

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 27/02/2022.

**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 para
quantificação de vancomicina pó liofilizado para solução
injetável**

Patrícia Aleixa do Nascimento

Orientador (a): Prof^a Dr^a Hérica Regina Nunes Salgado

Coorientadora: Prof^a Dr^a Ana Carolina Kogawa

Araraquara - SP

2020

**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 para
quantificação de vancomicina pó liofilizado para solução
injetável**

Aluno: Patrícia Aleixa do Nascimento

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como exigência para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador (a): Prof^a Dr^a Hérica Regina Nunes Salgado

Coorientadora: Prof^a Dr^a Ana Carolina Kogawa

Araraquara – SP

2020

N245d Nascimento, Patrícia Aleixa do.
Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para
quantificação de vancomicina pó liofilizado para solução injetável /
Patrícia Aleixa do Nascimento. – Araraquara: [S.n.], 2020.
159 f. : il.

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

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

1. Vancomicina. 2. Química Analítica Verde. 3. Controle de
Qualidade. 4. Validação. 5. CLAE. 6. Espectrofotometria. 7. Turbidimetria.
I. Salgado, Hérica Regina Nunes, orient. II. Kogawa, Ana Carolina,
coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Desenvolvimento e Validação de Métodos Analíticos para Quantificação de Vancomicina Pó Liofilizado para Solução Injetável

AUTORA: PATRÍCIA ALEIXA DO NASCIMENTO

ORIENTADORA: HERIDA REGINA NUNES SALGADO

COORIENTADORA: ANA CAROLINA KOGAWA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Ana Carolina Kogawa

Profa. Dra. ANA CAROLINA KOGAWA
Departamento de Farmácia / Universidade Federal de Goiás

Danielle Paganotte

Profa. Dra. DANIELÉ MICHELIN PAGANOTTE
Departamento de Farmácia / Centro Universitário da Fundação Herminio Ometto

Marlus Chorilli

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Araraquara, 27 de fevereiro de 2020

Dedico este trabalho aos meus pais, Jair e
Teresinha e ao meu irmão, João Paulo pelo
incentivo, compreensão e amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus, acima de tudo, é a razão da minha vida, minha alegria, força e esperança e o responsável pela realização deste trabalho.

À minha família, pilar fundamental de sustentação e incentivo ao longo de minha vida. Sou abençoada por ter vocês.

À minha orientadora Professora Doutora Hérica Regina Nunes Salgado, pelo companheirismo, compreensão e colaboração.

À minha coorientadora Doutora Ana Carolina Kogawa pela disposição em ensinar e ajudar, esse é o seu talento.

Aos meus colegas de laboratório pelo convívio harmonioso, aprendizado, auxílio e momentos de diversão: Clara Bersi, Jéssica Richardi, Bianca Aparecida de Marco Segatto e Caroline Magnani Spagnol.

Aos docentes do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara.

À secretaria de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP de Araraquara, em especial à Cláudia pela paciência e prestatividade. Aos funcionários da biblioteca da Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao curso de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UNESP.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas por sete anos de experiências que eu jamais imaginaria. Tem sido um prazer fazer parte desta história.

À indústria farmacêutica ABL Antibióticos do Brasil LTDA pelo fornecimento do padrão secundário e forma farmacêutica da vancomicina utilizados neste trabalho.

À FAPESP pelo apoio financeiro concedido, processo FAPESP 2018/02540-6. E à CAPES código de financiamento 001.

“Porque desde a antiguidade não se ouviu, nem com ouvidos se percebeu, nem com olhos se viu um Deus além de ti, que trabalhe para aquele que nele espera”.

Isaías 64. 4

RESUMO

Os antibióticos glicopeptídicos são uma classe de antimicrobianos que se apresenta como uma importante alternativa para o tratamento de infecções causadas por algumas cepas bacterianas resistentes. Estudos presentes na literatura relacionados à vancomicina (glicopeptídeo de primeira geração) e métodos analíticos apresentam propostas eficazes para sua quantificação, entretanto, observa-se um predomínio no uso de solventes tóxicos, que contribuem para a geração de resíduos, que podem ser prejudiciais ao meio ambiente, ao operador e reduzir a vida média dos materiais utilizados nas análises. Desta forma, foram propostos quatro novos métodos analíticos para a análise quantitativa de vancomicina em pó liofilizado para solução injetável, por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), espectrofotometria região do ultravioleta (UV) e na região do infravermelho (IV) e análise microbiológica por turbidimetria. A proposta deste trabalho foi desenvolver e validar métodos de análise, objetivando métodos inovadores, rápidos e com uso de solventes de baixa toxicidade, minimizando, assim, as ações tóxicas aos operadores bem como resíduos ao meio ambiente, seguindo os princípios da Química Analítica Verde. As análises qualitativas foram realizadas para o peso médio, faixa de fusão, cromatografia em camada delgada, UV, IV, CLAE e turbidimetria, possibilitando a identificação deste fármaco na forma de pó liofilizado. Para a análise quantitativa, foram desenvolvidos e validados métodos para a quantificação de vancomicina em pó liofilizado por espectrofotometria na região do UV (linear entre 50 e 150 $\mu\text{g/mL}$, preciso com desvio padrão relativo – DPR – de até 1,90 %, exato com recuperação de 101,10 %, seletivo perante degradação ácida, alcalina, neutra, oxidativa e fotolítica, robusto perante modificações na comprimento de onda, volume da cubeta, filtração, marca do fosfato monobásico e dibásico de potássio, tempo de ultrassom e fonte de água), IV (linear entre 1,0 e 2,0 $\text{mg}/10 \text{ mg}$, preciso com DPR de até 3,12 %, exato com recuperação de 99,37 %, seletivo perante a sobreposição dos espectro de vancomicina amostra e referência, robusto perante modificações na força de compressão), CLAE (linear entre 40 e 140 $\mu\text{g/mL}$, preciso com DPR de até 2,35 %, exato com recuperação de 100,19 %, seletivo perante degradação ácida, alcalina neutra, oxidativa e fotolítica, robusto perante modificações no comprimento de onda, concentração de ácido na fase móvel, marca de etanol, proporção da fase móvel, tempo de ultrassom e fonte de água) e turbidimetria (linear entre 30 e 50,7 $\mu\text{g/mL}$, preciso com DPR de até 4,42 %, exato com recuperação de 100,71 %, seletivo perante a comparação das absorvâncias de vancomicina amostra e referência, robusto perante modificações no comprimento de onda de leitura e temperatura de incubação), atendendo os limites propostos pela legislação para cada parâmetro de validação. Além disso, estes quatro métodos foram comparados estatisticamente, mostrando que as técnicas CLAE e UV são intercambiáveis entre si ($t_{\text{calculado}} 0,049 < t_{\text{tabelado}} 2,77$), devendo sempre estar associadas ao método microbiológico por ser um fármaco antimicrobiano. Assim, o trabalho traz métodos ecologicamente sustentáveis para a análise farmacêutica da vancomicina em produto farmacêutico.

Palavras-chave: Vancomicina; Química Analítica Verde; Controle de Qualidade; Validação; CLAE; Espectrofotometria; Turbidimetria.

ABSTRACT

The glycopeptide antibiotics are a class of antimicrobial agents that is an important alternative for the treatment of infections caused by some resistant bacterial strains. Studies found in literature relating vancomycin (first generation glycopeptide) and analytical methods show effective proposals for its quantification, however, there is a prevalence in the use of toxic solvents, that contributes to the generation of waste, that can be harmful to the environment, to the operator and reduce the half-life of the materials used in the analysis. In this way, it was proposed four new analytical methods for the quantitative analysis of vancomycin lyophilized powder for injectable solution, using High Performance Liquid Chromatography (HPLC), spectrophotometry in ultraviolet region (UV), in infrared region (IR) and the microbiological analysis using turbidimetry. The proposal of this work was to develop and validate analytical methods, aiming innovative and quickly methods, with the use of organic solvents of low toxicity, minimizing, in this way, the toxic action against the operators, as well as, the generation of waste to the environment, following the Green Analytical Chemistry principles. The qualitative analysis was performed by average weight, melting point, thin layer chromatography, UV, IR, HPLC and turbidimetry, making possible the identification of this drug in dosage form. For quantitative analysis, it was developed and validated analytical methods for quantification of vancomycin using UV (linear between 50 to 150 $\mu\text{g/mL}$, precise with relative standard deviation – RSD – up to 1.90 %, accurate with mean recovery of 101.10 %, selective under acid, alkaline, aqueous, oxidative and photolytic degradation, robust when variations were performed in wavelength, cuvette volume, filtration, monobasic and dibasic phosphate brand, ultrasound time and source of water), IR (linear between 1.0 to 2.0 mg/150 mg, precise with RSD up to 3.12 %, accurate with mean recovery of 99.37 %, selective when vancomycin sample and reference spectra were overlapped, robust when variations were performed in strength of compression), HPLC (linear between 40 to 140 $\mu\text{g/mL}$, precise with RSD up to 2.35%, accurate with mean recovery of 100.19 %, selective under acid, alkaline, aqueous, oxidative and photolytic degradation, robust when variations were performed in wavelength, acid concentration in mobile phase, ethanol brand, mobile phase proportion, ultrasound time and source of water) and bioassay turbidimetry (linear between 30 and 50.7 $\mu\text{g/mL}$, precise with RSD up to 4.42%, accurate with mean recovery of 100.71 %, selective when vancomycin sample and reference absorbance values were compared, robust when variations were performed in wavelength and temperature of incubation), in accordance with the legislation stipulated limits for each validation parameter. Moreover, these four analytical methods were statistically compared and proved that the HPLC and UV methods are interchangeable ($t_{\text{calculated}} 0.049 < t_{\text{tabulated}} 2.77$), and must always be applied in association with the microbiological method, because this is an antimicrobial drug. In this way, this work proposes ecologically correct and sustainable methods for pharmaceutical analysis of vancomycin dosage form.

Keywords: vancomycin; Green Analytical Chemistry; Quality Control; Validation; HPLC; Spectrophotometry; Turbidimetry.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Mecanismo de ação da vancomicina, mostrando as regiões de ligação de hidrogênio da molécula do fármaco com o resíduo D-Ala-D-Ala. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2.** Composição da parede celular de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3.** Estrutura fundamental dos antibióticos glicopeptídicos com os aminoácidos alifáticos (em vermelho) e aromáticos (em azul)..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 4.** Estrutura da vancomicina (CAS – 1404-90-6), em destaque, pelas setas, os grupos substituintes. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5.** Estrutura da vancomicina **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 6.** Variação do peso das vinte unidades de frasco ampola de vancomicina pó liofilizado para solução injetável. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7.** Determinação da faixa de fusão de vancomicina substância química de referência. (A) capilar com vancomicina referência antes do ensaio. (B) capilar com vancomicina referência após aquecimento a 250 °C. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 8.** Perfil cromatográfico de vancomicina SQR (P) e vancomicina pó liofilizado para solução injetável (A) com visualização em câmara UV a 254 nm e sistema eluente composto de água + 0,6 % ácido fórmico: etanol (90:10; v,v)..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 9.** Sobreposição dos espectros de vancomicina pó liofilizado em água (preto), água: etanol (90:10) (vermelho), água: etanol (95:05) (verde), solução tamponante pH 6,8 (azul) e pH 8,5 (vinho) na concentração de 50 µg/mL..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 10.** Sobreposição de vancomicina referência (preto) e pó liofilizado para solução injetável (vermelho) em solução tamponante fosfato de potássio pH 6,8, na concentração de 100 µg/mL. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 11.** Sobreposição dos espectros de vancomicina SQR (vermelho) e pó liofilizado para solução injetável (preto) na concentração de 1,6 mg/150 mg, obtidos na região do infravermelho em pastilhas de KBr. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 12.** Sobreposição dos cromatogramas de vancomicina referência (preto) e pó liofilizado (azul) na concentração de 50 µg/mL. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 13.** Curva de Ringbom para vancomicina SQR..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 14.** Sobreposição dos espectros obtidos para vancomicina SQR (preto) e pó liofilizado para solução injetável (vermelho) na concentração de 100 µg/mL.**Erro! Indicador não definido.**

Figura 15. Sobreposição dos espectros obtidos na degradação ácida (HCl 0,01 M – 60 °C) nos tempos 0 (preto) e 8 horas (vermelho) para vancomicina pó liofilizado pelo método espectrofotométrico na região do UV. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 16. Sobreposição dos espectros obtidos na degradação alcalina (NaOH 0,1 M – 60 °C) nos tempos 0 (preto) e 8 horas (vermelho) para vancomicina pó liofilizado pelo método espectrofotométrico na região do UV. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 17. Sobreposição dos espectros obtidos na degradação oxidativa (H₂O₂ 0,3 % – 60 °C) nos tempos 0 (preto) e 8 horas (vermelho) para vancomicina pó liofilizado pelo método espectrofotométrico na região do UV. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 18. Sobreposição dos espectros obtidos na degradação neutra (água purificada – 60 °C) nos tempos 0 (preto) e 24 horas (vermelho) para vancomicina pó liofilizado pelo método espectrofotométrico na região do UV. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 19. Sobreposição dos espectros obtidos na degradação fotolítica (solução tamponante pH 6,8 – 254 nm) nos tempos 0 (preto) e 24 horas (vermelho) para vancomicina pó liofilizado pelo método espectrofotométrico na região do UV. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 20. Curva analítica para vancomicina referência nas concentrações de 50, 70, 90, 110, 130 e 150 µg/mL, obtida pelo método espectrofotométrico na região do UV a 280 nm. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 21. Gráfico de dispersão dos resíduos para vancomicina pelo método espectrofotométrico na região do UV. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 22. Sobreposição dos espectros obtidos para vancomicina SQR e pó liofilizado para solução injetável na concentração de 1,6 mg/150 mg. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 23. Curva analítica para vancomicina referência nas concentrações de 1,0; 1,2; 1,4; 1,6; 1,8 e 2,0 mg/150 mg, obtida pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho na região de 1450-1375 1/cm. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 24. Gráfico de dispersão dos resíduos para vancomicina pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 25. Sobreposição dos cromatogramas obtidos para vancomicina referência (azul) e pó liofilizado (preto) pelo método cromatográfico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 26. Sobreposição dos cromatogramas obtidos na degradação ácida (HCl 0,01 M – 60 °C) nos tempos 0 (em preto) e 8 horas (em azul) para vancomicina pó liofilizado pelo método cromatográfico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 27. Sobreposição dos cromatogramas obtidos na degradação alcalina (NaOH 0,01 M – 60 °C) nos tempos 0 (em preto) e 8 horas (em azul) para vancomicina pó liofilizado pelo método cromatográfico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 28. Sobreposição dos cromatogramas obtidos na degradação oxidativa (H₂O₂ 0,3 % – 60 °C) nos tempos 0 (em preto) e 8 horas (em azul) para vancomicina pó liofilizado pelo método cromatográfico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 29. Sobreposição dos cromatogramas obtidos na degradação neutra (água purificada – 60 °C) nos tempos 0 (em preto) e 8 horas (em azul) para vancomicina pó liofilizado pelo método cromatográfico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 30. Sobreposição dos cromatogramas obtidos na degradação fotolítica (Solução tamponante pH 6,8 – luz UV a 254 nm) nos tempos 0 (em preto) e 24 horas (em azul) para vancomicina pó liofilizado pelo método cromatográfico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 31. Curva analítica para vancomicina referência nas concentrações de 40, 60, 80, 100, 120 e 140 µg/mL, obtida pelo método cromatográfico a 280 nm. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 32. Gráfico de dispersão dos resíduos para vancomicina pelo método cromatográfico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 33. Curva analítica para vancomicina referência e pó liofilizado nas concentrações de 30, 39 e 50,7 µg/mL, obtida pelo método turbidimétrico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 34. Gráfico de dispersão dos resíduos para vancomicina referência pelo método turbidimétrico proposto. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Métodos analíticos para quantificação de vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2. Métodos analíticos para quantificação de vancomicina em Compêndios Oficiais **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3. Peso médio da vancomicina pó liofilizado para solução injetável **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 4. Sistemas eluentes testados em CCD para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 5. Diluentes testados para o desenvolvimento do método espectrofotométrico na região do UV a 280 nm e as respectivas concentrações utilizadas **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 6. Grupos funcionais da vancomicina que absorvem na região do infravermelho médio **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 7. Condições cromatográficas testadas para desenvolvimento de método por HPLC para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 8. *System suitability* para o método proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 9. Condições cromatográficas estabelecidas para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 10. Preparo das soluções para obtenção da exatidão pelo método espectrofotométrico na região do UV para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 11. Parâmetros alterados para avaliação da robustez do método por Youden & Steiner (1975) para o método espectrofotométrico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 12. Valores de absorvância obtidos para construção da curva de Ringbom para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

- Tabela 13.** Valores de degradação de vancomicina pó liofilizado pelo método espectrofotométrico na região do UV proposto..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 14.** Análise de variância obtida para os valores de absorvância determinados nas curvas analíticas para vancomicina referência, para o método espectrofotométrico na região do UV **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 15.** Valores de precisão intradia, interdias e intermediária, ANOVA e Testes F e t para vancomicina pelo método espectrofotométrico na região do UV **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 16.** Recuperação obtida para vancomicina pelo método espectrofotométrico na região do UV **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 17.** Resultados obtidos na robustez do método espectrofotométrico na região do UV para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 18.** Doseamento para vancomicina para o método espectrofotométrico na região do UV **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 19.** Preparo das pastilhas de vancomicina para exatidão pelo método espectrométrico na região do infravermelho..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 20.** Parâmetros alterados para robustez para o método proposto **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 21.** Valores de absorvância obtidos para vancomicina referência usando o método espectrofotométrico na região do UV proposto..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 22.** Análise de variância obtida para os valores de absorvância determinados nas curvas analíticas para vancomicina referência, para o método espectrofotométrico na região do infravermelho..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 23.** Valores de precisão intradia, interdias e intermediária, ANOVA e Teste F e Teste t para vancomicina pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 24.** Recuperação obtida para vancomicina pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 25.** Resultados da robustez obtida para vancomicina pelo método espectrofotométrico na região do infravermelho proposto **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 26.** Doseamento da vancomicina usando o método espectrofotométrico na região do infravermelho proposto **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 27.** Preparo das soluções de vancomicina para exatidão do método cromatográfico proposto..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 28. Parâmetros alterados na robustez e avaliados pelo método de Youden & Steiner (1975) usando o método cromatográfico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 29. Valores de degradação de vancomicina pó liofilizado pelo método cromatográfico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 30. ANOVA obtida para os valores de área determinados nas curvas analíticas para vancomicina referência, para o método cromatográfico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 31. Valores de precisão intradia, interdias e intermediária, ANOVA e teste F e Teste t para vancomicina usando o método cromatográfico proposto .. **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 32. Recuperação obtida para vancomicina usando método cromatográfico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 33. Resultados obtidos na robustez para vancomicina usando método cromatográfico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 34. Doseamento para vancomicina pó liofilizado usando o método cromatográfico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 35. Condições testadas para desenvolvimento de método microbiológico turbidimétrico para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 36. Condições estabelecidas para o método turbidimétrico para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 37. Valores de absorvância e potência obtidos para vancomicina **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 38. Preparo das soluções de vancomicina para exatidão pelo método turbidimétrico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 39. Parâmetros alterados para robustez pelo método turbidimétrico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 40. ANOVA obtida para os valores de absorvância determinados nas curvas analíticas para vancomicina referência, para o método turbidimétrico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 41. Valores de precisão intradia, interdias e intermediária, ANOVA e teste F e Teste t para vancomicina usando o método turbidimétrico proposto ... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 42. Recuperação obtida para vancomicina usando método turbidimétrico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 43. Resultados obtidos na robustez para vancomicina usando método cromatográfico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 44. Determinação da potência para vancomicina pó liofilizado usando o método turbidimétrico proposto **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 45. Aplicabilidade, precisão e exatidão dos métodos de espectrofotometria na região do UV, IV, HPLC e turbidimétrico validados..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 46. Valores obtidos na determinação do teor de vancomicina pó liofilizado utilizando os métodos de espectrofotometria na região do UV, IV, CLAE e turbidimétrico **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 47. ANOVA para o doseamento de vancomicina pó liofilizado pelos métodos de espectrofotometria na região do UV, IV e CLAE **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 48. ANOVA para o doseamento de vancomicina pelos métodos físico-químicos e microbiológico..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 49. Análise comparativa dos métodos em pares por teste F e teste t **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Equação para cálculo do limite de detecção..... **Erro! Indicador não definido.**

Equação 2. Equação para cálculo do limite de quantificação. . **Erro! Indicador não definido.**

Equação 3. Equação para cálculo da precisão **Erro! Indicador não definido.**

Equação 4. Equação para cálculo da exatidão..... **Erro! Indicador não definido.**

Equação 5. Cálculo do teor de vancomicina amostra. **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS

2D – LC: Cromatografia líquida bidimensional

Abs: Absorvância de vancomicina amostra

Absr: Absorvância de vancomicina referência

Aç: Açúcares

ANOVA: Análise de variância

BHI: Brain Heart Infusion

C': Concentração adicionada de vancomicina amostra

C'': Concentração adicionada de vancomicina referência

CCD: Cromatografia em camada delgada

CLAE – EM: Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas

CLAE – UV: Cromatografia líquida de alta eficiência com detecção ultravioleta

CLAE: Cromatografia líquida de alta eficiência

CLUE – EM: Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas

CLUE – TQD: Cromatografia líquida de ultra eficiência triplo quadrupolo

CMD: Concentração média determinada

Ct: Concentração teórica de vancomicina referência adicionada

DP: Desvio padrão

DPR: Desvio padrão relativo

ELSD: Detector evaporativo com espalhamento de luz

F: Fator de cauda

HPLC: High performance liquid chromatography

IC: Inclinação da curva de calibração

IV: Espectrofotometria na região do infravermelho médio

k: Fator de retenção

KBr: Brometo de potássio

LC – EM: Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas

LD: Limite de detecção

LQ: Limite de quantificação

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

MSSA: *Staphylococcus aureus* sensíveis à meticilina

N: Pratos teóricos

PBS: Tampão fosfato salino

PLP: Proteína ligante de penicilina

r: Coeficiente de correlação

R²: Coeficiente de determinação

Rf: Fator de retenção

SA: *Staphylococcus aureus*

SQR: Substância Química de Referência

TFA: Ácido Trifluoracético

t_R: Tempo de retenção

TSA: Ágar triptona soja

TSB: Caldo triptona soja

UFC: Unidades formadoras de colônias

UV: Espectrofotometria na região do ultravioleta

VISA: *Staphylococcus aureus* intermediários à vancomicina

VRE: *Enterococcus sp* resistentes à vancomicina

VRSA: *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE EQUAÇÕES

LISTA DE ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO.....	22
2. OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
2.1. Objetivos gerais	Erro! Indicador não definido.
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	Erro! Indicador não definido.

3.1.	Histórico	Erro! Indicador não definido.
3.2.	Vancomicina.....	Erro! Indicador não definido.
3.3.	A célula bacteriana.....	Erro! Indicador não definido.
3.4.	Relação estrutura e atividade.....	Erro! Indicador não definido.
3.4.1.	Resistência bacteriana	Erro! Indicador não definido.
3.4.2.	Biodisponibilidade	Erro! Indicador não definido.
3.4.3.	Efeitos adversos.....	Erro! Indicador não definido.
3.5.	Métodos analíticos	Erro! Indicador não definido.
4.	ASPECTOS GERAIS DO FÁRMACO	Erro! Indicador não definido.
4.1.	Substância química de referência	Erro! Indicador não definido.
4.2.	Forma farmacêutica	Erro! Indicador não definido.
5.	ANÁLISE QUALITATIVA	Erro! Indicador não definido.
5.1.	Características físicas	Erro! Indicador não definido.
5.1.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
5.1.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
5.1.3.	Resultado e discussão	Erro! Indicador não definido.
5.2.	Determinação de peso médio	Erro! Indicador não definido.
5.2.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
5.2.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
5.2.3.	Resultado e discussão	Erro! Indicador não definido.
5.3.	Determinação da faixa de fusão.....	Erro! Indicador não definido.
5.3.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
5.3.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
5.3.3.	Resultado e discussão	Erro! Indicador não definido.
5.4.	Cromatografia em camada delgada.....	Erro! Indicador não definido.
5.4.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
5.4.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
5.4.3.	Resultado e discussão	Erro! Indicador não definido.
5.5.	Espectrofotometria na região do UV	Erro! Indicador não definido.
5.5.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
5.5.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
5.5.3.	Resultado e discussão	Erro! Indicador não definido.
5.6.	Espectrofotometria na região do infravermelho	Erro! Indicador não definido.
5.6.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
5.6.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
5.6.3.	Resultado e discussão	Erro! Indicador não definido.
5.7.	Cromatografia líquida de alta eficiência	Erro! Indicador não definido.

5.7.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
5.7.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
5.7.3.	Resultados e discussão	Erro! Indicador não definido.
6.	ANÁLISE QUANTITATIVA	Erro! Indicador não definido.
6.1.	Introdução.....	Erro! Indicador não definido.
6.2.	Parâmetros da validação.....	Erro! Indicador não definido.
6.2.1.	Seletividade	Erro! Indicador não definido.
6.2.2.	Linearidade.....	Erro! Indicador não definido.
6.2.3.	Faixa de trabalho	Erro! Indicador não definido.
6.2.4.	Limite de detecção (LD)	Erro! Indicador não definido.
6.2.5.	Limite de quantificação (LQ)	Erro! Indicador não definido.
6.2.6.	Precisão	Erro! Indicador não definido.
6.2.7.	Exatidão	Erro! Indicador não definido.
6.2.8.	Robustez.....	Erro! Indicador não definido.
6.3.	Espectrofotometria na região do UV	Erro! Indicador não definido.
6.3.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
6.3.2.	Curva de Ringbom.....	Erro! Indicador não definido.
6.3.3.	Método	Erro! Indicador não definido.
6.3.4.	Validação.....	Erro! Indicador não definido.
6.3.5.	Resultados	Erro! Indicador não definido.
6.3.6.	Discussão.....	Erro! Indicador não definido.
6.4.	Espectrofotometria na região do infravermelho	Erro! Indicador não definido.
6.4.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
6.4.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
6.4.3.	Validação.....	Erro! Indicador não definido.
6.4.4.	Resultados	Erro! Indicador não definido.
6.4.5.	Discussão.....	Erro! Indicador não definido.
6.5.	Cromatografia líquida de alta eficiência	Erro! Indicador não definido.
6.5.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
6.5.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
6.5.3.	Validação.....	Erro! Indicador não definido.
6.5.4.	Resultados	Erro! Indicador não definido.
6.5.5.	Discussão.....	Erro! Indicador não definido.
6.6.	Ensaio microbiológico	Erro! Indicador não definido.
6.6.1.	Material	Erro! Indicador não definido.
6.6.2.	Método	Erro! Indicador não definido.
6.6.3.	Resultados e discussão	Erro! Indicador não definido.

6.6.4. Validação.....	Erro! Indicador não definido.
6.6.5. Resultados	Erro! Indicador não definido.
6.6.6. Discussão.....	Erro! Indicador não definido.
7. ANÁLISE COMPARATIVA	Erro! Indicador não definido.
8. CONCLUSÕES.....	24
REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

Os glicopeptídeos são uma importante classe de substâncias antimicrobianas que possui como mecanismo de ação a interferência na formação da parede celular bacteriana (KAHNE et al., 2005; WRIGHT et al., 2015), o que leva à morte celular. Entretanto, o uso indiscriminado deste antibiótico levou ao surgimento de *Enterococcus sp* resistentes à vancomicina (VRE) e *Staphylococcus aureus* resistentes à vancomicina (VRSA), por isso, atualmente é reservado ao tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas como os *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e em casos de endocardite causada por *Enterococcus sp* (KAHNE et al., 2005; WRIGHT et al., 2015).

A vancomicina é um antibiótico glicopeptídico natural que foi desenvolvido com o objetivo de tratar infecções causadas por *Staphylococcus* resistentes à penicilina (LEVINE, 2006). Apresenta-se como um pó cristalino branco ou quase branco, higroscópico, facilmente solúvel em água e ligeiramente solúvel em etanol (JP, 2011). Foram reportados seis valores de pKa para este fármaco, sendo apenas um deles ácido, em torno de 2,18 (TAKÁCS-NOVÁK, 1993).

Devido ao seu uso restrito e em casos de infecções graves, é importante garantir que o medicamento seja seguro para o paciente e que o mesmo apresente sua função especificada, assim, faz-se necessário o desenvolvimento de métodos de análise que assegurem estas características. Muitos métodos foram encontrados na literatura, principalmente aqueles que envolvem Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e microbiológicos e, em menor quantidade, métodos espectrofotométricos. Apesar de já existirem muitos métodos validados e eficientes, a busca pela preservação do meio ambiente, além da manutenção da saúde do operador e a redução de gastos tem crescido nos dias de hoje e, portanto, o uso da Química Analítica Verde é uma abordagem necessária para os dias atuais.

Neste trabalho foi realizada uma revisão da literatura de todos os métodos analíticos para a vancomicina com uma análise crítica quanto às condições estabelecidas relacionadas aos princípios da Química Analítica Verde, ao mesmo tempo em que foram desenvolvidos quatro métodos de análise para este fármaco sendo estes: Espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) e infravermelho médio (IV), CLAE e método microbiológico turbidimétrico. As técnicas desenvolvidas foram validadas e buscaram, através da análise de todos os métodos mais encontrados na literatura, torná-los quimicamente mais ecológicos, reduzindo a geração de resíduos e, desta forma, minimizando os impactos causado ao meio ambiente, além de buscar alternativas mais rápidas, de baixo custo, fáceis de serem realizadas, seguindo os princípios da

Química Analítica Verde. Anteriormente à validação dos métodos, foi feita a análise qualitativa por peso médio, faixa de fusão, cromatografia em camada delgada (CCD), espectrofotometria na região do UV e IV, CLAE e turbidimetria, para garantir a identificação do fármaco de estudo e as melhores condições para as análises posteriores.

8. CONCLUSÕES

Existem inúmeros métodos analíticos para vancomicina em diferentes matrizes, incluindo o pó liofilizado, presentes na literatura, entretanto, nenhum destes métodos consegue compreender os princípios da Química Analítica Verde, fazendo-se necessário o desenvolvimento de novos métodos, visando a redução da geração de resíduos tóxicos para o meio ambiente e para o operador, redução do tempo de análise e de custos.

A análise qualitativa de vancomicina foi realizada através de suas características físicas, peso médio, ponto de fusão, cromatografia em camada delgada, espectrofotometria na região do UV e IV e CLAE.

O método de espectrofotometria na região do UV mostrou-se adequado para quantificar a vancomicina nas concentrações de 50 a 150 µg/mL utilizando solução tamponante fosfato de potássio pH 6,8 como diluente a 280 nm. A técnica é muito simples e de fácil execução, além disso, a sua miniaturização a torna mais ambientalmente correta devido à redução da quantidade de solventes utilizados. A partir desta técnica é possível estipular o parâmetro comprimento de onda a ser utilizado para CLAE.

O método de espectrofotometria na região do IV mostrou-se adequado para a quantificação de vancomicina através da banda de CH₃ dimetil na região de 1450 – 1375 1/cm. Esta técnica é considerada a mais verde dentre as demais realizadas neste trabalho devido a não utilização de solventes e reduzida geração de resíduos que não são tóxicos, ainda, é de fácil execução e os resultados são obtidos rapidamente.

O método desenvolvido por CLAE para a quantificação de vancomicina também se apresentou adequado nas concentrações de 40 a 140 µg/mL, utilizando fase móvel praticamente atóxica, contendo em sua maior quantidade água, o ácido acético adicionado não fornece toxicidade ao operador ou meio ambiente e o mesmo está em baixa concentração. O etanol é um dos solventes orgânicos menos tóxicos. Além disso, a vazão de 0,5 mL/min também favorece a redução do gasto de solventes na geração de resíduos. A coluna utilizada apresenta fase estacionária simples, portanto apresenta menor custo, e também seu tamanho é menor, 150 mm, quando comparada a uma de 250 mm, o que também reduz o gasto de solventes. Ainda, o tempo de análise também é menor, em torno de 5 minutos, possibilitando a realização de várias injeções em um mesmo dia de análise.

O método microbiológico desenvolvido utilizando a técnica de turbidimetria também se mostrou adequado para a determinação do teor de vancomicina nas concentrações

de 30, 39 e 50,7 $\mu\text{g/mL}$. Esta técnica faz-se necessária para determinar o teor real do fármaco, o que é possível apenas por técnica microbiológica. Em comparação aos métodos já existentes de difusão em ágar, a turbidimetria é considerada mais ecológica devido à simplicidade de realização da análise, mas, principalmente, devido aos resultados serem obtidos de forma rápida, possibilitando a realização de várias análises em um mesmo dia.

O estudo de degradação forçada realizada para os métodos de espectrofotometria na região do UV e CLAE indicaram certa estabilidade do fármaco frente às condições de estresse submetidas, apresentando pequena porcentagem de degradação no período de 8 horas para as condições ácida, alcalina, oxidativa e neutra, e para 24 horas, para o estresse fotolítico.

Este trabalho apresentou quatro métodos inovadores frente aos presentes na literatura, seguindo os princípios da Química Analítica Verde através da redução do tempo de análise e da geração de resíduos e, conseqüentemente dos custos, o uso de solventes menos tóxicos foi proposto e mostrou-se eficiente, sendo uma importante alternativa para os solventes orgânicos utilizados atualmente.

REFERÊNCIAS

AGUILERA-CORREA, J.J.; DOADRIO, A.L.; CONDE, A.; ARENAS, M.A.; DAMBORENEA, J.J.; VALLET-REGÍ, M.; ESTEBAN, J. Antibiotic release from F-doped nanotubular oxide layer on Ti6Al4V alloy to decrease bacterial viability. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 29, n. 118, p. 2-10, 2018.

ALESSIO, P. V.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Quality of ceftriaxone sodium in lyophilized powder for injection evaluated by clean, fast, and efficient spectrophotometric method. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, v. 2017, p. 1-4, 2017. AOAC – **Association of Official Analytical Chemists**. Official Methods of analysis. 17 ed. Gaithersburg: AOAC, 2002, v. 1.

ARMSTRONG, C.J.; WILSON, T.S. Systemic absorption of vancomycin. **Journal of clinical pathology**, v. 48, p. 689-692, 1995.

ARTHUR, M.; REYNOLDS, P.; COURVALIN, P. Glycopeptide resistance in enterococci. **Trends in Microbiology**, v. 4, n. 10, p. 401-407, 1996.

ASHFORD, P.A.; BEW, S.P. Recent advances in the synthesis of new glycopeptide antibiotics. **Chemical Society Reviews**, v 41, p. 957-978, 2012.

BAILIE, G.R.; NEAL, D. Vancomycin Ototoxicity and Nephrotoxicity A Review. **Medical toxicology**, v. 3, p. 376-386, 1988.

BAMBEKE, F.V.; LAETHEM, Y.V.; COURVALIN, P.; TULKENS, P.M. Glycopeptide antibiotics from conventional molecules to ne derivatives. **Drugs**, v. 64, n. 9, p. 913-936, 2004.

BARCO, S.; CASTAGNOLA, E.; GENNAI, I.; BARBAGALLO, L.; LOY, A.; TRIPODI, G.; CANGEMI, G. Ultra high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry vs. commercial immunoassay for determination of vancomycin plasma

concentration in children. Possible implications for everyday clinical practice. **Journal of Chemotherapy**, v. 28, n. 5, p. 395-402, 2016.

BEACH, J.E.; PERROTT, J.; TURGEON, R.D.; ENSOM, M.H.H. Penetration of Vancomycin into the Cerebrospinal Fluid: A Systematic Review. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 56, n. 12, p. 1479-1490, 2017.

BERTI, A.D.; HUTSON, P.R.; SCHULZ, L.T.; WEBB, A.P.; ROSE, W.E. Compatibility of cefepime and vancomycin during simulated Y-site administration of prolonged infusion. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 72, p. 390-395, 2015.

BOZDAG, S.; WEYENBERG, W. ADRIAENS, E.; DHONDT, M.M.M.; VERGOTE, V.; VERVAET, C.; DE PRIJCK, K.; NELIS, H.J.; DE SPIEGELEER, B.; LUDWIG, A.; REMON, J.P. In vitro evaluation of gentamicin- and vancomycin containing minitablets as a replacement for fortified eye drops. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, p. 1259-1270, 2010.

BRASIL. **Ministério da Saúde. RDC nº27**, de 17 de maio de 2012, que Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Diário Oficial da União, DF, 17 de maio de 2012.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Resolução RE nº 166**, de 24 de julho de 2017, que Dispõe sobre Validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, DF, 25 de julho de 2017.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**. Lista de Medicamentos Similares e seus respectivos medicamentos de referência, conforme RDC 58/2014. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/219401/Lista%2Bsite%2B26->

0116%2BEXCEL.pdf/b5e6d58d-5315-4a73-b1ed-25e289d1e2f5.Acesso em 03 de abril de 2019.

BRBAKLIC, V.; KOGAWA, A. C.; NUNES SALGADO, H. R. Quantification of Rifaximin in Tablets by an Environmentally Friendly Visible Spectrophotometric Method. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 13, p. 532-537, 2017.

BRITISH Pharmacopoeia. London: The Stationery Office, 2012.

CAO, M.; FENG, Y.; ZHANG, Y.; KANG, W.; LIAN, K.; AI, L. Studies on the metabolism and degradation of vancomycin in simulated *in vitro* and aquatic environment by UHPLC-Triple-TOF-MS/MS. **Nature**, v. 8, p. 1-13, 2018.

CHAE, J.J.; MULREANY, D.G.; GUO, Q.; LU, Q.; CHOI, J.S.; STREHIN, I.; ESPINOZA, F.A.; SCHEIN, O.; TREXLER, M.M.; BOWER, K.S.; ELISSEEFF, J.H. Application of a collagen-based membrane and chondroitin sulfate-based hydrogel adhesive for the potential repair of severe ocular surface injuries. **Military Medicine**, v. 179, p. 686-694, 2014.

CHAKRABORTI, M.; JACKSON, J.K.; PLACKETT, D.; GILCHRIST, S.E.; BURT, H.M. The application of layered double hydroxide clay (LDH)- poly(lactide-co-glycolic acid) (PLGA) film composites for the controlled release of antibiotics. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 23, p. 1705-1713, 2012.

CHANG, Y.; CHEN, W.C.; HSIEH, P.H.; CHEN, D.W.; LEE, M.S.; SHIH, H.N.; UENG, S.W.N. *In vitro* activities of daptomycin-, vancomycin-, and teicoplanin-loaded polymethylmethacrylate against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, and vancomycin-intermediate strains of *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, p. 5480-5484, 2011.

CHEN, D.W.; HSU, Y.H.; LIAO, J.Y.; LIU, S.J.; CHEN, J.K.; UENG, S.W.N. Sustainable release of vancomycin, gentamicin and lidocaine from novel electrospun sandwich-

structured PLGA/collagen nanofibrous membranes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 430, p. 335-341, 2012.

CHEN, F.; HU, Z.Y.; LAIZURE; S.C.; HUDSON, J.Q. Simultaneous assay of multiple antibiotics in human plasma by LC-MS/MS: importance of optimizing formic acid concentration. **Bioanalysis**, v. 9, n. 5, p. 469-483, 2017.

CHÉDRU-LEGROS, V.; FINES-GUYON, M.; CHÉREL, A.; PERDRIEL, A.; ALBESSARD, F.; DEBRUYNE, D.; MOURIAUX, F. In vitro stability of fortified ophthalmic antibiotics stored at 220 °C for 6 months. **Cornea**, v. 29, p. 807-811, 2010.

CHOU, Y.C.; CHEN, Y.S.; HSU, Y.H.; YU, Y.H.; LIU, S.J. A bio-artificial poly([d,l]-lactide-co-glycolide) drug-eluting nanofibrous periosteum for segmental long bone open fractures with significant periosteal stripping injuries. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 941-953, 2016.

COMETA, S.; MATTIOLI-BELMONTE, M.; CAFAGNA, D.; IATTA, R.; CECI, E.; DE GIGLIO, E. Antibiotic-modified hydrogel coatings on titanium dental implants. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 26, p. 65-71, 2012.

CUI, L.; MURAKAMI, H.; KUWAHARA-ARAI, K.; HANAKI, H.; HIRAMATSU, K. Contribution of a thickened cell wall and its glutamine nonamidated component to the vancomycin resistance expressed by *Staphylococcus aureus* Mu50. **Antimicrobial agents chemotherapy**, v. 44, n. 9, p. 2276-2285, 2000.

DE 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.

ELKHODAIRY, K.A.; AFIFI, S.A.; ZAKARIA, A.S. A promising approach to provide appropriate colon target drug delivery systems of vancomycin HCl: pharmaceutical and microbiological studies. **Biomed Research International**, v. 2014, p. 1-14, 2014.

EP. EUROPEAN Pharmacopoeia. 7th ed. Council of Europe, 2011.

FARMACOPEIA Brasileira. 6. ed. Brasília, DF: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.

FIGUEIREDO, A. L.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Development and validation of an ecological, new and rapid stability-indicating High Performance Liquid Chromatographic method for quantitative determination of aztreonam in lyophilized powder for injection. **Drug Analytical Research**, v. 1, p. 24-30, 2017.

FOOKS, J.R.; MCGILVERAY, I.J.; STRICKLAND, R.D. Colorimetric assay and improved method for identification of vancomycin hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, p. 314-317, 1968.

FOSTER, J.W. Quantitative estimation of penicillin. **Journal of Biological Chemistry**, v. 144, p. 285-286, 1942.

FRANCISCO, F.L.; SAVIANO, A.M.; ALMEIDA, T.S.B.; LOURENÇO, F.R. Kinetic microplate bioassays for relative potency of antibiotics improved by partial Least Square (PLS) regression. **Journal of Microbiology Methods**, v. 124, p. 28-34, 2016.

FREW, N.M.; CANNON, T.; NICHOL, T.; SMITH, T.J.; STOCKLEY, I. Comparison of the elution properties of commercially available gentamicin and bone cement containing vancomycin with 'homemade' preparations. **The Bone and Joint Journal**, v. 99-B, n. 1, p. 73-77, 2017.

GÁLVEZ-LÓPEZ, R.; PEÑA-MONJE, A.; ANTELO-LORENZO, R.; GUARDIA-OLMEDO, J.; MOLIZ, J.; HERNÁNDEZ-QUERO, J.; PARRA-RUIZ, J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. **Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases**, v. 78, p. 70-74, 2014.

GESSMANN, J.; SEYBOLD, D.; AYAMI, F.; PETER, E.; BEACKER, H.; SCHILDHAUER, T.A.; KÖLLER, M. Peripheral blood plasma clot as a local antimicrobial drug delivery matrix. **Tissue Engineering Part A**, v. 24, p. 809-818, 2018.

GUMP, D.W. Vancomycin for treatment of bacterial meningitis. **Reviews of Infectious diseases**, v. 3, p. 289-292, 1981.

HADWIGER, M.E.; SOMMERS, C.D.; MANS, D.J. PATEL, V.; BOYNE II, M.T. Quality assessment of U.S. marketplace vancomycin for injection products using High-Resolution Liquid Chromatography-Mass spectrometry and potency assays. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, p. 2824-2830, 2012.

HAMILTON-MILLER, J.M. Glycopeptide-resistant staphylococci. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 13, nº1, p. 63-65, 1999.

HORWITZ, W.; KAMPS, L.R.; BOYER, K.W.J. Quality assurance in the analysis of foods for trace constituents. **Association of Official Analytical Chemists**, v. 63, p. 1344-1355, 1980.

HSU, Y.H.; CHEN, D.W.C.; TAI, C.D.; CHOU, Y.C.; LIU, S.J.; UENG, S.W.N.; CHAN, E.C. Biodegradable drug-eluting nanofiber-enveloped implants for sustained release of high bactericidal concentrations of vancomycin and ceftazidime: in vitro and in vivo studies. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p. 4347-4355, 2014.

HSU, Y.H.; LIN, C.T.; YU, Y.H.; CHOU, Y.C.; LIU, S.J.; CHAN, E.C. Dual delivery of active antibactericidal agents and bone morphogenetic protein at sustainable high concentrations using biodegradable sheath-core-structured drug-eluting nanofibers. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 3927-3937, 2016.

HYATT, A.J.T.; RAJAN, M.S.; BURLING, K.; ELLINGTON, M.J.; TASSONI, A.; MARTIN, K.R. Release of vancomycin and gentamicin from a contact lens versus a fibrin coating applied to a contact lens. **Cornea**, v. 53, p. 1946-1952, 2012.

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

JAVORSKA, L.; KRCMOVA, L.K.; SOLIC, P.; KASKA, M. Simple and rapid quantification of vancomycin in serum, urine and peritoneal/pleural effusion via UHPLC-MS/MS applicable to personalized antibiotic dosing research. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 142, p. 59-65, 2017.

JP. JAPANESE Pharmacopoeia. 16th ed. Tokyo Society of Japanese Pharmacopoeia, 2011. p.557-560.

JONES, R.N. Microbiological features of vancomycin in the 21st century: Minimum inhibitory concentration creep, bactericidal/static activity and applied breakpoints to predict clinical outcomes or detect resistant strains. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, p. 13-24, 2006.

JOSHI, M.D.; O'DONNELL, J.N.; VENKATESAN, N.; CHANG, J.; NGUYEN, H.; RHODES, N.J.; PAIS, G.; CHAPMAN, R.L.; GRIFFIN, B.; SCHEETZ, M.H. High-Performance Liquid Chromatography method for rich pharmacokinetic sampling schemes in translational rat toxicity models with vancomycin. **Clinical and Translational Science**, v. 10, p. 496-502, 2017.

KAHNE, D.; LEIMKUEHLER, C.; LU, W.; WALSH, C. Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 2, p. 425-448, 2005.

KANG, H.K.; YOONKYUNG, P. Glycopeptide Antibiotics: Structure and mechanisms of action. **Journal of Bacteriology and Virology**, v. 45, n. 2, p. 67-78, 2015.

KIRK, L.; LEWIS, P.; LUU, Y.; BROWN, S. Stability of commercially available grape and compounded cherry oral vancomycin preparations stored in syringes and cups. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 20, n. 2, p. 159-163, 2016.

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.

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.; SALGADO, H.R.N. Quantification of doxycycline hyclate in tablets by HPLC–UV method. **Journal of Chromatographic Science**, v. 2013, n° 51, p. 919-925, 2013.

KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Optimization of microbiological method by turbidimetry for quantification of rifaximin tablets: validation, application and evaluation of degraded compounds. **Pharmaceutica Analytica Acta**, v. 7, p. 518, 2016.

KOGAWA, A.C.; SALGADO, H.R.N. Quantification of rifaximin in tablets by spectrophotometric method ecofriendly in ultraviolet region. **Scientifica**, v. 2016, p. 1-9, 2016.

KOGAWA, A. C.; MELLO, N. P.; SALGADO, H. R. N. Quantification of doxycycline in raw material by an eco-friendly method of infrared spectroscopy. **Pharmaceutica Analytica Acta**, v. 7, p. 463-466, 2016.

KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Ethanol on HPLC: Epiphany or Nonsense? **Acta Scientific Pharmaceutical Sciences**, v. 2, p. 14-15, 2018.

KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Spectrophotometry in infrared region: a new, low cost and green way to analyze tablets of rifaximin. **Current Pharmaceutical Analysis**, v. 14, p. 108-111, 2018.

LAZAR, K.; WALKER, S. Substrate analogues to study cell-wall biosynthesis and its inhibition. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 6, p. 786-793, 2002.

LEVINE, D.P. **Vancomycin: a history**. *Clinical Infectious Diseases*, v. 42, p. 5-12, 2006;

LIMA, J. G. S.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Green analytical method for quantification of secnidazole in tablets by HPLC-UV. **Drug Analytical Research** v. 02, p. 20-26, 2018.

LIMA, T.M.; SEBA, K.S.; GONÇALVES, J.C.S.; CARDOSO, F.L.L.; ESTRELA, C.E. A Rapid and Simple HPLC Method for Therapeutic Monitoring of Vancomycin. **Journal of chromatographic Science**, v. 56, n. 2, p. 115-121, 2018.

LIU, M.; YANG, Z.H.; LI, G.H. A Novel Method for the Determination of Vancomycin in Serum by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Its Application in Patients with Diabetic Foot Infections. **Molecules**, v. 23, p. 2-12, 2018.

LOC-CARRILLO, C.; WANG, C.; CANDEN, A.; BURR, M.; AGARWAL, J. Local intramedullary delivery of vancomycin can prevent the development of long bone *Staphylococcus aureus* infection. **Plos One**, v. 11, n. 7, p. 1-13, 2016.

MAO, Y.; ZHAO, M.; GE, Y.; FAN, J. Novel alginate–chitosan composite microspheres for implant delivery of vancomycin and in vivo evaluation. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 88, n. 3, p. 434-440, 2016.

MATZKE, G.R.; ZHANEL, G.G.; GUAY, D.R.P. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. **Clinical pharmacokinetics**, p. 257-282, 1986.

MEI, S.; WANG, J.; ZHU, L.; CHEN, R.; LI, X.; CHEN, K.; CHEN, G.; ZHOU, J.; WANG, Q.; ZHAO, Z. An UPLC-MS/MS method for analysis of vancomycin in human cerebrospinal fluid and comparison with the chemiluminescence immunoassay. **Biomedical Chromatography**, v. 31, n. 8, p. 1-7, 2017.

MOLINA-MANSO, D.; MANZANO, M.; DOADRIO, J.C.; DEL PRADO, G.; ORTIZ-PÉREZ, A.; VALLET-REGÍ, M.; GÓMEZ-BARRENA, E.; ESTEBAN, J. Usefulness of SBA-

15 mesoporous ceramics as a delivery system for vancomycin, rifampicin and linezolid: a preliminary report. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 40, p. 252-256, 2012.

MONTES, J.A.; JOHNSON, D.; JORGENSEN, J.; MCELMEEL, L.; FULCHER, L.C.; KIEL, J.W. Potency and sterility of fortified tobramycin, fortified vancomycin, and moxifloxacin at 4, 24, and 35°C for 14 Days. **Cornea**, v. 35, nº 1, p. 122-126, 2016.

MORAES, L.G.P.; ROCHA, R.S.F.; MENEGAZZO, L.M.; ARAÚJO, E.B.; YUKIMITU, K.; MORAES, J.C.S. Infrared spectroscopy: a tool for determination of the degree of conversion in dental composites. **Journal of Applied Oral Science**, v. 16, nº 2, p. 145-149, 2008.

MORENO, A.H.; SALGADO, H.R.N. Development and validation of the quantitative analysis of ceftazidime in powder for injection by infrared spectroscopy. **Physical Chemistry**, v. 2, nº 1, p. 6-11, 2012.

NAGARAJAN, R. Structure-activity relationships of vancomycin-type glycopeptide antibiotics. **The Journal of Antibiotics**, v. 46, nº 8, p. 1181-1195, 1993.

NASCIMENTO, P.A.; KOGAWA, A.C.; SALGADO, H.R.N. Development and validation of an innovative and ecological analytical method using high performance liquid chromatography for quantification of cephalothin sodium in pharmaceutical dosage. **Journal of Chromatography and Separation Techniques**, v. 9 nº 1, p. 1-8, 2018.

NASCIMENTO, P.A.; KOGAWA, A.C.; SALGADO, H.R.N. A green and sustainable method by infrared for quantitative determination of sodium cephalothin. **Austin Journal of Analytical and Pharmaceutical Chemistry**, v. 6, nº 2, p. 1-5, 2019.

O'DONNELL, J.N.; RHODES, N.J.; LODISE, T.P.; PROZIALECK, W.C.; MIGLIS, C.M.; JOSHI, M.D.; VENKATESAN, N.; PAIS, G.; CLUFF, C.; LAMAR, P.C.; BRIYAL, S.; DAY, J.Z.; GULATI, A.; SCHEETZ, M.H. 24-Hour Pharmacokinetic Relationships for

Vancomycin and Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, nº 11, p. 1-10, 2017.

OJEDA, C.B.; ROJAS, F.S. Process Analytical Chemistry: Applications of Ultraviolet/Visible Spectrometry in Environmental Analysis: An Overview. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 44, p. 245-265, 2009.

PARKER, S.L.; VALERO, Y.C.G.; LIPMAN, J.; ROBERTS, J.A.; WALLIS, S.C. Effect of time on recovery of plasma microsamples for the quantitative determination of vancomycin. **Bionalysis**, v. 8, nº 21, p. 2235-2242, 2016.

PAVIA, D.L.; LAMPMAN, G.M.; KRIZ, G.S. **Introduction to spectroscopy**. 5 ed. São Paulo, CENGAGE, 2016

PEDROSO, T. M.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Validation and routine application of a versatile bioassay for quantification of ertapenem sodium. **Research and Reviews: Journal of Pharmacology and Toxicological Studies**, v. 6, p. 1-9, 2018.

PIGRAU, C.; ALMIRANTE, B. Oxazolidinonas, glucopéptidos y lipopéptidos cíclicos. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 27, nº p. 236-246, 2009.

REBOUCAS, C. T.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. A new green method for the quantitative analysis of enrofloxacin by fourier-transform infrared spectroscopy. **Journal of AOAC International**, v.101, p. 2001-2005, 2018.

RECHELO, B. S.; KOGAWA, A. C.; SALGADO, H. R. N. Quantitative analysis of cefazolin sodium in lyophilized powder by infrared spectrophotometry: Green, low cost, fast and effective. **Spectrochimica Acta Part A-Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 208, p. 157-161, 2019.

RHODES, N.J.; PROZIALECK, W.C.; LODISE, T.P.; VENKATESAN, N.; O'DONNELL, J.N.; PAIS, G.; CLUFF, C.; LAMAR, P.C.; NEELY, M.N.; GULATI, A.; SCHEETZ, M.H. Evaluation of vancomycin exposures associated with elevations in novel

urinary biomarkers of acute kidney injury in vancomycin-treated rats. **Antimicrobial Agent and Chemoterapy**, v. 60, nº10, p. 5742-5751, 2016.

ROBERTS, R.; MCCONOUGHNEY, S.J.; CALHOUN, J.H. Size and composition of synthetic calcium sulfate beads influence dissolution and elution rates in vitro. **Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials**, v. 102B, p. 667-673, 2013.

RYBAK, M.J.; ALBRECHT, L.M.; BOIKE, S.C.; CHANDRASEKAR, P.H. Nephrotoxicity of vancomyryn, alone and with an aminoglycoside. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 25, p. 679-687, 1990.

SANTOS, N.Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto e Contexto Enfermagem**, v. 13, p. 64-70, 2004

SCHIMD, F.X. Biological Macromolecules: UV-visible Spectrophotometry. **Encyclopedia of Life Sciences**, p. 1-4, 2001.

SERRI, A.; MOGHIMI, H.R.; MAHBOUBI, A.; ZARGHI, A. Stability-indicating HPLC method for determination of vancomycin hydrochloride in the pharmaceutical dosage forms. **Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research**, v. 74, nº 1, p. 73-79, 2017.

SIERADZKI, K.; TOMASZ, A. Gradual alterations in cell wall structure and metabolism in vancomycin-resistant mutants of *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**, v. 181, nº 24, p. 7566-7570, 1999

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

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X.; KIEMLE, D.J. **Spectrometric identification of organic compounds**. 7 ed., John Wiley and Sons New Jersey, 2005.

SMITH, T.L.; PEARSON, M.L.; WILCOX, K.R.; CRUZ, C.; LANCASTER, M.V.; ROBINSON-DUNN, B.; TENOVER, F.C.; ZERVOS, M.J.; BAND, J.D.; WHITE, E.;

JARVIS, W.R. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, n° 7, p. 493-501, 1999.

SNYDER, L.R.; KIRKLAND, J.J.; DOLAN, J.W. **Introduction to modern liquid chromatography**. 3 ed., John Wiley and Sons New Jersey, 2010.

SONG, X.; XIE, J.; ZHANG, M.; ZHANG, Y.; LI, J.; HUANG, Q. Simultaneous determination of eight cyclopolypeptide antibiotics in feed by high performance liquid chromatography coupled with evaporation light scattering detection. **Journal of Chromatography B**, v. 1076, p. 103-109, 2018.

SORAN, M.L. Determination of antibiotics in surface water by solid-phase extraction and High-Performance Liquid Chromatography with diode array and mass spectrometry detection. **Environmental Analysis**, v. 50, n° 7, p. 1209-1218, 2016.

SORAN, M.L.; OPRIS, O.; LUNG, I.; KACSO, I.; PORAV, A.S.; STAN, M.; The efficiency of the multi-walled carbon nanotubes used for antibiotics removal from wastewaters generated by animal farms. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, n° 19, p. 16396-16406, 2017.

SUCHÝ, T.; SUPOVÁ, M.; KLAPKOVÁ, E.; HORNÝ, L.; RÝGLOVÁ, S.; ZALOUDKOVÁ, M.; BRAUN, M.; SUCHARDA, Z.; BALLAY, R.; VESELÝ, J.; CHLUP, H.; DENK, F. The sustainable release of vancomycin and its degradation products from nanostructured collagen/hydroxyapatite composite layers. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 105, p. 1288-1294, 2016.

SWEETMAN, S.C. **Martindale: the complete drug reference**. 39. Ed. London: Pharmaceutical Press, 2017.

TAKÁCS-NOVÁK, K.; NOSZÁL, B.; TOKÉS-KÖVESDI, M.; SZÁSZ, G. Acid-base properties and proton-speciation of vancomycin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 89, p. 261-263, 1993.

- THAMMANA, M.; A Review on High Performance Liquid Chromatography (HPLC). **Research and reviews: Journal of Pharmaceutical analysis**, v. 5, nº 2, p. 22-28, 2016.
- THE MERCK INDEX. 13 ed. Whitehouse Station, NJ: Merck Research Laboratories Division of Merck co., inc., 2001.
- TOMAS, A.H.; NEWLAND, P. Chromatographic methods for the analysis of vancomycin. **Journal of Chromatography**, v. 410, p. 373-3382, 1987.
- TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. 12^oed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- TÓTOLI, E.G.; SALGADO, H.R.N. Rapid turbidimetric assay to determine the potency of daptomycin in lyophilized powder. **Pharmaceutics**, v. 7, p. 106-121, 2015.
- TOYOGUCHI, T.; TAKAHASHI, S.; HOSOYA, J.; NAKAGAWA, Y.; WATANABE, H. Nephrotoxicity of Vancomycin and Drug Interaction Study with Cilastatin in Rabbits. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 41, nº 9, p. 1985-1990, 1997.
- UENG, S.W.N.; YUAN, L.J.; LIN, S.S.; LIU, S.J.; CHAN, E.C.; CHEN, K.T.; LEE, M.S. In vitro and in vivo analysis of a biodegradable poly(lactide-*co*-glycolide) copolymer capsule and collagen composite system for antibiotics and bone cells delivery. **Journal of Trauma Injury, Infection and Critical Care**, v. 70, p. 1503-1509, 2011.
- UENG, S.W.N.; HSIEH, P.H.; SHIH, H.N.; CHAN, Y.S.; LEE, M.S.; CHANG, Y. Antibacterial activity of joint fluid in cemented total-knee arthroplasty: an *in vivo* comparative study of polymethylmethacrylate with and without antibiotic loading. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, p. 5541-5546, 2012.
- URABE, K.; NARUSE, K.; HATTORI, H.; HIRANO, M.; UCHIDA, K.; ONUMA, K.; PARK, H.J.; ITOMAN, M. In vitro comparison of elution characteristics of vancomycin from calcium phosphate cement and polymethylmethacrylate. **Journal of Orthopaedic Science**, v. 14, p. 784-793, 2010.

USMAN, M.; HEMPLE, G. Development and validation of an HPLC method for the determination of vancomycin in human plasma and its comparison with an immunoassay (PETINIA). **SpringerPlus**, v. 5, nº 124, p. 1-7, 2016.

UTTLEY, A.H.C.; COLLINS, C.H.; NAIDOO, J.; GEORGE, R.C. Vancomycin-resistant enterococci. **The Lancet**, v. 2, nº 9, p. 57-58, 1988.

VANCOCINA[®] CP. **Bula cloridrato de vancomicina**. São Paulo, 2014. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5497142014&pIdAnexo=2117009. Acesso em 02 de abril de 2019.

VILA, M.M.D.C.; OLIVEIRA, R.M.; GONÇALVES, M.M. Analytical methods for vancomycin determination in biological fluids and in pharmaceuticals. **Quimica Nova**, v. 30, nº 2, p. 395-399, 2007.

WAYLAND, L.G.; WEISS, P.J. Identification of antibiotics in sensitivity discs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, p. 806-810, 1968.

WICHA, S.G.; KLOFT, C. Simultaneous determination and stability studies of linezolid, meropenem and vancomycin in bacterial growth medium by high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 15, nº 1028, p. 242-248, 2016.

WILLIAMS, D.H.; BARDSLEY, B. The vancomycin group of antibiotics and the fight against resistant bacteria. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 38, p. 1172-1193, 1999.

WORKING, Z.M.; FREDERIKSEN, H.; DREW, A.; LOC-CARRILLO, C.; KUBIAK, E.N. Bone penetrance of locally administered vancomycin powder in a rat femur fracture model. **Injury**, v. 48, nº 7, p. 1459-1465, 2017.

WRIGHT, P.M.; SEIPLE, I.B.; MYERS, A.G. The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. **Angewandte Chemie International Edition England**, v. 53, nº 34, p. 8840-8869, 2015.

YAMAZAKI, S.; SUZUKI, T.; SUZUKI, T.; TAKATSUKA, H.; ISHIKAWA, M.; HATTORI, N.; FUJISHIRO, T.; MIYAUCHI, H.; OAMI, T.; ARIYOSHI, N.; ODA, S.; MATSUBARA, H.; ISHII, I. An extremely high bioavailability of orally administered vancomycin in a patient with severe colitis and renal insufficiency. **Journal of Infection and Chemotherapy**, p. 1-4, 2017.

ZAID, A.N.; AL-RAMAHI, R.J.; GHOSH, A.A.; QADDUMI, A.; ZAAROR, Y.A. Weight and content uniformity of lorazepam half-tablets: A study of correlation of a low drug content product. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, p.71-75, 2013.

ZARIF, M.S.; AFIDAH, A.R.; ABDULLAH, J.M.; SHARIZA, A.R. Physicochemical characterization of vancomycin and its complexes with β -cyclodextrin. **Biomedical research India**, v. 23, nº 4, p. 513-520, 2012.

ZULUAGA, A.F.; AGUDELO, M.; RODRIGUEZ, C.A.; VESGA, O. Application of microbiological assay to determine pharmaceutical equivalence of generic intravenous antibiotics. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 9, p. 1-11, 2009.