

# Análise qualitativa da matéria-prima sulfadiazina de prata

UFRGS  
Faculdade de Farmácia  
Biblioteca

## Qualitative analysis of silver sulfadiazine

Keila Maria Mendes Ceresér<sup>\*1</sup>; Eloir Paulo Schenkel<sup>2</sup> & Ana Maria Bergold<sup>2</sup>

**RESUMO** - Métodos qualitativos de análise para a sulfadiazina de prata foram avaliados. Na caracterização através de reações químicas são necessários testes direcionados para a sulfadiazina e para a prata. A espectroscopia no ultravioleta caracteriza somente a porção sulfadiazina; por outro lado, a espectroscopia no infravermelho permite caracterizar a sulfadiazina de prata. A análise através de cromatografia em camada delgada requer o desenvolvimento de detecção tanto para a sulfadiazina quanto para a prata.

**PALAVRAS-CHAVE** - Análise qualitativa; controle de qualidade; sulfadiazina de prata.

**SUMMARY** - Analytical methods for qualitative analysis of silver sulfadiazine, based on chemical, chromatographic and spectroscopic properties were evaluated. The identification by chemical tests requires the detection of the silver ions and the sulfadiazine moiety, that can be performed by classical reactions. Ultraviolet spectroscopy characterizes only the sulfadiazine moiety. Otherwise, the Infrared spectrum is useful to characterize silver sulfadiazine. Chromatographic identification requires the detection of sulfadiazine and the silver ions.

**KEY WORDS** - Qualitative analysis; quality control; silver sulfadiazine.

## INTRODUÇÃO

A sulfadiazina de prata é fármaco de uso crescente na prevenção e tratamento de infecções causadas por queimaduras. Seu amplo espectro de ação e atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* levaram a sua inclusão na lista de medicamentos da Organização Mundial da Saúde em 1990.

As vantagens e desvantagens dos fármacos disponíveis para o tratamento de queimados, e especialmente as propriedades da sulfadiazina de prata, são discutidas em revisão (Ceresér, Schenkel & Bergold, 1995). A otimização da obtenção desse fármaco foi descrita em artigo anterior (Ceresér & Schenkel, 1995).

O presente trabalho descreve métodos qualitativos e quantitativos de análise da matéria-prima sulfadiazina de prata.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### • Amostras analisadas

Para a avaliação da metodologia de análise qualitativa, foram utilizadas três amostras de matérias-primas obtidas de distribuidoras e quatro amostras de sulfadiazina de prata obtidas em laboratório de acordo com a metodologia descrita por Ceresér & Schenkel (1995). Como substância de referência foi utilizada a sulfadiazina de procedência Sigma, espectrofotometricamente padronizada em relação à uma amostra de referência USP.

### Caracterização da matéria-prima

**Solubilidade:** a solubilidade da sulfadiazina de prata foi avaliada em água destilada, éter etílico, acetona, etanol, ácido nítrico SR (4M), hidróxido de amônio R, hi-

dróxido de amônio 50 % V/V, metanol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato de sódio 20% e clorofórmio, todos de grau analítico.

### • Reações de Identificação

**Deteção do grupo amino primário aromático:** foi utilizada a reação de diazotação com ácido nitroso e copulação com b-naftol, realizada segundo técnicas oficiais (Farmacopéia, 1988; Europäisches, 1997).

**Deteção do grupo 2-amino-pirimidina:** a amostra foi suspensa em solução de resorcinol a 5% em etanol 94 % V/V. Após a adição lenta de ácido sulfúrico concentrado, observou-se a coloração da mistura, considerando-se positiva a reação no caso de coloração vermelha (Bult & Plug, 1984).

Recebido em 04.01.2000

<sup>1</sup>Centro de Ciências da Saúde- Curso de Farmácia, Universidade Luterana do Brasil, Rua Miguel Tostes, 101, 92420-280 Canoas, RS, Brasil

<sup>2</sup>Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga 2752, 90610-000 Porto Alegre, RS, Brasil

\*Parte do trabalho de Mestrado em Ciências Farmacêuticas do primeiro autor, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Deteção da prata:** foi utilizada a reação com ácido clorídrico concentrado, realizada segundo a Farmacopéia Européia (Europäisches, 1997).

**Análise cromatográfica:** a dissolução das amostras e a possível influência do solvente utilizado no processo cromatográfico foi avaliada utilizando ácido nítrico 4M e hidróxido de amônio R, conforme o tipo de eluente utilizado (ácido ou alcalino). As demais condições dos sistemas cromatográficos, como eluentes e reveladores, estão descritos na Tabela 1. Também foram avaliados os limites de deteção da sulfadiazina e da prata, em relação aos meios citados. Para tanto, foram aplicadas quantidades de sulfadiazina de prata da ordem de 0,01mg a 50mg. Gel de sílica 60 HF<sub>254</sub>, gel de sílica GF<sub>254</sub>, alumina GF<sub>254</sub> e celulose são de procedência Merck.

**Análise espectroscópica:** os espectros de Infravermelho foram obtidos com espectrofotômetro Shimadzu FTIR-8000, a partir de pastilhas de brometo de potássio; os espectros de ultravioleta foram obtidos com espectrofotômetro Shimadzu UV-VIS 2201, sendo determinados em soluções amoniacais diluídas, usando uma concentração final da ordem de 10 mg/mL.

#### Ensaio de pureza

O teor de umidade foi determinado pelo método gravimétrico, descrito pela Farmacopéia Européia (Europäisches, 1997). Para a determinação do pH, suspenderam-se cerca de 0,5 g de sulfadiazina de prata em 25 mL de água destilada. A suspensão foi a seguir aquecida a 70°C por 5 minutos e então resfriada em banho de água fria. Filtrou-se, e no filtrado determinou-se o pH (Stoger & Friedl, 1992) com peagâmetro DMPH-2 Digimed. A verificação da presença de sódio foi realizada segundo a Farmacopéia Brasileira, 4ª ed., através do teste frente ao acetato de uranila e zinco. Também foi avaliada coloração da chama.

**TABELA 1**  
**Sistemas cromatográficos**

Sistema	Eluente	Adsorvente/ Suporte	Deteção
1	EtOH: 95 NH <sub>4</sub> OH:5	gel de sílica 60F254	- extinção de fluorescência - 2-difenilcarbazida 2% - Reativo de Ehrlich - p-dimetilaminobenzilideno-rodanina - iodo
2	acetato de etila	gel de sílica 60F254	- extinção de fluorescência - 2-difenilcarbazida 2%
3	n-BuOH:1 AcOEt:1 NH <sub>4</sub> OH:2	gel de sílica 60F254	- extinção de fluorescência - 2-difenilcarbazida 2%
4	n-BuOH:1 AcOEt:1 AcOH (15%V/V):2	gel de sílica HF254	- extinção de fluorescência - 2-difenilcarbazida 2%
5	AcOH:30 H <sub>2</sub> O: 10 HCl R: 3	gel de sílica GF254	- extinção de fluorescência - 2-difenilcarbazida 2%
6	n-BuOH:1 AcOEt:1 NH <sub>4</sub> OH:2	celulose	- 2-difenilcarbazida 2%
7	n-BuOH:1 AcOEt:1 AcOH (15%V/V):2	alumina GF254	- extinção de fluorescência - 2-difenilcarbazida 2%
8	n-BuOH:1 AcOEt:1 NH <sub>4</sub> OH:2	alumina GF 254	- extinção de fluorescência - 2-difenilcarbazida 2%

**Ensaio-limite para prata livre:** foi realizado conforme a seqüência.

**Amostra:** A 1,0 g de sulfadiazina de prata em béquer, foram adicionados 10 mL de água destilada. A suspensão foi filtrada para tubo de Nessler de 100 mL de capacidade, lavando-se o béquer, a seguir, com cerca de 20 mL de água destilada, adicionados ao tubo de Nessler; 1mL de ácido clorídrico R foi adicionado, completando-se o volume com água destilada.

**Solução comparação:** solução padrão estoque de prata, a partir de nitrato de prata dessecado (196,83 mg AgNO<sub>3</sub>/250 mL H<sub>2</sub>O ou 0,5 mg Ag<sup>+</sup>/mL solução). Dessa solução, foi retirada uma quantidade equivalente a 0,1 mg de prata para uma tubo de Nessler, adicionando-se a seguir água e ácido clorídrico concentrado, completando-se o volume de 100 mL com água destilada.

**Controle:** preparada uma solução para controle dos reagentes, contendo somente água e ácido clorídrico R, em tubo de Nessler. As

soluções foram agitadas, sendo posteriormente comparadas as turvações, caso houvesse. O limite de prata livre é de 100 ppm (Stoger & Friedl, 1992).

#### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os métodos de análise foram testados em três amostras adquiridas no comércio e em quatro amostras preparadas em laboratório, conforme descrito anteriormente (Ceresér & Schenkel, 1995).

#### Ensaio de identificação

A solubilidade da sulfadiazina de prata é propriedade que pode ser utilizada na caracterização deste fármaco, já que é diferente de todas outras sulfonamidas. A sulfadiazina sódica é solúvel em água e a sulfadiazina é solúvel em etanol, ao passo que as demais sulfonamidas, em geral, são solúveis em acetona e solução saturada de carbonato de sódio (Moffat, 1986). Considerando-se essas características de solubilidade para sulfonamidas, a sulfadiazina de prata diferencia-se por ser

insolúvel em água destilada, éter etílico, acetona, etanol, metanol, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, carbonato de sódio 20 % (solução saturada); ligeiramente solúvel em hidróxido de amônio 50 % V/V, pouco solúvel em ácido nítrico 4 M; solúvel em hidróxido de amônio concentrado.

As reações de diazotização-copulação para detecção do grupo amino primário; resorcinol/etanol e ácido sulfúrico, para detecção do grupo 2-aminopirimidina; e frente ao ácido clorídrico, para detecção de prata apresentaram resultados positivos, podendo ser utilizadas para a caracterização do fármaco.

Para a caracterização através de análise cromatográfica, Bult & Plug (1984) descreveram os sistemas 1 e 2 (Tabela 1) para a sulfadiazina de prata. Os experimentos desenvolvidos com esses sistemas cromatográficos mostraram que ocorria migração apenas da porção sulfadiazina, não permitindo de imediato a diferenciação entre a sulfadiazina e a sulfadiazina de prata. Para diferenciar as substâncias, foram testados sistemas cromatográficos utilizando gel de sílica, celulose e alumina como adsorventes, e eluentes ácidos, neutros e alcalinos, conforme Tabela 1. Para a detecção da porção sulfadiazina, foi utilizada a extinção de fluorescência e o reagente de Ehrlich. Para a prata, foram utilizados os reagentes iodo, 2-difenilcarbazida e p-dimetilaminobenzilideno-rodanina (Cornelia & Foster, 1959). Tanto nos cromatogramas desenvolvidos com gel de sílica, como naqueles utilizando celulose ou alumina, observou-se sempre a migração de sulfadiazina, enquanto o íon prata permanecia no local de aplicação, indicando a dissociação do complexo. Esse fenômeno foi observado com os eluentes em meio alcalino, neutro ou ácido indicando a necessidade de caracterização tanto da sulfadiazina como da prata. Com respeito aos métodos de detecção, para a sulfadiazina, foi observado que o processo de extinção de fluorescência e a coloração com o reagente de Ehrlich apresentaram sensibilidade semelhante; para a prata foi observada maior sensibilidade e esta-

bilidade com o uso de p-dimetilaminobenzilideno-rodanina do que com o reagente 2-difenilcarbazida ou com a exposição a vapores de iodo. Considerou-se importante avaliar os limites de detecção da sulfadiazina e da prata em relação aos métodos citados. Foram feitas aplicações de sulfadiazina de prata em concentrações crescentes no sistema cromatográfico<sup>1</sup>, sendo a sulfadiazina detectada pela extinção de fluorescência e reagente de Ehrlich a partir das aplicações de 0,06µg em sulfadiazina de prata. Nesse mesmo sistema, a prata foi detectada (no ponto de aplicação) a partir das aplicações de 0,04µg (correspondendo a 0,13µg de sulfadiazina de prata), utilizando-se p-dimetilaminobenzilideno-rodanina como reagente de detecção. Os limites de detecção foram também avaliados utilizando-se acetato de etila como eluente. Nesse sistema, a sulfadiazina apresentou um valor de R<sub>f</sub> em torno de 0,65, mas observou-se formação de cauda já a partir de 2µg, sendo que a partir de 30µg parte da sulfadiazina permanecia no ponto de aplicação, interferindo com o processo de detecção da prata. Esse fenômeno, não observado com o sistema cromatográfico 1, pode ser interpretado como decorrente da saturação dos sítios ativos do adsorvente, quando o eluente acetato de etila é utilizado. O processo de separação cromatográfica não seria mais de adsorção mas sim de partição. Pode-se assim considerar o sistema cromatográfico 1 como o mais adequado para a análise da sulfadiazina de prata por cromatografia em camada delgada, considerando não apenas a resolução cromatográfica, mas também a detecção. A seqüência mais indicada de reveladores é primeiro a aplicação da p-dimetilaminobenzilideno-rodanina para a prata e posteriormente o reagente de Ehrlich para a sulfadiazina. A seqüência inversa de aplicação dos reagentes impede a detecção do íon prata, no caso de não haver completa dissociação do complexo.

A comparação dos espectros da sulfadiazina, sulfadiazina sódica e sulfadiazina de prata na região do infravermelho mostra diferenças

consideráveis, principalmente na zona de impressão digital. Na sulfadiazina sódica, as vibrações de estiramento assimétricas e simétricas N-H estão situadas em números de onda maiores do que na sulfadiazina de prata. Na sulfadiazina, essas vibrações ocorrem em números de onda ainda maiores do que na sulfadiazina de sódio. As bandas relativas às vibrações de estiramento de SO<sub>2</sub> assimétricas e simétricas ocorrem em números de onda menores do que em seus sais. Além disso, a sulfadiazina apresenta uma banda intensa a 940 cm<sup>-1</sup>, o que não ocorre em seus sais. Embora a espectroscopia no infravermelho permita a diferenciação entre essas substâncias, não foram detectadas bandas características de sulfadiazina sódica ou de sulfadiazina em uma amostra de sulfadiazina de prata que apresentou baixo teor de prata no doseamento, indicando que o método não permite detectar a presença de sulfadiazina livre ou sulfadiazina sódica na sulfadiazina de prata.

Na espectroscopia ultravioleta, a sulfadiazina apresentou máximos de absorção a 255 nm e 238 nm, enquanto a sulfadiazina sódica apresentou máximos de absorção a 255 nm e 239 nm e as amostras de sulfadiazina de prata apresentaram máximos de absorção em 255 nm e entre 237 e 240 nm. Como as soluções foram preparadas em concentrações de sulfadiazina semelhantes e as intensidades das bandas nas diferentes substâncias não apresentaram diferenças marcantes, pode-se concluir que a espectroscopia na região do ultravioleta não diferencia sulfadiazina de prata da sulfadiazina sódica e da sulfadiazina. A obtenção de espectros em metanol e etanol foi possível somente para a sulfadiazina e sulfadiazina sódica, mas não para a sulfadiazina de prata, devido à sua baixa solubilidade. Nesse caso, foi utilizado hidróxido de amônio 0,005 % como solvente. Para o máximo de absorção em 255 nm, os valores calculados de \*foram de 21800; 21820 e 21160 respectivamente para a sulfadiazina sódica, sulfadiazina e sulfadiazina de prata. A busca de diferenciação espectral no ultravioleta levou a testar a obtenção de espectros em meio fortemente ácido (ácido nítrico 4M) e em meio for-

temente alcalino (solução saturada de hidróxido de sódio). Em meio ácido, observou-se deslocamento hipsocrômico e efeito hipocrômico nos espectros de sulfadiazina, ulfadiazina de prata e sulfadiazina sódica. No entanto, os três espectros são semelhantes, não sendo possível dessa maneira a diferenciação. Em meio alcalino, não foram observadas variações nos comprimentos de onda de absorção máxima, nem variações nas absorvâncias.

#### Ensaio de pureza

Segundo Ramirez & Ramos, (1985) e conforme a Farmacopéia Chinesa (Stoger & Friedl, 1992), a sulfadiazina de prata não deve conter mais do que 1% de umidade; já conforme trabalho publicado por Bult & Plug em 1984, ela não deve conter mais do que 0,5% de umidade. O teor de umidade nas amostras analisadas foi inferior a 0,5%.

A verificação do pH é importante para assegurar a qualidade da sulfadiazina de prata, sendo que este valor deverá estar entre 4,5-6,5 (Farmacopéia, 1988). Conforme a Farmacopéia Chinesa (Stoger & Friedl, 1992), a faixa aceitável de pH para soluções aquosas de sulfadiazina de prata é 5,5-7,0. Para as matérias-primas analisadas, os valores de pH observados situaram-se entre 6,0 e 6,36.

É importante que seja testada a presença de sódio como impureza na sulfadiazina de prata, pois essa

é geralmente obtida a partir da sulfadiazina sódica. A presença de sódio foi avaliada através da reação com acetato de uranila e zinco e pelo teste de coloração da chama, sendo que nas amostras analisadas não foi detectada a presença desse cátion.

Para que a sulfadiazina de prata tenha ação desejada com menor risco de toxicidade, é importante que ela não contenha prata livre, ou que esta esteja dentro dos limites especificados, de modo geral não mais do que 100 ppm<sup>1</sup>. Isso foi verificado através da medida da turbidez em soluções de ácido clorídrico. Nas amostras em estudo, não se observou turvação nas soluções das amostras, ou, quando estas ocorreram, foram menores do que as observadas na solução padrão de prata.

#### CONCLUSÕES

A espectroscopia no ultravioleta não permite diferenciar a sulfadiazina de prata da sulfadiazina ou da sulfadiazina sódica; já a espectroscopia no infravermelho caracteriza a sulfadiazina de prata, diferenciando-a da sulfadiazina e da sulfadiazina sódica; o comportamento de solubilidade, por ser diferente de todas as outras sulfas, pode ser de utilidade na caracterização da matéria-prima sulfadiazina de prata.

Na análise da sulfadiazina de

prata através de cromatografia em camada delgada é preciso levar em conta a dissociação do complexo e a necessidade de caracterizar tanto a prata quanto a sulfadiazina.

#### AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, pela concessão de bolsa de pós-graduação ao primeiro autor e bolsas de produtividade em pesquisa.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bult, A.; Plug, C.M. Silver sulfadiazine, In: *Analytical Profiles of Drug Substances* (K. Florey, ed). Orlando: Academic, v. 13, p. 553-571, 1984.
2. Cornelia, T.S.; Foster, D.S. *Inv. Serte.* v. 52: , p. 59 - 60, 1959.
3. Ceresér, K.M.C.; Schenkel, E.P.; Bergold, A.M. *Rev. Bras. Med.* v. 52, n.6, p. 637-644, 1995.
4. Ceresér, K.M. ; Schenkel, E.P. *Rev. Bras. Farm.* v. 76, n. 3, p. 58-60, 1995.
5. *Europäisches Arzneibuch*, 3 ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag, 1997.
6. *Farmacopéia Brasileira*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu, 1988. parte 1.
7. Moffat, A. C. *Clarke's Isolation and Identification of drugs*. 2ª ed. London: Pharmaceutical Press, 1986.
8. Ramirez, R.; Ramos, I. *Rev. Cubana Farm.* v. 19, p. 64 - 70, 1985.
9. Stoger, E. A. ; Friedl, W. *Arzneibuch der chinesischen Medizin Monographien des Arzneibuches der Volksrepublik China 1985*, Stuttgart Deutscher Apotheker Verlag, 1992.

Endereço para correspondência

Keila Maria Mendes Ceresér  
Centro de Ciências da Saúde  
Curso de Farmácia, Univ. Luterana do Brasil  
Rua Miguel Tostes, 101, Canoas, RS,  
92420-280, Brasil

### Estudo das atividades citotóxica e antimicrobiana do ácido úsnico e derivados

Correché, ER. e col. *Fitoterapia* 69(6): 493-501, 1998.

Foram investigadas as atividades citotóxica e antimicrobiana do ácido úsnico e alguns derivados. Mecanismos moleculares são examinados para julgar as atividades constatadas.

No Brasil encontram-se vários Usneas em que a percentagem de ácido úsnico é acima de 3%.

### Atividade antiinflamatória do alcalóide bukitingina isolado do *Sapium baccatum*

Panthong, A. e col. *Planta Medica* 64(6): 530-535, 1998.

O alcalóide isolado da euforbiácea *Sapium baccatum* foi ensaiado nos modelos experimentais clássicos para estudar as atividades analgésica e antiinflamatória. Os autores concluíram pelos resultados do ensaio que as atividades estudadas seriam similares às do ácido acetilsalicílico.

Em algumas regiões do Brasil, o *Sapium glandulatum* é empregado como a agoniada.