

FARMACOPÉIA BRASILEIRA

6ª EDIÇÃO



Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Farmacopeia
Brasileira,
6ª edição

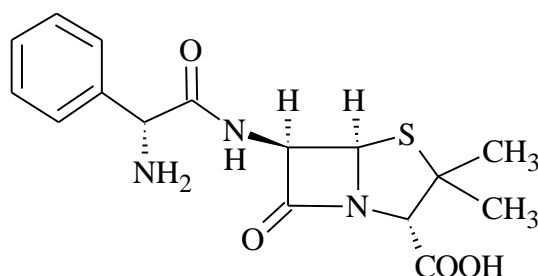
Volume II – Monografias

Insumos Farmacêuticos e Especialidades

Brasília
2019

AMPICILINA

Ampicillinum



$C_{16}H_{19}N_3O_4S$; 349,41

ampicilina; 00738

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico
[69-53-4]

$C_{16}H_{19}N_3O_4S \cdot 3H_2O$; 403,45

ampicilina tri-hidratada; 00742

Ácido (2*S*,5*R*,6*R*)-6-[[*(2R)*-2-amino-2-fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico hidratado (1:3)
[7177-48-2]

A potência é de, no mínimo, 960 µg e, no máximo, 1005 µg de ampicilina ($C_{16}H_{19}N_3O_4S$) por miligrama, em relação à substância anidra.

DESCRIÇÃO

Características físicas. Pó cristalino branco a levemente amarelado. Apresenta polimorfismo.

Solubilidade. Pouco solúvel em água e álcool metílico, praticamente insolúvel em álcool etílico absoluto. Solúvel em soluções ácidas e alcalinas diluídas.

Constantes físico-químicas.

Faixa de fusão (5.2.2): 199 °C a 202 °C, com decomposição.

Rotação óptica específica (5.2.8): +280 a +305, em relação à substância anidra. Determinar em solução a 0,25% (p/v).

IDENTIFICAÇÃO

A. No espectro de absorção no infravermelho (5.2.14) da amostra, dispersa em brometo de potássio, há máximos de absorção somente nos mesmos comprimentos de onda e com as mesmas intensidades relativas daqueles observados no espectro de ampicilina SQR ou de ampicilina tri-hidratada SQR, preparado de maneira idêntica.

B. O tempo de retenção do pico principal do cromatograma da *Solução (1)*, obtido no método **C.** de *Doseamento* corresponde àquele do pico principal da *Solução (3)*.

ENSAIOS DE PUREZA

Substâncias relacionadas. Proceder como descrito no método **C.** de *Doseamento*. Preparar as soluções descritas a seguir.

Solução teste: dissolver quantidade de amostra equivalente a 27,0 mg de ampicilina em *Eluente A* e completar o volume para 10 mL com o mesmo solvente. Preparar imediatamente antes do uso.

Solução referência: diluir 1,0 mL da *Solução (2)*, descrita no método **C.** de *Doseamento*, para 20 mL com o *Eluente A*.

Solução branco: *Eluente A*.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução teste*, *Solução referência* e da *Solução branco*, registrar os cromatogramas e medir as áreas de todos os picos obtidos. Nenhum pico secundário no cromatograma obtido com a *Solução teste* possui área maior do que a área do pico principal obtido com a *Solução referência* (1,0%). Desconsiderar qualquer pico obtido no cromatograma do branco.

pH (5.2.19). 3,5 a 6,0. Determinar em solução aquosa a 1% (p/v).

Cristalinidade. Suspender algumas partículas da amostra em óleo mineral. Transferir para lâmina de vidro e examinar em microscópio dotado de luz polarizada. As partículas exibem birrefringência, que se extingue ao movimentar a amostra, por meio de ajuste micrométrico.

Limite de *N,N*-dimetilanilina (5.3.2.13). Utilizar o *Método II*. No máximo, 0,002% (20 ppm).

Água (5.2.20.1). Para a forma anidra, no máximo 2,0% e para a forma hidratada de 12 a 15%.

Resíduo por incineração (5.2.10). Determinar em 1 g da amostra. No máximo 0,5%.

TESTES DE SEGURANÇA BIOLÓGICA

Ampicilina destinada à produção de preparações parenterais cumpre com os seguintes testes.

Esterilidade (5.5.3.2.1). Cumpre o teste. Dissolver 6 g da amostra em 800 mL de *Fluido II* contendo quantidade suficiente de β-lactamase, para inativar a ampicilina, agitar até total solubilização e proceder conforme descrito em *Método de filtração em membrana*.

Endotoxinas bacterianas (5.5.2.2). No máximo 0,15 UE/mg de ampicilina.

DOSEAMENTO

Empregar um dos métodos descritos a seguir.

A. Proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico de antibióticos (5.5.3.3)*, pelo método de difusão em ágar.

Nota: as diluições das Soluções padrão e amostra para a curva padrão devem ser preparadas simultaneamente.

Solução amostra: dissolver quantidade da amostra, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir sucessivamente com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Solução padrão: dissolver quantidade de ampicilina SQR, pesada com exatidão, em água estéril, de modo a obter solução a 0,1 mg/mL. Diluir, sucessivamente, com *Solução 2 (Tampão fosfato de potássio 0,1 M, estéril, pH 8,0)*, de modo a obter soluções na faixa de concentração adequada para a curva padrão.

Procedimento: proceder conforme descrito em *Ensaio microbiológico por difusão em ágar (5.5.3.3.1)*. Calcular a potência da amostra, em μg de $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ por miligrama, a partir da potência do padrão e das respostas obtidas com as *Soluções padrão* e com as *Soluções amostra*.

B. Proceder conforme descrito em *Ensaio iodométrico de antibióticos (5.3.3.10)*. Preparar a solução padrão nas mesmas condições que a solução amostra.

C. Proceder conforme descrito em *Cromatografia a líquido de alta eficiência (5.2.17.4)*. Utilizar cromatógrafo provido de detector ultravioleta a 254 nm; coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 μm) mantida à temperatura ambiente; fluxo da *Fase móvel* de 1,0 mL/minuto.

Eluente A: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:50:899,5).

Eluente B: mistura de ácido acético diluído, fosfato de potássio monobásico 0,2 M, acetonitrila e água (0,5:50:400:549,5).

Gradiente da Fase móvel: adotar o sistema de gradiente descrito na tabela a seguir:

<i>Tempo (minutos)</i>	<i>Eluente A (%)</i>	<i>Eluente B (%)</i>	<i>Eluição</i>
0 – t	85	15	isocrática
t – (t + 30)	85 → 0	15 → 100	gradiente linear
(t + 30) – (t + 45)	0	100	isocrática
(t + 45) – (t + 60)	85	15	isocrática

t = tempo de retenção da ampicilina determinado com a *Solução (2)*.

Solução (1): dissolver quantidade de amostra equivalente a 27,0 mg de ampicilina em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (2): dissolver 27,0 mg de ampicilina anidra SQR em *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente.

Solução (3): dissolver 2,0 mg de *cefradina SQR* no *Eluente A* e completar o volume para 50 mL com o mesmo solvente. A 5,0 mL desta solução adicionar 5,0 mL da *Solução (2)*.

Injetar replicatas de 50 μL da *Solução (2)* em eluição isocrática para a determinação do tempo de retenção (t) da ampicilina.

Injetar replicatas de 50 μL da *Solução (3)* utilizando o sistema gradiente. A resolução entre ampicilina e cefradina é, no mínimo, 3. Se necessário ajustar a proporção de *Eluente A* e *Eluente B* da *Fase móvel*.

Se for necessário realizar ajustes na composição da *Fase móvel* para obter a resolução necessária, a composição ajustada deve ser aplicada desde o tempo inicial no gradiente para a realização do doseamento.

Procedimento: injetar 50 µL da *Solução (1)* e da *Solução (2)*, registrar os cromatogramas e medir as áreas sob os picos. Calcular o teor em µg de ampicilina (C₁₆H₁₉N₃O₄S) por miligrama na amostra a partir do teor do padrão e das respostas obtidas com a *Solução (1)* e a *Solução (2)*. O desvio padrão relativo das áreas de replicatas sob os picos registrados é, no máximo, 1%.

EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipientes hermeticamente fechados, em temperatura inferior a 30 °C.

ROTULAGEM

Observar a legislação vigente.

CLASSE TERAPÊUTICA

Antibacteriano.