

ESTABILIDADE DA AMPICILINA EM SOLUÇÕES PARENTERAIS DE GRANDE VOLUME.

RODRIGUES JÚNIOR, J.M.; SCHAPOVAL, E.E.S.

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, PORTO ALEGRE, RS, BRASIL.

INTRODUÇÃO: A avaliação da estabilidade da ampicilina em soluções parenterais tem sido objeto de estudo de diversos autores. Estes estudos têm demonstrado que a estabilidade da ampicilina é dependente da concentração do antibiótico, da temperatura de armazenamento e do pH da solução. GALLELLI (1967) iniciou estes estudos quando demonstrou que a solução de ampicilina em solução de cloreto de sódio a 0,9%, na concentração 5mg/ml perde aproximadamente 10% de sua concentração inicial em um dia quando armazenada à temperatura ambiente e em sete dias quando conservada sob refrigeração. Outros autores estudaram a estabilidade da ampicilina em diferentes condições de armazenamento e em diferentes veículos de dissolução (JACOBS et all., 1970; WYATT et all., 1971; SVELLO e SHANGRAW, 1971, GALLELLI, 1972; STJERNSTROM et all., 1978). O laboratório FONTOURA-WYETH especifica o período de utilização da ampicilina em várias soluções parenterais em concentrações que variam de 2 a 30mg/ml, a 21°C. Os dados da literatura, referentes à estabilidade da ampicilina sódica em soluções parenterais não são equivalentes, constituindo um sério problema, uma vez que, em certos casos, o período de infusão parenteral excede o período de estabilidade especificado por alguns autores e é satisfatório para outros, tornando-se difícil a eleição do tratamento. Uma das fontes destas variações, provavelmente, está relacionada com a metodologia utilizada na determinação da concentração do antibiótico. A realização do presente trabalho foi proposta com o objetivo de determinar a estabilidade da ampicilina sódica quando reconstituída em três soluções: solução isotônica de cloreto de sódio, solução de Ringer com lactato e solução isotônica de glicose, quando armazenadas às temperaturas de 5°C, 25°C, 35°C e 40°C, na concentração de 2mg/ml, utilizando para tal um método eficiente e seletivo.

MATERIAL e MÉTODOS: A ampicilina sódica injetável foi dissolvida em solução isotônica de cloreto de sódio, em solução de Ringer com lactato e em solução isotônica de glicose, na concentração de 2mg de ampicilina por ml de solução. As soluções contendo o antibiótico foram armazenadas nas temperaturas de 5°C, 25°C, 35°C e 40°C, em estufa de calor seco munidas de termômetro e termostato. Alíquotas foram retiradas em tempos específicos para cada solução e a concentração da ampicilina foi determinada pelo método espectrofotométrico com imidazol-cloreto mercúrico preconizado pela BRITISH Pharmacopoeia (1988), proposto por BUNDGAARD (1974). O método microbiológico de difusão em ágar, cilindros em placa, delineamento 3 X 3, foi aplicado para avaliação da atividade antimicrobiana da ampicilina quando as soluções foram expostas a 40°C, utilizando-se para tal ce

pas de Micrococcus luteus (ATCC 9341), como microorganismo teste. Os resultados foram comparados com os obtidos pelo método físico-químico. A interferência de produtos de polimerização da ampicilina foi avaliada pelo método proposto por BUNDGAARD (1974).

RESULTADOS e DISCUSSÃO: O estudo realizado permitiu estabelecer o período viável para utilização da ampicilina sódica reconstituída nas diferentes soluções estudadas. A determinação do tempo de armazenamento foi baseada no período em que a concentração da ampicilina decai em 10% em relação à concentração inicial. A tabela 1 mostra as condições de armazenamento recomendadas.

TABELA 1: Período de armazenamento recomendado para soluções de ampicilina sódica, a 2mg/ml, nas diferentes soluções parenterais estudadas.

Solução	Temperatura de armazenamento (°C)	Período de armazenamento (horas)
Cloreto de sódio a 0,9%	5	48
	25	8
	35	2
	40	1
Ringer com lactato	5	24
	25	6
	35	2
	40	2
Glicose a 5%	5	12
	25	4
	35	0,5
	40	0,5

A determinação da atividade antimicrobiana, quando as soluções foram armazenadas a 40°C, permitiu avaliar a confiabilidade dos resultados obtidos pela determinação espectrofotométrica, uma vez que não foram observadas diferenças significativas dos resultados obtidos pelos dois métodos (p=5%). A análise da interferência dos produtos de polimerização da ampicilina foi realizada para verificação da possível formação de polímeros nas condições de trabalho. Durante o armazenamento foi observado decaimento dos valores de pH das soluções, resultante da formação de produtos de degradação.

CONCLUSÕES: O método espectrofotométrico empregado mostrou-se eficiente, verificando-se ser sensível e seletivo, não estando sujeito à interferência de produtos de degradação. Não foi detectada a presença de polímeros nas soluções armazenadas, eliminando a interferência destes produtos no método empregado. A estabilidade da ampicilina sódica em solução, mostrou-se sensível à elevação da temperatura. Quando expostas a temperaturas elevadas, 35°C e 40°C, a solução de ampicilina a 2mg/ml, deve ser utilizada com cautela devido à rápida degradação observada, não sendo recomendado diluir o antibiótico em soluções glicosadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- BRITISH Pharmacopoeia 1988. London: Her Majesty's Stationery Office.
- BUNDGAARD, H. Spectrophotometric determination of ampicillin sodium in the presence of its degradation and polymerization products. J. Pharm. Pharmacol., 26:385-92, 1974.
- FONTOURA-WYETH S.A. Amplacilina. São Bernardo do Campo. 1988. 4p. Bula.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Test and methods of assay of antibiotics and antibiotic-containing drugs. In: Code of Federal Regulations. Washington:1989. p.217-93.
- GALLELLI, J.F. Stability studies of drugs used in intravenous solutions. Am. J. Hosp. Pharm. 24:425-34, 1967.
- JACOBS, J.; NATHAN, I.; SUPERSTINE, E.; SACKS, T. Ampicillin and carbenicillin. Stability in commonly used infusions solutions. Drug Intell. Clin. Pharm., 1:205-8, 1970.
- SAVELLO, D.R.; SHANGRAW, R.F. Stability of sodium ampicillin solutions in the frozen and liquid states. Am. J. Hosp. Pharm., 28:754-59, 1971.
- STJERSTROM, G.; OLSON, O.T.; NYQUIST, H.; LUNDGREN, P. Studies on the stability and compatibility of drugs in infusion fluids. Factors affecting the stability of ampicillin. Acta Pharm. Suec., 42:1507-10, 1978.
- WYATT, R.G.; OKAMOTO, G.A.; FEIGIN, R.D. Stability of antibiotics in parenteral solutions. Pediatrics, 49:22-9, 1972.