

Otimização do processo de obtenção da sulfadiazina de prata*

Techniques evaluation to obtaintion silver sulfadiazine

Ceresér, K. M.¹ & Schenkel, E. P.²

RESUMO — A sulfadiazina de prata é um fármaco de uso crescente na prevenção e tratamento de infecções causadas por queimaduras. Seu amplo espectro de ação e atividade contra *Pseudomonas aeruginosa* levaram à sua inclusão na lista de medicamentos da Organização Mundial da Saúde em 1990. Nesse trabalho, foi realizada a avaliação de diferentes técnicas de obtenção da sulfadiazina de prata.

UNITERMOS — Sulfadiazina de prata; obtenção da sulfadiazina de prata.

ABSTRACT — Preparations containing silver sulfadiazine have been used since 1970 for burn treatment. The broad spectrum, the good activity against *Pseudomonas aeruginosa* and the slow delivery of silver and sulfadiazine in the environment of the burn are considered advantageous over other proposed drugs and led its inclusion in the WHO list of essential drugs. In this context, the present work aimed the evaluation of diferent techniques of obtaintion and analyses of silver sulfadiazine.

KEYWORDS — Silver sulfadiazine; obtaintion of silver sulfadiazine.

INTRODUÇÃO

A sulfadiazina de prata foi obtida partindo-se de soluções aquosas de sulfadiazina sódica e nitrato de prata ou de soluções amoniacaais de sulfadiazina e soluções aquosas de nitrato de prata, sempre em quantidades equimolares. A obtenção de sulfadiazina de prata, partindo-se de sulfadiazina sódica e nitrato de prata em meio aquoso resultou em maior rendimento (75-80%), comparando-se com a obtenção do fármaco a partir de sulfadiazina e nitrato de prata em meio amoniacal. Em relação aos diferentes processos de purificação, estes não parecem causar diferenças significativas no rendimento.

MATERIAIS E MÉTODOS

Obtenção da sulfadiazina de prata "IA"

Dissolveu-se, em bequer, sulfadiazina em quantidade equimolar de solução aquosa de hidróxido de sódio. A partir do momento em que houve disponibilidade do produto sulfadiazina sódica (Sigma), o processo foi realizado diretamente com esta, da mesma maneira.

Em outro bequer, foi feita solução aquosa de nitrato de prata equimolar à

solução de sulfadiazina sódica anteriormente preparada. A solução de nitrato de prata foi adicionada, gota à gota, com agitação, a solução de sulfadiazina sódica.

Formou-se um precipitado branco, volumoso de sulfadiazina de prata que, cerca de uma hora após, foi filtrado por sucção através de funil de Büchner com papel-filtro e lavado com água fria até que o filtrado ficasse isento de íon prata (teste em alíquotas do filtrado, às quais foram adicionadas algumas gotas de ácido clorídrico concentrado).

O precipitado, isento de prata livre, foi dissolvido em hidróxido de amônio concentrado e essa solução colocada à temperatura ambiente, em local escuro. Os cristais remanescentes, após a evaporação parcial de hidróxido de amônio, foram lavados com água destilada e posteriormente com acetona.

A sulfadiazina de prata purificada foi posta a secar sob vácuo, em desidsecador provido de hidróxido de potássio, à temperatura de 40°C por 4 horas. Os rendimentos são apontados na Tabela I.

Obtenção da sulfadiazina de prata "IB"

O processo de preparação, nesse

caso, foi igual ao anterior, com variação no processo de purificação.

O precipitado de sulfadiazina de prata obtido, isento de prata livre, foi dissolvido em hidróxido de amônio concentrado e deixado evaporar à temperatura ambiente, em local escuro.

Decorridas 24 horas, a solução amoniacal contendo já alguma quantidade de sulfadiazina de prata recristalizada, foi neutralizada (pH 7) pela adição de ácido nítrico 4M. Após cerca de 15 minutos, a solução foi filtrada e o precipitado retido foi lavado com água e seco a 105°C por 4 horas em estufa. Os rendimentos são apontados na Tabela I.

Obtenção de sulfadiazina de prata "2A"

Primeiramente dissolveu-se, em bequer, sulfadiazina em quantidade equimolar de hidróxido de amônio. Em outro bequer, foi feita solução aquosa de nitrato de prata equimolar à solução amoniacal de sulfadiazina anteriormente feita. A solução de nitrato de prata foi adicionada, gota à gota, com agitação, à solução amoniacal de sulfadiazina.

Formou-se um precipitado branco, volumoso de sulfadiazina de prata que, cerca de uma hora após, foi

Recebido em 29/06/95

*Parte do trabalho de mestrado em Farmácia intitulado "Obtenção e análise da sulfadiazina de prata" – UFRGS

¹Professora Adjunta de Química Farmacêutica da Universidade Luterana do Brasil

²Professor Titular de Química Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

filtrado por sucção de funil de Büchner com papel-filtro e lavado com água fria até que o filtrado ficasse isento de íon prata (teste em alíquotas do filtrado, às quais foram adicionadas algumas gotas de ácido clorídrico concentrado).

O precipitado, isento de prata livre, foi dissolvido em hidróxido de amônio concentrado e purificado da mesma maneira que o produto sulfadiazina de prata 1A. Os rendimentos são apontados na Tabela I.

Obtenção da sulfadiazina de prata "2B"

O processo de preparação, nesse caso, foi igual ao anterior, com variação no processo de purificação. O precipitado de sulfadiazina de prata obtido, isento de prata livre, foi dissolvido em hidróxido de amônio concentrado e purificado da mesma maneira que o produto sulfadiazina de prata 1B. Os rendimentos são apontados na tabela I. O esquema para a obtenção da sulfadiazina de prata é demonstrado nas Fig. 1 e Fig. 2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Otimização do processo de obtenção

A sulfadiazina de prata pode ser obtida a partir de soluções aquosas de sulfadiazina sódica e nitrato de prata em quantidades equimolares, ou a partir de soluções aquosas de nitrato de prata e solução amoniacal de sulfadiazina, em quantidades equimolares (Braun & Towle, 1941; Wruble, 1941; Fox, 1973-U. S. PAT 3761. 590; Sandmann, B. J., Nesbitt & Sandmann, R. A., 1974; Bult & Klasen, 1978; Bult & Plug, 1984). Para a purificação do produto, é recomendada a recristalização em hidróxido de amônio e lavagens sucessivas dos cristais com água e acetona, sendo estes posteriormente secos a vácuo a 40°C por 4 horas (Sandmann, B. J., Nesbitt & Sandmann, R. A., 1974).

Também é descrita a purificação por dissolução em hidróxido de amônio, seguida por neutralização da solução amoniacal com ácido nítrico (pH 7) e posteriores lavagens com água e secagem a 105°C durante 4 horas (Bult & Klasen, 1978).

Esses procedimentos foram testados, para a comparação de rendimentos, observando-se os resultados descritos a seguir.

A obtenção da sulfadiazina de prata a partir da sulfadiazina sódica e nitrato de prata e purificação da mesma por recristalização em hidróxido de amônio e lavagens posteriores com água e acetona (processo 1A), seguida por secagem a vácuo a 40°C por 4

horas, mostrou um rendimento igual a 79% (média obtida após 4 dias de recristalização).

A obtenção da sulfadiazina de prata a partir da sulfadiazina sódica e nitrato de prata, com purificação através da recristalização em hidróxido de amônio, neutralização com ácido nítrico (pH 7), lavagem com água e secagem em estufa a 105°C por 4 horas (processo 1B), mostrou um rendimento de 77% (média obtida após 4 dias de recristalização).

A obtenção da sulfadiazina da prata a partir de sulfadiazina e nitrato de prata em meio amoniacal, purificação da mesma por recristalização em hidróxido de amônio, lavagens posteriores com água e acetona e secagem a vácuo a 40°C por 4 horas (processo 2A), apresentou rendimento de 68% (média obtida após 4 dias de recristalização).

A obtenção da sulfadiazina de prata a partir de sulfadiazina e nitrato de prata em meio amoniacal, purificação através da recristalização em hidróxido de amônio, neutralização com ácido nítrico (pH 7), lavagem com água e secagem em estufa a 105°C durante 4 horas (processo 2B), apresentou um rendimento de 63% (média obtida após 4 dias de recristalização).

Esses resultados indicam que a síntese de sulfadiazina de prata, a partir de sulfadiazina sódica e nitrato de prata em meio aquoso, resulta em maior rendimento, em comparação com a síntese do fármaco a partir de sulfadiazina e nitrato de prata em meio amoniacal.

Como a quantificação dos rendimentos somente foi realizada após a purificação, estas diferenças poderiam ser devidas ao processo de purificação. No entanto, observando-se os rendimentos obtidos (Tabela I), constata-se que a sulfadiazina de prata obtida a partir de sulfadiazina em meio amoniacal mostrou rendimento inferior ao daquela obtida a partir de solução aquosa de sulfadiazina sódica. Dessa maneira, essa diferença deve ser atribuída ao processo de obtenção e pode ser explicada da seguinte maneira:

no processo de preparação com a sulfadiazina em meio amoniacal, através da adição de nitrato de prata, ocorre uma menor precipitação da sulfadiazina de prata formada, devido à solubilidade desta em hidróxido de amônio ser da ordem de 3g em 100 mL, se constituindo, de fato, no melhor solvente para a sulfadiazina de prata.

Em relação ao processo de purificação, comparando-se os dados obtidos, não parece haver diferenças significativas no rendimento.

Por outro lado, os produtos purificados por recristalização em hidróxido de amônio, lavagens com água e acetona e secos a vácuo a 40°C apresentam melhor aparência (são mais brancos e brilhantes), ao passo que os produtos obtidos através da redissolução em hidróxido de amônio, seguido de neutralização a pH 7 por adição de ácido nítrico, lavagem com água e secagem a 105°C por 4 horas, apresentam coloração branca tendendo ao creme.

No desenvolvimento desse processo de purificação, imediatamente após a adição de ácido nítrico ocorre a floculação, enquanto que no outro processo de purificação (em meio alcalino), a precipitação ocorre lentamente. Assim, a neutralização com ácido nítrico parece favorecer a agregação das partículas.

Deve-se ressaltar que os rendimentos apontados, no caso de purificação em meio alcalino, só foram possíveis após a espera de cerca de 4 dias, devi-

TABELA I

Rendimento em sulfadiazina de prata nos diferentes processos de preparação, conforme o tempo utilizado para a recristalização

| 1 A | | 2 A | | 1 B | | 2 B | |
|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| Tempo h | Rend. |
| 24 | 43% | 24 | 57% | 24 | 69% | 24 | 64% |
| 24 | 49% | 24 | 45% | 24 | 68%* | 48 | 60% |
| 24 | 56% | 48 | 66% | 36 | 86%* | 60 | 62% |
| 24 | 72% * | 60 | 45% | 36 | 74%* | 84 | 64% |
| 60 | 64% | 96 | 68% | 48 | 70% | 96 | 60% |
| 84 | 75% | 96 | 68% | 60 | 88% | 96 | 64% |
| 96 | 80% | 96 | 69% | 96 | 72% | 96 | 65% |
| 96 | 78% | 84 | 69% | 96 | 75% | | |
| 96 | 78% | 132 | 69% | 96 | 78% | | |
| 108 | 84% * | 132 | 67% | 96 | 83% | | |
| 108 | 75% * | | | 108 | 71%* | | |
| 108 | 78% * | | | | | | |
| 132 | 79% | | | | | | |

*Refere-se à preparação realizada a partir de sulfadiazina sódica e nitrato de prata (as demais preparações dos processos 1A e 1B foram realizadas a partir de sulfadiazina, hidróxido de sódio e nitrato de prata).

FIGURA 1
Obtenção da Sulfadiazina de prata
Processos 1A e 2A

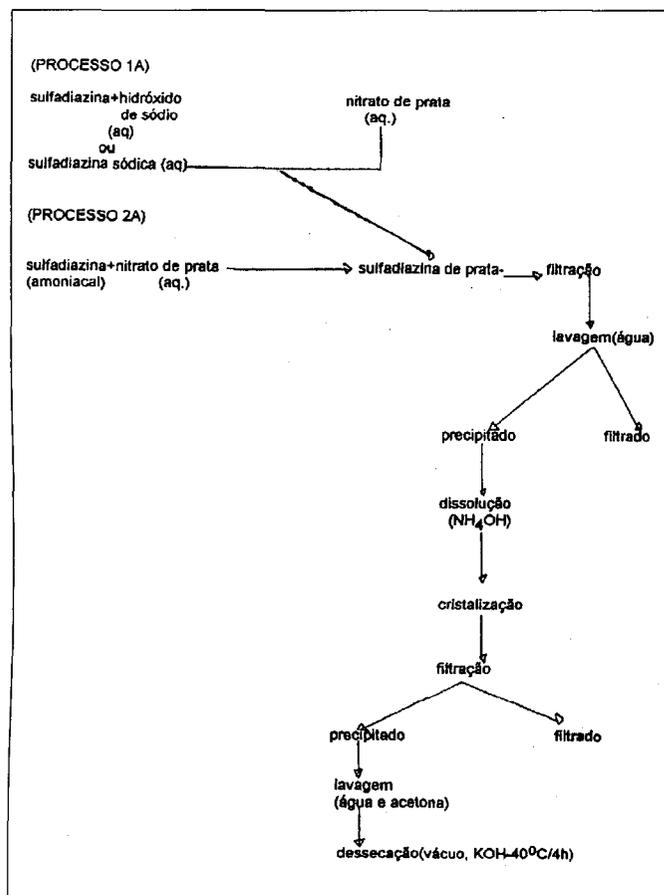
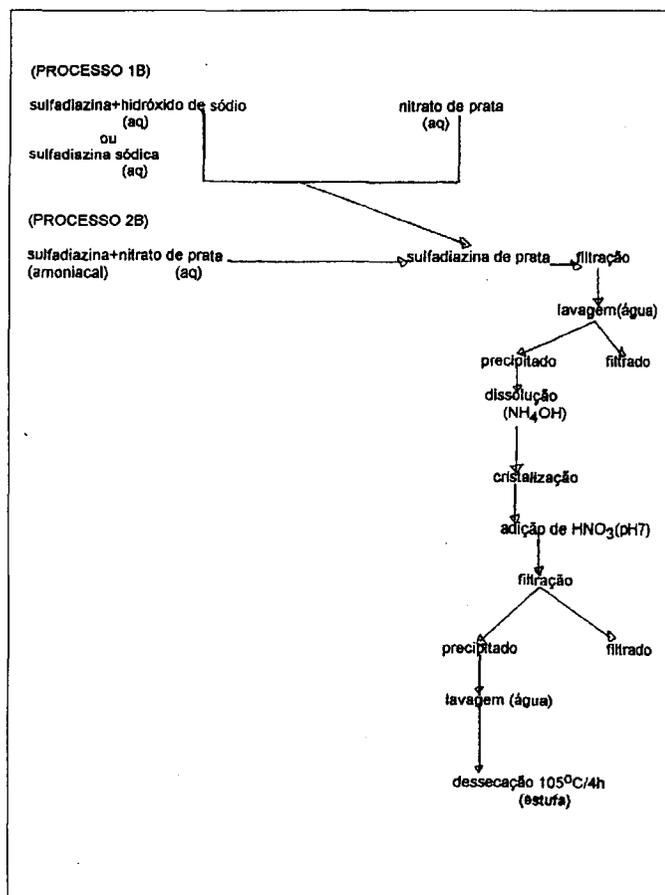


FIGURA 2
Obtenção da Sulfadiazina de prata
Processos 1B e 2B



do à lenta precipitação da sulfadiazina de prata.

DISCUSSÃO

O presente trabalho decorreu do reconhecimento da importância da sulfadiazina de prata no tratamento de queimados, sua utilização corrente em nosso meio, bem como da escassez de informações referentes aos processos para sua preparação e análise.

De modo geral, a literatura refere como processo para a preparação da sulfadiazina de prata, a sua obtenção a partir de sulfadiazina de sódio e nitrato de prata (Fox, 1973, USA Pat 3.761.590; Sandmann, B. J., Nesbitt & Sandmann, R. A., 1974; Bult & Klasen, 1978). No entanto, alguns autores mencionam ainda a sua preparação a partir de nitrato de prata e sulfadiazina em meio amoniacal (Sandmann, B. J., Nesbitt & Sandmann, R. A., 1974; Bult & Plug, 1984), mas sem apontar os rendimentos. Por esta razão, os dois métodos foram testados neste trabalho, constatando-se maior rendimento para os primeiros dos processos antes citados.

No processo de preparação a partir da sulfadiazina em meio amoniacal adicionando-se nitrato de prata, ocorre em parte a solubilização da sulfadiazina de prata formada, devido à solubilidade desta em hidróxido de amônio ser da ordem de 3 g em 100 mL. De fato, esse é o melhor solvente para a sulfadiazina de prata.

Também em relação à purificação, são citados dois processos, ambos consistindo na recristalização a partir da solução em hidróxido de amônio. Em um dos processos, espera-se pela cristalização, que ocorre lentamente. Nos ensaios realizados, constatou-se que após 24 horas o rendimento era inferior a 50%, sendo necessário esperar até 4 dias para alcançar rendimentos satisfatórios. Após a cristalização é recomendada a lavagem dos cristais com água e acetona, seguida de secagem em dessecador sobre hidróxido de potássio a vácuo a 40°C por 4 horas. No outro processo, provoca-se a cristalização rápida através da mudança de pH, pela adição de ácido nítrico. Após cerca de 4 horas, as soluções eram filtradas e no filtrado

não se verificava nova formação de cristais, indicando que o processo se completa rapidamente.

Em termos de rendimento, não foram constatadas diferenças marcantes, decorrentes do processo de purificação.

BIBLIOGRAFIA

1. Braun, C. E.; Towle, J. L. N^o Silver derivatives of sulfanilamide and some related compounds. *J. Amer. Chem. Soc.*, v. 63, p. 3523, 1941.
2. Bult, A.; Klasen, H. B. Structures of silver sulfonamides. *J. Pharm. Sci.*, v. 67, p. 284 - 286, 1978.
3. Bult, A.; Plug, C. M. Silver sulfadiazine. In: Florey, K. (Ed). *Analytical Profiles of Drug Substances*. Orlando: Academic, 1984: v. 13, p. 553 - 571.
4. Fox Jr., C. L.; U. S. Patent n. 3, 761, 590. *Silver sulfadiazine*. Sept. 25, 1973.
5. Sandmann, B. J.; Nesbitt Jr.; Sandmann, R. A. Characterization of silver sulfadiazine and related compounds. *J. Pharm. Sci.*, v. 63, p. 948 - 951, 1974.
6. Wruble, M. Colloidal silver sulfonamides. *J. Am. Pharm. Assoc.*, p. 80 - 82, 1941.