) e DTG (B) para as formas monoidratada, hemi-hidratada e anidra da cefadroxila em atmosfera <i>inerte</i> de nitrogênio.....	160
Figura 39. Representação gráfica das curvas de aquecimento DSC para as formas monoidratada (a), hemi-hidratada (b) e anidra (c) da cefadroxila.....	161
Figura 40. Cristais visualizados por microscopia óptica para as formas monoidratada (a), hemi-hidratada (b) e anidra (c) da cefadroxila com aumento total de 100x.....	162
Figura 41. Curva analítica de soluções de cefadroxila monoidratada SQR, em concentrações de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 e 100 µg/mL, obtida pela técnica espectrofotométrica na região do UV a 260 nm.....	163
Figura 42. Perfil de dissolução para as amostras CFD-A (■), CFD-H (●) e CFD-M (▲), utilizando água purificada como meio de dissolução ($37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$), aparato II e velocidade de agitação de 100 rpm analisado em 260 nm.....	165
Figura 43. Espectros de região de infravermelho médio das amostras 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 14 e CFD-A numa faixa de $400\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$	168
Figura 44. Espectros de região de infravermelho médio das amostras 1, 15, 16, 17, 18 e CFD-A na faixa de $400\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$	170
Figura 45. Espectros de região de infravermelho médio das amostras 1, 7, 8, 9, 12, 13, 15 e CFD-A na faixa de $400\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$	171
Figura 46. Curvas de DSC das amostra 1, 7, 8, 9, 12, 13 e 15 (preto), sobrepostas com a curva de DSC da CFD-A (cinza).....	173
Figura 47. Cristais obtidos por microscopia óptica para as amostras 1, 7, 8, 9, 12, 13 e 15 com aumento total de 100x.....	175
Figura 48. Espectros de absorção na região do infravermelho próximo das amostras 1 (b), 7 (c), 8 (d), 13 (e) e 15 (f) obtidas a partir da cefadroxila anidra (a).....	177
Figura 49. Perfil de dissolução das amostras de CFD-M (●) e amostras 1 (▲), 7 (○), 8 (Δ), 13 (×) e 15 (■) obtidas a partir da cefadroxila anidra utilizando água como meio de dissolução ($37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$), aparato II, velocidade de agitação de 100 rpm em 260 nm.....	181
Figura 50. Difratoograma da cefadroxila anidra.....	183

Figura 51. Difratoograma da amostra 1 obtida a partir da cefadroxila anidra.....	183
Figura 52. Difratoograma da amostra 8 obtida a partir da cefadroxila anidra.....	184
Figura 53. Difratoograma da amostra 15 obtida a partir da cefadroxila anidra.....	184
Figura 54. Difratoogramas sobrepostos das amostras 1 (preto) e 8 (cinza) obtidas a partir da cefadroxila anidra.....	185

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das cefalosporinas	33
Tabela 2. Métodos analíticos descritos na literatura para determinação de cefadroxila...40	
Tabela 3. Testes exigidos para cada categoria de métodos analíticos, de acordo com a finalidade.....	56
Tabela 4. Delineamento para tomada de medidas que devem ser realizadas quando um sistema se comporta como monotrópico ou enantiotrópico.....	66
Tabela 5. Preparo das pastilhas para o teste de recuperação do método de espectrofotometria por infravermelho médio para cefadroxila monoidratada.....	84
Tabela 6. Preparo das soluções de cefadroxila monoidratada para o teste de recuperação do método de CLAE.....	89
Tabela 7. Parâmetros utilizados pelo teste de Youden para avaliação da robustez do método por CLAE.....	91
Tabela 8. Variações dos parâmetros utilizados no teste de Youden.....	91
Tabela 9. Preparo das replicatas dos tubos para o ensaio de recuperação do método microbiológico turbidimétrico para a determinação da potência da cefadroxila monoidratada.....	100
Tabela 10. Comparação das bandas de absorção apresentadas pela cefadroxila monoidratada SQR na região do infravermelho com dados apresentados na literatura..	110
Tabela 11. Condições cromatográficas testadas no desenvolvimento do método analítico para quantificação de cefadroxila monoidratada utilizando coluna Zorbax-SB C ₁₈ (150 x 4,6 mm, 5 µm).....	112
Tabela 12. Valores das absorbâncias referentes à cefadroxila monoidratada SQR para a construção da curva analítica através do método de espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	118
Tabela 13. Análise de variância dos valores das absorbâncias determinados na obtenção da curva analítica de cefadroxila monoidratada SQR, utilizando o método de espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	119

Tabela 14. Avaliação estatística das precisões para cefadroxila monoidratada SQR pelo método de espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	122
Tabela 15. Determinação da exatidão do método analítico para análise de cefadroxila monoidratada por espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	122
Tabela 16. Parâmetros da avaliação da robustez pelo planejamento fatorial 2 ³ do método analítico para análise de cefadroxila monoidratada por espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	123
Tabela 17. Análise da variância para robustez por espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	123
Tabela 18. Parâmetros da conformidade do sistema cromatográfico calculados após definir as condições analíticas do método por CLAE.....	125
Tabela 19. Valores das áreas referentes à cefadroxila monoidratada SQR para a construção da curva analítica através do método de CLAE.....	126
Tabela 20. Análise de variância dos valores das áreas determinados na obtenção da curva analítica de cefadroxila monoidratada SQR, utilizando o método CLAE.....	127
Tabela 21. Parâmetros para avaliação da pureza dos picos e resultados de degradação acelerada da cefadroxila monoidratada cápsulas.....	131
Tabela 22. Avaliação estatística das precisões para cefadroxila monoidratada SQR pelo método de CLAE.....	132
Tabela 23. Determinação da exatidão do método analítico para análise de cefadroxila monoidratada por CLAE.....	133
Tabela 24. Porcentagem dos teores encontrados para a cefadroxila monoidratada cápsulas nos ensaios superiores e inferiores e seus efeitos calculados para a robustez por CLAE.....	134
Tabela 25. Valores das absorvâncias referentes à cefadroxila monoidratada SQR na construção da curva analítica pelo método miniaturizado por espectrofotometria na região do visível.....	137

Tabela 26. Análise de variância dos valores das absorbâncias determinados na obtenção da curva analítica de cefadroxila monoidratada SQR pelo método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	138
Tabela 27. Avaliações estatísticas realizadas para o parâmetro da precisão para cefadroxila monoidratada SQR pelo método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	141
Tabela 28. Determinação da exatidão do método miniaturizado de espectrofotometria da região do visível pela comparação entre métodos.....	142
Tabela 29. Valores calculados no teste- <i>t</i> para os parâmetros variados na robustez do método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	143
Tabela 30. Análise de variância (ANOVA) determinada pelo ensaio turbidimétrico para a construção da curva analítica de cefadroxila monoidratada.....	145
Tabela 31. Estudo comparativo da degradação no ensaio turbidimétrico e no método CLAE para o parâmetro de seletividade.....	145
Tabela 32. Avaliações estatísticas realizadas para o parâmetro da precisão para cefadroxila monoidratada SQR no ensaio turbidimétrico.....	146
Tabela 33. Determinação da exatidão do ensaio microbiológico turbidimétrico para a análise cefadroxila monoidratada.....	147
Tabela 34. Valores calculados de teste- <i>t</i> para variáveis de parâmetro de robustez no método turbidimétrico para a determinação de cefadroxila monoidratada cápsulas.....	148
Tabela 35. Valores obtidos na determinação do teor de cefadroxila monoidratada cápsulas utilizando os métodos propostos.....	149
Tabela 36. Análise de variância dos resultados obtidos para o doseamento da cefadroxila monoidratada pelos métodos propostos.....	150
Tabela 37. Valores obtidos na determinação do teor de cefadroxila monoidratada cápsulas utilizando os métodos propostos e análise estatística.....	151
Tabela 38. Umidade percentual na obtenção da forma anidra da cefadroxila através do equipamento de analisador de umidade com temperatura constante de 110°C por 30 min.....	154

Tabela 39. Umidade percentual na obtenção da forma hemi-hidratada da cefadroxila através do equipamento de analisador de umidade com temperatura constante de 70°C por 30 min.....	155
Tabela 40. Bandas de absorção apresentadas para todas as formas de CFD por espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	157
Tabela 41: Principais sinais e diferenças apresentadas para todas as formas de CFD por espectrofotometria na região do infravermelho próximo.....	158
Tabela 42. Valores das absorbâncias determinadas na curva analítica pela técnica espectrofotométrica na região do UV em 260 nm.....	163
Tabela 43. Valores referentes aos perfis de dissolução das amostras de cefadroxila anidra, hemi-hidratada e monoidratada.....	164
Tabela 44. Termos descritos para designar a solubilidade dos compostos.....	166
Tabela 45. Solubilidade da cefadroxila monoidratada SQR em diferentes solventes a 25°C.....	166
Tabela 46. Principais sinais e diferenças apresentadas para as amostras 1, 7, 8, 13 e 15 obtidas a partir da CFD-A por espectrofotometria na região do infravermelho próximo.....	178
Tabela 47. Valores referentes aos perfis de dissolução das amostras 1, 7, 8, 13 e 15 obtidas a partir da cefadroxila anidra.....	180
Tabela 48. Porcentagens determinadas para a cefadroxila monoidratada cápsulas e formas obtidas a partir da cefadroxila anidra.....	187

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As	Fator de assimetria
AOAC	<i>Association of Official Analytical Chemists</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BHI	<i>Brain heart infusion</i>
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
CFD	Cefadroxila
CFD-A	Cefadroxila anidra
CFD-H	Cefadroxila hemi-hidratada
CFD-M	Cefadroxila monoidratada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CMOS	<i>Complementary metal-oxide semiconductor</i>
DAD	<i>Detector de arranjo de diodos</i>
DMF	Dimetilformamida
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DPR%	Desvio padrão relativo em porcentagem
DSC	<i>Differential scanning calorimetry</i>
DTG	Termogravimetria derivada
FC	Fator de cauda
Fcal	Valor de F calculado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FI-CL	Quimioluminescência por injeção de fluxo
FM	Fase móvel
Ftab	Valor de F tabelado
FT-IR	Espectrofotometria com transformada de Fourier no infravermelho
gl	Graus de liberdade
IAL	<i>Instituto Adolfo Lutz</i>
ICDD	<i>International Center for Diffraction Data</i>

ICH	<i>International Conference on Harmonization</i>
IFA	Insumo farmacêutico ativo
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
IR	<i>Infrared</i>
ISO	<i>International Standard Organization</i>
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
IV	Infravermelho
k	Fator de retenção
kN	Quilonewtons
M	Concentração molar
MQ	Mínimos quadrados
N	Número de pratos
NIR	<i>Near infrared spectroscopy</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PF	Ponto de fusão
POP	Procedimentos Operacionais Padrão
PSD	<i>Position sensitive detector</i>
QM	Quadrados médios
r	Coefficiente de correlação
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SQ	Soma dos quadrados
SQR	Substância química de referência
TGA	Análise termogravimétrica
TPSA	<i>Topological polar surface area</i>
t_R	Tempo de retenção
TSA	<i>Tryptic soy agar</i>
t₀	Tempo zero
USP	<i>United States Pharmacopoeial Convention</i>
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	27
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	29
2.1. Antimicrobianos β -lactâmicos.....	29
2.2. Cefalosporinas.....	31
2.3. Cefadroxila.....	35
2.3.1. Modificação estrutural.....	36
2.3.2. Mecanismo de ação.....	37
2.3.3. Farmacocinética e farmacodinâmica.....	37
2.3.4. Propriedades físico-químicas.....	37
2.3.5. Interações medicamentosas.....	38
2.3.6. Contra-indicações.....	38
2.3.7. Métodos analíticos para determinação da cefadroxila.....	39
2.4. Controle de qualidade.....	53
2.5. Química verde.....	54
2.6. Validação de métodos.....	55
2.7. Complexos e polimorfos da cefadroxila na literatura.....	58
2.8. Polimorfismo.....	59
2.9. Classificação e nomenclatura dos polimorfos.....	60
2.10. Polimorfismo na indústria farmacêutica.....	61
2.10.1. Propriedades cristalinas.....	61
2.10.2. Biodisponibilidade.....	62
2.10.3. Estabilidade química.....	64
2.10.4. Aspectos regulatórios na área farmacêutica.....	66
2.11. Técnicas utilizadas no estudo de polimorfos.....	68
2.11.1. Microscopia.....	68
2.11.2. Difratomia de raios X.....	69
2.11.3. Determinação do ponto de fusão.....	70
2.11.4. Análise térmica.....	70
2.11.4.1. Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	70
2.11.4.2. Análise termogravimétrica (TGA).....	71
2.11.4.3. Termogravimetria derivada (DTG).....	71
2.11.5. Espectroscopia vibracional.....	71

2.11.5.1. Espectroscopia no infravermelho próximo.....	71
2.11.5.2. Espectroscopia no infravermelho médio.....	72
2.11.6. Dissolução.....	72
3. OBJETIVOS.....	73
3.1. Objetivo geral.....	73
3.2. Objetivos específicos.....	73
4. MATERIAL.....	74
4.1. Substância química de referência (SQR).....	74
4.2. Amostra da forma farmacêutica cápsulas.....	74
4.3. Adjuvantes.....	75
4.4. Equipamentos utilizados para o desenvolvimento e validação de métodos.....	75
4.4.1. Espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	75
4.4.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	75
4.4.3. Método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	76
4.4.4. Método microbiológico turbidimétrico.....	76
4.5. Equipamentos utilizados no estudo de triagem de polimorfos da cefadroxila.....	77
4.5.1. Obtenção dos polimorfos da cefadroxila.....	77
4.5.2. Espectrofotometria na região do infravermelho médio e próximo.....	77
4.5.3. Análise térmica (TGA/DTG e DSC).....	78
4.5.4. Determinação do ponto de fusão.....	78
4.5.5. Difração de raios X.....	78
4.5.6. Dissolução intrínseca.....	78
4.5.7. Microscopia óptica.....	78
5. MÉTODOS.....	79
5.1. Análise qualitativa.....	79
5.1.1. Peso médio.....	79
5.1.2. Características físicas.....	79
5.1.3. Espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	79
5.1.4. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	79
5.1.5. Método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	80
5.2. Análise quantitativa.....	81
5.2.1. Espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	81
5.2.1.1. Obtenção da curva analítica.....	81
5.2.1.2. Preparo das pastilhas de cefadroxila monoidratada SQR.....	82

5.2.1.3. Preparo das pastilhas de cefadroxila monoidratada em cápsulas.....	82
5.2.1.4. Preparo das pastilhas dos adjuvantes presentes na amostra de cefadroxila monoidratada.....	82
5.2.1.5. Validação do método.....	82
5.2.1.5.1. Linearidade.....	83
5.2.1.5.2. Seletividade.....	83
5.2.1.5.3. Precisão.....	83
5.2.1.5.4. Exatidão.....	83
5.2.1.5.5. Limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	84
5.2.1.5.6. Robustez.....	84
5.2.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	85
5.2.2.1. Obtenção da curva analítica.....	85
5.2.2.2. Preparo das soluções de cefadroxila monoidratada SQR.....	85
5.2.2.3. Preparo das soluções de cefadroxila monoidratada em cápsulas.....	85
5.2.2.4. Preparo das soluções dos adjuvantes presentes na amostra de cefadroxila monoidratada.....	86
5.2.2.5. Validação do método.....	86
5.2.2.5.1. Conformidade do sistema.....	86
5.2.2.5.2. Linearidade.....	88
5.2.2.5.3. Seletividade.....	88
5.2.2.5.4. Precisão.....	89
5.2.2.5.5. Exatidão.....	89
5.2.2.5.6. Limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	90
5.2.2.5.7. Robustez.....	90
5.2.3. Método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	91
5.2.3.1. Obtenção da curva analítica.....	91
5.2.3.2. Preparo das soluções de cefadroxila monoidratada SQR.....	92
5.2.3.3. Preparo das soluções de cefadroxila monoidratada em cápsulas.....	92
5.2.3.4. Preparo das soluções dos adjuvantes presentes na amostra de cefadroxila monoidratada.....	93
5.2.3.5. Preparo da solução do reagente colorido complexante.....	93
5.2.3.6. Validação do método.....	93
5.2.3.6.1. Linearidade.....	93
5.2.3.6.2. Seletividade.....	93

5.2.3.6.3. Precisão.....	94
5.2.3.6.4. Exatidão.....	94
5.2.3.6.5. Limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	95
5.2.3.6.6. Robustez.....	95
5.2.4. Método microbiológico turbidimétrico.....	95
5.2.4.1. Preparo das soluções de cefadroxila monoidratada SQR.....	95
5.2.4.2. Preparo das soluções de cefadroxila monoidratada em cápsulas.....	96
5.2.4.3. Preparo das soluções dos adjuvantes presentes na amostra de cefadroxila monoidratada.....	96
5.2.4.4. Preparação e padronização do inóculo.....	96
5.2.4.5. Ensaio Microbiológico.....	97
5.2.4.6. Validação do método.....	97
5.2.4.6.1. Linearidade.....	98
5.2.4.6.2. Seletividade.....	98
5.2.4.6.3. Precisão.....	99
5.2.4.6.4. Exatidão.....	99
5.2.4.6.5. Robustez.....	100
5.2.5. Análise comparativa entre os métodos validados.....	100
5.2.5.1. Análise comparativa entre os métodos físico-químicos.....	100
5.2.5.2. Análise comparativa entre métodos microbiológico e físico-químico.....	101
5.3. Triagem para modelo de estudo de polimorfos de cefadroxila.....	101
5.3.1. Obtenção das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada da cefadroxila.....	101
5.3.2. Ensaio de solubilidade.....	101
5.3.3. Obtenção das formas polimórficas da cefadroxila.....	101
5.3.4. Técnicas analíticas para caracterização das formas da cefadroxila.....	104
5.3.4.1. Espectrofotometria na região do infravermelho médio e próximo.....	104
5.3.4.2. Determinação do ponto de fusão.....	104
5.3.4.3. Análise térmica (TGA/DTG e DSC).....	104
5.3.4.4. Difração de raios X.....	105
5.3.4.5. Dissolução intrínseca.....	105
5.3.4.6. Microscopia óptica.....	106
5.3.5. Aplicação das formas polimórficas da cefadroxila no ensaio microbiológico por turbidimetria.....	106
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	108

6.1. Análise qualitativa.....	108
6.1.1. Peso médio.....	108
6.1.2. Características físicas.....	108
6.1.3. Espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	109
6.1.4. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	111
6.1.5. Método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	114
6.2. Análise quantitativa.....	116
6.2.1. Espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	116
6.2.1.1. Linearidade.....	117
6.2.1.2. Seletividade.....	120
6.2.1.3. Precisão.....	121
6.2.1.4. Exatidão.....	122
6.2.1.5. Limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	123
6.2.1.6. Robustez.....	123
6.2.1.7. Análise conclusiva sobre o método validado.....	124
6.2.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	125
6.2.2.1. Conformidade do sistema.....	125
6.2.2.2. Linearidade.....	125
6.2.2.3. Seletividade.....	128
6.2.2.4. Precisão.....	131
6.2.2.5. Exatidão.....	132
6.2.2.6. Limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	133
6.2.2.7. Robustez.....	133
6.2.2.8. Análise conclusiva sobre o método validado.....	135
6.2.3. Método miniaturizado de espectrofotometria na região do visível.....	136
6.2.3.1. Linearidade.....	136
6.2.3.2. Seletividade.....	139
6.2.3.3. Precisão.....	140
6.2.3.4. Exatidão.....	141
6.2.3.5. Limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ).....	142
6.2.3.6. Robustez.....	142
6.2.3.7. Análise conclusiva sobre o método validado.....	143
6.2.4. Método microbiológico turbidimétrico.....	144
6.2.4.1. Linearidade.....	144

6.2.4.2. Seletividade.....	145
6.2.4.3. Precisão.....	146
6.2.4.4. Exatidão.....	146
6.2.4.5. Robustez.....	147
6.2.4.6. Análise conclusiva sobre o método validado.....	148
6.2.5. Análise comparativa entre os métodos validados.....	149
6.2.5.1. Análise comparativa entre os métodos físico-químicos.....	149
6.2.5.2. Análise comparativa entre métodos microbiológico e físico-químico.....	151
6.3. Triagem para modelo de estudo de polimorfos de cefadroxila.....	153
6.3.1. Obtenção das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada da cefadroxila.....	153
6.3.1.1. Caracterização das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada por espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	156
6.3.1.2. Caracterização das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada por espectrofotometria na região do infravermelho próximo.....	157
6.3.1.3. Caracterização das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada por determinação do ponto de fusão.....	159
6.3.1.4. Caracterização das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada por análises térmicas de TGA/DTG e DSC.....	160
6.3.1.5. Caracterização das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada por microscopia óptica.....	162
6.3.1.6. Caracterização das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada por teste de dissolução intrínseca.....	162
6.3.2. Ensaio de solubilidade.....	165
6.3.3. Caracterização das formas polimórficas da cefadroxila.....	167
6.3.3.1. Caracterização das formas polimórficas da cefadroxila por espectrofotometria na região do infravermelho médio.....	167
6.3.3.2. Caracterização das formas polimórficas da cefadroxila por análise térmica (DSC).....	172
6.3.3.3. Caracterização das formas polimórficas da cefadroxila por determinação do ponto de fusão.....	174
6.3.3.4. Caracterização das formas polimórficas da cefadroxila por microscopia óptica.....	174
6.3.3.5. Caracterização das formas polimórficas da cefadroxila por espectrofotometria na região do infravermelho próximo.....	176

6.3.3.6. Caracterização das polimórficas da cefadroxila pelo teste de dissolução intrínseca.....	179
6.3.3.7. Caracterização das formas polimórficas da cefadroxila por difração de raios X.	182
6.3.3.8. Análise conclusiva sobre a triagem para modelo de estudo de polimorfos.....	185
6.3.4. Aplicação das formas polimórficas da cefadroxila no ensaio microbiológico por turbidimetria.....	186
7. CONCLUSÃO.....	188
8. REFERÊNCIAS.....	188

1. INTRODUÇÃO

As doenças causadas pelas infecções sempre estiveram presentes na história da humanidade (JONES & VARNAM, 2002). Sendo a segunda maior causa de mortalidade mundial, diversos são os motivos que justificam a necessidade de estudos de novos agentes antimicrobianos, como exemplo, a resistência microbiana e as más condições de higiene que favorecem a proliferação de bactérias e sua alta capacidade de adaptação a fatores diversos (ARAÚJO et al., 2016).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o consumo inapropriado de antimicrobianos tem sido muito preocupante devido ao uso desnecessário destes medicamentos pela população que os consomem sem prescrição médica e, conseqüentemente, acarretam na resistência dos micro-organismos frente à atividade do fármaco (NOVARETTI et al., 2014).

Os antimicrobianos podem ser provindos de fontes sintéticas ou naturais, sendo bactericidas e fungicidas quando causam, respectivamente, a morte de bactérias ou fungos, ou bacteriostáticos e fungistáticos, quando inibem o seu crescimento (GUIMARÃES et al., 2010).

Dentre os vários grupos de antimicrobianos existentes no mercado farmacêutico, as cefalosporinas se destacam por apresentarem eficácia nos tratamentos de infecções causadas pela maioria das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. São pertencentes ao grupo dos β -lactâmicos e possuem basicamente as mesmas características estruturais da penicilina (MELLA et al., 2001; SALEH et al., 2009).

As cefalosporinas podem ser classificadas em cinco diferentes gerações, as quais se diferenciam pelas características farmacocinéticas, farmacodinâmicas e às atividades antimicrobianas que possuem (VIEIRA et al., 2012; FERNANDES et al., 2013).

Entre as cefalosporinas de primeira geração, encontra-se a cefadroxila, que apresentou nos últimos anos vendas bastante recorrentes, sendo um dos fármacos de escolha para tratamentos de quase todas as infecções (NICOLINI et al., 2008; FIOLE et al., 2010; TANJUNG & NASUTION, 2017; AMBARWATI et al., 2018).

Devido à elevada venda deste antimicrobiano, o aumento da resistência e à ampla diversidade de micro-organismos, o estudo dos antimicrobianos é cada vez mais necessário principalmente sobre o controle de qualidade, que envolve pesquisas e

desenvolvimento de métodos analíticos altamente relevantes para a otimização das análises nas indústrias e a garantia da qualidade do produto já comercializado (HOEFEL & LAUTERT, 2006; BONFILIO et al., 2010).

O controle de qualidade contribui com a eficácia terapêutica e a segurança dos pacientes através da manutenção das especificações estabelecidas dos produtos comercializados, mantendo por sua vez, as características e eficácia terapêutica com padronizações e organizações dos serviços e processos, gerando a confiança, segurança e qualidade dos produtos finais (HOEFEL & LAUTERT, 2006).

A implantação da química verde ao controle de qualidade, permite a preservação do meio ambiente, através da conscientização sobre o uso de solventes tóxicos, diminuição da geração de resíduos, tempo de produção e segurança aos analistas, que, conseqüentemente conceberão lucros às indústrias farmacêuticas (BONFILIO et al., 2010; HALEEM et al., 2013).

São muitos os métodos analíticos disponibilizados na literatura e compêndios oficiais que identificam e quantificam a cefadroxila, porém a maior parte não se enquadra no conceito da química verde, por utilizar solventes tóxicos, acarretar risco aos operadores e gerar resíduos tóxicos, sendo crescente a preocupação em conscientizar as indústrias farmacêuticas a adotarem métodos ecologicamente corretos, que permitam apresentar resultados confiáveis, simples e com custos reduzidos das despesas e equipamentos (MARCO & SALGADO, 2017).

Além de contribuir com o meio ambiente, desenvolver métodos de análises baseados na química verde irão assegurar a saúde dos operadores e favorecer as indústrias farmacêuticas no controle de qualidade da cefadroxila. Além disso, os métodos existentes na literatura científica apresentam muitas desvantagens, sendo assim, o desenvolvimento de métodos ambientalmente favoráveis só tem a proporcionar benefícios na garantia e confiança nos resultados para a aplicação do fármaco.

Desta forma, o trabalho apresenta o desenvolvimento e a validação de quatro métodos analíticos, sendo três físico-químicos e um microbiológico, os quais apresentaram relevantes contribuições à química verde por mostrarem resultados que garantem e asseguram não somente a saúde dos pacientes como também a dos operadores, uma vez que diminuem consideravelmente a quantidade de solventes orgânicos utilizados e a geração de resíduos tóxicos, além de análises rápidas e economicamente favoráveis.

Além da importância de contribuir com a química verde com a implantação desses métodos analíticos nas indústrias e laboratórios de controle de qualidade e desenvolvimento e pesquisa, o estudo também traz uma triagem de modelo de estudo de polimorfismo, como sendo uma alternativa para implantação nos setores industriais.

O estudo de polimorfismo de fármacos é de extrema importância para a qualidade de medicamentos, uma vez que pode implicar na minimização de riscos à população. Formas polimórficas distintas para o mesmo fármaco podem apresentar maior estabilidade química que a forma anidra, necessitando de pesquisas que comprovem o monitoramento e o controle de qualidade dessas formas cristalinas existentes, as quais podem ser decisivas para determinar uma formulação farmacêutica e assegurar a eficácia dos medicamentos (ARAÚJO et al., 2012).

Baseado nesta importância, implantou-se ao trabalho um modelo de triagem de estudo de polimorfos da cefadroxila, a fim de investigar a presença de outras formas que possam existir nos processos de produção, tornando-se fundamental identificar e caracterizar a diferença entre elas com técnicas de detecção e teste microbiológico, a fim de comprovar a segurança e estabilidade química do fármaco de acordo com a mudança estrutural da sua forma cristalina (BONFILIO et al., 2012; BLANDIZZI et al., 2015; CORRÊA et al., 2016).

6. CONCLUSÃO

Foram desenvolvidos e validados quatro novos métodos para a identificação e quantificação da cefadroxila monoidratada em cápsulas, por espectrofotometria na região do infravermelho médio, cromatografia líquida de alta eficiência, espectrofotometria na região do visível e ensaio microbiológico por turbidimetria. Todos os métodos apresentaram contribuição à química verde por apresentarem tempo de análise reduzido, utilização mínima ou zero de solventes orgânicos com mínima geração de resíduos, além de apresentarem ótima sensibilidade e precisão.

Estatisticamente, os métodos desenvolvidos apresentaram resultados semelhantes, relacionando ao mesmo tempo que podem ser intercambiáveis para as análises do controle de qualidade para a determinação de cefadroxila.

No estudo de polimorfismo, a triagem para o processo de caracterização de compostos sólidos mostrou ser rápida e ao mesmo tempo permitiu caracterizar além das formas anidra, hemi-hidratada e monoidratada de cefadroxila outras quatro formas obtidas no estudo, sendo que a considerada amorfa apresentou atividade antimicrobiana contra o micro-organismo testado e alta velocidade de dissolução.

7. REFERÊNCIAS

AHFS. Drug information. Bethesda: ASHP, 2014.

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

ALY, F. A.; WALASH, M. I.; BELAL, F. Spectrophotometric determination of cefadroxil and metyrosine in dosage forms. *Analytical Letters*, v. 27, n. 14, p. 2677-2687, 1994.

AMBARWATI, W.; SETIAWATY, V.; WIBOWO, A. Antibiotics used for upper respiratory tract infection: a case study at a primary health center, Bogor Indonesia. *Global Medical & Health Communication*, v. 6, n. 3, p. 226-232, 2018.

ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, New York: Oxford University Press, 2000.

ANDRASI, M.; BUGLYO, P.; ZEKANY, L.; GASPAR, A. A comparative study of capillary zone electrophoresis and pH-potentiometry for determination of dissociation constants. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 44, p. 1040-1047, 2007.

ANJUM, A.; SHETTY, S. K. A.; AHMED, M.; SRIDHAR, B. K.; VIJAYA, K. M. L. Development and validation of RP-HPLC method for the quantitative estimation of cefadroxil monohydrate in bulk and pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Chemical Sciences*, v. 10, n. 1, p. 150-158, 2012.

ANTONIO, S. G. *Aplicação da difração de raios X por policristais e do método de Rietveld de refinamento de estruturas cristalinas no estudo de polimorfos cristalinos de fármacos*. [Tese]. Repositório Institucional UNESP –Araraquara-SP, 2010.

AOAC. Association of Official Analytical Chemists. *Official Methods of Analysis*. 17th. ed. Gaithersburg: AOAC, v. 1, 2002.

ARAUJO, G. L. B.; PITALUGA, J. R. A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. O. P.; MATOS, J. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 1, p. 27-36, 2012.

ARAÚJO, S.; SILVA, I.; TACÃO, M.; ALVES, A.; HENRIQUES, I. Resistência bacteriana a antibióticos em vegetais e águas de irrigação: um problema de saúde pública. *CAPTAR Ciência e Ambiente Para Todos*, v. 6, n. 1, p. 1-3, 2016.

ARBIOL, J.; RUIZ, A.; CIRERA, A.; PEIRO, F.; CORNET, A.; MORANTE, J. R.; CASANOVE, M. J. High resolution electron microscopy analysis of Pt-nanoparticles embedded on crystalline TiO₂. *Microscopy of Semiconducting Materials*, p. 69-72, 2018.

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

BABU, N.J.; NANGIA, A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. *Crystal Growth & Design*, v. 11, p. 2662-2679, 2011.

BAUMHARDT NETO, R.; CANEVALORO Jr., S. V. *Técnicas de caracterização de polímeros*. São Paulo: Artliber, 2004.

BELENQUER, A. M.; LAMPRONTI, G. I.; CRUZ-CABEZA, A. J.; HUNTER, C. A.; SANDERS, J. K. Solvation and surface effects on polymorph stabilities at the nanoscale. *Chemical Science*, v. 7, n. 11, p. 6617-6627, 2016.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; CAVALHEIRO, E. T. G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais – DSC. *Química Nova*, v. 25, n. 5, p. 849-855, 2002.

BERNSTEIN, J.; DAVEY, R. J.; HENCK, J. O. Concomitant polymorphs. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 38, n. 23, p. 3440-3461, 1999.

BISOYI, H. K.; LI, Q. Light-driven liquid crystalline materials: from photo-induced phase transitions and property modulations to applications. *Chemical Reviews*, v. 116, n. 24, p. 15089-15166, 2016.

BLANDIZZI, C.; VISCOMI, G. C.; SCARPIGNATO, C. Impact of crystal polymorphism on the systemic bioavailability of rifaximin, an antibiotic acting locally in the gastrointestinal tract, in healthy volunteers. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 9, p. 1-11, 2015.

BONFILIO, R.; PIRES, S. A.; FERREIRA, L. M. B.; ALMEIDA, A. E.; DORIGUETTO, A. C.; ARAÚJO, M. B.; SALGADO, H. R. N. A discriminating dissolution method for glimepiride polymorphs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 101, n. 2, p. 794-804, 2012.

BONFILIO, R.; ARAÚJO, M. B.; SALGADO, H. R. N. Recent applications of analytical techniques for quantitative pharmaceutical analysis: a review. *Word Scientific and Engineering Academy and Society*, v. 7, n. 4, p. 316-338, 2010.

BOUZARD, D.; WEBER, F. A.; STEMER, J. Cefadroxil Monohydrate. United States Patent N. 4,504,657. 1985.

BP. BRITISH Pharmacopoeia. London: Her Majesty's Stationary Office, 2012.

BPR. GUIA DE REMÉDIOS. 13. ed. São Paulo: Escala, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Antimicrobianos – Bases Teóricas e uso Clínico*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/lactamicos.htm>. Acesso em: 6 mar. 2019a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Antimicrobianos – Bases Teóricas e uso Clínico*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/carbapenens.htm>. Acesso em: 6 mar. 2019b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Antimicrobianos – Bases Teóricas e uso Clínico*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/monobactans.htm>. Acesso em: 6 mar. 2019c.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Antimicrobianos – Bases Teóricas e uso Clínico*. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/cefalosporinas.htm>. Acesso em: 7 mar. 2019d.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Lista de medicamentos de referência*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4412457/Lista+A+15-02-2019.pdf/48624668-bcce-42a0-a1c3-ebf1570360ae.pdf>>. Acesso em: 7 mar. 2019e.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Lista de medicamentos genéricos*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/352400/1.1+Gen%C3%A9ricos+registrados+-+por+nome+do+gen%C3%A9rico+31-03-2017.pdf/9e4ce425-7915-4cc1-b870-05ee305c1a8f>>. Acesso em: 7 mar. 2019f.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nota Técnica nº 2 de 2017. *Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo*. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/349757/NOTA+T%C3%89CNICA+02+2017+-+Registro+de+medicamentos+novos%2C+gen%C3%A9ricos+e+similares+contendo+solvatos+e+cocristais+como+insumo+farmac%C3%AAutico+ativo/0dcff85e-5ce9-4639-b312-3d36d5425237>>. Acesso em: 30 nov. 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. *Guia para validação de métodos analíticos e dá outras providências*. Diário Oficial da União. Brasília, 25 de julho de 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 73, de 7 de abril de 2016. *Dispõe sobre mudanças pós-registro, cancelamento de registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos e dá outras providências*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 de abril de 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 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.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. *Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e dá outras providências*. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 de novembro de 2009.

BRITAIN, H. G. Cocrystal systems of pharmaceutical interest: 2010. *Crystal Growth & Design*, v. 12, p. 1046-1054, 2012.

BRITAIN, H. G. *Polymorphism in pharmaceutical solids*. 2.ed. New York: Informa Healthcare, 2009.

BRITAIN, H. G. Fluorescence studies of the dehydration of cefadroxil monohydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 96, n. 10, p. 2757-2764, 2007.

BURNS, D. A.; CIURCZAK, E.W. *Handbook of near-infrared analysis*. 3.ed. Boca Raton: CRC, 2008.

CANEVAROLO, S.V. *Técnicas de caracterização de polímeros*. São Paulo: Artliber, 2003.

CASS, Q. B.; DEGANI, L. G. *Development of methods by HPLC: fundamentals, strategy and validation*. São Carlos: EDUFSCar, 2002.

CHAVES, A. S. *Física*. 4. ed. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2001.

CHEN, X.; YE, N. A graphene oxide surface–molecularly imprinted polymer as a dispersive solid-phase extraction adsorbent for the determination of cefadroxil in water samples. *RSC Advances*, v. 7, p. 34077-34085, 2017.

CHIENG, N.; RADES, T.; AALTONEN, J. An overview of recent studies on the analysis pharmaceutical polymorphs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 5, n. 4, p. 618-644, 2011.

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

CLIMENI, B. S. O.; DELLALIBERA, F. L.; MONTEIRO, M. V.; BAZAN, C. T. Cefalosporinas: Sua origem, uso e função em animais de grande e pequeno porte. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, v. 12, p. 1-8, 2009.

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, p. 359-371, 2017.

CORRÊA, J. C. R.; PERISSINATO, A. G.; SERRA, C. H. R.; TREVISAN, M. G.; SALGADO, H. R. N. Polymorphic stability of darunavir and its formulation. *Journal of Thermal Analysis Calorimetry*, v. 123, n. 3, p. 2185-2190, 2016.

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

CROSBY, P. B. *Qualidade é investimento*. 7. ed. Rio de Janeiro: José Olympio, 1999.

CRUZ-CABEZA, A. J.; REUTZEL-EDENS, S. M.; BERNSTEIN, J. Facts and fictions about polymorphism. *Chemical Society Reviews*, v. 44, n. 23, p. 8619-8635, 2015.

CUFFINI, S. L.; PITALUGA, J. R. A.; TOMBARI, D. Polimorfismo em fármacos. In: STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J. E.; CHIANN, C.; GAI, M. N. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

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

DAVIS, K. M.; MIURA, K.; SUGIMOTO, N.; HIRAO, K. Writing waveguides in glass with a femtosecond laser. *Optics Letters*, v. 21, n. 21, p. 1729-1731, 1996.

DEF. DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS. 44. ed. São Paulo: Epuc, 2016.

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

DENGALE, S. J.; GROHGANZ, H.; RADES, T.; LÖBMANN, K. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 100, p. 116-125, 2016.

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

DEVALIYA, R.; JAIN, U. K. Novel estimation of cefadroxil in tablet dosage forms by RP-HPLC. *Oriental Journal of Chemistry*, v. 25, n. 4, p.1053-1058, 2009.

DEWI, A. A. S. W. K.; PUSPITASARI, A. W. Evaluation of antibiotics utilization in acute respiratory infections patients based on ATC/DDD method at puskesmas pasar minggu 2016. *Advanced Science Letters*, v. 24, p. 6570-6572, 2018.

DEY, S.; KALYANI, K.; SAMYUKTHA, B.; SAHOO, S. K.; MOHAPATRA, S.; MURTHY, P. N.; KUMAR, D. Development and validation of a UV-Vis spectrophotometric method for the estimation and degradation monitoring of cefadroxil in bulk and pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Chemistry Research*, v.1, n. 1, p. 29-34, 2010.

DHOKA, M.; CHOPADE, S. Method development & comparative statistical evaluation of HPLC & HPTLC method for simultaneous estimation of cefadroxil monohydrate & ambroxol hydrochloride. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 2, n. 2, p. 203-212, 2012.

DRUG BANK. Drug & Drug Target Database. *Cefadroxil*. Disponível em: <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB01140>>. Acesso em: 7 nov. 2018.

DURÁN, N.; DURÁN, M.; TASIC, L.; MARCATO, P. D. Tecnologia de nanocristais em fármacos. *Química Nova*, v. 33, n. 1, p. 151-159, 2010.

EL-GINDY, A.; EL-WALILY, A. F. M.; BEDAIR, M. F. First-derivative spectrophotometric and LC determination of cefuroxime and cefadroxil in urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 23, p. 341-352, 2000.

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.

EL WALILY, A. F. M.; GAZY, A. A. K.; BELAL, S. F.; KHAMIS, E. F. Selective spectrofluorimetric determination of phenolic β -lactam antibiotics through the formation of their coumarin derivatives. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 20, n. 4, p. 643-653, 1999.

ESHRA, A. G.; HASSAN, E. M.; EL-WALITY, A. F. M. HPLC method of analysis of cefadroxil and its application in bioavailability studies. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, v. 18, p.331-335, 1993.

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

EP. EUROPEAN Pharmacopoeia. 8th. ed. Council of Europe, 2013. v.2.

FARIAS, L. A.; FÁVARO, D. I. T. Vinte anos de química verde: conquistas e desafios. *Química Nova*, v. 34, n. 6, p. 1089-1093, 2011.

FARMACOPEIA argentina. 7. ed. Farmacopea Nacional Argentina, 2003.

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

FARMACOPEIA portuguesa. 8. ed. Lisboa: Infarmed, 2007.

FAUDONE, S.N. *Estudio de las Propiedades del Estado Sólido de Fármacos Poco Solubles y su Impacto em la equivalencia in vitro*. [Tesis de Maestria]. Universidad Nacional de Córdoba, 2009.

FDA. Food and Drug Administration. *Draft Guidance on Cefadroxil; Cefadroxil Hemihydrate*. Sep. 2010. Disponível em:<
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM227415.pdf>> Acesso em: 31 out. 2018.

FDA. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: *Regulatory Classification of Pharmaceutical Co-Crystals*. Rockville: Center for Drug Evaluation and Research, 2016.

FDA. Food and Drug Administration. *Pharmaceutical Solid Polymorphism: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information*. Rockville: Center for Drug Evaluation and Research, 2007.

FDA. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: *Analytical Procedures and Methods Validation*. Rockville: Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research, 2000.

FDA. Food and Drug Administration. *Validation of Chromatographic Methods*. Washington: Center for Drug and Evaluation and Research, 1994.

FEIGENBAUM, A.V. *Controle da qualidade total: gestão e sistemas*. São Paulo: Makron Books, 1994. v. 1.

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.

FIOL, F. S. D.; LOPES, L. C.; TOLEDO, M. I.; BARBERATO-FILHO, S. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 43, n. 1, p. 68-72, 2010.

FITZER, E.; KOCHLING, K. H.; BOEHM, H. P.; MARSH, H. Recommended terminology for the description of carbon as a solid (IUPAC recommendations 1995). *Pure and Applied Chemistry*, v. 67, p. 473–506, 2009.

GARCIA, P. C.; CRUZ, S. V.; MIRÓN, C. E. *Fundamentos de síntesis de fármacos*. Barcelona, España: Universitat Barcelona, 2005.

GALO, A. L.; COLOMBO, M. F. Espectrofotometria de longo caminho óptico em espectrofotômetro de duplo-feixe convencional: uma alternativa simples para investigações de amostras com densidade óptica muito baixa. *Química Nova*, v. 32, n. 2, p. 488-492, 2009.

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

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

GHADI, R.; GHUGE, A.; GHUMRE, S.; WAGHMARE, N.; KADAM, V. J. Co-crystals: emerging approach in pharmaceutical design. *American Journal of Pharmaceutical Research*, v. 4, n. 7, p. 3881-3893, 2014.

GONG, L.; CHASE, D. B.; NODA, I.; LIU, J.; MARTIN, D. C.; NI, C.; RABOLT, J. F. Discovery of β -form crystal structure in electrospun poly [(R)-3-hydroxybutyrate-co-(R)-3-hydroxyhexanoate] (PHBHx) nanofibers: from fiber mats to single fibers. *Macromolecules*, v. 48, n. 17, p. 6197-6205, 2015.

GONNADE, R. G.; SANGTANI, E. Polymorphs and cocrystals: A comparative analysis. *Journal of the Indian Institute of Science*, v. 97, n. 2, p. 193-226, 2017.

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.

HAQANI, M.; ROGHANI-MAMAQANI, H.; SALAMI-KALAJAHI, M. Synthesis of dual-sensitive nanocrystalline cellulose-grafted block copolymers of N-isopropylacrylamide and acrylic acid by reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization. *Cellulose*, v. 24, n. 5, p. 2241-2254, 2017.

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

HANCU, G.; SASEBEȘI, A.; RUSU, A.; KELEMEN, H.; CIURBA, A. Study of the electrophoretic behavior of cephalosporins by capillary zone electrophoresis. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 5, n. 2, p. 223-229, 2015.

HANCU, G.; KELEMEN, H.; RUSU, A.; GYÉRESI, Á. Development of a capillary electrophoresis method for the simultaneous determination of cephalosporins. *Journal of the Serbian Chemical Society*, v. 78, n. 9, p. 1413-1423, 2013.

HANSEN, D.; MOWEN, M.M. *Gestão de custos: contabilidade e controle*. 3. ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2001.

HENDRIX, C.; ZHU, Y.; WIJSEN, C. ROETS, E.; HOOGMARTENS, J. Comparative study of liquid chromatographic methods for the determination of cefadroxil. *Journal of Chromatography*, v. 634, p. 257-261, 1993a.

HENDRIX, C.; WIJSEN, C.; YUN, L.; ROETS, E.; HOOGMARTENS, J. Column liquid chromatography of cefadroxil on poly (styrene-divinylbenzene). *Journal of Chromatography*, v. 628, p. 49-58, 1993b.

HENRIQUE, M. A.; NETO, W. P. F.; SILVÉRIO, H. A.; MARTINS, D. F.; GURGEL, L. V. A.; SILVA B., PASQUINI, D. Kinetic study of the thermal decomposition of cellulose nanocrystals with different polymorphs, cellulose I and II, extracted from different sources and using different types of acids. *Industrial Crops and Products*, v. 76, p. 128-140, 2015.

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

HILFIKERI, R. *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*. Weinheim: Wiley-Vch, 2006.

HOEFEL, H. H. K.; LAUTERT, L. Administração endovenosa de antibióticos e resistência bacteriana: Responsabilidade da enfermagem. *Revista Eletrônica de Enfermagem*, v. 8, n. 3, p. 441-449, 2006.

ICH. International Conference on Harmonization. *Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances (including Decision Trees)*. Disponível em: <https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf> Acesso em: 26 dez. 2018.

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

ICH. International Conference on Harmonization. *Quality Guidelines. Specifications for new drug substances and products Q6A*. Geneva, 1999.

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

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Consulta Pública de Novembro de 2012. *Diretrizes de Exame de Pedidos de Patente na Área de Biotecnologia*. Disponível em:

<[file:///C:/Users/byade/Downloads/diretriz_biotecnologia_consulta_publica_30_11_12_original_0%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/byade/Downloads/diretriz_biotecnologia_consulta_publica_30_11_12_original_0%20(1).pdf)>. Acesso em: 06 dez. 2018.

INTERFARMA. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. *Dados do setor – Mercado farmacêutico mundial*. Disponível em: <https://www.interfarma.org.br/guia/guia-2018/dados_do_setor#mercado_farmacautico_mundial>. Acesso em: 06 dez. 2018.

IONASHIRO, M. *Giolito Fundamentos de Termogravimetria a Análise Térmica Diferencial/Calorimetria Exploratória Diferencial*. São Paulo: Vésper, 2014.

ISO. International Standard Organization. Disponível em: <http://www.iso.org/iso/home/about.htm>. Acesso em: 30 dez. 2018.

IP. INDIAN Pharmacopeia. 5th. ed. Indian Pharmacopoeia Commission, 2007.

JACOB, W.; MÖLLER, W. On the structure of thin hydrocarbon films. *Applied Physics Letters*, v. 63, n. 13, p. 1771-1773, 1993.

JAIN, M. S.; BAVASKAR, S. R.; BARHATE, S. D.; FEGADE, J. D. Simultaneous uv spectrophotometric methods for estimation of cefadroxil and probencid in tablet dosage form. *Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research*, v. 4, n. 1, p. 18-21, 2014.

JEFFERY, G.H.; BASSET, J.; MENDHAM, J.; DENNEY, R.C. *Vogel: Quantitative chemical analysis*. 5. ed. Rio de Janeiro: LTC Technical and Scientific Books, 1992.

JIM, H. E.; KIM, B.; KIM, Y. C.; CHO, K. H.; MAENG, H. J. Determination of cefadroxil in rat plasma and urine using LC-MS/MS and its application to pharmacokinetic and urinary excretion studies. *Journal of Chromatography*, v. 948, p. 103-110, 2014.

JONES, R. N.; VARNAM, D. J. Antimicrobial activity of broad-spectrum agents tested against Gram-negative bacilli resistant to ceftazidime: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance ProGram (North America, 2001). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 44, p. 379-382, 2002.

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

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

KAMINSKI, J. J.; BODOR, N. Determination of penicillins and cephalosporins using 3-bromo-4, 4-dimethyl-2-oxazolidinone. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 3, n. 2-3, p. 151-156, 1979.

KANO, E. N.; SERRA, C. H. R.; KOONO, E. E. M.; FAKUDA, K.; PORTA, V. An efficient HPLC-UV method for the quantitative determination of cefadroxil in human plasma and its application in pharmacokinetic studies. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, v. 35, n. 13, p. 1871-1881, 2012.

KATZUNG, B.G. *Farmacologia Básica e Clínica*. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

KLUG, H.; LEROY, A. *X-Ray Diffraction Procedures*. New-York: John Wiley & Sons, 1974.

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, n. 1, p. 1-6, 2013.

KOGAWA, A. C.; TOMITA, L. K.; 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.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

LA ROCA, M.F.; SOARES Sobrinho, J.L.; 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, p. 177-180, 2007.

LEHTO, V. P.; LAINE, E. Assessment of physical stability of different forms of cefadroxil at high humidities. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 163, p. 49-62, 1998.

LENZI, E. *Química Geral Experimental*. Rio de Janeiro: Freitas Bastos, 2004.

LEUNER, C.; DRESSMAN, J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 50, n. 1, p. 47-60, 2000.

LI, L.; SALAMOŃCZYK, M.; SHADPOUR, S.; ZHU, C.; JÁKLI, A.; HEGMANN, T. An unusual type of polymorphism in a liquid crystal. *Nature Communications*, v. 9, n. 1, p. 714, 2018.

LI, Y.; VANDERGHINSTE, D.; PECANAC, D.; SCHEPDAEL, A. V.; ROETS, E.; HOOGMARTENS, J. Analysis of cefadroxil by micellar electrokinetic capillary chromatography: Development and validation. *Electrophoresis*, v. 19, p. 2890-2894, 1998.

LIAO, C. H.; SHENG, W. H.; WANG, J. T.; SUN, H. Y.; WANG, H. K.; HSUEH, P. R.; CHEN, Y. C.; CHANG, S. C. In vitro activities of 16 antimicrobial agents against clinical isolates of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in two regional hospitals in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 39, n. 1, p. 59-66, 2006.

LICHTENFELS, E.; LUCAS, M. L.; WEBSTER, R.; D'AZEVEDO, P. A. Profilaxia antimicrobiana em cirurgia vascular periférica: cefalosporina ainda é o padrão-ouro? *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 6, n. 4, p. 378-387, 2007.

LIMA, D. M. M.; SILVEIRA, C. C. F. O patenteamento de polimorfos na indústria farmacêutica e o acesso a medicamentos. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 21, n. 4, p.1515-1536, 2011.

LINDGREN, K. Determination of cefadroxil in serum by high-performance liquid chromatography with cephadrine as internal standard. *Journal of Chromatography*, v. 413, p. 347-350, 1987.

LIU, H.; YU, A.; LIU, F.; SHI, Y.; HAN, L.; CHEN, Y. Chiral separation of cefadroxil by capillary electrochromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 41, p. 1376–1379, 2006.

MACHADO, A. A. S. C. Da gênese ao ensino da Química Verde. *Química Nova*, v. 34, n. 3, p. 535-543, 2011.

MADIGAN, M. T.; MARTINKO, J. M.; BENDER, K. S.; BUCKLEY, D. H.; STAHL, D. A. *Microbiologia de Brock*. 14. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAO, C.; PINAL, R.; MORRIS, K. R. A quantitative model to evaluate solubility relationship of polymorphs from their thermal properties. *Pharmaceutical Research*, v. 22, n. 7, p. 1149-1157, 2005.

MARCO, B. A.; RECHELO, B. S.; TÓTOLI, E. G.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 27, p. 1-8, 2019.

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, 2017.

MARCO, B. A.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of an innovative method for the determination of cefadroxil monohydrate in capsules. *Physical Chemistry*, v. 6, n. 3, p. 67-74, 2016.

MARCOLONGO, R. *Dissolução de Medicamentos: Fundamentos, Aplicações, Aspectos regulatórios e Perspectivas na Área Farmacêutica* [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo/USP; 2003.

MARÍN, R. Z.; REGATEIRO, A. A.; GUNDIÁN, J.; MANRESA, R.; SÁNCHEZ, J.; SIRGADO, M. Cefalosporinas. *ACTA Medica*, v. 8, n. 1, p. 40-47, 1998.

- MARSILI, L. Solvate of Cefadroxil. United States Patent N. 4,962,195. 1990.
- MARSILI, L. Substantially anhydrous crystalline cefadroxil and method for producing it. European Patent Specification N. 0295333B1. 1987.
- MARTINS, C. R.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. D. Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química Nova*, v. 36, n. 8, 1248-1255, 2013.
- MASSART, D. L.; VANDEGINSTE, B. G.; DEMING, S. N.; MICHOOTTE, Y.; KAUFMAN, L. *Chemometrics: a textbook*. New York: Elsevier, 1986.
- MCATEER, J. A.; HLLTKE, M. F.; SIIBER, B. M.; FAULKNER, R. D. Liquid chromatographic determination of five orally active cephalosporins - cefixime, cefaclor, cefadroxil, cephalexin, and cephadrine in human serum. *Clinical Chemistry*, v. 33, n. 10, p.1788-1790, 1987.
- MELLA, S. M.; ZEMELMAN, C. M.; BELLO, H. T.; DOMINGUEZ, M. Y.; GONZALEZ, G. R.; ZEMELMAN, Z. Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. *Revista Chilena de Infectología*, v. 18, n. 1, p. 7-19, 2001.
- MISHRA, M. K.; DESIRAJU, G. R.; RAMAMURTY, U.; BOND, A. D. Studying microstructure in molecular crystals with nanoindentation: Intergrowth polymorphism in felodipine. *Angewandte Chemie*, v. 126, n. 48, p. 13318-13321, 2014.
- MOHARA, M.; AIKO, K.; SHIMURA, K.; ONO, T. Quantitative analysis and inspection for pharmaceutical polymorphism with injection-seeded terahertz parametric generation technique. In: 2018 43rd International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz). IEEE, 2018.
- MOHITE, P. B.; KHANAGE, S. G.; MALWADE, G. B. Development and evaluation of cefadroxyl monohydrate solid dispersion via solvent evaporation method: Investigating drug polymer miscibility with advanced characterization. *Analytical Chemistry Letters*, v. 7, n. 1, p. 109-119, 2017.
- MOHITE, P. B.; KHANAGE, S. G.; PANDHARE, R. B. Preparation and characterization of cefadroxil monohydrate solid dispersion by using hydrophilic carrier gaur gum. *Journal of Science and Technology*, v. 4, p. 992-1002, 2016.

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

MRESTANI, Y.; NEUBERTA, R.; MUNKB, A.; WIESEB, M. Determination of dissociation constants of cephalosporins by capillary zone electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, v. 803, p. 273–278, 1998.

MRESTANI, Y.; NEUBERTA, R. H. H.; HÄRTL, A.; WOHLRAB, J. Determination of cephalosporins in urine and bile by capillary zone electrophoresis. *Analytica Chimica Acta*, v. 349, p. 207-213, 1997.

NAGARAJAN, J. S. K.; VIMAL, C. S.; GEORGE, R.; DUBALA, A. Simultaneous pharmacokinetic assessment of cefadroxil and clavulanic acid in human plasma by LC–MS and its application to bioequivalence studies. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, v.3, n. 4, p. 285-291, 2013.

NAKANO, R.; HARA, M.; ISHIGURO, H.; YAO, Y.; OCHIAI, T.; NAKATA, K.; MURAKAMI, T.; KAJIOKA, J.; KAYANO, S.; HASHIMOTO, K.; FUJISHIMA, A.; KUBOTA, Y. Broad spectrum microbicidal activity of photocatalysis by TiO₂. *Catalysts*, v. 3, p. 310-323, 2013.

NAKANO, V.; NISHIYAMA, S. A.; AVILA-CAMPOS, M. J. *Beta-lactamases: Sua importância na resistência bacteriana*. Departamento de Microbiologia- Universidade de São Paulo. Disponível em: <http://www.icb.usp.br/bmm/mariojac/index.php?option=com_content&view=article&catid=13%3Atemas-de-interesse&id=47%3Abeta-lactamases-sua-importancia-na-resistencia-bacteriana&lang=br>. Acesso em: 21 dez. 2018.

NARANG, A. S.; BODDU, S. H. S. *Excipient applications in formulation design and drug delivery*. Switzerland: Springer, 2015.

NAVEED, S.; ASHRAF, Z.; MUKHTAR, T. Assay of different brands of cefadroxil by using spectrophotometric method. *Mintage Journal of Pharmaceutical & Medical Sciences*, Indore, v. 3, n. 4, p. 12-14, 2014.

NICOLINI, P.; NASCIMENTO, J. W. L.; GRECO, K. V.; MENEZES, F. G. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, p. 689-696, 2008.

NORDMANN, P.; DORTET, L.; POIREL, L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm. *Trends in Molecular Medicine*, v. 18, n. 5, p. 263-272, 2012.

NOVARETTI, M. C. Z.; AQUINO, S.; PISCOPO, M. R. Controle de vendas de antibióticos no brasil: análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores. *Revista Acadêmica São Marcos*, v. 4, n. 2, p. 25-39, 2014.

NYGREN, O.; LINDAHL, R. Development of a method for screening spill and leakage of antibiotics on surfaces based on wipe sampling and HPLC-MS/MS analysis. *Journal of ASTM International*, v. 8, n. 6, p. 1-20, 2011.

OLIVEIRA, F. C.; SOUZA, A. T. P. C.; DIAS, J. A.; DIAS, S. C.; RUBIM, J. C. A escolha da faixa espectral no uso combinado de métodos espectroscópicos e quimiométricos. *Química Nova*, v. 27, n. 2, p. 218-225, 2004.

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.

PARKKALI, S.; LEHTO, V. P.; LAINE, E. Applying image analysis in the observation of recrystallization of amorphous cefadroxil. *Pharmaceutical Development and Technology*, v. 5, n. 3, p. 433-438, 2000.

PATEL, N. J.; JOSHI, S. H. Analytical method development and validation for simultaneous estimation of cefadroxil and clavulanic acid in pharmaceutical dosage form. *International Journal of Pharmaceutical Research and Bio-Science*, v. 3, n. 2, p. 264-278, 2014.

PATEL, S. A.; PATEL, N. J. Visible spectrophotometric method for estimation of cefadroxil in tablet dosage form. *International Research Journal of Pharmacy*, v. 2, n. 9, p. 73-76, 2011.

PATEL, C.; PATEL, K.; SEM, D. J.; BADMANABAN, R.; PARIKH, A. Development and validation of spectrophotometric methods for the estimation of cefadroxil in tablet dosage forms. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, v. 2, n. 2, p. 163-167, 2010.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5th. ed. New York: Oxford University Press, 2010.

PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S.; VYVYAN, J.R. *Introdução à espectroscopia*. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

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 Pharmaceutical Sciences*, v. 50, n. 1, p. 213-223, 2014.

PGIFARMA. *Mercado farmacêutico: Visão geral*. Notícia Home GD. Disponível em: <<https://www.pgifarma.com.br/mercado-farmacautico-visao-geral/>> Acesso em: 6 dez. 2018.

PRADIP, D.; SANTOSH, J.; SUMIT, G.; LAXMI, J. Development and validation of uv spectrophotometric estimation of cefadroxil in bulk and tablet dosage form using area under curve method. *Indu American Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 2, n. 2, p. 581-586, 2015.

PRADO, L. D.; ROCHA, H. V. A. Estado sólido na indústria farmacêutica: Uma breve revisão. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 6, p. 2080-2112, 2015.

PROGENERICOS. Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos. *Genéricos em números – Mercado brasileiro*. Disponível em: <http://www.progenericos.org.br/>. Acesso em: 6 dez. 2018.

PROHENS, R.; PUIGJANER, C. Polimorfismo en la industria farmacéutica. *Él Farmacéutico*, n. 373, Universitat de Barcelona, 2007.

PUBCHEM. Open Chemistry Database. *Cefadroxil*. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cefadroxil#section=Top>>. Acesso em: 9 jan. 2019.

RAHIM, N.; NAQVI, S. B. S.; ALAM, M.; IQBAL, E.; BIBI, R. Validated high performance liquid chromatography method for analysis of cefadroxil monohydrate in human plasma. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 13, n. 6, p. 975-979, 2014.

RAHIM, N.; NAQVI, S. B. S.; SHAKEEL, S.; IFFAT, W.; MUHAMMAD, N. Determination of cefadroxil in tablet/capsule formulations by a validated reverse phase high performance liquid chromatographic method. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 28, n. 4, p.1345-1349, 2015.

RAMBLA-ALEGRE, M.; MARTÍ-CENTELLES, R.; ESTEVE-ROMERO, J.; CARDA-BROCH, S. Application of a liquid chromatographic procedure for the analysis of penicillin antibiotics in biological fluids and pharmaceutical formulations using sodium dodecyl sulphate/propanol mobile phases and direct injection. *Journal Chromatography A*, v. 1218, n. 30, p. 4972-4981, 2011.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. *Rang & Dale: Farmacologia*. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RAO, K. G.; SHANKAR, B. U.; PHANINDRA, B.; NAIK, M. Development and validation of RP-HPLC method for the estimation of cefadroxil monohydrate in bulk and its tablet dosage form. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research*, v. 4, n. 1, p. 71-74, 2014.

RAW, A. S.; FURNESS, M. S.; GILL, D. S.; ADAMS, R. C.; HOLCOMBRE JR, F. O.; YU, L. X. Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications (ANDAs). *Advanced Drug Deliveries Amsterdam*, v. 56, n. 3, p. 397-414, 2004.

REILLY, A. M.; TKATCHENKO, A. Role of dispersion interactions in the polymorphism and entropic stabilization of the aspirin crystal. *Physical Review Letters*, v. 113, n. 5, p. 055701, 2014.

ROCA, M.; VILLEGAS, L.; KORTABITARTE, M. L.; ALTHAUS, R. L.; MOLINA, M. P. Effect of heat treatments on stability of β -lactams in milk. *Journal of Dairy Science*, v. 94, n. 3, p. 1155-1164, 2011.

ROCHA, A. B.; KUMINEK, G.; MACHADO, T. C.; ROSA, J.; RAUBER, G. S.; BORBA, P. A.; CARDOSO, S. G. Cocristais: Uma estratégia promissora na área farmacêutica. *Química Nova*, v. 39, n. 9, p. 1112-1125, 2016.

ROCHA, F. R.; TEIXEIRA, L. S. Estratégias para aumento de sensibilidade em espectrofotometria UV-VIS. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 807-812, 2004.

ROSA, M. F.; VILHENA, R. O. Dissolução intrínseca: conceito e aplicações na indústria farmacêutica. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 9, n. 1, p. 49-61, 2012.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P.; QUINN, M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. 6th. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

SALEH, G. A.; EL-SHABORURY, S. R.; MOHAMED, F. A.; RAGEH, A. H. Kinetic spectrophotometric determination of certain cephalosporins using oxidized quercetin reagent. *Spectrochimica Acta Part A*, v. 73, p. 946-954, 2009.

SALOIS, A.; PEREZ, I.; PALMA, E.; GOOLISH, E.; GRIKO, Y. Evaluation of the chemical integrity of beta-lactam antibiotics by iodine-based assay. *Journal of Biosciences and Medicines*, v. 3, n. 11, p. 91-99, 2015.

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

SAMANIDOU, V. F.; IOANNOU, A. S.; PAPADOYANNIS, I. N. The use of a monolithic column to improve the simultaneous determination of four cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and body fluids by HPLC after solid phase extraction—a comparison with a conventional reversed-phase silica-based column. *Journal of Chromatography*, v. 809, p. 175-182, 2004.

SANTOS, O. M. M.; REIS, M. E. D.; JACON, J. T.; LINO, M. E. S.; SIMÕES, J. S.; DORIGUETTO, A. C. Polymorphism: an evaluation of the potential risk to the quality of drug products from the Farmácia Popular Rede Própria. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 50, n. 1, p. 1-24, 2014.

SCHMIDT, A. H.; STEINER, M. S. UPLC-MS/MS in support of cleaning validation studies - cephalosporin antibiotics production facility. *Git Laboratory Journal*, v. 19, 2012.

SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 1, p. 80-88, 2007.

- SETHURAMAN, S.; RADHAKRISHNAN, K.; VENKATESWARLU, V.; SRAVANI, M.; RAMATHULASI, G.; BHANUTEJA, S. Estimation and degradation monitoring of cefadroxil in pharmaceutical dosage form by using UV-spectroscopy. *Asian Journal of Research in Biological and Pharmaceutical Sciences*, v. 2, n. 1, p. 27-33, 2014.
- SHANTIER, S. W.; GADKARIEM, E. A.; IBRAHIM, K. E.; EL-OBEID, A. Spectrophotometric determination of cefadroxil in bulk and dosage form using sodium hydroxide. *E-Journal of Chemistry*, v. 8, n. 3, p. 1314-1322, 2010.
- SHARIF, S. I.; KHAN, U.; ASHFAQ, M.; IQBAL, M. S.; AHMAD, S. Development and validation of high performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of potassium clavulanate and cefadroxil in synthetically prepared tablets. *Journal of Analytical Chemistry*, v. 65, p. 1053-1058, 2010.
- SINGHAL, D.; CURALOTO, W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 3, p. 335-347, 2004.
- SKOOG, D.A.; HOLLER, F.J.; NIEMAN, T.A. *Princípios de análise instrumental*. 5.ed. São Paulo: Bookman, 2001.
- SILVA, L. M.; GAIÃO, C. K. T.; MELO, D. F.; SILVA, W. C.; OLIVEIRA, D. G.; WANDERLEY, D. M. S.; LIMA, R. S. C. Estudo de polimorfos e co-cristais no desenvolvimento de medicamentos: Uma revisão bibliográfica. *Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management*, v. 13, n. 4, p. 67-73, 2018.
- SILVA, K. E. R.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; PASSOS, R. C. S.; FARIA, A. R.; ROLIM NETO, P. J. Stability assessment models for pharmaceuticals and medicines to pharmaceutical industries. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, v. 30, n.2, p. 129-135, 2009.
- SILVA, P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- SMITH, R. R.; SHAH, U. V.; PARAMBIL, J. V.; BURNETT, D. J.; THIELMANN, F.; HENG, J. Y. The effect of polymorphism on surface energetics of D-mannitol polymorphs. *The AAPS Journal*, v. 19, n. 1, p. 103-109, 2017.
- SOLANGI, A. R.; MEMON, S. Q.; KHUHAWAR, M. Y.; BHANGER, M. I. Quantitative analysis of eight cephalosporin antibiotics in pharmaceutical products and urine. *ACTA Chromatographica*, v. 19, p. 81-96, 2007.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. *Organic Chemistry*. New York: Wiley, 2013.

SNIPPE, N.; MERBEL, N. C.; RUITER, F. P. M.; STCIJGER, O. M.; LIGEMAN, H.; BRINKMAN, U. A. Automated column liquid chromatographic determination of amoxicillin and cefadroxil in bovine serum and muscle tissue using on-line dialysis for sample preparation. *Journal of Chromatography*, v. 662, p. 61-70, 1994.

SNIDER, D. A.; ADDICKS, W.; OWENS, W. Polymorphism in generic drug product development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 3, p. 391-395, 2004.

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

SPONG, B. R.; PRICEB, C. P.; JAYASANKARA, A.; MATZGERB, A. J.; HORNEDOA, N. R. General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, n. 56, p. 2041-274, 2004.

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

TANJUNG, H. R.; NASUTION, E. S. The development of top 200 prescribed drugs in community pharmacies at medan city as a learning tools. *Development*, v. 10, n. 4, p. 174-176, 2017.

THAKURIA, R.; TAKUR, T. S. *Crystal polymorphism in pharmaceutical science*. 9th. ed. Texas: Elsevier, 2017.

THONGPOON, C.; LIAWRUANGRATH, B.; LIAWRUANGRATH, S.; WHEATLEY, R. A.; TOWNSHEND, A. Flow injection chemiluminescence determination of cefadroxil using potassium permanganate and formaldehyde system. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 42, n. 2, p. 277-282, 2006.

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 AOAC International*, v. 98, p. 1276-1285, 2015.

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 injectable solution. *Analytical Methods*, v. 5, p. 5923-5928, 2013.

- 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.
- 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.
- VIPPAGUNTA, S. R.; BRITAIN, H. G.; GRANT, D. J. W. Crystalline solids. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 48, p. 3-26, 2001.
- VIRGEN, C. A.; BELUM, V. R.; KAMBOJ, M.; GOLDFARB, S. B.; BLINDER, V. S.; GUCALP, A.; LACOUTURE, M. E. The microbial flora of taxane therapy-associated nail disease in cancer patients, *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 78, p.607-609, 2018.
- WANG, H.; ZHOU, J. MS15-P22 The biclinic crystal system—a hidden system in crystallography. *Foundations of Crystallography*, v. 72, n. 271, 2016.
- WANG, X.; WU, S.; DONG, W.; GONG, J. In situ monitoring of the solvent-mediated transformation of cefadroxil DMF solvate into monohydrate. *Organic Process Research & Development*, v. 17, n. 9, p. 1110-1116, 2013.
- WENDLANDT, W.W. *Thermal Analysis*. New York: Wiley, 2003.
- WILDNER, L. M.; NOGUEIRA, C. L.; SOUZA, B. S.; SENNA, S. G.; SILVA, R. M.; BAZZO, M. L. Micobactérias: Epidemiologia e diagnóstico. *Revista de Patologia Tropical*, v. 40, n. 3, p. 207-229, 2011.
- WILLIAMS, J. D. β -lactamases and β -lactamase inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 12, p. 3-7, 1999.
- WILSON, B. A.; SALYERS, A. A.; WHITT, D. D.; WINKLER, M. E. *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*. 3rd. ed. Washington, DC: American Society for Microbiology (ASM), 2011.
- WILSON, V.; LOU, X.; OSTERLING, D. J.; STOLARIK, D. F.; JENKINS, G.; GAO, W.; TAYLOR, L. S. Relationship between amorphous solid dispersion in vivo absorption and in vitro dissolution: phase behavior during dissolution, speciation, and membrane mass transport. *Journal of Controlled Release*, v. 292, p. 172-182, 2018.

WHO. World Health Organization. *Quality Assurance of Pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials*. v. 2, Good Manufacturing Practices and Inspection. 2nd. ed. Geneva, 2007.

USP 37. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 37th. ed. Rockville: United States Convention, 2018.

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

YU, L. X.; LIONBERGER, R. A.; RAW, A. S.; D’COSTA, R.; WU, H.; HUSSAIN, A. S. Applications of process analytical technology to crystallization processes. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, n. 3, p. 349-369, 2004a.

YU, L. X.; CARLIN, A. S.; AMIDON, G. L.; HUSSAIN, A. S. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 270, p. 221–227, 2004b.

ZALEWSKI, P.; SKIBIŃSKI, R.; TALACZYŃSKA, A.; PACZKOWSKA, M.; GARBACKI, P.; CIELECKA-PIONTEK, J. Stability studies of cefoselis sulfate in the solid state. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 114, p. 222-226, 2015.

ZAYED, M. A.; ABDALLAH, S. M. Synthesis, characterization and electronic spectra of cefadroxil complexes of d-block elements. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 60, n. 10, p. 2215-2224, 2004.

ZEITLER, K.; SALVAS, B.; STEVENS, V.; BROWN, J. Aztreonam lysine for inhalation: New formulation of an old antibiotic. *American Journal of Health-System Pharmacy*, v. 69, p. 107-115, 2012.

ZHANG, Q. G.; NI, K. Y.; LIN, Y. S.; WU, Z. J.; GUO, W. B. Studies on the simultaneous measurement of several cephalosporins by RP-HPLC (I). *Chinese Journal of Chromatography*, v. 17, n.6, p.518-521, 1999.

ZHOU, Y.; CHU, W.; LEI, M.; LI, J.; DU, W.; ZHAO, C. Application of a continuous intrinsic dissolution-permeation system for relative bioavailability estimation of polymorphic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 473, p. 250-258, 2014.

ZHOU, Y.; WANG, J.; XIAO, Y.; WANG, T.; HUANG, X. The effects of polymorphism on physicochemical properties and pharmacodynamics of solid drugs. *Current Pharmaceutical Design*, v. 24, n. 21, p. 2375-2382, 2018.