



Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

JORNAL DOS FARMACÊUTICOS

DIRECTOR E EDITOR
PROF. MANUEL PINHEIRO NUNES
Presidente da Direcção

Comp. e imp. na **IMPRESA PORTUGAL-BRASIL**
Rua da Alegria, 30 — LISBOA

VISADO PELA COMISSÃO DE CENSURA

Orgão e propriedade do
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO:
Rua da Sociedade Farmacêutica, 18 - LISBOA

Telefone 4 1433

Vol. VI = 1947 = JANEIRO - FEVEREIRO = N.º 55

TRABALHOS ORIGINAIS

NOTA SOBRE O PONTO DE FUSÃO DO CLORIDRATO DE PAPAVERINA

ALUISIO MARQUES LEAL

Chefe dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Escolar de Lisboa

O cloridrato de papaverina, ou cloridrato de tetrametoxibenzil-isoquinoleína, apresenta-se sob a forma de cristais incolores ou pó branco, cristalino, inodoro e levemente amargo.

É pouco solúvel na água fria (40 partes) (1) (2) mais na água fervente, bastante solúvel no clorofórmio (6 partes) (2) menos no álcool (75 p.) (1) e praticamente insolúvel no éter (3).

A solução aquosa é ácida ao tornasol e inactiva à luz polarizada (3).

Este composto, em solução aquosa, dá pp. microcristalinos característicos, com vários reagentes gerais dos alcaloides, nomeadamente o cloreto mercúrico, (3) o ácido pícrico, (3) o ferricianeto

* A Farm. Port., tanto na edição de 1936 como na edição recente (1946), refere que o produto é pouco solúvel no clorofórmio; entendemos que seria de aconselhar a alteração do texto na próxima revisão, pois temos confirmado a solubilidade citada na Farm. Franc.

de potássio (3) e o iodo (1) (3). O pp. obtido com o ferrocianeto, em meio clorídrico,—que é imediato e de cor amarelo-limão—permite a distinção da papaverina dos outros alcaloides do ópio (3).

Das reacções de coloração descritas, têm interesse especial, pela sua especificidade, a de WARREN (4) com o ferrrocianeto de potássio e ácido sulfúrico formolado (coloração azul-esverdeada, depois violeta, verde e amarela), inscrita na Farm. Franc. (2); a referida por GORNI (5) com a mistura sulfo-nítrica (coloração vermelho-alaranjada, depois pp. castanho, amorfo, por diluição com água); e a citada por AWE (6) com ácido sulfúrico e anidrido acético, a quente (coloração amarelo-esverdeada, com fluorescência da mesma côr) inscrita também na Farm. Franc. (2) e que é de grande sensibilidade.

LEBEAU e COURTOIS (7) referem a obtenção duma coloração azul-violácea, com ácido sulfúrico e água de cloro, a quente.

A Farm. Port. (1), além da reacção de precipitação com o soluto de iodo, cita ainda, para a caracterização da papaverina, as seguintes reacções de coloração, que foram mantidas na edição recente:

- 1) Com o molibdato de amónio e ácido sulfúrico (coloração violácea, depois azul, pelo aquecimento);
- 2) Com o ácido sulfúrico e aldeído fórmico (coloração vermelha);
- 3) Com o ácido azótico, a quente (coloração vermelha).

A primeira vez que tivemos necessidade de analisar um cloridrato de papaverina ficamos surpreendidos por verificar que o produto—que satisfazia a todos os outros ensaios de pureza, incluindo o doseamento—apresentava um p. f. muito superior ao referido pela Farm. Port. (1).

Consultando as referências bibliográficas sobre esta constante física daquele composto, verificámos não só que existe grande divergência entre os números descritos, mas também que nem todas as Farmacopeias referem ponto de fusão.

Das Farmacopeias que tivemos possibilidade de consultar, a Brasileira (1936) a Inglesa (1932) e a dos E. U. A. (1942) não incluem o cloridrato de papaverina. A Farm. Helvética (8), a Argentina (9), a Italiana (10), a Belga (11) e o Formulário Nacional dos E. U. A. (3), não mencionam p. f. A Farm. Germânica (12) cita um ponto de fusão de cerca de 210°, a Francesa (2)

e LEBEAU e COURTOIS 209°, a Espanhola (13) e a Portuguesa (1) referem 210-211° e o *Brit. Pharm. Codex* (14) 210-220°.

Por outro lado, ALLEN (15) menciona um p. f. = 231° ao mesmo tempo que refere um trabalho de SPÄTH e POLGAR (16) em que estes AA encontraram de 225°-226°.

Também BEILSTEIN (17) cita duas referências bastante divergentes: 210°-213° (HESSE) e 220°-221° (GOLDSMIEDT).

Em face da disparidade dos números que acabámos de citar, resolvemos reunir os valores encontrados por nós em produtos que tivemos necessidade de analisar, a maioria dos quais provenientes de embalagens originais e satisfazendo a todas os outros ensaios de pureza da Farm. Port.

As determinações do ponto de fusão foram efectuadas e corrigidas segundo a técnica da Farm. dos E. U. A. (18), e os resultados obtidos, que representam médias de dois ensaios, acham-se reunidos no quadro seguinte:

Amostras	Origem do produto	Ponto de fusão
1	Roche	222°,5 — 223°
2	Merck	221° — 223°
3	Bios	223°,5 — 224°,5
4	Merck	220°,5 — 222°
5	Hema-Drug	223°,5 — 225°
6	;	221°,5 — 222°
7	Roche	221°,5 — 222°,5
8	Biddle-Sawyer	215°,5 — 216
9	Merck and Co.	214°,5 — 215

Pelo exame do quadro verifica-se pois que os valores achados, embora variando entre 214°,5 e 225°, são nitidamente diferentes e muito mais elevados que os referidos pelas Farmacopeias atrás citadas, aproximando-se mais dos números encontrados por SPÄTH e POLGAR (16).

Mesmo atendendo que tanto a Farm. Port. como a Farm. Franc. referem pontos de fusão não corrigidos, a diferença é ainda acentuada, pois os produtos fundem, na sua maioria, à roda de 218°-219°, sem correcção.

Dum modo geral todos os produtos ensaiados começaram a decompor-se levemente a temperaturas compreendidas entre 210°-215°.

Embora seja difícil a recristalização do cloridrato de papaverina da sua solução aquosa concentrada, tentámos recristalizar a amostra n.º 7, por arrefecimento e filtração a baixa tempera-

tura; o produto foi depois seco em exsiccador de ácido sulfúrico. O p. f. do composto, assim purificado, foi $222^{\circ},5''-223^{\circ},5''$.

Em face dos ensaios efectuados podemos concluir o seguinte:

1) Os números referidos na Farm. Franc., Farm. Germ. e Farm. Port. (1936) para o p. f. do cloridrato de papaverina não são exactos.

2) A maioria dos produtos ensaiados fundiu a temperatura superior a 220° (corr.), com decomposição.

3) Os números encontrados por nós aproximam-se dos referidos por SPÄTH e POLGAR (16) e GOLDSMIEDT.

4) Pretendendo voltar a incluir na próxima edição da Farm. Port.* o p. f. do cloridrato de papaverina, deve exigir-se um mínimo de 220° (corr.).

BIBLIOGRAFIA

- 1) *F. Port.*, 1936, pág. 172.
- 2) *F. Franc.*, 1937, pág. 926.
- 3) *N. F. VI*, 1939, pág. 277.
- 4) WARREN: *Pharm. J.* 104, 641 (1915) apud. *Lebeau e Courtois: Traité de Pharmacie Chimique*, 1939, t. 3, pág. 1522.
- 5) GORNI, Y. Y.: *Pharm. Zentr.* 12, 26 (1939) apud. *J. Am. Pharm. Pharm. Assoc.* 30, 165 (1941).
- 6) AWE, W.: *Pharm. Zentr.* 77, 157 (1936).
- 7) LEBEAU, P. e COURTOIS, G.: *Traité de Pharmacie Chimique*, 1939, t. 3, pág. 1523.
- 8) *F. Helv.*, V Ed., pág. 710.
- 9) *F. Arg.*, III Ed., 1943, pág. 194.
- 10) *F. Ital.*, V Ed., 1929, pág. 401.
- 11) *F. Belg.*, IV Ed., 1930, pág. 443.
- 12) *F. Germ.*, VI Ed., 1941, pág. 511.
- 13) *F. Esp.*, VIII Ed., 1930, pág. 537.
- 14) *British Pharmaceutical Codex*, 1934, pág. 765.
- 15) ALLEN: *Allen's Commercial Organic Analysis*, V Ed., v. 7, pág. 713.
- 16) SPÄTH e POLGAR: *Ber.* 59-B, 2787 (1925).
- 17) BEILSTEIN: *Handbuch der organischen Chemie*, v. XXI, pág. 223.
- 18) *F. Am.*, XII Ed., 1942, pág. 595.

da Ordem dos Farmacêuticos

* Na edição recentemente publicada foi eliminado o p. f., tendo em harmonia as nossas observações acerca da inexactidão do número citado na edição de 1936, comunicadas à Comissão de revisão, antes da conclusão deste trabalho.

Na Secção de BIBLIOGRAFIA desta Revista far-se-á a crítica a trabalhos científicos relacionados com a Farmácia desde que nos sejam remetidos dois exemplares

REVISÕES DE CONJUNTO

NOÇÕES DE FARMACOTECNIA DAS PREPARAÇÕES PENICILÍNICAS

I — AS «PASTILLES»

L. SILVA CARVALHO

Licenciado em Farmácia

Assistente da Escola de Farmácia de Coimbra



SUMÁRIO

- Estabelecimento das características das «Pastilles».
- História da medicação penicilínica por meio de «Pastilles».
- Estudo crítico da forma «Pastilles» como meio de administração da Penicilina.
- Modificações da fórmula geral das «Pastilles» atinentes à administração penicilínica.
- Anotação das propriedades gerais da Penicilina justificativas de tais modificações.
- Citação de uma fórmula aperfeiçoada e desenvolvimento do seu modo operatório.
- Tamanho das «Pastilles», concentração penicilínica, moldes, conservação, etc.

GENERALIDADES SOBRE A FORMA MEDICAMENTOSA «PASTILLES»

da Ordem dos Farmacêuticos

A terapêutica no mundo anglo-saxónico lança mão de medicamentos destinados à aplicação, local, em certas afecções da garganta e da boca cujo uso não entrou nos hábitos farmacotécnicos portugueses: as «Pastilles».

Trata-se de medicamentos cujas propriedades gerais, semelhantes aos predicados a exigir a outras formas medicamentosas (por exemplo, pastas e pastilhas da classificação portuguesa de Sacadura Botte), se traduzem fundamentalmente em permitirem manter um contacto prolongado (sendo a acção favorecida por um concomitante efeito emoliente) da substância medicamentosa com a superfície enferma.

De um modo muito geral, para ingleses e norte-americanos, *Pastille* ou *Pastil* (etimologicamente significa pequeno pão, de *Pastillus*, de *Panis*) é o termo usado para designar medicamentos constituídos por glicerina gelatinada, como intermédio, contendo as substâncias medicamentosas em solução ou suspensão e destinados ao referido fim terapêutico.

Trata-se, portanto, de medicamentos idênticos na sua finalidade às pastas e pastilhas da classificação portuguesa de Sacadura Botte, mas de arranjo farmacotécnico muito assemelhável aos óvulos ou das lamelas oftálmicas.

Como se destinam a exercer prolongadamente uma acção local, o intermédio para a sua obtenção deve possuir um determinado grau de consistência, a fim de se dissolverem muito lentamente.

Um intermédio que dá bom resultado é o da fórmula incluída no B. P. C. (1) sob o título de «Glicogelatin» (não confundir com o preparado «Gelato-glycerin» do mesmo livro):

Gelatina	duzentos gramas	200
Glicerina	quatrocentos gramas	400
Açúcar	cinquenta gramas	50
Ácido cítrico	vinte gramas	20
Benzoato de sódio	dois gramas	2
Essência de limão	um centimetro cúbico	1 cc.
Solução de Bordeaux B	cento e quatro décimos de cc.	10,4 cc.
Água tripla de flores de laranjeira	seiscentos e vinte e cinco décimos de cent. cúbico...	62,5 cc.
Água destilada	q. b. p. mil gramas	1000 gr.

Imbeba a gelatina, em uma vez e meia o seu peso de água destilada até amolecimento, junte a glicerina e aqueça a b. m. até a gelatina se dissolver e a mistura pesar 850 grs.; junte o açúcar, o ácido cítrico e o benzoato de sódio previamente dissolvidos na água tripla de flor de laranjeira; junte então a essência de limão, a solução de Bordeaux B e suficiente água destilada para prefazer o peso requerido. Coe através de musselina e abandone para arrefecer.

Este intermédio, aliás francamente satisfatório, tem sido substituído por uma outra fórmula, mais simples, muito corrente em Inglaterra:

Gelatina	1 p.
Glicerina, em peso	2½ p.
Água	2½ p.

Nota: As «pastilles» podem ser aromatizadas com sucos ácidos de frutos ou outros aromatizantes. Águas de rosas, de canela, de flor de laranjeira, de amêndoas amargas podem substituir a água usada para dissolver a gelatina.

Outras fórmulas são concebíveis e têm sido apontadas quando se pretende um medicamento mais lentamente solubilizável, o que se consegue por diferentes modificações, como introdução de goma arábica na fórmula, aparecendo intermédios como o referido em *Scoville* (15) e que representa um bom arranjo.

Gelatina	1	onça
Glicerina	2½	onças
Goma arábica	2	dracmas
Água aromática	2	onças

ou substituindo a gelatina por gelose.

No entanto, a lentidão da dissolução pode conseguir-se por aumento da quantidade de gelatina empregue, supressão de glicerina, introdução de substâncias endurecentes, etc.

HISTÓRIA

Estando a medicação penicilínica, no início do seu desenvolvimento, praticamente apenas nas mãos dos anglo-americanos, em guerra, foram eles que em particular estudaram e lançaram os alícerces farmacotécnicos desta terapêutica.

Pode-se afirmar que foram os ingleses que se lançaram no estudo desta forma medicamentosa como meio de administração da penicilina. No Hospital de São Bartolomeu de Londres, ALEXANDRE B. MACGREGOR e DAVID A. LONG propuzeram-se, em Julho de 1944, ensaiar vários tipos de tratamento de infecções da boca e garganta com aplicação local de penicilina. Tendo, inicialmente, obtido resultados insatisfatórios, no tratamento da tonsilite aguda, por meio de aplicações com zaragatoa e aceitando que para se vir a colher eventuais benefícios necessário se tornaria, por certo, manter adequada concentração penicilínica na boca, resolveram passar a administrá-la à custa das «pastilhas». Muito naturalmente foram levados a ensaiar uma das formas medicamentosas com representação nas suas tradições farmacêuticas destinadas ao tratamento de afecções da boca e garganta e que de momento se lhes apresentava explorável.

Na verdade, um intermédio gelatinoso oferecia-se de ensaiar, pois *apriori* mostrava satisfazer estas exigências: baixo ponto de fusão, improvavelmente causador de excessiva salivação, de reacção aproximadamente neutra.

As experiências, bastante cuidadas, começaram servindo o seguinte programa de trabalho:

1) Verificar se a penicilina fornecida por dissolução das «pastilhas» se mostrava presente na boca em concentração eficaz e se

a concentração se mantinha (estudaram concentrações penicilínicas diferentes, desde 100 U. a 1.000 U. em cada «pastilles»).

2) Reconhecer se a incorporação da penicilina no intermédio (preparação das pastilles) não exerceria acção sobre a sua actividade e se estes medicamentos se podem conservar mantendo-se activos.

3) Apreciar o efeito da administração da penicilina por meio de «pastilles» na boca e garganta e sobre a sua flora bacteriana.

4) Estabelecer a conveniente concentração de penicilina em cada «pastille».

As investigações que foram cuidadosamente praticadas, revelaram desde logo resultados encorajantes principalmente na gengivomatite ulcerativa aguda (tipo Vicent), parecendo ser também de considerável valor no tratamento da tonsilite estreptocócica aguda, incluindo a febre escarlatina.

A 25 de Novembro, os satisfatórios resultados eram publicados numa revista médica (10). Dias depois, a 2 de Dezembro, uma revista farmacêutica incluía, por certo, o primeiro artigo de apreciação farmacotécnica das «pastilles» penicilínicas, de LEONARD L. MARTIN (11), inscrevendo uma fórmula — aliás assente estruturalmente no arranjo ensaiado por A. B. MACGREGOR e D. A. LONG (10).

Esta fórmula deixou uma porta aberta e francamente inspirou as fórmulas ensaiadas e usadas ulteriormente pelos serviços farmacêuticos de diversos departamentos (hospitalares e de guerra), onde então quase exclusivamente se preparavam estes medicamentos.

Foram, sem dúvida, ainda, os ingleses que ulteriormente mais estudaram as convenientes modificações aconselháveis a imprimir na preparação destes medicamentos, se bem que se possa afirmar que as linhas fundamentais houvessem sido traçadas nesse final de ano de 1944.

da Ordem dos Farmacêuticos

ESTUDO CRÍTICO DESTA FORMA MEDICAMENTOSA COMO MEIO DE ADMINISTRAÇÃO DA PENICILINA

Para que a penicilina exerça a sua acção benéfica, local, necessário se torna que as «pastilles» apresentem dadas propriedades a que correspondem uma série de problemas postos na sua preparação:

a) Conseguir-se que a dissolução se faça na boca de uma forma lenta.

(A maior ou menor rapidez com que ela ocorre encontra-se dependente não só da natureza do intermédio como também do tamanho das pastilhas);

- b) Conservação do poder antibiótico da penicilina;
- c) Atribuição de adequada concentração penicilínica.

Para se poder desempenhar eficientemente do papel de forçador da substância medicamentosa permitindo mantê-la em contacto prolongado com a mucosa doente, deverá o intermédio não só ser pouco solúvel na secreção salivar como não excitar excessivamente a sua produção.

Reconheceu-se que o intermédio glicerina gelatinada das «Pastilles» dos ingleses seria capaz de satisfazer (certamente melhor depois de adequadas modificações) não só ao primeiro quesito apontado, como também permitir durante certo tempo a actividade antibiótica da penicilina ainda em eficaz grau.

As modificações que vieram a ser propostas na fórmula das «Pastilles» britânicas, são, como se poderá reparar, traduzíveis fundamentalmente em:

- a) Aumento da proporção de gelatina, tendo em vista torná-las menos solúveis na boca;
- b) Eliminação da glicerina e ligeira redução da quantidade de água, com a finalidade de aumentar as possibilidades de estabilidade da penicilina, concorrendo simultaneamente para o endurecimento do intermédio.

MODO COMO FOI PROCURADO ATINGIR AS DIFERENTES PROPRIEDADES A EXIGIR AO MEDICAMENTO

Centro de Documentação Farmacêutica

1—CONSISTÊNCIA DO INTERMÉDIO (LENTA SOLUBILIZAÇÃO DAS «PASTILLES»)

Procurou-se, em dada altura, preparar «Pastilles» imprimindo ao intermédio as necessárias modificações de molde a manterem-se retidas na boca por um tempo tão prolongado quanto possível.

Um pormenor relacionado com este aspecto do problema e que muito naturalmente foi encarado, é respeitante à concentração da gelatina. Quanto maior for a quantidade de gelatina, mais endurecida, mais consistente se apresentará a massa intermédio, mais lenta portanto será a dissolução das «pastilles» na boca, mais prolongadamente se fará pois o contacto da penicilina com a região afectada.

O aumento de consistência pode ser procurado substituindo a gelatina pela gelose. É esta substância que figura na fórmula proposta por MURIEL C. LEATHER e M. N. RIDDLE (8)*, bem como na citada por RONALD C. PARNABY (13)**, do Hospital de Londres.

Para os norte-americanos, a substituição da gelatina pela gelose parece ter sido recomendada, até, pelas dificuldades, resultantes do estado de guerra, de disporem de gelatina. É assim que J. A. NUSSLE (12), que havia encontrado uma fórmula satisfatória de gelatina glicerinada, é, por aquela razão, levado a ensaiar a gelose como substância promotora do gele***.

Porém, o pormenor não poderá ser tomado nestes termos singelos. Outras questões se vêm relacionar com a consistência do intermédio.

a) O intermédio deve dispor de uma dureza tal que permita apresentar, ainda quando a uma temperatura já suficientemente baixa para não prejudicar a penicilina, uma firmeza que faculte incorporar facilmente (sob a forma de solução aquosa) aquela substância.

b) A consistência do intermédio ainda tem que atender à circunstância de permitir preparar um certo número de «pastilles»

* Gelose	quatro gramas	4
Glicerina	quarenta gramas	40
Glicose	dez gramas	10
Fenoxetol	um cent. cúb.	1 cc.
Água destilada, reservando a suficiente para dissol- a penicilina	q. b. p. cem cent. cúbs.	100 cc.

** { Gelose	cinco gramas	5
{ Soro fisiológico	noventa cent. cúbs.	90 cc.
{ Penicilina	cem mil unidades	100.000 U.
{ Soro fisiológico	quatro cent. cúbs.	4 cc.

*** Entre as várias fórmulas ensaiadas por este A. (em que fez figurar o glicerado de amido, tendo em conta que, por a geleia de ágar-ágar ser facilmente desagregável e praticamente insolúvel na saliva, se tornava conveniente juntar uma nova substância que imprimisse coesão ao gele e lhe aumentasse a solubilidade), optou pela seguinte :

Gelose	trinta gramas	30
Xarope comum	oitocentos e setenta e cinco cent. cúbs.	875 cc.
Glicerado de amido	trezentos e cinquenta gramas	350

Esta quantidade foi proposta para preparar 400 «pastilles» de 4 grammas cada.

(lançamento em moldes individuais) sem que ao verter nos últimos moldes se haja tornado excessivamente firme e portanto não vertível.

c) Finalmente, é de relacionar com a consistência da massa intermédio, em parte da qual depende a velocidade de dissolução, a concentração em penicilina das «pastilles». Evidentemente que quanto mais lentamente se dissolverem na boca, isto é quanto mais parcimoniosamente for fornecida a penicilina, maior terá de ser a concentração desta substância.

É de relacionar o próprio tamanho das «pastilles» com a consistência do intermédio e a concentração em penicilina.

Cerca de 30% de gelatina mostrou ser proporção conveniente para satisfazer os dois requisitos relacionados com a consistência do intermédio: facilidade de ser vertido nos moldes e endurecimento adequado das «pastilles» resultantes.

Uma fórmula contendo exactamente aquela percentagem foi proposta por EDMUND A. BURTON (3) e foi por nós usada com plena satisfação.

Um tanto menores são as concentrações referidas por J. O. DAVIDSON (5)* (24,5%) e pelo *Bull. Massach. Coll. of Pharmacy* (2)** (22,9%). Já bastante menor é o teor da gelatina na fórmula inicialmente anotada por L. L. MARTIN (II)*** (17,7%). É de reportar baixa esta percentagem. Na fórmula citada em *Amer. J. of Pharmacy* (16)**** a concentração em gela-

* Gelatina	330	grãos	(21,384 gr.)
Nipagina M	1 ¹ / ₄	grão	(0,081 gr.)
Xarope comum	1	fl. oz.	(28,4 cc.=37,488 gr.)
Água destilada	1	fl. oz.	(28,4 cc.)

** Gelatina	50	gr.	
Xarope comum	70	cc.	(92,4 gr.)
Água	75	cc.	
Sacarina solúvel		0,5	gr.
p hidroxibenzoato de butilo		0,05	gr.
Essência de limão		0,5	gr.

*** Gelatina (em pó)	440	grãos	(28,512 gr.)
Nipagina M	2 ¹ / ₂	grãos	(0,162 gr.)
Xarope comum	2	fl. oz.	(56,8 cc.=74,976 gr.)
Água destilada	2	fl. oz.	(56,8 cc.)

**** Citrato de sódio			2 gr.
Amido			20 gr.
Açúcar			40 gr.
Gelatina			40 gr.
Água destilada			140 cc.
Essência de hortelã pimenta			VI gotas

tina é próxima deste valor (16,5%), mas torna-se necessário não perder de vista que ao lado da gelatina figura o amido que, após cozimento, representa também agente endurecente.

Na fórmula apresentada por GORDON PERRINS (14)* a percentagem ainda é menor, resultando uma fórmula imprópria.

J. A. NUSSLE (12) ensaiou, sob este pormenor, diversas fórmulas de intermédio gelatina glicerinada (algumas contendo também amido, outras gelosa) acabando por optar por uma contendo 800 gr. de gelatina para 640 cc. de glicerina, mas não se pode prever a percentagem da gelatina do intermédio, visto não precisar o peso de água, mas indicar apenas que se junta a necessária para o intumescimento da gelatina.

Podemos assentar que a concentração conveniente anda à volta de 30%, (de 25 a 30%) de gelatina. Concentrações bastante inferiores dão origem a «pastilles» que se dissolvem com excessiva rapidez na boca. A concentração, por exemplo, apontada por L. L. MARTIN está longe da concentração mais vantajosa. As «pastilles» resultantes, demasiadamente brandas, não demoram a dissolver-se na boca mais de 5 minutos. Uma crítica exactamente sob este aspecto lhe foi imputada por H. S. GRAINGER e J. H. WHITE (7).

C. H. SYKES, reportando-se-lhes, sugeria que para evitar-lhes essa notória desvantagem se lhes duplicasse a quantidade de gelatina.

Outros autores, anotando a desvantagem destes medicamentos gelatinosos se dissolverem demasiado rapidamente na boca, sugerem que a gelatina seja substituída pela gelose, como por exemplo MURIEL C. LEATHER e M. N. RIDDLE (8), tendo a fórmula por eles apresentada sido já referida anteriormente.

O intermédio gelatinado dá, porém, bons resultados, como se referiu, desde que o teor da gelatina, suba até aos 30%. A advertência, feita por JAMES E. COCKING (4) de que o aumento de gelatina, com o intuito de tornar as pastilhas mais duráveis durante a dissolução na boca, acarretaria a consequência de o intermédio já não se encontrar suficientemente fluido à temperatura em que a solução da penicilina deve ser junta de modo a permitir uma perfeita distribuição deste antibiótico, o levou a estabelecer como cerca de 20% a concentração adoptada e dando resultados satisfatórios no *King Edward VII Hospital*, de Windsor, foi desvantagem que

* Gelatina	1 lb. (373, 248 gr.).
Glicerina	80 fl. oz. (1972 cc.)
Água destilada	24 fl. oz. (681, 6 cc.).

não demos conta usando aquela proporção de 30% e preparando umas 30 «pastilles» de cada vez.

Como indicámos, revelou-se-nos uma fórmula muito vantajosa, entre as diversas apontadas e que ensaiámos, a estabelecida por E. A. BURTON (3), precisamente com 30% de gelatina e que passamos a reproduzir:

Gelatina.....	trinta gramas	30
Nipagina M.....	um decigrama	0,1
Xarope comum.....	cinquenta gramas ...	50
Água destilada.....	vinte gramas	20

Na presente fórmula, as «pastilles» não se encontram aromatzadas. Têm sido apontadas fórmulas para as quais se dispensou esse cuidado, sendo particularmente anotada a essência de hortelã pimenta, como na fórmula, já transcrita, referida, em Julho de 1945, em *Amer. J. of Pharmacy* (16); G. PERRINS (14) refere, além daquela essência, a aromatização pelo medronheiro. No *Boletim da Escola de Farmácia de Massachusetts* (2) cita-se a essência de limão.

Na fórmula em estudo figura, porém, como edulcorante, o xarope comum, que aliás é frequente figurar em várias fórmulas propostas.

Interessa analisar algumas propriedades da penicilina e que justificam em parte o arranjo da fórmula do intermédio e, por outro lado, o modo preparatório destes medicamentos.

Centro de Documentação Farmacêutica 3 - MANUTENÇÃO DA ACTIVIDADE DA PENICILINA NAS «PASTILLES».

Só dispondo-se do conhecimento das principais propriedades da penicilina, seja do seu comportamento, se poderá com consciência traçar ou compreender as mais recomendáveis linhas farmacotécnicas das suas diferentes preparações.

Para a apreciação crítica da forma medicamentosa que nos ocupa, interessa-nos apontar:

— A penicilina (ou melhor as penicilinas) *, substância alta-

* Actualmente, pelo menos, são conhecidas 4 formas de penicilina as quais diferem um tanto na estrutura e actividade: as penicilinas I, II, III (ou correspondentemente F, G e X) e K.

mente bacteriostática e bactericida (esta última propriedade para os microorganismos na sua fase de desenvolvimento), apresenta uma acção específica, revelando-se ineficaz para um certo número de microorganismos, principalmente os Gram-negativos*.

— A penicilina que, quando perfeitamente seca, é tanto mais termostável quanto maior for o seu grau de pureza, de tal forma que cem por cento pura (1.666 unidades por mg.) suporta temperaturas elevadas praticamente sem alteração**, torna-se no entanto, instável em presença da água.

É por esta razão que a forma que estamos analisando, bem como, por exemplo, os cremes de penicilina—formas em que se inclui a água—representam formas farmacêuticas que verdadeiramente não podem ser industrializadas, mas antes formas a preparar extemporaneamente. A sua actividade em suficiente grau apresenta uma vida efémera (à volta de 1 mês), ao contrário do que sucede nos preparados em que se exclui o emprego da água (e nos quais até se deve empregar os sais de cálcio e não os de sódio, por este ser bem mais higroscópico), como pomada, comprimidos, solução oleosa, etc., industrializáveis por serem conserváveis mais ou menos prolongadamente sem quebra considerável de actividade penicilínica.

— Os fungos decompõem a penicilina, lentamente, mesmo a baixas temperaturas.

— Por outro lado, pormenor muito importante a reter, a penicilina é inactivada por uma enzima—a penicilinase—a qual é excretada por certas bactérias.

A penicilinase só é elaborada (por microorganismos que são precisamente penicilinoresistentes) em meio aquoso e não oleoso ou gorduroso. Eis, pois, um outro destacado motivo por que a solução injectável oleosa de penicilina é tão estável, conservando-se durante meses a temperatura ambiente, baixa, ao contrário das soluções aquosas que, mesmo na geleira, à temperatura de 4°, não duram praticamente mais de 72 horas.

Os organismos capazes de inactivar a penicilina, por produtores de penicilinase (em soluções aquosas) são certas estirpes de *subtilis*, *piociânico* e *coli*.

* Hoje, como se sabe, já está a ser produzido em larga escala um novo produto micofónico—a estreptomomicina—activa sobre estoutros agentes microbianos, em cujo grupo estão representantes da importância da micobactéria de Koch e do bacilo tífico.

** Um dos ensaios que se propôs para a penicilina cristalizada consiste em submetê-la 36 horas a 100°; a perda do poder antibiótico não deve ter sofrido uma redução superior a 25%.

Por esta razão, estes agentes devem ser excluídos, inibidos ou mortos numa preparação, como as «Pastilles», que inclui água.

— A estabilidade da penicilina ainda é regulada pelo valor de pH; é máximo para a neutralidade (estável, praticamente, de pH 5 a 8).

Interessa, pois, ao traçar a fórmula e *m.f.* do medicamento em estudo (aliás, como de qualquer preparação penicilínica) ter presente que os principais factores actuantes sobre a estabilidade da penicilina, quer considerados separadamente como em combinação, podem esquematizar-se em:

- 1 — Presença de água e ataque de fungos.
- 2 — Produção de penicilinase por bactérias que se podem desenvolver nas soluções aquosas de penicilina.
- 3 — Temperatura.
- 4 — Valor de pH.

A presença de água.

Por a forma medicamentosa em estudo incluir água não é industrializável, mas apenas preparável extemporaneamente, por ser de duração limitada.

Impedimento do desenvolvimento de fungos e de bactérias produtoras de penicilinase.

Com o fim de impedir a presença de fungos inactivadores da penicilina bem como de agentes penicilinasiprodutores, empregase um bacteriostático adequado, tendo sido particularmente proposto para este caso* a Nipagina M (fórmulas referidas de L. L. MARTIN (11), e de J. O. DAVIDSON (5), etc.), mas também, por exemplo, o fenoxetol (fórmula de M. C. LEATHER e M. N. RIDDLE (8)). Os precursores desta medicação, A. B. MACGREGOR e D. A. LONG (10), usaram logo a Nipagina.

* No «Creme, não esterilizado» de penicilina, preparado em que igualmente figura a água e se destina a ser aplicado pelo paciente, em condições rudimentares de assepsia, portanto, tem sido antes usado o fenoxetol ou o clorocresol. Nestes preparados, além de se procurar evitar a inactivação da penicilina, impedindo o desenvolvimento de agentes penicilinasiprodutores, tem-se em vista, por o medicamento se destinar a ser aplicado em feridas, a destruir simultaneamente certos micróbios patogénicos que podem contaminar o creme uma vez que são penicilinoresistentes, como o bacilo piocianico.

É a Nipagina M., substância que se reconheceu ser compatível com a penicilina, o antisséptico que precisamente figura na fórmula que particularmente estamos estudando.

(Tem sido apreciado o efeito de vários antissépticos sobre a estabilidade da penicilina (6)).

A glicerina, que figura na fórmula clássica do intermédio das «Pastilles», também se desempenha deste papel antisséptico. Por isso, nas fórmulas em que se mantem este álcool, não se faz representar outro bacteriostático.

A presença de glicerina.

A glicerina é um dos componentes do intermédio ordinário das «Pastilles». No entanto, na maior parte das fórmulas, tal como sucede na que apresentámos, não figura.

Logo nos estudos iniciais levados a cabo por A. B. MACGREGOR e D. A. LONG (10), o emprego da glicerina foi excluído. As opiniões então correntes sobre a incompatibilidade da glicerina com a penicilina eram divergentes, por isso, L. MARTIN a eliminou na fórmula que em seguida apresentou.

As diversas fórmulas aparecidas e ensaiadas ulteriormente não incluem de um modo geral esta substância. A glicerina está tida, em grande parte, como prejudicando, um tanto, a penicilina. Não obstante, ela figura, mais raramente, numa ou outra fórmula, como nas já transcritas de G. PERRINS (14), de *Amer. J. of Pharmacy* (16) e de J. A. NUSSLE (12).

Esterilização do intermédio.

Alguns autores propuzeram a esterilização na autoclave. G. PERRINS (14) aponta a autoclavação a 125°, por 30 m.

Quere-nos parecer que esta temperatura, actuando por este lapso de tempo, é excessiva, por desnecessária e inconveniente.

Na verdade, os 115° durante aquele lapso de tempo deviam ser suficientes, mas dada a presença do antisséptico, a temperatura eficazmente esterilizante pode tornar-se bastante mais baixa.

Como se sabe, por outro lado, a hipótese da gelatina poder ser portadora de esporos do tétano, dada a proveniência desta droga, parece nunca ter sido demonstrada, mesmo em amostras comerciais.

Aliás, a temperatura citada por PERRINS (sobretudo se a reacção, naturalmente ácida da solução de gelatina, não houver sido neutralizada) deve transformar parte da gelatina em gela-

tose, de p. f. mais baixo que o daquela, o que deverá comprometer um pouco a própria consistência das «pastilles».

Parece-nos, pois, que, de harmonia com o modo operativo seguido por diversos outros autores, não se torna necessário, na presença da Nipagina M (ou de outro adequado antisséptico) esterilizar por autoclavagem.

Temperatura de aquecimento da penicilina.

O modo operativo é traçado de modo a evitar que a penicilina sofra um aquecimento prejudicial (não perder de vista que só é termostável no estado seco e quando pura).

A penicilina, que é adicionada em solução aquosa ao intermédio ainda não solidificado, num estado de fluidez que permita uma distribuição uniforme por toda a massa, só lhe é junta quando a temperatura daquele haja descido a 40-45°.

MOLDES E TAMANHOS DAS «PASTILLES»

Muito naturalmente, a forma de dividir as «pastilles» da penicilina foi sucessivamente aperfeiçoando-se. Podemos traçar as linhas gerais desta evolução nos seguintes termos. Inicialmente não se dispunha propriamente de moldes alguns. A massa total vertida sobre uma superfície lisa, podendo ser uma caixa de Petri, estendia-se em lâmina de conveniente espessura que era cortada, após solidificação pelo arrefecimento, por meio de uma lâmina (que poderia ser aquecida ou lubrificada com talco).

É desta forma que LEONARD L. MARTIN (11) nos descreve obter inicialmente as «pastilles». G. PERRINS (14) obteve-as de igual modo. Aquele mesmo autor, porém, passa depois a usar um vasador, desenhado por B. EDWARDS, constituído por lâminas de folha metálica dispostas paralelamente, distanciadas entre si de 1 cm. e fixadas num bloco de madeira, em quadrado, de 1 cm. de lado.

Premindo a massa solidificada, duas vezes, em posições perpendiculares entre si, com esta série de lâminas, ela ficará dividida uma primeira vez em 10 tiras cada uma das quais se subdivide em 10 pequenos fragmentos, acabando por ficar dividido o total da massa em 100 «pastilles», de peso uniforme.

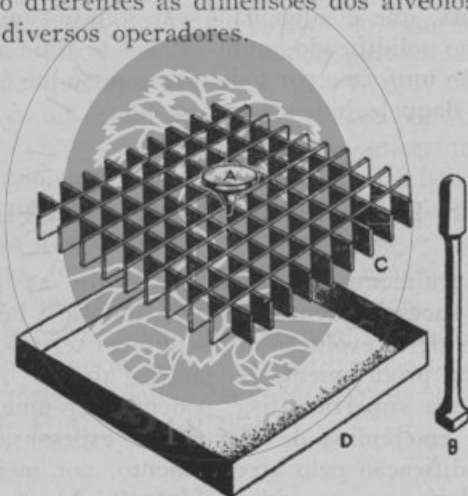
Este cortador não dava, porém, resultados perfeitos e H. S. GRAINGER e J. H. WHITE (7) desta circunstância se queixavam.

Alguns autores passaram depois a referir o emprego de ver-

dadeiros moldes, conjunto de alvéolos que, lubrificadas, recebem a massa ainda quente e neles arrefece solidificando modelada.

As diferenças a registar entre esses aparelhos dizem fundamentalmente respeito às dimensões das pequenas cavidades receptoras que darão, correspondentemente, diferentes tamanhos de «pastilles». As dimensões das «pastilles» é factor importante a considerar por um lado, de modo a poderem-se fixar no sulco bucal e, por outro, por o tempo de dissolução estar relacionado com o próprio tamanho.

Segundo EDMUND C. BURTON (3) obter-se-ão «pastilles» de tamanho e formato convenientes 30 grãos (1,944 gr.) de intermédio num molde de $\frac{5}{8}$ de polegada de diâmetro por $\frac{1}{4}$ de pol. de altura. São diferentes as dimensões dos alvéolos dos aparelhos usados pelos diversos operadores.



LEONARD L. MARTIN (11) havia referido ter encontrado como dimensões mais adequadas 1 quadrado de base com 1 cm. de lado e 0,5 cm. de altura.

G. PERRINS (14) cortava rectângulos de $\frac{1}{8}$ de polegada \times $\frac{1}{4}$ de polegada. O molde usado no *Queen Elisabeth Hospital* (para 100 «pastilles») era um tabuleiro de 8 pol. \times 8 pol. \times $\frac{5}{8}$ pol. e de um vasador com 100 concavidades com $\frac{1}{2}$ pol. de diâmetro.

Nós temos usado um molde, com satisfação, (embora compreendamos poder haver interesse em preparar «pastilles» ligeiramente maiores) baseado nos valores referidos por J. O. DAVIDSON (5) (vide fig. junta). O tabuleiro tem uma base quadrada de ligeiramente mais de 1 dm. de lado, de modo às lâminas, que o dividem em 10 partes, ficarem distanciadas entre si, não contando a espessura própria, exactamente de 1 cm. resultando por-

tanto 100 alvéolos. A altura é um pouco mais de 1 cm., cerca de 13 mm., de modo a não se encher completamente mas apenas até 1 cm., onde mandámos assinalar um traço.

(Os valores apontados por J. O. DAVIDSON são precisamente 4 pol. \times 4 pol. \times $\frac{1}{2}$ pol.).

As «pastilles» resultantes são, deste modo, cubos perfeitos de 10 mm. de lado e pesam cerca de 1 grama.

Tem-se usado «pastilles» mais volumosas, em regra não cúbicas e de maior peso. J. A. NUSSLE (12), por exemplo, refere-se à preparação de «pastilles» de 4 gramas cada, peso, no entanto, além do habitual.

CONCENTRAÇÃO PENICILÍNICA DESTES MEDICAMENTOS

Os vários operadores têm usado quantidades diferentes de penicilina por «pastille». Assim, R. C. PARNABY (13) trabalhava com «pastilles» de 500 U. cada, J. A. NUSSLE (12) preparava-as a 1.000 U., G. PERRINS (14) a 2.000 U. e (16) a 2.500 U.

Reputamos 1.000 unidades Oxford como um teor penicilínico apropriado a uma «pastille» de conveniente tamanho e adequada resistência à solubilização.

IMPORTÂNCIA DESTES MEDICAMENTOS E SUA ESTABILIDADE

As «pastilles» penicilínicas mostraram-se valiosas no tratamento das afecções da garganta. Trata-se, na verdade, de medicamentos capazes de utilidade; porém, dispõe-se, hoje, de formas medicamentosas mais convenientes (devido à ausência de água) à natureza alterável da penicilina e portanto mais adequadas à sua administração. Reportamo-nos aos comprimidos que sobre as «pastilles» oferecem a grande vantagem de conservarem a sua actividade por largo tempo não necessitando mesmo de geleira, (além de se dissolverem mais lentamente).

No importante artigo de ALEXANDRE B. MACGREGOR e DAVID A. LONG (em que por assim dizer se lança a forma «pastille» como meio de administrar localmente a penicilina), refere-se que estes medicamentos se conservam pelo menos durante 3 meses sem apreciável deteoração ou perda de eficiência da penicilina.

No entanto, a maior parte dos autores que ensaiaram, ulteriormente, a actividade das «pastilles» dão-lhes um período de

conservação mais curto. Alguns não lhes atribuem mais de 3 semanas.

RONALD C. PARNABY (13) ensaiou a actividade de «pastilles» à temperatura ambiente (18,5°) e à de 7°, na geleira. Mesmo nestas últimas condições, a perda de actividade seria acentuada passados 7 dias e tornar-se-ia quase total decorridos 14.

Não há dúvida que se trata duma preparação extemporânea. Como os medicamentos obtidos por compressão não oferecem este desfavor (sendo, por isso, industrializáveis) a *Comissão da Farmacopeia Inglesa* (que em Agosto passado incluiu formas medicamentosas penicilínicas) não viu razão para incluir as «pastilles» uma vez que refere os «trociscos», tratando-se de verdadeiros comprimidos.

CONSERVAÇÃO DESTES MEDICAMENTOS

Em frascos de vidro, esterilizados, livres de humidade, vedando perfeitamente, de preferência contendo o número de «pastilles» a ser consumido diariamente pelo paciente. Conservar de preferência na geleira.

Postas todas estas questões e discutidos estes pormenores, resta-nos estabelecer o conveniente modo operatório para a fórmula apresentada no texto.

Modus faciendi.

Dissolva a Nipagina M em água destilada fervente num balão Erlenmeyer, tarado, de capacidade adequada. Restabeleça o peso da água perdida por evaporação e ajunte o xarope. Adicione a gelatina, deixe intumescer, mergulhe o balão num b. m. fervente, cubra-o com um vidro de relógio para evitar a evaporação e mantenha-o assim por 1 hora (esterilização do intermédio).

NOTA I—Se a amostra da gelatina usada conferisse um valor de pH apreciavelmente ácido, dever-se-ia ajustá-lo até à neutralidade.

NOTA II—O intermédio pode antes ser esterilizado na autoclave a 115°-120°, por 20-30 m.

Lubrifique o molde, previamente esterilizado em água destilada em ebulição, com parafina líquida estéril (ou com óleo de amendoim, amêndoas ou até algodão, estéreis).

Para um recipiente tarado, estéril, coar, através de musselina estéril (pode prescindir-se da coadura) quantidade suficiente de intermédio fundido.

Arrefeça a 50°, junte à solução de penicilina (com 10.000 unidades por um cc. e de modo a cada «pastille» ficar a conter 1.000 U.) quando a temperatura atingir 45° e agite, com delgada vareta de vidro esterilizada, cuidadosamente de modo a não ficarem retidas bolhas de ar. Verta em moldes, à custa de funil próprio (*Vide Fig., A*) igualmente estéril e por igual modo lubrificado. Deixe solidificar. Faça sair com o desobstruidor (*Vide Fig., B*) alguma «pastille» que tenha ficado aderente.

Pode retirar-se o excesso de lubrificante passando as «pastilles» com um fragmento de gaze embebida em éter.

Acondicione em frascos estéreis (de rosca ou de rolha de vidro esmerilado) contendo o número de «pastilles» a consumir diariamente, que devem ser conservadas a baixa temperatura.

NOTA III—O molde representado na gravura apresenta 100 concavidades. Usando intermédio com 30% de gelatina a massa apenas se manterá vertível durante o tempo necessário para encher o máximo 50. Poder-se-ão pois usar moldes mais pequenos ou enchê-los fraccionadamente.

BIBLIOGRAFIA CITADA

- 1) *The British Pharmaceutical Codex*, 1934, p. 1265.
- 2) *Bulletin of the Massachusetts College of Pharmacy*, 1945, 34, 6.
- 3) BURTON (B. A.)—Penicillin Pastilles—*Pharm. J.*, 1945, 155, 283.
- 4) COCKING (J. E.)—A Penicillin Distributing Centre in Operation—*Pharm. J.*, 1946, 156, 6.
- 5) DAVIDSON (J. O.)—Penicillin Pastille Mould—*Pharm. J.*, 1946, 156, 89.
- 6) DENSTON (R.)—The Stability of Penicillin Solutions. Effects of Antiseptics—*Pharm. J.*, 1946, 157, 72.
- 7) GRAINGER (H. S.) and WHITE (J. M.)—Penicillin Pastilles and Tablets—*Pharm. J.*, 1945, 155, 3.
- 8) LEATHER (M. C.) and RIDDLE (M. N.)—Penicillin Pastilles—*Pharm. J.*, 1946, 156, 130.
- 9) LOCATELLE (A. M.)—Penicillin Creams and Pastilles—*Pharm. J.*, 1945, 155, 99.
- 10) MACGREGOR (A. B.) and LONG (D. A.)—The Use of Penicillin Pastilles in Oral Infections—*Brit. Med. J.*, 1944, (n.º 4-377 de 25 Nov.), 686.
- 11) MARTIN (L. L.)—Penicillin Pastilles—*Pharm. J.*, 1944, 153, 231.
- 12) NUSSLE (J. A.)—Preparation of a Penicillin Pastille—*Amer. J. of Pharmacy*, 1945, 117, 272.
- 13) PARNABY (R. C.)—Some Experiments of Penicillin—*Pharm. J.*, 1945, 156, 55.
- 14) PERRINS (G.)—Penicillin Preparations—*Pharm. J.*, 1946, 156, 5.
- 15) POWERS (J. L.) and CROSSEN (G. E.)—Scoville's The Art of Compounding, 7.^a ed., 1944, Philadelphia.
- 16) *Amer. J. Pharmacy*, 1945, July.

ACTIVIDADE CIENTÍFICA

NACIONAL E ESTRANGEIRA

Sociedades — Congressos — Actualidades

PERGAMINHOS DE AVÓ

A CADEIRA DE FARADAY

PROF. PEREIRA FORJAZ

Da Academia das Ciências de Lisboa
Director da Faculdade de Ciências de Lisboa

No próximo mês de Julho de 1947 celebra em Londres o seu centenário a Sociedade Química Britânica (*Chemical Society of London*), centenário que a guerra não consentiu que fosse celebrado em 1941 e que vai agora ser festejado como talvez nenhum outro haja sido até hoje no mundo. Basta dizer-se que em prolongamento das comemorações vai ter lugar a realização do 11.º Congresso Internacional de Química Pura e Aplicada em homenagem à prestimosa e modelar Sociedade, enobrecida pelos seus cabelos brancos centenários.

A douta companhia nasceu em 23 de Fevereiro de 1841 (a carta de incorporação é de 1848). «*Vinte e cinco interessados no estudo da química reuniram-se na Society of Arts para considerarem a vantagem de se formar uma Sociedade Química*» — a primeira do mundo, assim deve ser encarada. A presidência foi entregue ao mestre da Coloidoquímica, THOMAS GRAHAM (1805-1869), professor que, embora brilhante, viera para Londres por influência de Humboldt e se distinguira, ao tempo, por trabalhos sobre os fosfatos e os arseniats, a oclusão, e, sobretudo, a difusão.

No respectivo «*Livro de Compromisso*» (*Obligation Book*), que os sócios assinam no acto da admissão, ao lado de Graham figura a do primeiro secretário, Warrington. Outras sociedades químicas deviam ir surgindo, em Inglaterra, como o *Real Instituto de Química* (1877) que se ocupa dos interesses profissionais dos químicos, mas todas trabalham ao lado da sociedade mais velha por intermédio do benéfico «*Conselho da Química*» («*Chemical Council*»), organismo pelo qual a indústria e os particulares animam a investigação química.

Pela presidência desta famosa sociedade — sociedade química modelo: modelo e incentivo — passaram, sucessivamente, Hofman, Williamson, os Perkin, Crookes, Ramsay, Dewar, Pope e Armstrong, este último, que eu ainda conheci, provocando sempre em todas as reuniões internacionais, manifestações de simpatia pela sua avançada idade e pela sua irradiante bondade.

Tão honroso encargo é desempenhado actualmente por Hinshelwood, tendo como secretário Martin.

Uma das características, extremamente importante, desta sociedade, que tem um carácter internacional, é o de evidenciar por todas as formas o proveito económico que a indústria pode auferir da investigação química. Cita-se, como facto sobejamente demonstrativo, a descoberta da *mauveína* por Perkin: trata-se da síntese da primeira matéria corante importante, do grupo da safranina de que ela é o derivado metilfenilado. Em homenagem ao ilustre Perkin, a que se deve a aplicação à química da polarização rotatória magnética, designei por *módulos de Perkin* os módulos usados com fins estruturais — e outros introduziram na linguagem científica as expressões de *cola de Perkin* (tendo como base o amido), *vermelho de Perkin* (corante industrial obtido a partir de escórias sílico-ferruginosas) e *reação de Perkin*, das cetonas e dos aldeídos cíclicos, criando-se o grupo benzilidínico e que se aproveita na síntese da cumarina. A síntese da *mauveína* marca o nascimento da indústria do alcatrão, da síntese actual dos corantes e dos medicamentos. A famosa descoberta de Perkin teve lugar em 1856: só dois anos depois Hofmann obteve outro corante, com a anilina e o tetracloreto de carbono, e em 1869 surgira a fucsina das mãos de Verguin. Uma actividade febril contagia então os químicos e cria-se a grande indústria orgânica universal.

Outro triunfo dos químicos da sociedade Britânica foi o de Gilbert com o estudo da acção das substâncias químicas sobre o crescimento das plantas, feito em Rothamsted e abrindo as portas à química dos adubos sintéticos.

Instalou-se esta digna avó das sociedades químicas mundiais em Burlington House, Piccadilly, estatuindo a sua carta de fundação que teria por fim promover o avanço da Química pela discussão e publicação das novas descobertas e pelo intercâmbio de informações técnicas.

Desde logo resolveu manter as *Memoirs* (1843) e *Quartely Journal* (1849). Hoje deve-se-lhe a publicação de *Journal of the Chemical Society*, *British Chemical Abstracts* e *Annual Reports on the Progress of Chemistry*. Os seus membros reúnem-se na terceira quinta-feira de cada mês, de Outubro a Julho.

Resolveu a União Internacional da Química Pura e Aplicada, sublinhando a importância deste centenário, realizar por essa ocasião em Londres o seu 11.º Congresso (as comemorações londrinas têm lugar a 15, 16 e 17 de Julho).

Em 1867 a sociedade criou, para perpetuar a memória do genial Faraday, a «cadeira Faraday». É sabido que o inesquecível físico e químico foi eleito para a Sociedade em 1842 e desempenhou o cargo de seu vice-presidente. Um dos grandes químicos da actualidade falará, dessa famosa cadeira, fazendo o elogio do imortal cientista que lhe serve de patrono e que é, afinal, o criador da idade nova em que vivemos.

Ele foi o mago supremo da Electricidade, que sob a forma de electrões, protões, neutrões turbiliona na matéria e gera as formas da vida.

Certamente o conferencista Faraday não esquecerá que em 1841 Peligot isolou pela primeira vez o urânio: o elemento gerador de energia nasceu com a Sociedade Química Britânica e nela se acolheu o patrono dos alquimistas de Cambridge. A douta Companhia teve bom signo ao ser instituída, para glória da Ciência e do Império Britânico.

Lisboa, Janeiro de 1947.

PRÉMIO «COMPANHIA PORTUGUESA HIGIENE»

Nos termos regulamentares deu entrada na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana — um trabalho concorrente ao Prémio «Companhia Portuguesa Higiene», de 1946 (Química Farmacêutica), intitulado «Caracterização e dosagem da nicotinamida», subscrito com o pseudónimo *Microquímico*.

Até ao dia 1 de Março próximo reuam o Júri para a classificação daquele trabalho.



DISTRIBUIÇÃO DOS PRÉMIOS DE 1945

No dia 10 de Janeiro do corrente, em sessão especial, com a assistência de sócios, professores e alunos da Universidade, e sob a presidência do Sr. Prof. Doutor Rui Teles Palhinha, que foi secretariado pelos Srs. Drs. Almeida Ribeiro e Borges Nunes,

foram distribuídos os Prémios «Companhia Portuguesa Higiene» e «Doutor Manuel Fernandes Cruz», relativos ao ano de 1945.

Estes Prémios foram atribuídos: o primeiro, no valor de 5.000\$00, ao Sr. Dr. Joaquim Augusto de Almeida Baltazar, com o trabalho «Sobre derivados iodados de algumas sulfamidas», e o segundo, de 3.000\$00, aos Srs. Drs. Albano Pereira Júnior e Alberto Correia Ralha, com o trabalho «Estudo químico-farmacognóstico da *Gomphrena globosa* L.». Ao Sr. Dr. Manuel Ribeiro Cabral, autor da «Contribuição para o estudo da *Beladonna nacional*», foi atribuída a *menção honrosa* deste último Prémio.

Aberta a sessão, o Sr. Prof. Doutor Teles Palhinha disse que a ausência de dois concorrentes premiados, por motivo das bolsas que lhes foram concedidas pelo Instituto para a Alta Cultura não permitiu que a distribuição destes prémios fosse realizada no aniversário da fundação da Sociedade Farmacêutica Lusitana, a 24 de Julho último, como estava previsto. Por isso, acrescentou, embora não estivesse presente um dos concorrentes, cuja ausência ainda é demorada, a Direcção resolveu, de acordo com os instituidores dos Prémios, proceder a este acto a que, aliás, gostosamente presidia.

Seguidamente, proferiu a seguinte alocução:

«Ex.^{mas} Senhoras, meus Senhores:

Perdoem que comece estas breves palavras, tal como muita vez começam os contos. Uma vez um homem que foi Farmacêutico, Jornalista, Lente da Escola Politécnica, Deputado, Ministro de Estado, uma das mais sólidas cabeças que tive a felicidade de conhecer, Mariano Cirilo de Carvalho, violentamente atacado em Câmaras, perguntou ao seu antagonista: «Mas V. Ex.^a sabe o que é açúcar?» Como este esboçasse um começo de definição, interrompen-o, exclamando: V. Ex.^a vai definir? É homem ao mar». De facto passado algum tempo tinha Mariano de Carvalho derrotado o deputado atacante, causidico ilustre, acostumado às lides do foro.

Veio-me à memória, por ter perpassado no meu espírito a pergunta: «Que é um prémio?» e ter sentido dificuldade de lhe dar resposta cabal, por forma que satisfizesse a minha curiosidade. In que, de facto, aquele dissílabo, tem múltiplas e variadas acepções, a ponto de chegar a ser empregado para significar, precisamente o contrário daquilo para que habitualmente se usa.

Não é verdade que se diz de um criminoso, quando recebe o castigo do mal que praticou: «Recebeu o prémio das suas acções?»

Sem interferir com a noção de bem ou de mal, não se dá o nome de prémio à taxa de juro pago por um devedor a quem lhe emprestou o dinheiro de que teve necessidade?

Poderia dizer-vos: Prémio é aquilo que se dá ou que se recebe em consequência de actos praticados; é recompensa, se o acto foi bom, foi justo; é castigo se foi mau, se foi injusto.

Não há dúvida que dentro desta noção cabem grande número de prémios, mas de modo algum cabem aqueles que vão ser entregues de aqui a pouco numa cerimónia simples, à qual a vossa presença vem dar solenidade e grandeza.

É que os prémios que, como estes, se conferem àqueles que sobressaem por certos méritos ou por determinados trabalhos vão mais além por quanto excedem o âmbito duma recompensa, visto que não só incidem directamente sobre o trabalhador que a mereceu, mas vão influir indirectamente sobre outras pessoas, em que vão despertar o desejo de também trabalhar, de se mostrarem capazes de esforço em luta pacífica, que apesar de incruenta não tem menos valor do que a pugna, do que o combate.

São recompensas que não só têm o carácter de provocar emulação entre os concorrentes, pois que são prometidas antecipadamente, como têm o efeito de estimular aqueles que, mais tarde, em outros anos, hão-de, por seu turno, trabalhar procurando consegui-las. São para os que os mereceram, distinção que suavisa as agruras sofridas durante a realização dos seus trabalhos, e para os futuros concorrentes incentivo, acicate instigador.

Foi com verdadeira máguia, com sentido pesar, que vi desaparecer das Universidades portuguesas as velhas denominações que exprimiam os resultados dos exames: *reprovado, simpliciter, nemine discrepante*, e substituídas pela valorização numa escala arbitraria, de difficil applicação por causa da extrema variabilidade na apreciação numerica, com valor comparativo muito reduzido e precario. Tão precario que já ouvi a alguém: — «Para mim quem tem doze, tem muito bom»; frase de censura por ter sido dada a nota de vinte a um aluno. *Nemine discrepante* significava que o examinando estava em condições dos seus conhecimentos serem julgados suficientes por todos os membros do júri, igualava-os; mas terminados os exames, e só então, estabeleciam-se para os melhores alunos recompensas que eram gradações de mérito: distinção, *accessit*, prémio pecuniário.

Quem recebia uma delas nunca mais a queria perder; era forte estímulo para continuar procurando a mesma ou melhor recompensa. O *accessit* desapareceu, o próprio prémio pecuniário se não dá. Aquele que foi deixado pelo Farmacêutico Pinto ao melhor aluno da então Escola, depois Faculdade e actualmente, de novo, Escola Superior de Farmácia, não sei porque razão, deixou de ser dado.

Ponhamos de parte os prémios a estudantes, e falemos, brevemente, dos prémios destinados a investigadores, quero dizer a individuos que, terminado o seu período escolar, ainda se preocupam com estudos da especialidade a que se dedicaram. São na sua quase totalidade por Sociedades, tomando esta palavra no seu significado mais lato, ou provenientes da liberalidade de doadores, e então o prémio ou tem o nome do doador ou da pessoa a quem é dedicado.

A Sociedade Farmacêutica Lusitana apresenta-nos exemplos destas modalidades.

Constituída em 1835, publica quase que immediatamente, em convite a todos os Farmacêuticos, invitando-os a trabalhar em «Questões científicas», e a dirigirem-lhe Memórias. O programa tinha uma parte permanente, para todos os anos e outra para o ano de 1837; a primeira era de molde a tornar conhecidas povoações portuguesas, sob os pontos de vista da sua situação, constituição do seu solo, suas águas, produções vegetais, clima, espécies animais e suas moléstias, seus habitantes; a segunda tinha três assuntos: 1.º — A verdadeira preparação dos Pó do Doutor James; 2.º — A história da Farmácia Lusitana, desde a fundação da monarquia; 3.º — Uma descoberta importante relativa à Farmácia. Estes programas anuais foram publicados até 1884, evidentemente com variação dos assuntos, mas segundo informação obsequiosa do solícito funcionário Sr. Rosendo, não consta que fosse publicada no Joral da Sociedade Farmacêutica Lusitana qualquer Memória, que com esses programas tivesse relação.

Quando, em 1885, a nossa Sociedade comemorou o seu 50.º aniversário foi instituído o «Prémio José Dionísio Correia», homenagem ao Farmacêutico ilustre a quem tanto se deve, sendo elaborado o respectivo regulamento, e até 1926 foi publicado o programa que começava: «A Sociedade Farmacêutica Lusitana, em observância ao § 8.º do artigo 27.º dos seus estatutos, tem a honra de apresentar aos amadores das ciências o seguinte programa para o

Concurso que há-de ser julgado no próximo Ano: Memória sobre qualquer questão de Farmácia, ou sobre assunto de interesse profissional.» Seguiam-se as condições de admissão ao concurso.

Informa-me o Sr. Rosendo que no Jornal da Sociedade, Ano de 1894, a pág. 92, se diz que «um autor não satisfaz aos preceitos do regulamento, visto ter assinado o trabalho», não se faz a citação nem do nome do trabalho nem do autor, mas penso que tivesse sido o trabalho inédito existente na Biblioteca, com o título «Subsídios para a Matéria Médica Colonial Portuguesa», manuscrito da autoria do Sr. João Cardoso Júnior, Farmacêutico do quadro do Ultramar, escrito na praia de Cabo Verde, que foi sócio correspondente da Academia das Ciências, incansável trabalhador em Botânica e em Matéria Médica, o qual publicou diversos outros trabalhos.

No ano imediato foi apresentada uma Memória para concurso ao Prémio José Dionísio Correia «Utilização das Plantas Medicinais que habitam as Possessões Ultramarinas Portuguesas». No Jornal da Sociedade do ano de 1895, pág. 206, sem que se cite o nome do autor, vem um parecer desfavorável pois que «depois de advogar a criação de uma companhia comercial para explorar sob todos os aspectos as plantas medicinais do nosso ultramar, apresenta uma lista de cento e vinte plantas do Arquipélago de Cabo Verde, extraída dum livro inédito de outro autor».

Até ser ordenada superiormente a passagem da Sociedade Farmacêutica Lusitana a Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, não houve concorrentes; depois não voltou a ser publicado no Jornal o programa do Prémio José Dionísio Correia, ao qual os estatutos do Sindicato não fazem referência alguma.

Em 1944 criaram-se dois prémios: o Prémio «Companhia Portuguesa Higiene» instituído pela Companhia que usa este nome e o Prémio «Doutor Manuel Fernandes Cruz» devido à liberalidade do Ex.^{mo} Sr. Carlos José de Oliveira; em 1944 não houve concorrente algum ao primeiro e o trabalho apresentado por um concorrente ao segundo não foi julgado em condições. Daí resulta que é a primeira vez que são distribuídos. Oxalá que apareçam em anos futuros competidores em número cada vez maior e que liberais doadores constituam novos prémios que tragam amplitude crescente aos estudos Farmacêuticos, já que a desvalorização continua da moeda não permite à nossa Sociedade restaurar o Prémio José Dionísio Correia, com valor actual correspondente aos cinquenta mil réis em moeda sonante, os quais, como *bonus*, acompanhariam para o primeiro premiado o diploma de sócio benemérito que a todos os autores de Memórias aceitas era concedido.»

No final, entre salvas, foram entregues aos concorrentes premiados as importâneas dos prémios e o diploma da menção honrosa, tendo agradecido em nome de todos, o Sr. Dr. Almeida Baltazar.

da Ordem dos Farmacêuticos

Das Revistas e dos Jornais

NOVOS REMÉDIOS

Aralen. Ref. Lab. Winthrop.

Com este nome foi introduzido, entre nós, um novo anti-malárico, cuja composição química é o difosfato de quinolina-7-cloro-4-dietilamino-1-metilbutilamina, também conhecido nos E. U. A. com o nome de Cloroquina.

Diopal. Anon: Schw. Apoth. Ztg. 82,295 (1944), apud J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.) 34,58 (1945).

É um produto do Lab: Heyden, de acção purgativa, apresentado em comprimidos de 0,007 g.

Quimicamente é a m. caproilamino-pp. dioxidifenil-3-3 indolinona-2.

Furmerane. Ref. do Lab. Searle: Mod. Hosp. 3,41 (1942).

Com este nome foi especializado o 2 hidroximercurifurano, sob a forma de soluto (a 1:3000), tintura (1:400) pomada (1:3000) e em soluto para aplicação nasal (com efedrina).

É um antisséptico poderoso, sem acção prejudicial sobre os tecidos, destinado a antissépsia preoperatória e obstétrica, tratamento de infecções da pele, esterilização de material cirúrgico, etc.

FARMÁCIA GALÉNICA

Incompatibilidade entre o sulfato de magnésio e o cloreto de papaverina. A. L. Ramezzano e B. T. Caivano: An. Farm. Bioq. (B. Aires) 15,102 (1945) apud J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.) 35,90 (1946).

Soluções acima de 15% de $\text{SO}_4 \text{ Mg}$. só são estáveis, em presença de cloreto de papaverina, levando o pH a 5,0-5,5.

Pasta de Sulfatiazol. Anon. Archiv. Pharm. Chem. 4,72 (1946) apud Pharm. J. 157,179 (1946).

Sulfatiazol (pó fino).....	} aa	5 g.	
Parafina líquida.....			
Lanolina.....			18 g.
Pasta de óxido de zinco.....			72 g.

Sobre a alteração da água de touro-cerejejo. O. A. Costa e A. H. Sousa: Publ. Farm. (Jan. 1944).

Os AA. começam por historiar as alterações da água natural referindo as fórmulas artificiais propostas por diferentes AA. brasileiros.

Falam nas causas das alterações e nos seus ensaios experimentais acerca da influência do pH na baixa do título, e do ferro no aparecimento de pp. amarelado.

Referem ainda algumas incompatibilidades e suas causas, concluindo que será preferível substituir a água natural por um produto artificial com a seguinte composição:

Soluto de CNH a 2%.....	50	cm^3
Aldeido benzoico.....	3,5	cm^3
ClH (isento de ferro).....	q. b. p.	pH = 4,5
Água destilada.....	q. b. p.	1.000 cm^3

Sobre a conservação da água redestilada. L. Silva Carvalho
Not. Farm. 11,222 (1945) e 11,317 (1945).

O A., num trabalho bastante pormenorizado, trata separadamente da conservação sobre o ponto de vista de pureza química e sob o ponto de vista de pureza bacteriana.

Na primeira parte, refere-se aos cuidados a ter durante a preparação e conservação da água redestilada, descrevendo finalmente os ensaios inscritas nas diversas Farmacopeias (determinação do pH, poder tampão, investigação do anidrido carbónico).

Na segunda parte, o A. começa por fazer a história dos acidentes febris atribuídos às águas redestiladas não recentes, referindo os conhecimentos modernos sobre o pirogénio.

Refere seguidamente os cuidados aconselhados pelas diferentes Farmacopeias afim de evitar o pirogénio, e apresenta esquemas de recipientes simples para conservação da água esterilizada recente.

Por último descreve os ensaios no sentido de avaliar a pureza bacteriológica da água redestilada (contagem de bactérias, vivas e mortas; ensaio do pirogénio, segundo a F. Americana).

FARMACOGNÓSIA

Um novo método de dosagem das saponinas utilizando a inibição do seu poder espumante. K. Wasicky e colab.: An. Fac. Farm. e Odont. (S. Paulo) 4,231 (1944-45).

Os AA. propõem um novo método de dosagem das saponinas, bastante simples, e que consiste em tomar, em tubo de ensaio de 15 cm. x 1,4 cm., 4 cm.³ de diluições crescentes de saponina; adicionar-lhe duma microbureta (1 gota = 0,01 cm.³) um soluto inibidor (acetona 2 p., álcool isolanílico 1 p.) até desaparecimento da espuma. Fazer ao mesmo tempo um ensaio com um padrão, a igual pH e temperatura.

Os AA. estudam seguidamente a influência de vários factores: diâmetro do tubo, volume da solução, electrólitos, substâncias orgânicas, pH, temperatura.

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Preparação de enxofre coloidal. A. Moreira: Gaz. Farm. 150,5 (1944).

O A. refere o seguinte processo:

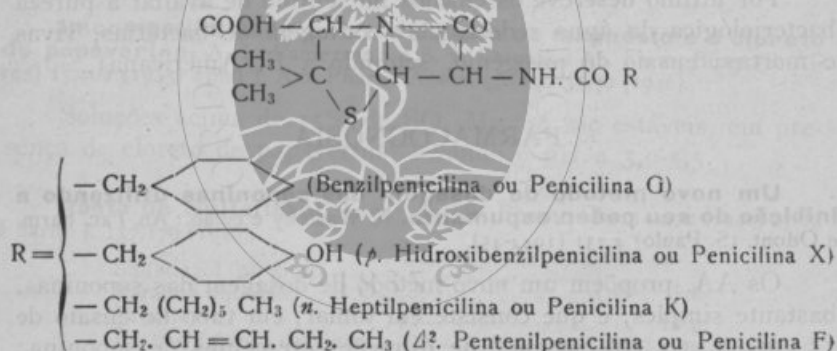
Goma arábica	15 g.
Hipossulfito de sódio.....	300 g.
Água destilada	1.000 cm ³

Dissolver e filtrar; adicionar $\text{SO}_4 \text{H}_2$ dil. (a 10%) até precipitação total. Deixar em contacto 24 h. Flocular o coloide com soda cáustica; filtrar e secar ao ar.

Química da Penicilina. Anon: Pharm. J. 156,36 (1946); Lancet 6398,539 (1946); J. Buchi: Pharm. Acta Helv. 21,1 (1946).

Os AA. referem os trabalhos de vários investigadores americanos e ingleses, publicados em *Science* e *Nature*, acerca da estrutura química dos diferentes tipos de Penicilina e sua relação com os principais produtos de hidrólise e derivados (penicilamina, ácidos peniciloicos, ácidos penílicos, ácidos isopenílicos, etc.).

A penicilina é um composto azotado e oxigenado contendo um núcleo tiazólico, dois grupos metílicos, um carboxilo, dois carbonilos e um radical R, variável conforme os diferentes tipos de penicilina (G, X, K, F), tal como mostra o esquema:



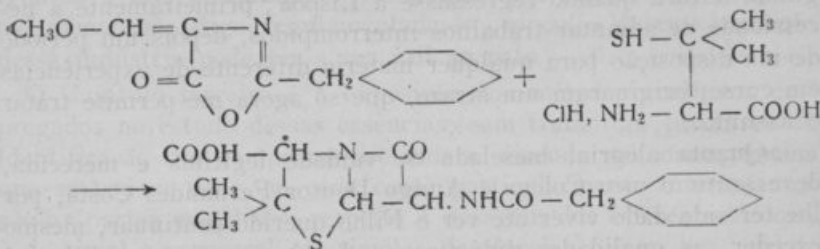
Síntese da Penicilina G. Anon: J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Pr.) 7,539 (1946).

Recentemente (*Science*, Novembro 1946) foram publicadas as referências preliminares sobre a síntese da Penicilina G ou Benzilpenicilina, levada a efeito por um grupo de investigadores ingleses e americanos, que trabalham na Escola Médica da Universidade de Cornell e nos Laboratórios Merck and Co.

Entre os cientistas que colaboraram nesta notável descoberta contam-se os nomes de V. du Vigneaud, F. H. Carpenter, R. W. Holley, A. H. Livermore e J. R. Rachele.

Esta síntese foi obtida por condensação duma oxazolona contendo um grupo aldeídico potencial — a 2-benzil-4 metoximetilena-5 (4) oxazolona — e o cloridrato de *d*-penicilamina — aminoácido sulfurado obtido inicialmente por hidrólise da penicilina natural.

Esquemáticamente a síntese pode ser assim resumida:



O mecanismo da reacção permanece ainda hoje bastante obscuro. E, dado o fraco rendimento até agora obtido e a dificuldade de isolamento do produto activo, esta síntese ainda não possui interesse industrial, pois é mais barata a preparação da penicilina natural, por enquanto.

Sobre a dosagem do mercúrio no hermofenilo. L. D. Rodrigues: Bol. Esc. Farm. (Coimbra), 5,26 (1945).

O A. começa por referir as principais propriedades físico-químicas, reacções de caracterização, ensaios de pureza, emprego terapêutico e preparados galénicos deste composto mercurial.

A parte experimental trata do estudo comparativo dos métodos de dosagem do Hg (sob a forma de sulfureto, mercurimétrica e ciano-argentimétrica). Destes ensaios conclui o A., em especial, o seguinte:

- 1) O produto tem cerca de 35% de Hg e não 38,9%.
- 2) Os métodos dão resultados concordantes.
- 3) Nos solutos injectáveis aconselha-se o método ciano-argentimétrico directo.
- 4) O método ponderal e mercurimétrico são de aconselhar para avaliação de pureza do composto.

Bibliografia

«SUBSÍDIOS PARA O ESTUDO DAS PLANTAS AROMÁTICAS PORTUGUESAS. ALGUMAS ESSÊNCIAS DE «THYMUS» L.»

Pelo Doutor Aloísio Fernandes Costa

Em férias recebi, acompanhado de amabilíssima dedicatória, o trabalho que o Sr. Doutor Aloísio Fernandes Costa publicou com o título «Subsídios para o Estudo das Plantas Aromáticas Portuguesas» e o sub-título «Algumas Essências de *Thymus L.*».

Li-o imediatamente após a sua recepção, reservando-me para segunda leitura quando regressasse a Lisboa; primeiramente a necessidade de adiantar trabalhos interrompidos, depois um período de má disposição para qualquer matéria diferente de experiências em curso, originaram um atraso; que só agora me permite tratar o assunto.

Quanta alegria, mesclada de vaidade legítima e merecida, deve sentir o meu Colega e Amigo Doutor Fernandes Costa, por lhe ter sido dado viver até ver o Filho querido continuar, mesmo exceder, as qualidades didáticas e de observação que possuía!

Os trabalhos que antecederam este e que são de natureza similar, embora menos completos, publicados desde 1939 no magnífico «Notícias Farmacêuticas», realizados em *Rosmarinus officinalis L.*, *Lavandula pedunculata Cav.*, *Pinus Pinea L.*, mostravam já a habilidade experimental do autor, a sua capacidade de observador atento e faziam prever que essas qualidades se afirmariam, como se afirmaram, na tese apresentada para receber o grau académico de Doutor.

O mesmo se pode dizer, sem receio, dos trabalhos publicados em anos sucessivos subsequentes, que tenho tido ocasião de ler com proveito e com prazer.

Dos cinco capítulos em que o livro está dividido dois há que me interessaram particularmente: o primeiro «Espécies Peninsulares do Género *Thymus L.*, características de algumas essências», e o último «Relações entre a Composição Química e a Taxonomia do Género *Thymus L.*», visto que, embora tenha os dois cursos que o Sr. Doutor Aloísio Costa possui, fui durante quase vinte anos professor de Sistemática Botânica. Não é por isso de admirar que os outros três capítulos, de natureza puramente química, me tenham causado menor interesse, sem que, contudo, não deixe de apreciar o esforço realizado, com muito trabalho e vencendo dificuldades grandes.

A cautela com que é exposto o primeiro capítulo, em assunto verdadeiramente cheio de controvérsias e de opiniões diversas é digna de ser salientada; representa a leitura de numerosos trabalhos e sua comparação.

O segundo Capítulo «Composição Química das Essências de *Thymus L.*» no qual são expostos os resultados analíticos das essências estudadas, deve ser lido e pensado por todos a quem interesse o desenvolvimento industrial do fabrico desses corpos, alguns dos quais de grande importância económica.

Embora os tomilhos existentes no Sul de Portugal tenham por vezes sido explorados para essência por vândalos que destruíam as plantas, matando assim a galinha dos ovos de ouro,

sem que as autoridades ou por serem descuidadas ou por serem ignoras a isso obstassem, certo é que bem regulada,—propositadamente não digo regulamentada—, ainda o desenvolvimento dessa indústria pode vir a ser útil ao país.

O Capítulo terceiro é a exposição dos métodos analíticos empregados no estudo dessas essências, sem tratar dos processos de identificação dos compostos isolados e dizendo as consequências que se podem tirar em cada caso; particularmente interessantes são as partes que dizem respeito à dosagem dos ésteres e alcoois, à do timol e carvacrol, do timol e do cineol.

No quarto capítulo é feito o estudo de algumas essências de espécies peninsulares, estudo feito em substâncias obtidas por destilação de plantas portuguesas, citando as condições em que estava o material utilizado, fazendo a indicação completa dos processos usados na identificação dos constituintes e apresentando para cada uma delas um resumo do resultado obtido e para o *Th. Zygis L.* as conclusões.

No último capítulo faz-se logo ao começo referência a uma questão de taxonomia, que tem sido muito discutida; a colocação em género à parte com o nome de *Corydothymus capitatus*, feita por Reichenbach filho, da planta que subsequentemente a Lineu, era colocada por grande número de botânicos no género *Thymus*, colocação aquela feita apenas em caracteres de natureza puramente morfológica. Defensor de que nos problemas de sistemática se deve ir buscar a todos os ramos da botânica e às ciências afins elementos que permitam decidir questões originadas em observações morfológicas, sou especialmente sensível a esta contribuição, confirmadora da opinião seguida pelo grande mestre que se chamou Pereira Coutinho.

Logo a seguir vem a crítica às cinco secções do género *Thymus*, procurando estabelecer relações entre a composição química e os principais grupos taxonómicos e mostrando, com exemplos bem escolhidos, a possibilidade de applicarmos conhecimentos de ordem química à resolução de problemas de sinonimia, que muitas vezes é espinhosa e faz pensar nos labirintos, onde uma vez entrado se torna extremamente difficil encontrar a saída.

Ficaram ainda espécies de *Thymus* por estudar; há ainda muitos pontos duvidosos a esclarecer e grupos a definir com maior rigor; mas o Sr. Doutor Aloísio Fernandes Costa produziu um trabalho sério, cuidadosamente feito, que oxalá seja continuado para se chegar a um mais completo conhecimento da taxonomia desse interessantíssimo grupo de Labiadas. *The carnosus Bss.* do litoral alentejano e algarvio e *Th. tomentosus Willd.* também

algarvio, aquele da secção *zygis*, este da secção *Mastichinae* não foram ainda analisados.

Willkomm e Lange pensavam que *Th. algarbiensis* Lge, (*Th. camphoratus* Hoffgg. et Link in Pereira Coutinho, Flora, 2.^a ed.) e *Th. albicans* Hoffgg. et Link (*Th. tomentosus* Wild. in P. Cout. l. cit.) pertenciam a uma secção intermédia às secções *Serpyllum* et *Pseudothymbra*; a comparação das análises das suas essências poderia ajudar a resolver o problema. Quanto ao *Th. carnosus* Bss. seria curioso verificar se a análise da sua essência confirmava a sua colocação na secção citada.

TELLES PALHINHA



CATÁLOGO DA BIBLIOTECA

No próximo número desta revista publicar-se-á o 1.^o Suplemento ao Catálogo Geral da «Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana», relativamente às obras entradas no ano de 1946.

A seguir sairá o Catálogo das Publicações Periódicas, a cuja elaboração se está procedendo.

PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

Com destino à Biblioteca do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Sociedade Farmacêutica Lusitana), recebemos as seguintes publicações :

OFERTAS DE AUTORES E EDITORES

Da Caixa Sindical de Providência dos Ajudantes de Farmácia :

«Relatório e Contas do Ano de 1945».

Da Comissão Oficial da Farmacopeia Portuguesa :

«Farmacopeia Portuguesa» (IV) Ed. de 1946 — pelos Drs. Bernardino de Pinho, Homero Ferreira, Carlos Coutinho, Souto Teixeira e José M. Pinto Fonseca.

Do Serviço de Fomento Mineiro (Direcção Geral de Minas e Serviços Geológicos) :

«Jazigos de Manganés do Alentejo. Breve Estudo da Mina da Serra dos Feitais».

«Jazigos de Manganés do Alentejo. Breve Estudo das Minas da Herdade do Ferragudo e da Herdade da Felipeja» — por José M. C. Almeida e C. C. Fernandes.

De Smithsonian Institution, Washington :

«Chemotherapeutic Agents from Microbes» — por Robert L. Weintraub.

«Contacts Between Iroquois Herbalism and Colonial Medicine» — por William N. Fenton.

«Some Biological Effects of Solar Radiation» — por Brian O' Obrien.

«Some Ford Problems in Wartime» — por George R. Cowgill.

«The Genes and the Hope of Mankind» — por Bruce Bliven.

«The New Frontiers in the Atom» — por Ernest O. Lawrence.

«The yellow Fever Situation in the Americas» — por Wilbur A. Sawyer.

«Vitamins and Their occurrence in foods» — por Hazell E. Munsell.

Da União Nacional :

«O pensamento de Salazar» — Discurso da inauguração da 1.^a conferência da União Nacional.

VIDA PROFISSIONAL

ETER-ÓLEO CANFORADO

Pela Direcção Geral de Saúde — Serviços Técnicos — foi dirigido ao Presidente deste Sindicato Nacional o officio n.º 86, de 25 de Janeiro de 1947, do teor seguinte:

«Tendo-se verificado haver diversidade de composição no medicamento que corre no mercado com a denominação de — ETER-ÓLEO CANFORADO — cuja fórmula que não é officinal é variável entre os diversos formulários, tenho a honra de solicitar de V. Ex.ª se digne comunicar aos sócios desse Sindicato a que V. Ex.ª mui dignamente preside, de que se deve indicar no respectivo rótulo a composição de tal produto no que diz respeito ao seu teor em cânfora natural e éter sulfúrico.

A Bem da Nação

Pelo Director dos Serviços Técnicos

(a) José do Souto Teixeira»

2.º ORÇAMENTO SUPLEMENTAR DE RECEITAS E DESPESAS: DO SÍNDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMO

Cotizações	10.000\$00
Receitas diversas	9.900\$00
<i>Total das receitas</i>	<u>19.900\$00</u>
Aquisições	7.564\$20
Despesas de Administração ..	4.300\$00
Despesas de Educação e Assistência	10.000\$00
<i>Total das despesas</i>	<u>21.864\$20</u>

Aprovado em sessão de 6 de Novembro de 1946.

Artigos	Designação das receitas	Importâncias por artigos
1.º	COTIZAÇÕES	
	a) De 78 novos sócios admitidos durante o ano corrente e de cobranças atrasadas	10.000\$00
7.º	RECEITAS DIVERSAS	
	b) Encargos de admissão	2.000\$00
	d) «Jornal» — anúncios e assinaturas	2.000\$00
	e) Inscrição das seguintes verbas, por transferência, das <i>Despesas</i> previstas no orçamento ordinário para 1946:	
	— do Cap. I. Art. 1.º <i>Aquisições</i> . Alínea c) Biblioteca	500\$00
	— do Cap. II. Art. 3.º <i>Despesas de Reparação</i> . Alínea a) Imóveis	300\$00
	— do Cap. III. Art. 8.º <i>Despesas com Directores</i> . Alínea a) Transportes	1.100\$00
	— do Cap. III. Art. 10.º <i>Fiscalização</i> . Alínea b) Diversos	1.000\$00
	— do Cap. IV. Art. 11.º <i>Contribuição para a F. N. A. T.</i> Alínea a) anulação parcial da verba: por conta do débito anterior	3.000\$00
	Total das receitas	5.900\$00
	Déficit (a)	9.900\$00
		1.964\$20
		21.864\$20

(a) Comportável no saldo de 2.218\$40 previsto no orçamento ordinário para 1946.

Capítulos	Artigos	Designação das despesas	Importâncias por capítulos
I		AQUISIÇÕES	
	1.º	AQUISIÇÕES DE:	
		b) Móveis e Utensílios	7.564\$20
II		DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO	
	2.º	DESPESAS COM PESSOAL ADMINISTRATIVO:	
		f) cobrador — contínuo, reforço para comissões	300\$00
	4.º	EXPEDIENTE:	
		b) Portes de correio, telegramas e telefone, reforço	1.400\$00
	7.º	OUTRAS DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO:	
		c) Despesas de cobrança, reforço	2.600\$00
IV		DESPESAS DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA	
	11.º	b) Impressão do «Jornal dos Farmacêuticos», reforço	10.000\$00
		Total das Despesas	21.864\$20

**ORÇAMENTO ORDINÁRIO DA RECEITA E DA DESPESA
DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
PARA O ANO DE 1947**

RESUMO

Cotizações	185.760 ⁰⁰
Juros	455 ⁴⁰
Receitas diversas	46.200 ⁰⁰
<i>Total das receitas</i>	<u>232.415⁴⁰</u>

Aquisições	5.000 ⁰⁰
Despesas de Administração	129.370 ⁰⁰
Despesas de Representação Profissional	41.200 ⁰⁰
Despesas de Educação e Assistência	55.088 ⁰⁰
<i>Total das despesas</i>	<u>230.658⁰⁰</u>

Aprovado em sessão da Direcção de 13 de Novembro de 1946.

Arti- gos	Designação das receitas	Importâncias por artigos
1.º	COTIZAÇÕES	
	a) De 1482 sócios	177.840 ⁰⁰
	b) De 14 contribuintes	1.680 ⁰⁰
	c) Da Secção do Porto	6.240 ⁰⁰
		<u>185.760⁰⁰</u>
5.º	JUROS	
	b) De papeis de Crédito	455 ⁴⁰
		<u>455⁴⁰</u>
7.º	RECEITAS DIVERSAS	
	a) De carteiras profissionais (revalidação e reembolso de registos e diversos ...	5.600 ⁰⁰
	b) De encargos de admissão	3.600 ⁰⁰
	c) De reembolso de impressos	1.000 ⁰⁰
	d) De «Jornal» — anúncios, assinaturas e reembolso de separatas	36.000 ⁰⁰
		<u>46.200⁰⁰</u>
	<i>Total das receitas</i>	<u>232.415⁴⁰</u>

Capitulos	Artigos	Designação das despesas	Importâncias por capitulos
I		AQUISIÇÕES :	
	1.º	AQUISIÇÕES DE :	
		e) Biblioteca	5.000\$000 5.000\$00
II		DESPESA DE ADMINISTRAÇÃO	
	2.º	DESPESAS COM PESSOAL ADMINISTRATIVO :	
		a) Chefe da Secretaria ..	20.640\$00
		b) Guarda-livros	6.240\$00
		c) 2 escriturários	23.760\$00
		d) Escriurário (noite)....	5.520\$00
		e) Bibliotecária.....	9.480\$00
		f) Cobrador-contínuo (ordenado e comissões)....	8.400\$00
		g) Praticante	3.600\$00
		h) Servente	2.400\$00
			<u>80.040\$00</u>
	3.º	DESPESAS DE REPARAÇÃO E CONSERVAÇÃO :	
		a) Imóveis	250\$00
		b) Móveis	750\$00
		c) Instalação eléctrica....	200\$00
			<u>1.200\$00</u>
	4.º	EXPEDIENTE :	
		a) Impressos e artigos de expediente.....	7.000\$00
		b) Portes de correio, teleg. e telefones.....	6.000\$00
			<u>13.000\$00</u>
	6.º	ÁGUA, LUZ E LIMPEZA.....	<u>1.500\$00</u>
	7.º	OUTRAS DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO :	
		a) Contribuição para a Caixa do Ab. de Família do Pessoal dos Org. Corp. e de Coord. Económica..	5.180\$00
		b) Contribuição para o Fundo de Desemprego..	-5-
		c) Contribuição para a Caixa de Previdência dos Emp. de Escritório	4.450\$00
		d) Contribuição predial e Imposto complementar..	2.600\$00
		e) Despesas de cobrança..	14.400\$00
		f) Transportes, Seguros, Vigilância, encargos da Delegação de Coimbra, anuncios e outros gastos de execução estatutária..	7.000\$00
			<u>33.630\$00</u>
		<i>A transportar... ..</i>	<u>129.370\$00</u>
			<u>134.370\$00</u>

Capítulos	Artigos	Designação das despesas	Importâncias por capítulos
		<i>Transporte</i>	134.370\$00
III		DESPESAS DE REPRESENTAÇÃO PROFISSIONAL	
	8.º	DESPESAS COM OS DIRECTORES :	
		b) Transportes	1.500\$00
		c) Alojamentos	2.500\$00
			4.000\$00
	10.º	FISCALIZAÇÃO (DEC. 30.428)	
		a) Remuneração do Cons. Técnico e Fiscal do Centro	10.800\$00
		b) Deslocações e diversos	3.900\$00
		c) Compartição para a Fiscalização do Norte	22.500\$00
			37.200\$00
IV		DESPESA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA	41.200\$00
	11.º	FUNÇÃO EDUCAÇÃO E RECREATIVA :	
		a) Contribuição para a F. N. A. T. e liquidação do débito em atraso	12.288\$00
		b) Impressão e administração do "Jornal dos Farmacêuticos"	42.000\$00
			54.288\$00
	13.º	SUBSÍDIOS :	
		d) Beneficência	800\$00
			800\$00
			55.088\$00
		<i>Total das despesas</i>	230.658\$00
		<i>Saldo do orçamento</i>	1.757\$40
			232.415\$40

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ESTUPEFACIENTES

De harmonia com o Decreto n.º 12.210, todas as Farmácias devem enviar, TRIMESTRALMENTE, à Inspeção do Exercício Farmacêutico, em duplicado, os mapas de movimento de estupefacientes.

Os impressos para o cumprimento desta disposição legal custam 1\$00 e vendem-se na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

JORNAL DOS FARMACÊUTICOS

DIRECTOR E EDITOR
PROF. MANUEL PINHEIRO NUNES
Presidente da Direcção

Comp. e imp. na IMPRENSA PORTUGAL-BRASIL
Rua da Alegria, 30 — LISBOA

VISADO PELA COMISSÃO DE CENSURA

Orgão e propriedade do
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO:
Rua da Sociedade Farmacêutica, 18 - LISBOA

Telefone 4 1433

Vol. VI = 1947 = MARÇO - ABRIL = N.º 56

TRABALHOS ORIGINAIS

CARACTERIZAÇÃO E DOSAGEM DA NICOTINAMIDA *

RAMIRO REDONDO DE CARVALHO
Lic. em Farmácia

Quando em Setembro de 1937 ELVEHJEM e *colab.* (1), depois de terem isolado o ácido nicotínico e a sua amida do fígado, anunciaram a acção curativa destas substâncias sobre a «língua-negra» do cão e em Novembro do mesmo ano SPIES e *colab.* (2) verificaram igual acção em relação à pelagra, chegava-se ao termo de uma magnífica série de observações sobre esta doença iniciadas dois séculos antes. Foi GASPAS CASAL, médico de Oviedo, quem primeiro descreveu a doença em 1735; mas, os estudos mais importantes e que mais luz vieram trazer a este assunto são já do nosso século, existindo entre eles estudos de médicos, fisiologistas, bioquímicos, etc., dos quais salientamos, além dos já citados e dou-

* Trabalho a que foi atribuída Menção Honrosa do «Prémio Companhia Portuguesa Higiene» — Ano 1946.

tros a que depois nos referiremos, GOLDBERGER, WARBURG, KNIGHT e FUNK.

Hoje, o factor P.P (Preventivo da pelagra) ou vitamina P.P. ocupa um lugar de destaque entre as outras, chamadas, vitaminas. Por isso, farmacopeias recentes inscrevem no seu texto quer a vitamina—a nicotinamida—quer a provitamina—o ácido nicotínico—quer as duas. Por agora, interessa-nos só a nicotinamida, inscrita nas Farmacopeias Americana (3), Inglesa (4) e Argentina (5). O que nos admira bastante é que a Farmacopeia Italiana (6) não inscreva esta substância, pois que os casos de pelagra na Itália são elevados. Assim, FUNK (7) indica a existência de pelagrosos nos anos de 1881, 1899, 1905 e 1910, como sendo, respectivamente, de 104.067, 72.603, 55.029 e 33.869; nos anos de 1898 e 1905 as mortes provocadas pela pelagra teriam sido de 3.987 e 2.359.

Estes números deveriam ter subido bastante durante a guerra por que a Itália acabou de passar, semelhantemente ao que succedeu em Espanha durante a Guerra Civil.

Como se fala no próximo aparecimento da nossa Farmacopeia não se deve esquecer que o nosso país, sobretudo a parte norte, é atingido pela pelagra, facto verificado desde fins do século passado por grande número de médicos, mencionados na tese de FERREIRA (8) e no trabalho de COUTINHO, MONTEIRO e JANZ (9), nas regiões de Amarante, Barcelos, Braga, Celorico de Basto, Fafe, Guimarães, Paços de Ferreira, Póvoa de Lanhoso e tantas outras.

O trabalho que apresentamos tem por fim indicar uma nova reacção da nicotinamida e um novo processo para a sua rápida dosagem com que temos obtido bons resultados. Dividi-lo-emos em duas partes: na primeira estudaremos a caracterização da nicotinamida e na segunda a sua dosagem.

da Ordem dos Farmacêuticos

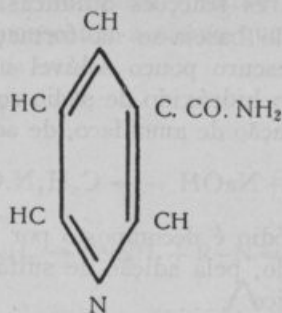
I

CARACTERIZAÇÃO DA NICOTINAMIDA

Antes de indicarmos algumas das reacções empregadas para a caracterização da nicotinamida recordaremos algumas das propriedades mais importantes desta substância.

A *nicotinamida*, também conhecida pelas designações de *amida nicotínica*, *nicotamida*, *niacinamida*, *amida do ácido nico-*

ínico, é quimicamente a amida do ácido piridino- β -carboxílico e cuja fórmula é



ou $C_5H_4N.CO.NH_2$.

O seu peso molecular é de 122,12.

Trata-se de um sólido branco, cristalino, praticamente inodoro e de gosto amargo e urente; é levemente deliquescente. Funde a cerca de 128° C.

É solúvel na água (1:1), no álcool (1:1,5), na glicerina (1:10), na acetona, na benzina; insolúvel nos óleos, no éter e no clorofórmio.

A existência de um átomo de azoto trivalente confere-lhe certas propriedades semelhantes aos alcalóides, tais como a formação, com os ácidos, de sais bem caracterizados; os pontos de fusão de alguns destes sais são: cloridrato, 227-228°; aurocloridrato, 205°; ascorbato, 143° (10); etc.

A nicotinamida apresenta uma fluorescência purpurina; quando em dissolução na água as soluções apresentam uma fluorescência azulada pouco intensa e cuja intensidade aumenta com as variações do valor do pH.

As suas soluções aquosas possuem uma reacção neutra ou ligeiramente alcalina.

A nicotinamida, sob a acção dos ácidos ou dos álcalis e a quente, hidrolisa-se originando o ácido nicotínico e o nicotinato de sódio, respectivamente, propriedade muito importante para a dosagem da nicotinamida.

São estas as principais propriedades desta substância, nalguas das quais viremos a falar mais adiante. Vejamos agora quais as reacções que podemos usar para a sua caracterização.

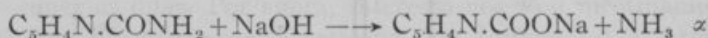
A — CARACTERIZAÇÃO DA NICOTINAMIDA :

A nicotinamida pode ser caracterizada por várias reacções as mais comuns das quais vêm referidas nas farmacopeias.

Destas, as que sabemos inscreverem a nicotinamida são, como já dissemos, a Farmacopeia Americana, a Argentina e a Inglesa.

A Farmacopeia Americana (3) manda caracterizar a nicotinamida por meio de três reacções químicas.

A primeira reacção baseia-se na formação do nicotinato de cobre, composto azul-escuro pouco solúvel na água; a nicotinamida é hidrolisada pelo hidróxido de sódio com formação do nicotinato de sódio e libertação de amoníaco, de acordo com a reacção :



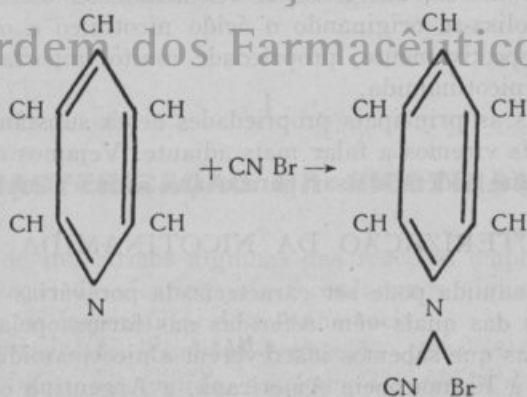
O nicotinato de sódio é decomposto por meio de ácido sulfúrico e, ao líquido obtido, pela adição de sulfato de cobre, caracteriza-se o ácido nicotínico.

A segunda reacção inscrita, baseia-se na libertação de amoníaco, quando se aquece com soluto de hidróxido de sódio; é a reacção α , a única que a Farmacopeia Argentina (5) inscreve para a caracterização da nicotinamida, o que se tem de considerar como insuficiente.

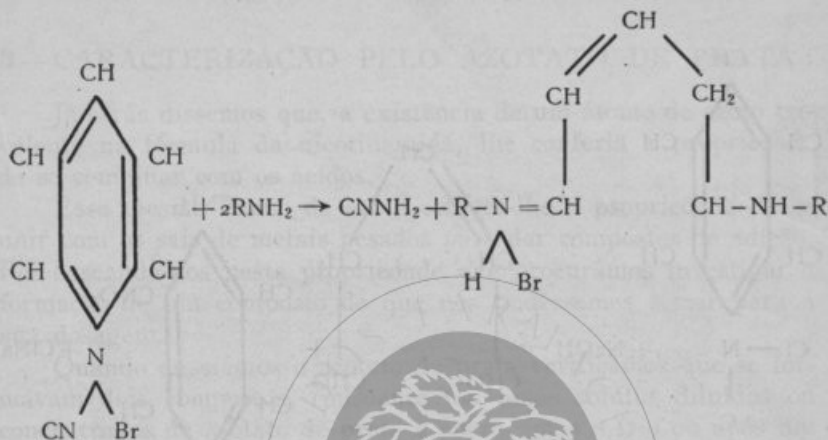
A terceira reacção consiste em verificar se há libertação de piridina quando se aquece a nicotinamida; a Farmacopeia Inglesa (4) pratica esta reacção num tubo seco mas a Americana utiliza uma folha de platina.

A Farmacopeia Inglesa (4) indica uma outra reacção baseada na formação de uma coloração amarela com o brometo de cianogénio e a anilina: é a reacção de KOENIG (II), que embora não seja específica da nicotinamida, antes o ácido nicotínico a produz com maior intensidade sendo ainda positiva com outras substâncias com o átomo de azoto trivalente, é empregada para a sua dosagem colorimétrica.

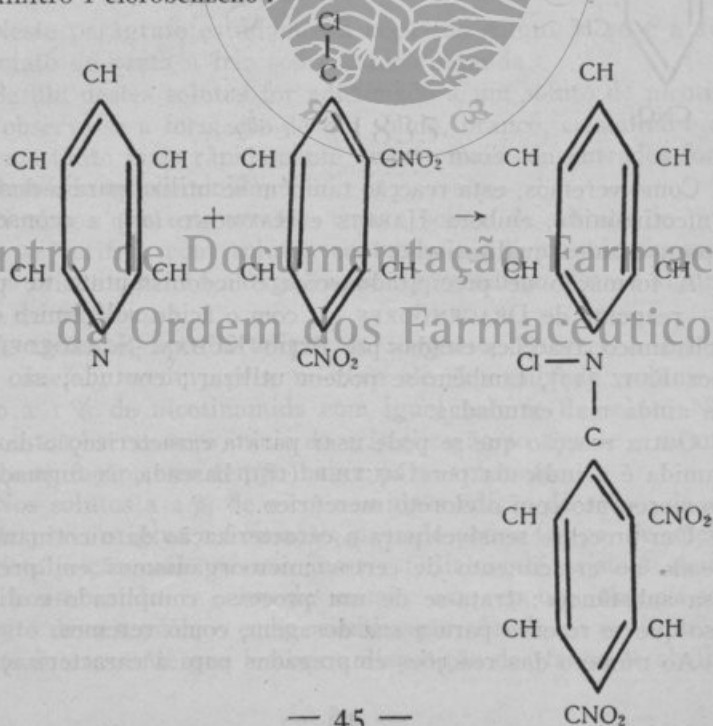
A reacção parece dar-se em duas fases que esquematizamos; na primeira o anel piridina reage com o brometo de cianogénio para dar um composto de adição:



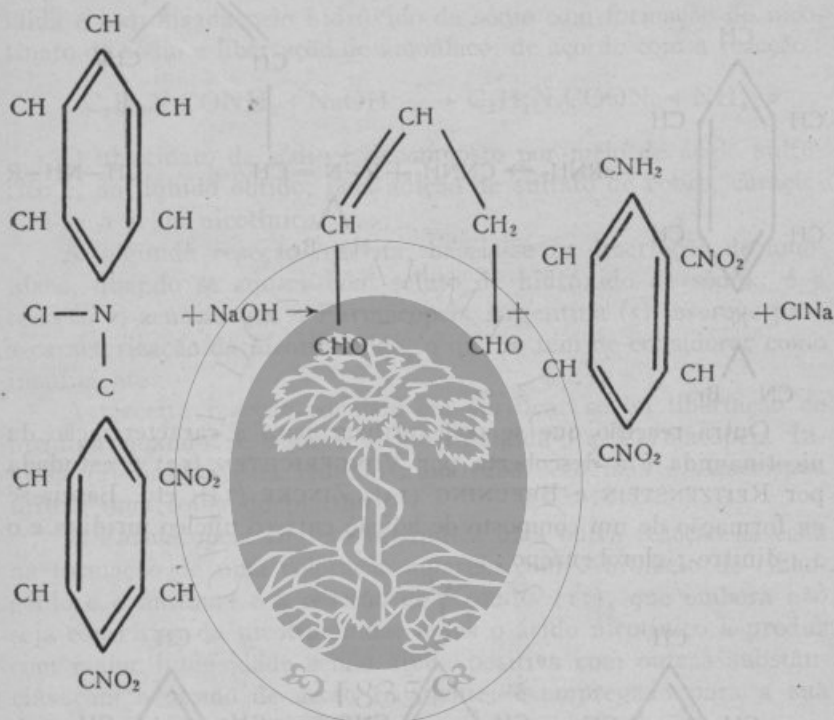
Este, reagindo com uma amina aromática $R.NH_2$, produz um derivado do aldeído glutacônico, produto cuja coloração vai do amarelo ao violeta, consoante a amina que se utiliza :



Outra reacção que se pode utilizar para a caracterização da nicotinamida é a descoberta por VONGERICHTEN (12) e estudada por REITZENSTEIN e BREUNING (13), ZINCKE (14), etc. Baseia-se na formação de um composto de adição entre o núcleo piridina e o 2,4-dinitro-1-clorobenzeno :



Este composto tratado por um álcali, e por abertura do ciclo da piridina como mostrou ZINCKE, origina o aldeído glutacônico e a dinitroanilina :



Como veremos, esta reacção também se utiliza para a dosagem da nicotinamida, embora HARRIS e RAYMOND (15) a aconselhem só para ensaios qualitativos.

A formação de precipitados com o iodobismutato de potássio — reagente de DRAGENDORFF —, com o ácido volfrâmico e fosfovolfrâmico, reacções citadas por STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER (16) e por RUIZ (17), também se podem utilizar ; contudo, são reacções ainda mal estudadas.

Outra reacção que se pode usar para a caracterização da nicotinamida é a indicada por GAUTIER (18), baseada na formação do cloromercurato com o cloreto mercúrico.

Um processo sensível para a caracterização da nicotinamida é baseado no crescimento de certos microorganismos em presença dessa substância ; trata-se de um processo complicado e dispendioso que se reserva para a sua dosagem, como veremos.

Ao número das reacções empregadas para a caracterização da

nicotinamida vimos acrescentar uma outra que ainda não vimos descrita ; a reacção é prática e suficientemente sensível e característica.

B—CARACTERIZAÇÃO PELO AZOTATO DE PRATA :

Já atrás dissemos que, a existência de um átomo de azoto trivalente na fórmula da nicotinamida, lhe conferia a propriedade de se combinar com os ácidos.

Esse mesmo átomo de azoto confere-lhe a propriedade de se unir com os sais de metais pesados para dar compostos de adição. Foi baseando-nos nesta propriedade que procurámos investigar a formação de um composto de que nos pudessemos servir para a sua dosagem.

Quando ensaiámos o azotato de prata verificámos que se formavam dois compostos, consoante usávamos solutos diluídos ou concentrados de azotato de prata e operávamos a frio ou após um aquecimento.

Vamos, por isso, referir as condições de formação e algumas propriedades dos dois compostos.

a) SOLUTOS DILUÍDOS :

Neste parágrafo estudamos a acção do soluto N/10 e a 10% de azotato de prata a frio sobre a nicotinamida.

Se um destes solutos for adicionado a um soluto de nicotinamida observa-se a formação de um sólido, branco, cristalino e que se forma tanto mais rapidamente quanto mais concentrados forem os solutos de nicotinamida.

Notámos que esta reacção com o soluto de nitrato de prata ainda se verifica com solutos contendo 0,4% de nicotinamida, mas os cristais, muito alongados, só aparecem ao fim de algumas horas de repouso.

A agitação, após a adição do reagente, favorece a cristalização inicial ; assim, pela mistura de determinado volume de soluto a 1% de nicotinamida com igual volume de soluto N/10 de azotato observa-se o início da cristalização ao fim de 4 minutos e, pela agitação, esse tempo baixa para 2 minutos.

Nos solutos a 2% de nicotinamida a adição de soluto de azotato de prata origina a formação, passado pouco tempo, de núcleos de cristalização onde se vão inserir radialmente cristais alongados ; conservando o tubo de ensaio em repouso observa-se o aumento desses núcleos e da cristalização, dando ao conjunto um aspecto interessante que lembra a disposição dos favos de abelhas.

Eis algumas propriedades físicas e químicas do composto assim obtido :

Caracteres macroscópicos:

Sólido branco e brilhante ; alterável à luz solar tomando uma cor acastanhada.

Caracteres microscópicos:

Cristais alongados, aciculares, isolados ou mais geralmente dispostos radialmente em volta de um ponto, em feixes e em maclas, como se vê perfeitamente na Fig. 1.



Fig. 1

Ponto de fusão:

O composto depois de seco e pulverizado fundiu a cerca de 209° C. dando um líquido castanho-claro mas que escurece com o aumento da temperatura. A cerca de 180° o composto começa a adquirir uma coloração rósea que escurece com a temperatura.

Solubilidades:

O composto é pouco solúvel na água fria e muito na fervente ; é pouco solúvel no álcool.

A sua solubilidade na água aumenta muito pela adição de ácidos tais como o azótico e o sulfúrico.

Fluorescência:

Quando em pó apresenta uma fluorescência purpurina igual à da nicotinamida ; as suas soluções aquosas possuem fluorescência azulada pouco intensa.

Luz polarizada:

Quando em soluto aquoso saturado e examinado em tubo de 10 cm. mostrou-se inactivo.

Reacções químicas:

O composto dá as reacções da nicotinamida atrás indicadas, dos azotatos (19) e da prata (20).

Ensaio quantitativos:

Para deduzir a fórmula do composto procurámos determinar a sua riqueza em prata, usando a técnica volumétrica de MOHR.

Os resultados encontrados estão expressos no quadro I*:

QUADRO I

Ensaio	Pêso do composto	Prata encontrada	Percentagem de prata
1	0,432	0,155	35,8
2	0,506	0,175	34,6
3	0,4726	0,199	42,1
4	0,288	0,1025	35,6

Perda de peso pelo calor:

Para verificarmos qual foi esta perda o composto foi bem lavado, seco a 40°, pesado e aquecido na estufa a 100° durante 5 horas.

Os resultados a que chegámos constam do quadro II:

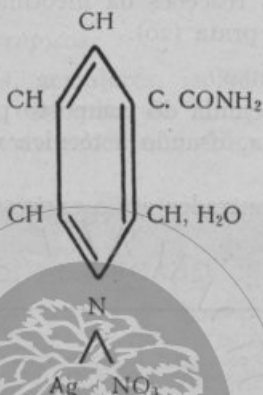
QUADRO II

Pêso antes do aquecimento	Pêso depois do aquecimento	Diferença	Perda (%)
0,406	0,386	0,02	4,92
0,15	0,14	0,01	6,66
0,273	0,258	0,015	5,49

* Os resultados indicados nos quadros constituem a média de três determinações feitas.

Conclusão :

Das propriedades conhecidas da nicotinamida e dos resultados obtidos julgamos poder concluir que o composto formado com solutos diluídos tem por fórmula



e a que nós chamaremos *argento-nitrato de nicotinamida*.

Neste composto a percentagem de prata é de 34,77, percentagem mais ou menos de acordo com 3 dos resultados indicados no quadro I ; o valor do ensaio 3 é exagerado possivelmente devido a uma deficiente lavagem do composto.

O mesmo composto perderia, por aquecimento, 5,8 % resultado comparável aos do quadro II.

b) SOLUTOS CONCENTRADOS :

Quando se emprega como reagente precipitante da nicotinamida um soluto mais concentrado de azotato de prata do que os referidos, tal como o N/1, o resultado é um pouco diferente do conseguido com os solutos precipitantes diluídos.

Assim, se a um soluto a 2 % de nicotinamida adicionamos um soluto N/1 de azotato de prata observa-se a formação de cristais alongados, iguais aos obtidos com os solutos N/10 e a 10 %, e, mais tardiamente, pequenos núcleos cristalinos diferentes dos anteriores, e semelhando novos.

Se se aquecer o líquido observa-se a dissolução dos cristais e que, passado algum tempo de ebulição, o líquido escurece ligeiramente, libertando-se amoníaco reconhecível por meio de ácido clorídrico. Por arrefecimento observa-se a formação de pequenos grumos enquanto que os cristais alongados e aciculares têm desaparecido.

Para estudar o composto preparamo-lo deste modo e lavamo-lo com água destilada. Dos seus caracteres salientamos :

Caracteres macroscópicos :

Sólido branco em pequenos grumos. Alterável à luz.

Caracteres microscópicos :

Cristais mais curtos do que os do outro composto mas ainda compridos, isolados (*Fig. 2*) ou em grandes aglomerados.

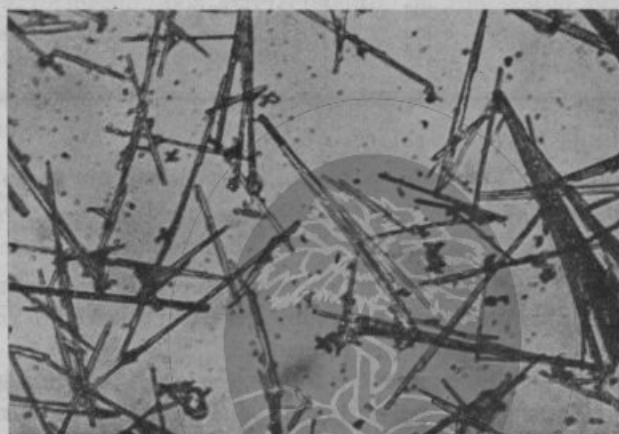


Fig. 2

Ponto de fusão :

Depois de seco na estufa a 40° e reduzido a pó o produto fundiu a cerca de 214° C. dando um líquido castanho.

Solubilidades :

O composto mostrou-se quase insolúvel na água, no álcool e no sulfureto de carbono, praticamente insolúvel no éter, clorofórmio, benzina e acetona.

A sua solubilidade na água aumenta com uma diminuição no valor do pH.

Fluorescência :

Quando em pó apresenta fluorescência violácea e, em solução, azulada pouco intensa.

Luz polarizada :

Inactivo, dissolvido na água e examinado em tubo de 10 cm.

Reacções químicas :

O composto dá as reacções dos nitratos (19), cloretos (20) e, directamente, a reacção do sulfato de cobre para a vitamina.

Ensaio quantitativos :

Do mesmo modo que para o composto anterior determinámos a prata existente ; os resultados encontram-se no quadro III.

QUADRO III

Ensaio	Pêso do composto	Prata encontrada	Porcentagem
1	0,621	0,2217	35,7
2	0,395	0,1256	31,8
3	0,462	0,168	36,4
4	0,458	0,166	36,3

Perda de peso pelo calor :

O composto mantido na estufa a 100° durante 5 horas não perdeu praticamente nada do seu peso.

Conclusão :

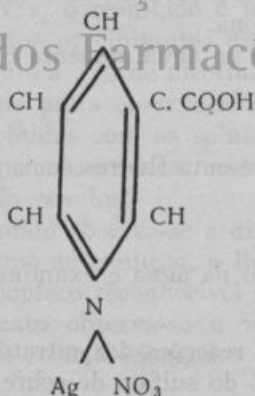
Os caracteres deste composto são diferentes dos do argenteo-nitrato de nicotinamida ; contudo, deve ser parecido com estes dados os caracteres químicos referidos.

Além disso, do exame dos quadros I e III conclui-se haver certa semelhança nas percentagens da prata ; por outro lado, vimos que se liberta amoníaco por aquecimento e que o composto dava a reacção do sulfato de cobre directamente. A libertação de amoníaco indica uma hidrólise segundo a reacção :



confirmada pelo ensaio com o sulfato de cobre.

Este ácido nicotínico formado deve dar com o nitrato de prata o composto de adição



em que a percentagem de prata é de 36,8, valor vizinho dos do quadro III, e a que nós chamaremos *argento-nitrato de ácido nicotínico*.

Destas considerações se verifica que é possível pesquisar e caracterizar a nicotinamida pela adição de soluto de nitrato de prata aos solutos daquela substância e que esta reacção se pode confirmar pelo aquecimento dos solutos em presença de um excesso de soluto precipitante, verificando-se a libertação de amoníaco e a formação, por arrefecimento, de um sólido branco em aglomerados.

Para caracterizar a nicotinamida pode proceder-se do seguinte modo :

«A 5 cm.³ de soluto a 2 % de nicotinamida contidos num copo adicionar 5 cm.³ de soluto de azotato de prata ; forma-se passado algum tempo um precipitado branco, cristalino. Levar à ebulição até reduzir o volume a cerca de metade ; por arrefecimento forma-se um sólido branco, em aglomerados.»

C—PESQUISA DE CLORETOS :

Visto que a nicotinamida reage com o nitrato de prata, pode parecer à primeira vista que é impossível fazer a pesquisa de cloretos na nicotinamida. De facto, nenhuma das Farmacopeias que inscrevem esta substância manda fazer tal pesquisa ; sobretudo a Inglesa (4) tinha razões para o mandar fazer visto indicar que a amida nicotínica se pode obter pela reacção do cloreto de tionilo com o ácido nicotínico e ulterior tratamento com amónia.

Contudo, esta pesquisa pode fazer-se, como no geral se costuma fazer, empregando ácido azótico, pois este ácido, como vimos, solubiliza o composto que se forma com o azotato de prata, ao contrário dos cloretos.

Pode, por isso, empregar-se uma reacção do seguinte género :

«A 5 cm.³ do soluto a 2 % de nicotinamida juntar 2 cm.³ de ácido azótico e 3 cm.³ de soluto de azotato de prata ; não precipita (*cloretos*).»

DOSAGEM DA NICOTINAMIDA

Antes de fazermos referência à dosagem da nicotinamida pelo azotato de prata queremos passar em revista os principais métodos propostos para a sua dosagem quer nos alimentos, no sangue e na urina, quer nas formas farmacêuticas sob que se administra essa substância. Devo, no entanto, salientar que alguns dos métodos não foram propostos para a dosagem da amida nicotínica mas para a do ácido nicotínico; contudo, a dosagem da amida é feita após uma prévia hidrólise, ácida ou alcalina, e acertando o pH.

A — PROCESSOS DE DOSAGEM :

Podem agrupar-se em três grupos principais os métodos de dosagem da nicotinamida: os *físico-químicos*, os *químicos* e os *biológicos*.

Nos *físico-químicos* incluiremos os processos que, baseando-se numa reacção química, exigem um aparelho para a determinação final.

Os métodos *químicos* não exigem este aparelho e os métodos *biológicos* baseiam-se, em geral, num fenómeno biológico: o crescimento de certos organismos em presença da vitamina P.P.

Nos métodos *físico-químicos* incluem-se os processos baseados nas reacções de KOENIG (11) e de VONGERICHTEN (12) já referidas. Aquela acção foi utilizada por SWAMINATHAN (21), KRINGS-TAPT e NAËSS (22), PEARSON (23), RITSERT (24), SHAW e MAC DONALD (25), KOCHHAR (26), DEL REGNO (27), MELNICK e FIELD (28), COVIAN (29), LAMB (30), MONTAÑÉS DEL OLMO (31), empregando a anilina.

Em substituição da anilina BANDIER e HALD (32), BANDIER (33), ROSENBLUM e JOLIFFE (34), PERLZWEIG e *col.* (35), usam o sulfato de *p*.metilaminofenol.

A β -naftilamina é utilizada por BARTA (36) e por EULER e *colab.* (37).

A *p*.aminoacetofenona é empregada por HARRIS e RAYMOND (15), KODICEK (38), ARNOLD e *colab.* (39), GIRI e NAGANNA (40), JONES (41), e por WANG e KODICEK (42).

Empregam o ortofórmio MARTINEK e *colab.* (43), e a *p*.aminofenilsulfamida RAOUL e CRÉPY (44).

O 2,5-naftilaminosulfonato de sódio é usada por KÜHNAU (45). Inspirados na reacção de VONGERICHTEN têm sido propostos vários métodos; entre eles poderemos citar o de KARRER e KELLER (46) e o de VILTER e *colab.* (47), cujo fundamento já foi indicado.

Em substituição do 2,4-dinitroclorobenzeno, COVELLO (48) prefere o 3,4-dinitroclorobenzeno.

Outro processo físico-químico é o proposto por TEERI e SHIMER (49), baseado na coloração dada pelo ácido nicotínico com a *m.*fenilenadiazina e ácido clorídrico a 20 %.

Processo interessante e original é o indicado por ALLINSON (50): faz a dosagem por meio de determinações colorimétricas e por meio de enzimas específicas extraídas de um microorganismo do solo e que se incuba com o ácido nicotínico.

Baseado na precipitação do ácido nicotínico pelo ácido fosfomolibdico e redução deste pelo cloreto estânico DAROGA (51) preconizou um outro método colorimétrico.

Baseado na reacção de HOFMANN, com a transformação da nicotinamida em 3-aminopiridina, propuseram métodos de dosagem, entre outros, CAMPS (52), PICTET e CRÉPIEUX (53), MOHR (54), MARCKWALD (55), CRIPPA e *colab.* (56), BINZ e SCHICKH (57), GOODYEAR e MURPHY (58); este autor combina a 3-aminopiridina com a N-(1-naftil) etilenadiazina com formação de uma coloração vermelha que possui determinado coeficiente de extinção.

Estes métodos, alguns bastante rigorosos e sensíveis, pecam pela necessidade de colorímetros foto-eléctricos, fotómetros, fotólómetros, espectrofotómetros, etc., de difícil aquisição.

Dos métodos químicos destacamos o da Farmacopeia Americana (3) baseado na decomposição da nicotinamida sob a acção da soda cáustica, reacção a que já nos referimos; o amoníaco libertado é recolhido num soluto ácido titulado. O processo é simples mas exige um alambique sem qualquer fuga.

Outro processo preconizado por REIMERS (59) baseia-se na extracção do ácido nicotínico por meio de uma mistura de clorofórmio e de álcool isopropílico, evaporação e titulação com soluto N/10 de hidróxido de sódio.

Baseado na formação do nicotinato de cobre existe um outro método químico proposto por HARRIS e DUIS (60).

Os métodos biológicos são talvez os mais estudados; baseiam-se, como dissemos, no desenvolvimento microbiano em geral, em presença do ácido ou da amida nicotínica.

O comportamento destas substâncias nem sempre é igual ; assim, verificou-se que certos organismos embora crescendo em presença da amida, não são influenciados pelo ácido : é o caso de um tipo do grupo *Pasteurella*, facto verificado por KOSER e *colab.* (61).

Outras vezes o ácido chega mesmo a ser destruído por certas bactérias como verificaram KOSER e BAIRD (62) ; esta destruição pode não se verificar se, como no caso da flora cecal, se mudar de anaerobiose para aerobiose, fenómeno visto por BENESCH (63).

O *H. Pertusis* cresce tanto em presença do ácido como da amida, facto notado por HORNIBROOK (64). Enfim, o comportamento da vitamina em relação aos vários microorganismos é muito complexo.

Para a dosagem tem-se indicado várias bactérias e microorganismos, cujo desenvolvimento se estuda em meios especiais. Destes, o que mais se utiliza é o proposto por FIELDS (65) com algumas modificações e o microorganismo com que parece obter-se melhores resultados é o *Proteus* utilizado por LWOFF e QUERIDO (66), LATASTE (67) e por MOREL (68), para a dosagem da nicotinamida. Contudo, SNELL e WRIGHT (69) preferem o *Lactobacillus arabinosus*, fazendo a dosagem por verificação volumétrica do desenvolvimento de ácido láctico nas culturas após incubação ; é este o método biológico escolhido pela Farmacopeia Americana, 1.º suplemento (70).

A *Shigella paradysenteriae* é empregada por FRASER e *colab.* (71), ISBELL e *colab.* (72) e por DORFMAN (73) ; estes autores preferem dosear o ácido das culturas e não o desenvolvimento microbiano pela opacidade ou densidade óptica dessas culturas.

Segundo KNIGHT (74) o *estafilococo dourado* daria também resultados bons para a dosagem.

Um outro processo biológico, já referido nos físico-químicos por também pertencer a esse grupo, é o de ALLINSON (50).

Ainda um outro processo de dosagem biológica é o descrito por GIJÓN (75), utilizando cães com determinado regime alimentar.

Os métodos biológicos, especialmente os microbiológicos, são processos muito rigorosos e de grande sensibilidade ; têm ainda a grande vantagem, sobre os outros métodos, de só dosearem as substâncias com actividade antipelagrosa, pois os físico-químicos doseiam também a piridina, a nicotina e os derivados piridínicos substituídos em β .

Apesar disso, os resultados das dosagens efectuadas por processos físico-químicos e biológicos equiparam-se, tal como GREENE e *colab.* (76) verificaram.

B—DOSAGEM PELO AZOTATO DE PRATA :

Aos métodos de dosagem referidos vimos acrescentar um outro, baseado em uma das reacções estudadas e que nos tem permitido dosar, com bastante rigor, a nicotinamida só ou dissolvida na água e sob a forma de comprimidos.

Das reacções estudadas servimo-nos da segunda para a dosagem, pois que o argento-nitrato de nicotinamida forma-se lentamente e é um pouco solúvel na água, ao contrário do outro argento-nitrato. Por isso, o fundamento da dosagem consiste em hidrolisar a nicotinamida em presença de um excesso de soluto N/1 de azotato de prata, verificando-se, após filtração, a quantidade de reagente que não se combinou pelo método de CHARPENTIER-VOLHARD.

As condições em que se deve fazer a hidrólise foram estudadas, verificando-se que convém fazê-la à ebulição, embora com cuidado evitando projecções do líquido, para facilitar a libertação de amoníaco, o que obriga a reacção a passar-se no sentido de formação do ácido :



No quadro IV indicam-se os valores encontrados para a nicotinamida em função do tempo de ebulição, segundo a técnica de dosagem adiante referida.

QUADRO IV

Quantidade de nicotinamida (g)	Tempo de ebulição (minutos)	Quantidade encontrada (g)	Diferença (%)
0.2	10	0,162	- 19
0.2	20	0,198	- 1
0.2	30	0,197	- 1,5
0.2	60	0,194	- 3
0.1	10	0,084	- 16
0,1	20	0,102	+ 2
0.1	30	0,098	- 2
0.1	60	0,098	- 2
0.1	90	0,094	- 6

Pelo exame do quadro conclui-se que uma ebulição durante 20 minutos é o suficiente para hidrolisar 0,2 g. de nicotinamida ;

como trabalhamos com menores quantidades esse tempo é o bastante para completar a hidrólise.

A técnica que utilizámos é a seguinte :

«Dissolver em 20 cm.³ de água destilada, contidos num balão, 0,1 a 0,15 g. de nicotinamida rigorosamente pesada e adicionar-lhe 5 cm.³ de soluto N/1 de azotato de prata; levar à ebulição cuidadosamente durante 20 minutos, juntando água se for necessário, de modo a reduzir o volume a cerca de 5 cm.³. Transferir o líquido, ainda quente, para uma proveta com rolha, de preferência esmerilada, e completar 10 cm.³ com as águas de lavagem do balão empregando cerca de 2 cm.³ de água fervente de cada vez. Agitar a proveta para misturar bem os líquidos e deixar cristalizar por arrefecimento, o que se consegue em 30 a 40 minutos. Filtrar e a 1 cm.³ do filtrado juntar 10 cm.³ de água destilada, V gotas de soluto de alumínio de ferro, ácido azótico até descolorar e, de uma microbureta, soluto N/10 de sulfocianato de amónio até coloração rósea persistente. Sendo *p* o peso da nicotinamida e *n* o número de centímetros cúbicos de sulfocianato N/10 gastos, calcular a percentagem por meio da expressão $(5-n) \frac{12,2}{p}$.

Os resultados obtidos com esta técnica constam do quadro V.

QUADRO V

Amostra	Peso da Nicotinamida (g)	Quantidade encontrada (g)	Resultado (%)	Diferença (%)
1	0,10	0,0987	98,7	- 1,3
	0,10	0,1014	101,4	+ 1,4
	0,15	0,148	98,6	- 1,4
2	0,10	0,094	94	- 6
	0,10	0,0956	95,6	- 4,4
	0,15	0,1422	94,8	- 5,2
3	0,10	0,0989	98,9	- 1,1
	0,10	0,0994	99,4	- 0,6
	0,15	0,1492	99,4	- 0,6
4	0,10	0,0996	99,6	- 0,4
	0,10	0,1002	100,2	+ 0,2
	0,15	0,1501	100	0

Seguindo a mesma técnica doseamos a nicotinamida em solu-
tos injectáveis partindo de um volume correspondente a 0,15 g. de
amida nicotínica ; no quadro VI indicamos os resultados.

QUADRO VI

Amostra	Quantidade teórica (g)	Quantidade encontrada (g)	Diferença (%)
1	0,15	0,1374	- 8,4
	0,15	0,1371	- 8,6
2	0,15	0,139	- 7,3
	0,15	0,1398	- 6,8

Os resultados baixos a que chegámos devem-se possivelmente
ao facto de não se terem usado ampolas secas e de se pulveriza-
rem antes do fecho o que dá origem a uma diluição. Das duas
amostras a primeira é de ampolas de 2 cm³ e a segunda de am-
polas de 5 cm³.

Para a dosagem da nicotinamida em comprimidos estes são
dissolvidos em água destilada por agitação, filtra-se, lava-se o
resíduo, completando determinado volume; parte-se de um volume
contendo de 0,1 a 0,15 g. de nicotinamida e procede-se como na
técnica indicada: indicamos alguns resultados no quadro VII.

QUADRO VII

Amostra	Quantidade teórica (g)	Quantidade encontrada (g)	Diferença (%)
1	0,10	0,1012	+ 1,2
	0,15	0,1504	+ 0,2
2	0,10	0,9982	- 1,8
	0,15	0,1502	+ 0,1
3	0,10	0,1113	+ 11,3
	0,15	0,1637	+ 10,9

Os resultados encontrados para a amostra 3 vêm-nos pôr de
sobreaviso quanto às possibilidades do método pois que ele não
conduz a resultados satisfatórios na presença de cloretos, impu-
reza que aqueles comprimidos continham.

Como se vê o método descrito é rápido, não exige material ou aparelhos especiais e é bastante rigoroso. Simplesmente é impraticável na presença dos aniões que precipitam pelo azotato de prata.

Testemunhamos os nossos agradecimentos aos que, pelas facilidades concedidas, permitiram a realização deste modesto trabalho.

RESUMO

Depois de se fazerem algumas considerações gerais e históricas, divide-se o trabalho em duas partes.

Na 1.^a parte :

a) Referem-se algumas propriedades físicas e químicas da nicotinamida.

b) Indicam-se as reacções mais usadas para a sua caracterização.

c) Estuda-se a acção do nitrato de prata sobre a nicotinamida, descrevendo-se a formação de dois derivados característicos próprios para a sua identificação.

d) Verifica-se a possibilidade e necessidade de pesquisar os cloretos na nicotinamida.

Na 2.^a parte:

e) Referem-se, sucintamente, os métodos mais empregados para a dosagem da amida nicotínica.

f) Descreve-se um método simples, rápido e suficientemente rigoroso para a dosagem da nicotinamida por meio do azotato de prata de que se tira aplicação para a sua dosagem em solutos e comprimidos.

Porto, Novembro de 1946

(Trabalho executado nos Laboratórios Bial).

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ELVEHJEM, C. A., MADDEN, R. J., STRONG, F. M. e WOOLEY, D. W. : *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 1767 (1937).
- 2 — SPIES, T. D., COOPER, C. e BLANKENHORN, M. A. : *J. Am. Med. Ass.*, 110, 622 (1937).
- 3 — *United States Pharmacopoeia*, XII rev., 1942, 306-307.
- 4 — *British Pharmacopoeia*, Add. 6, apud *Brit. Pharm. Codex*, Sixth Supl., 1944, 17.

- 5—*Farmacopea Nacional Argentina*, 3.^a edição, 1943, 89.
 6—*Farmacopea Ufficiale Del Regno d'Italia*, 6.^a edição, 1940.
 7—FUNK, C.: *The Vitamins*, edit. Williams e Wilkins, Baltimore, 1922.
 8—FERREIRA, M. J.: *A Pelagra no concelho da Póvoa de Lanhoso*, Tese, Porto, 1927.
 9—COUTINHO, H., MONTEIRO, A. M. e JANZ, G. J.: *Amatus Lusit.*, 2, 438 (1943).
 10—CARVALHO, R. R. DE: *Bol. Esc. Farm. Uni. Coimbra*, 5, 60 (1945).
 11—KOENIG, W.: *J. f. Prakt. Chem.*, 69, 105 (1904) e 70, 19 (1904).
 12—VONGERICHTEN, F.: *Ber.*, 32, 2571 (1899).
 13—REITZENSTEIN, F. e BREUNING, W.: *J. Prakt. Chem.*, 83, 97 (1911).
 14—ZINCKE, T.: *Lieb. Ann. Ch.*, 330, 361 (1904).
 15—HARRIS, L. J. e RAYMOND, W. D.: *Biochem. J.*, 33, 2037 (1939).
 16—STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER: *As vitaminas e seu emprego terapêutico*, trad. do alemão, 2.^a edição, Edições Melhoramento, S. Paulo, 140.
 17—RUIZ, A. S.: *Vitaminas*, S. A. E. T. A. Madrid, 1941, 96.
 18—GAUTIER, J. A.: *Ann. Chim. Anal.*, 26, 89 (1944).
 19—TREADWELL, F. P.: *Tratado de Química Analítica*, 1.^o vol., 3.^a edição, trad. espanhola, Marin, Barcelona, 1931, 442.
 20—TREADWELL, F. P.: *idem*, 366.
 21—SWAMINATHAN, M.: *Nature*, 141, 830 (1938), *Indian J. Med. Res.*, 26, 427 (1938).
 22—KRINGSTAD, H. e NAESS, T.: *Naturwissenschaften*, 26, 709 (1938) e *Zeit. f. Phys. Chem.*, 260, 108 (1939).
 23—PEARSON, P. B.: *J. Biol. Chem.*, 129, 491 (1939).
 24—RITSERT, K.: *An. Merck*, 366 (1939).
 25—SHAW, G. E. e MAC DONALD, C. A.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 11, 380 (1938).
 26—KOCHHAR, B. D.: *Indian J. Med. Res.*, 28, 385 (1940).
 27—DEL REGNO, F.: *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 14, 398 (1939).
 28—MELNICK, D. e FIELD, H.: *J. Biol. Chem.*, 134, 1 (1940).
 29—COVIAN, F. G.: *Rev. Clin. Esp.*, 7, 127 (1942).
 30—LAMB, F. W.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, 15, 352 (1943).
 31—MONTAÑÉS DEL OLMO, J. M.: *Anal. Fis. Quím.*, 42, 255 (1946).
 32—BANDIER, E. e HALD, J.: *Biochem. J.*, 33, 264 (1939).
 33—BANDIER, E.: *Biochem. J.*, 33, 1130 (1939).
 34—ROSENBLUM, L. A. e JOLLIFFE, N.: *J. Biol. Chem.*, 134, 137 (1940).
 35—PERLZWEIG, W. A., LEVY, E. D. e SARETH, H. P.: *J. Biol. Chem.*, 136, 729 (1940).
 36—BARTA, L.: *Bioch. Zeits.*, 277, 412 (1935).
 37—EULER, H., SCHLENK, F., HRIWINKEL, H. e HOGBERG, B.: *Zeit. Physiol. Chem.*, 256, 208 (1938).
 38—KODICEK, E.: *Biochem. J.*, 34, 712 (1940).
 39—ARNOLD, A., SCHREFELER, C. B. e LIPSIUS, S. T.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, 13, 62 (1941).
 40—GIRI, K. V. e NAGANNA, B.: *Indian J. Med. Res.*, 29, 585 (1941).
 41—JONES, W. S.: *J. Am. Pharm. Ass.*, 30, 272 (1941).
 42—WANG, Y. L. e KODICEK, E.: *Biochem. J.*, 37, 530 (1943).
 43—MARTINEK, R. G., KIRCH, E. R. e WEBSTER, G. L.: *J. Biol. Chem.*, 149, 245 (1943).
 44—RAOUL, Y. e CRÉPY, O.: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 23, 362 (1941).
 45—KUHNAU, W. W.: *Med. Klin.*, 34, 1088 (1938).
 46—KARRER, R. e KELLER, H.: *Helv. Chim. Acta*, 21, 463 (1938).
 47—VILTER, S. P., SPIES, T. D. e MATTHEWS, A. P.: *J. Biol. Chem.*, 125, 85 (1938) e *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 731 (1938).

- 48 — COVELLO, M. : *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 13, 1021 (1938).
 49 — TEERI, A. E. e SHIMER, S. R. : *J. Biol. Chem.*, 153, 307 (1944).
 50 — ALLINSON, M. J. : *J. Biol. Chem.*, 147, 785 (1943).
 51 — DAROGA, R. P. : *J. Soc. Chem. Ind.*, 60, 263 (1941).
 52 — CAMPS, R. : *Arch. Pharm.*, 240, 345 (1902).
 53 — PICTET, A. e CRÉPIEUX, P. : *Ber.*, 28, 1904 (1895).
 54 — MOHR, E. : *Ber.*, 31, 2495 (1898).
 55 — MARCKWAL, W. : *Ber.*, 31, 2496 (1898).
 56 — CRIPPA, G., LONG, M. e DE MARTINI, E. : *Gaz. Chim. Ital.*,
 64, 83 (1934).
 57 — BINZ, A. e SHICKH, O. : *Ber.*, 69, 1527 (1936).
 58 — GOODYEAR, J. M. e MURPHY, H. W. : *J. Am. Pharm. Ass.*, 33,
 129 (1944).
 59 — REIMERS, F. : *Dansk. Tidss. Farm.*, 13, 9 (1939).
 60 — HARRIS, L. E. e DUIS, B. J. : *J. Am. Pharm. Ass.*, 32, 31 (1943).
 61 — KOSER, S. A., BERCKMAN, S. e DORFMAN, A. : *Proc. Soc.*
Exp. Biol., 47, 504 (1941).
 62 — KOSER, S. A. e BAIRD, G. R. : *J. Infect. Dis.*, 75, 250 (1944).
 63 — BENESCH, R. : *Lancet*, 248, 718 (1945).
 64 — HORNIBROOK, J. W. : *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 45, 599 (1940).
 65 — FIELDS, P. : *Brit. J. Exp. Path.*, 19, 239 (1938).
 66 — LWOFF, A. e QUÉRIDO, A. : *C. R. Soc. Biol.*, 129, 1039 (1938).
 67 — LATASTE, C. : *Bull. Soc. Path. Exot.*, 32, 784 (1939).
 68 — MOREL, M. : *C. R. Acad. Sc.*, 213, 530 (1941).
 69 — SNELL, E. B. e WRIGHT, L. M. : *J. Biol. Chem.*, 139, 675 (1940).
 70 — *First U. S. P. XII Bioid Supplement*, 1943, 75.
 71 — FRASER, H. F., TOPPING, N. H. e SEBRELL, W. H. : *Publ.*
Health. Rep., 53, 1836 (1938).
 72 — ISBELL, H., WOOLEY, I. G., BUTHER, R. E. e SEBRELL,
 W. H. : *J. Biol. Chem.*, 139, 499 (1940).
 73 — DOREMAN, A., KOSER, S. A., HORWITT, M., BERCKMAN,
 S. e SAUNDERS, F. : *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 43, 434 (1940).
 74 — KNIGHT, B. C. : *Bioch. J.*, 31, 731 (1937) e *Nature*, 139, 731 (1937).
 75 — GIJÓN, J. R. : *Métodos Biológicos de Valoración de Hormonas,*
Vitaminas y Drogas, Espasa-Calpe, Madrid, 1943, 150.
 76 — GREENE, R. D., BLACK, A. e HOWLAND, F. O. : *Ind. Eng.*
Chem., Anal. Ed., 15, 77 (1943).

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

ESTUPEFACIENTES

De harmonia com o Decreto n.º 12.210, todas as Farmácias devem enviar, TRIMESTRALMENTE, à Inspeção do Exercício Farmacêutico, em duplicado, os mapas de movimento de estupefacientes.

Os impressos para o cumprimento desta disposição legal custam 1\$000 e vendem-se na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

ACTIVIDADE CIENTÍFICA NACIONAL E ESTRANGEIRA

Sociedades — Congressos — Actualidades

PRÊMIO «COMPANHIA PORTUGUESA HIGIENE»

Em data competente, deu entrada na Sociedade Farmacêutica Lusitana um trabalho intitulado «Caracterização e dosagem da nicotinamida» subscrito com o pseudónimo *Microquímico*.

Este trabalho foi o único apresentado para concorrer ao Prémio «Companhia Portuguesa Higiene» — ano de 1946 — tendo sido admitido por satisfazer ao Art. 2.º do respectivo Regulamento.

O Júri, constituído pelos Srs. Professores Doutores D. António Pereira Forjaz, Guilherme de Barros e Cunha e Abel da Silva Pereira, apreciou este trabalho encontrando-o «bem delineado em conjunto, com boa orientação pelo cuidado e probidade que revela através dos resultados apresentados, e apreciável feição de trabalho de investigação.» Todavia, o Júri notou no referido trabalho deficiências de certo modo importantes para que lhe fosse adjudicado o «Prémio Companhia Portuguesa Higiene» no valor de 5.000\$00, julgando-o porém merecedor da *Menção Honrosa*, proposta que foi votada por unanimidade e de harmonia com o § 4.º do Art. 5.º do Regulamento do Prémio.

Procedendo-se à abertura do envelope, que estava nas devidas condições, verificou-se que o trabalho apreciado é da autoria do Sr. Dr. Ramiro Redondo de Carvalho, a quem a Direcção se encarregou de transmitir a deliberação do Júri.

da Ordem dos Farmacêuticos

Das Revistas e dos Jornais

NOVOS REMÉDIOS

Acranil. D. A Berberian: Am. J. Trop. Med. 25,441 (1945) apud J. Am. Pharm. Assoc. 35,241 (1946).

Trata-se dum produto experimentado com sucesso em certas parasitoses intestinais e que é o dicloridrato de -3 cloro-3 metoxi-9 (2-hidroxi-3-dietilamino)-propilaminoacridina.

Cetavlon. Ref. do Lab. I. C. I.

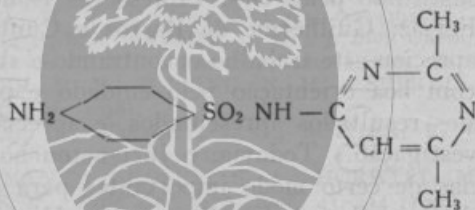
Com este nome é conhecido na Inglaterra o brometo de cetil-trimetil-amônio— $C_{16}H_{33}(CH_3)_3H Br$ —detergente sintético, de propriedades germicidas.

Apresenta-se em soluto a 10%, que em geral se dilui a 1%, para aplicação.

A solução por vezes tende a cristalizar e fica turva, sem que isso represente alteração. É incompatível com os sabões e proteínas.

Elkosina. Ref. do Lab. Ciba.

Este composto, também denominado Ciba 4314, é a 6-sulfanilamida-2,4-dimetil-pirimidina, substância branca, cristalina, pouco sol. na água (a 0,2%), sol. nos álcalis (pH 9,3 do sol. a 20%) de p.f. = 240°-242°, e de fórmula :



Determinação do mercúrio no estado de iodato. G. H. Gentry e L. G. Sherrington: Analyst 70,419 (1945) apud Farm. Nueva 11,349 (1946).

Os AA. referem duas técnicas, uma gravimétrica e outra volumétrica, baseadas na precipitação do Hg, em meio azótico, por um excesso de ácido iódico.

Na técnica ponderal o pp. é seco a 140° e pesado.

Na técnica volumétrica o pp. é tratado por um soluto de IK e acidulado pelo CIH; o iodo que se liberta é titulado pelo tiosulfato de sódio.

Novos indicadores para a dosagem dos halogénos em soluções coradas. C. H. R. Gentry e L. G. Sherrington: Analyst 70,460 (1945) apud Farm. Nueva, 11,410 (1946).

Os indicadores seguintes podem utilizar-se nas dosagens argentimétricas mesmo em solutos ácidos e corados, adicionando ao líquido um pouco de éter e observando neste a viragem.

Cloretos:—Solução acetônica a 1% de Hg e 0,5% de difenilcarbazona.

Iodetos:—Solução acetônica a 0,5% de ClHg e 0,5% de difenilcarbazona.

Sulfocianatos:—Solução acetônica a 0,5% de $(SCN)_2$ Hg e 0,5% de difenilcarbazona.

FARMÁCIA GALÊNICA

Solução injectavel de nicotinato de sódio. Anon.: Bull. Am. Soc. Hosp. Farm. 3,89 (1946) apud Pharm. J. 157,155 (1946).

Refere-se a seguinte fórmula:

Ácido nicotínico	42,1 g.
Hidróxido de sódio	13,7 g.
Água destilada recente	q. b. p. 1000 cm ³

Dissolver o ácido no soluto alcalino; esterilizar a 120°-20 m.

Soluto injectavel de gluconato de cálcio concentrado. M. B. Baker: U. S. pat. 2325029 apud J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.) 33,238 (1944).

Refere-se o emprego do cloreto e do lactato de estroncio, na obtenção de solutos a 24%, estabilizados e destinados a administração parenteral.

Uma incompatibilidade entre o brometo de cálcio e bicarbonato de sódio. A. L. Ramezzano: Farm. Arg. 227 (1944) apud Mon. Farm. Therap. 50,430 (1944).

O A. verificou a formação dum pp. de CO_3 , Ca, na fórmula seguinte, mesmo empregando um bicarbonato isento de carbonato:

Brometo de cálcio	2 g.
Bicarbonato de sódio	2 g.
Xarope de aniz	30 g.
Água destilada	100 g.

O A. aconselha substituir a água destilada pela água gasosa (obtida saturando-a com CO_2).

Várias fórmulas de colírios isotônicos e tamponados. L. Arrigoni e G. A. Tozer: J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Pr.) 7,292 (1946).

Os AA. aconselham como veículo um soluto esterilizado, contendo 0,26⁰/₁₀₀ de nipagim e 0,14⁰/₁₀₀ de nipasol; referem fórmu-

las tamponadas e isotonisadas (de pH entre 6,75 e 7,4) dos seguintes solutos de uso corrente:

Sulfato de zinco (0,2226%); nitrato de pilocarpina (2%); dionina (4%); procaína (4%); meticaína (4%); salicilato de eserina (1%); cloreto de homatropina (4%); brometo de homatropina (4%) e sulfato de atropina (4%).

Estes solutos podem ser diluídos, no momento, com um tampão de fosfatos, descrito pelos AA.

MICROBIOLOGIA

Aumento da velocidade de coloração de Ziehl-Neelsen.

Anon: Farm. Chil. 20,262 (1946).

Os AA. eliminam a fase de aquecimento utilizando um detergente (Tergitol, n.º 7) e a seguinte técnica:

1) Corar, durante 1 m, com o seguinte soluto:

Fucsina básica	4 g.
Fenol	8 g.
Alcool	20 cm ³
Tergitol n.º 7	IV gotas
Água destilada	100 cm ³

2) Descorar ($\frac{1}{2}$ m) com sol. alcoólico a 3% de ClH.

3) Lavar e fazer o contraste com azul de Loefler:

Sol. de OHK a 10 ⁰ / ₀	0,07 cm ³
Sol alc. a 1,48 ⁰ / ₀ de azul de metileno	30 cm ³
Água destilada	70 cm ³

QUÍMICA BIOLÓGICA

Determinação do cálcio no soro. J. A. Loureiro e G. J. Janz: Biochem. J. 38,16 (1944) apud J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.) 35,303 (1946).

Os AA. referem dois métodos novos, um iodométrico e outro colorimétrico.

Este consiste na determinação fotométrica do soluto de permanganato, antes e depois da adição do oxalato de cálcio, obtido à maneira habitual.

Dosagem colorimétrica dos salicilatos no sangue. P. B. Campionovo: Rev. Ass. Med. Argent. 60,103 (1946) apud Arq. Biol. 30,78 (1946).

O método, descrito detalhadamente, baseia-se na extracção dos salicilatos com acetona e tratamento com um soluto clorídrico de Cl₃Fe.

A comparação é feita com padrões de salicilato de sódio.

Estabilização das soluções de penicilina com fosfatos.

R. J. V. Pulvertaft e J. Yudkin: *Lancet* 251,265 (1946).

Do seu trabalho experimental os AA. concluem o seguinte:

— Os fosfatos estabilizam as soluções de penicilina, de certo modo, mesmo a 100°.

— O grau de estabilização e concentração óptima de fosfato depende do tipo de penicilina.

— É possível esterilizar solutos de penicilina a 100°, com perda insignificante, em presença de fosfatos.

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Dosagem colorimétrica do 6-metil-2-tiouracilo. R. Moscovici: *Arq. Biol.* 30,66 (1946).

O método baseia-se na reacção de Grote para o tiouracilo, que consiste na obtenção duma coloração vermelha com o aquoferriicianeto de sódio. $[\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{OH}_2]$.

O padrão utilizado foi uma solução alcalina (pH 8,5-9,0), do tiouracilo a 0,01% e a dosagem foi feita em colorímetro foto-eléctrico (Klett-Summerson).

Dois novas reacções cromáticas do ácido cítrico. V. Arreigne: *Rev. Univ. Cord.* 2, (1945) apud *Món. Farm. Terap.* 52,308 (1946).

O A. refere estas duas reacções simples e específicas:

1) — Fundir o ácido, adicionar um pouco de p. dimetil-aminobenzaldeído; obtem-se coloração violeta, sol. na OH_2 e álcool, com cor vermelha.

2) — Fundir o ácido com um pouco de carbazol; obtem-se coloração violeta, insol. na OH_2 e álcool.

Identificação da benzedrina ou anfetamina. G. Denigés: *Bull. Soc. Pharm. Bord.* 3,83 (1945) apud *Farm. Nueva* 11,349 (1946).

O A. cita reacções com o R. de Nessler, azotato mercúrico, ácido pírico e iodeto de potássio.

Em especial refere os pp. microcristalinos obtidos com os seguintes reagentes:

1) Soluta de cloreto de Pt a 5%, em meio clorídrico.

2) Soluta de acetato de tálio a 20%.

VIDA PROFISSIONAL

PREVIDÊNCIA FARMACÊUTICA

(RELATÓRIO DA DIRECÇÃO DO SINDICATO
NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS)

I

Estudo para a constituição da Caixa de Previdência dos Farmacêuticos Portugueses

Depois da posse, em 7 de Abril de 1943, da Comissão Administrativa do Sindicato — mais tarde reconduzida, por eleição, nas funções directivas que ainda desempenha — um dos primeiros problemas postos foi o do estudo da Caixa de Previdência dos Farmacêuticos Portugueses.

Com efeito, sendo fins do Sindicato, entre outros, «criar uma Caixa de Previdência conforme o estatuído no art. 12.º, alínea a) do Decreto-lei n.º 23:050» (*Art. 5.º, alínea 1 dos Estatutos*), a Comissão Administrativa não poderia alheiar-se de um problema que começava a preocupar uma grande parte da Classe Farmacêutica que, contrariamente ao que sucedia com a dos Ajudantes de Farmácia, não possuía qualquer instituição de Previdência.

Após diligências preliminares do Consultor Jurídico do Sindicato, Sr. Dr. Sá da Bandeira, junto da Repartição de Previdência do I.N.T.P., a Comissão Administrativa solicitou em 10 de Julho de 1943 a essa Repartição (*ofício n.º 713/43*) «o estudo da constituição da Caixa de Previdência dos Farmacêuticos Portugueses, a organizar nos moldes do Decreto n.º 28:321, de 27 de Dezembro de 1937.»

No pedido formulado, expressavam-se os seguintes pontos essenciais:

1.º A Caixa concederia subsídios por Invalidez, Velhice e Morte; deveria considerar beneficiários os indivíduos de idade superior a 50 anos, assegurando-lhes subsídios por invalidez e morte.

2.º A cotização seria de 10% sobre os vencimentos, podendo prever-se pelo menos para os farmacêuticos que trabalham de conta própria, uma cota fixa. (Calculou-se, para o efeito, a média de 1.000\$00 de vencimento mensal, sendo o *mínimo* 600\$00 e o *máximo* 2.000\$00).

3.º A idade da reforma seria fixada nos 65 anos.

Documentou-se, este processo, com uma relação (34 folhas) contendo o nome dos 1.660 farmacêuticos inscritos no Sindicato e bem assim a respectiva data do nascimento, juntando-se ainda a seguinte

NOTA ESTATÍSTICA

Farmacêuticos proprietários e co-proprietários de Farmácias ou Laboratórios	1.004
Farmacêuticos empregados por conta de outrém	597
Farmacêuticos que não exercem a profissão	59
	<hr/>
	1.660

Em Fevereiro de 1944 foi recebida no Sindicato a resposta da citada Repartição de Previdência (offício n.º 729-P, de 10/2/1944), acompanhada do projecto do Regulamento da Caixa de Previdência dos Farmacêuticos. Segundo esse projecto, discordavam fundamentalmente da nossa proposta alguns pontos. Assim,

— a idade da *reforma* passaria a ser aos 70 anos;

— as cotas mensais, para essa *reforma*, eram progressivas, chegando a atingir (aos 60 anos) :

para uma pensão de	400\$00	50\$30
» » » »	800\$00	99\$60
» » » »	1.200\$00	148\$90

Para o subsídio por *morte* a taxa era variável, atingindo 8\$01 (aos 60 anos) por cada 1.000\$00.

(Nestes quantitativos estavam incluídas as verbas destinadas às despesas de administração da Caixa, inteiramente a cargo dos sócios-beneficiários.)

Em face da complexidade do assunto e atenta a situação económica da Farmácia, muito precária nesse período agudo da guerra, a Comissão Administrativa estudou minuciosamente o problema, solicitando o concurso da Secção Distrital do Porto e dos Serviços Jurídicos do Sindicato. Chegou-se, porém, à convicção de que, com os 1.660 farmacêuticos do País, a Caixa só teria possibilidades de existência mediante os exagerados encargos fixados no Regulamento—encargos inoportáveis para a Classe, cujos proventos já eram, então, muito reduzidos em virtude de se manter em vigor o Regimento dos Preços dos Medicamentos de 1933.

Estes factos foram levados ao conhecimento da Repartição competente, pelo Consultor Jurídico do Sindicato, quando em

14 de Outubro de 1944 a mesma Repartição insistiu pela organização do processo de constituição desta Caixa privativa da Classe Farmacêutica.

Aguardava-se, pois, melhor oportunidade, para a resolução satisfatória do problema.

II

Inscrição dos farmacêuticos na Caixa Sindical dos Ajudantes de Farmácia

Entretanto, a 10 de Maio de 1945, era distribuída pelas Farmácias e Laboratórios uma circular da Caixa Sindical de Previdência dos Ajudantes de Farmácia, comunicando que por despacho de 11 de Abril de S. Excelência o Sub-Secretário de Estado das Corporações e Previdência Social, *fora alargado o âmbito daquela Caixa* a todos os empregados e assalariados das Farmácias e Laboratórios, mencionando, como esclarecimento complementar, que ficavam abrangidos os *farmacêuticos*, empregados de escritório, propagandistas, criados, etc., ao serviço das referidas actividades.

Surpreendidos, por este facto, visto não ter sido consultado o Sindicato — com o qual, de resto, a Repartição de Previdência do I.N.T.P. tinha estado em contacto, exactamente sobre o problema da Previdência Farmacêutica — solicitámos uma audiência de S. Excelência o Sub-Secretário de Estado e fizemos em 22 de Maio, de harmonia com o que S. Ex.^a nos dissera, uma exposição pedindo que o citado despacho de *alargamento de âmbito da Caixa* fosse devidamente esclarecido.

Em resposta, a 2 de Junho, era enviado à Direcção do Sindicato o officio n.º 2.099 da Repartição de Previdência do I.N.T.P. informando que, por despacho de 29 de Maio, S. Excelência o Sub-Secretário de Estado determinou àquela Repartição que promovesse no prazo de 10 dias a reforma do Regulamento da Caixa no sentido de que o seu título mostrasse bem que ela dizia respeito a toda a actividade farmacêutica e por forma a que este Sindicato tivesse na Direcção da referida Caixa a representação que lhe é devida por lei. Como, porém, desta resposta não se inferisse qualquer esclarecimento quanto à suspensão de pagamento de contribuições, por parte dos farmacêuticos, esta Direcção convocou o Conselho Geral do Sindicato para 8 de Junho, ao qual expôs as diligências feitas sobre o assunto e pediu parecer — do que resultou o envio de outra exposição em 13, insistindo pelo esclarecimento do ponto em referência.

Após uma entrevista com o Ex.^{mo} Chefe da Repartição de Previdência, foi-nos enviado em 23 de Agosto, um officio dizendo:

«Para os devidos efeitos comunica-se a V. Ex.^a que por despacho de 20 do corrente de S. Excelência o Sub-Secretário de Estado das Corporações e Previdência Social, foi determinado em referência ao despacho de 29 de Maio último, que se deve aguardar a reforma do regulamento da Caixa de Previdência dos Ajudantes de Farmácia para a sua applicação.»

Estava, portanto, esclarecido o assunto quanto ao pagamento de contribuições e inscrição dos farmacêuticos nesta Caixa, que assim ficavam isentos de qualquer obrigação enquanto não fosse aprovado, por alvará, o novo Regulamento e modificada a Caixa dos Ajudantes de Farmácia, no seu título e orgânica.

III

Organização da Caixa do Pessoal das Farmácias e Laboratórios

Em 31 de Agosto de 1945, foi-nos enviada uma cópia do projecto de Regulamento da Caixa Sindical de Previdência do Pessoal das Farmácias e Laboratórios, afim de emitirmos parecer.

De acordo com o teor dos despachos atrás referidos, e não obstante estarmos em período de férias, iniciou-se imediatamente o estudo do referido projecto de Regulamento, que deveria ser apresentado no prazo de 10 dias. Dada a ausência da pessoa que superintende nos Serviços de Previdência, a qual novamente desejaríamos consultar, solicitámos o alargamento de prazo, que nos foi concedido improrrogavelmente até ao fim de Outubro. Efectivamente a Direcção apresentou o seu trabalho em 27 desse mês, (officio n.º 589/45), salientando o seguinte:

«Merece o Regulamento aprovação na generalidade porque sendo um trabalho elaborado cuidadosamente, dentro das disposições legais, é também um documento que honra os respectivos serviços desse Instituto. Todavia, apreciado na especialidade, julga esta Direcção que a introdução no referido projecto de algumas alterações aperfeiçoaria aquele trabalho, estabelecendo um justo equilíbrio.

«Assim:

«Com referência ao § Único do Art. 34.º:—Esta Direcção é de parecer que se lhe acrescente: «ou que o beneficiário nelas resida».

(NÃO FOI CONSIDERADO).

«Com referência ao Art. 38.º:—Julga esta Direcção que a redacção deste artigo, no projecto de Regulamento, se presta a interpretação talvez diferente daquela que foi intenção dar-lhe e por isso pronuncia-se pela eliminação do mesmo artigo.

(NÃO FOI CONSIDERADO).

«Com referência ao § 2.º do Art. 42.º:—Propõe esta Direcção que se substitua a parte final deste parágrafo: «que auferer proventos suficientes por actividade exercida na mesma ou em outra profissão» por: «que a sua situação económica melhorou em virtude de aumento de rendimentos devido a heranças ou doações».

(FOI ELIMINADO ESTE § 2.º, PASSANDO O § 1.º A § ÚNICO).

«Com referência aos Artigos 45.º e 46.º:—Atendendo a que o Art. 42.º do Decreto n.º 25:935 não dispõe expressamente a idade limite para a concessão da reforma; considerando que existem, pelo menos, duas Caixas Sindicais de Previdência em que a idade limite é de 65 anos, propõe esta Direcção que nos artigos 45.º e 46.º do projecto de Regulamento se indique a idade limite de 65 anos e não de 70 anos.

(NÃO FOI CONSIDERADA ESTA PROPOSTA. Ao invés, eliminou-se o Art. 44.º do projecto e alterou-se a redacção dos Artigos supras, e a sua numeração, introduzindo-se o seguinte, no Art. 45.º que passou a ter o n.º 44.º: «a) se o beneficiário teve o seu primeiro desconto antes de completar a idade de 60 anos, a pensão será concedida a partir dos 70 anos de idade: b) se o beneficiário teve o seu primeiro desconto depois de completar a idade de 60 anos a pensão será concedida quando a sua conta corrente acusar a arrecadação de contribuições correspondentes a 10 anos».)

«Com referência ao Art. 48.º:—De harmonia com a alínea c) do Art. 32.º do Decreto n.º 25:935, esta Direcção é de opinião que o subsídio do Art. 48.º do Projecto de Regulamento deve ser de 6 meses, observando-se, contudo, o disposto na mesma alínea quanto ao limite máximo do subsídio.

(NÃO FOI CONSIDERADO. Manteve-se a mesma redacção inicial, pelo que o subsídio por morte será

de 2 meses de ordenado e não dos 6 meses como se propôs. Este Art. 48.º, passou a ter o n.º 46.º, pela supressão do 47.º, que ficou prejudicado pela eliminação do Art. 44.º).

«Com referência ao Art. 56.º:—É de parecer esta Direcção que a contribuição das entidades patronais e dos beneficiários deve continuar a ser de 10% pagos em partes iguais.

(NÃO FOI CONSIDERADO).

«Com referência ao Art. 67.º:—Tendo em atenção o disposto no despacho de S. Excelência o Sub-Secretário de Estado das Corporações e Previdência Social datado de 29 de Maio de 1945 (comunicado a este Sindicato pelo officio n.º 2.099-P, da 3.ª Repartição, 1.ª Sec. do I.N.T.P.), e sem prejuízo do que determina o § 1.º do Art. 30.º do Decreto-lei n.º 33:533, esta Direcção sugere que o Presidente seja sempre um farmacêutico, por ser a profissão mais representativa (tanto em contribuintes como em beneficiários).

«Por outro lado, atendendo a que existem dois organismos de entidades patronais contribuintes e pelo menos quatro Sindicatos Nacionais representativos dos beneficiários da Caixa, julga esta Direcção conveniente que, tal como estabelece o § 3.º do Art. 30.º do Decreto-lei n.º 33:533, o número de Vogais effectivos da Direcção seja elevado a 4, além do Presidente.

«Nestes termos, solicita esta Direcção que ao Art. 67.º do projecto de Regulamento sejam adicionados dois parágrafos designando expressamente o que deixamos proposto.»

(ESTA SUGESTÃO FOI CONSIDERADA, mas na parte que se refere a que o Presidente seja sempre um farmacêutico, o § 1.º do Art. 67.º do Regulamento diz: «O Presidente, bem como o seu substituto, serão escolhidos nos termos do § 1.º do Art. 30.º do Decreto-lei n.º 33:533.»)

A DIRECÇÃO:

Manuel Pinheiro Nunes — Presidente
Aluísio da Cruz Marques Leal — Secretário
António Augusto Moz Teixeira — Tesoureiro
Luís de Sousa Dias — Vogal

Contas

do

Sindicato Nacional dos Farmacêuticos

I — Balanço Geral em 31 de Dezembro de 1946

ACTIVO

CAIXA :		
Em cofre	6.282 ⁹⁰	
Em depósito	6.355 ⁸²	12.638 ⁷²
PAPÉIS DE CRÉDITO :		
Valor antes do apuramento	14.940 ⁰⁰	
Flutuação	66 ⁰⁰	15.006 ⁰⁰
IMÓVEIS		200.000 ⁰⁰
MÓVEIS E UTENSÍLIOS :		
Valor antes do apuramento	57.962 ⁴⁷	
Depreciação (—)	5.796 ²⁵	52.166 ²²
BIBLIOTECA		34.619 ⁶⁰
MUSEU		2.120 ⁰⁰
DEPÓSITOS À ORDEM c/ caucionada		3.000 ⁰⁰
LIVRARIA BERTRAND c/ caucionada :		
Impressão «Jornal dos Farmacêuticos»		2.000 ⁰⁰
VALORES A COBRAR :		
Cotas	4.620 ⁰⁰	
<i>Recetas diversas :</i>		
Valor por cobrar referente a anúncios do jornal	4.433 ⁶⁰	9.053 ⁶⁰
		<u>330.604¹⁴</u>

PASSIVO

VALORES EMITIDOS		9.053 ⁶⁰
SECÇÃO DISTRIITAL DO PORTO		888 ⁴⁰
FUNDO SINDICAL :		
No início de exercício	320.064 ⁰⁴	
Saldo do exercício	598 ¹⁰	320.662 ¹⁴
		<u>330.604¹⁴</u>

II — Conta do exercício de 1946

DESPESA

ADMINISTRAÇÃO		131.571 ⁸⁵
REPRESENTAÇÃO PROFISSIONAL		35.450 ⁴⁰
EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA		67.721 ⁷⁰
DEPRECIACÕES		
Móveis e utensílios		5.796 ²⁵
SALDO DO EXERCÍCIO		598 ¹⁰
		<u>241.138³⁰</u>

RECEITA

COTIZAÇÃO :			
Sócios.....	181.720 ⁰⁰		
Contribuintes	1.720 ⁰⁰		
Secção do Pôrto	8.760 ⁰⁰		192.200 ⁰⁰
JUROS :			
De depósitos.	44 ⁰⁰		
De Papéis de Crédito.....	455 ⁴⁰		499 ⁴⁰
RECEITAS DIVERSAS			48.372 ⁹⁰
FLUTUAÇÃO DE PAPÉIS DE CRÉDITO.....			66 ⁰⁰
			241.138 ³⁰

III — Movimento geral do exercício de 1946

DIÁRIO DA CAIXA

RECEITAS

<i>Saldo do exercício anterior.....</i>			16.842 ⁵⁷
COTIZAÇÕES :			
Sócios ..	181.720 ⁰⁰		
Contribuintes	1.720 ⁰⁰		
Secção do Pôrto	8.760 ⁰⁰		192.200 ⁰⁰
JUROS :			
Papéis de crédito			499 ⁴⁰
RECEITAS DIVERSAS :			
Carteiras Profissionais, revalidações, averbamentos e reembolso de portes	5.733 ⁶⁰		
Encargos de admissão de sócios ..	4.745 ⁰⁰		
Reembolso de impressos ..	932 ⁵⁰		
Jornal — anúncios, assinaturas e reembolso de separatas	36.961 ⁸⁰		48.372 ⁹⁰
			241.072 ³⁰

DESPESAS

AQUISIÇÕES :			
Biblioteca	968 ⁰⁰		
Móveis e utensílios	7.564 ²⁰		8.532 ²⁰
DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO :			
<i>Despesas com pessoal administrativo :</i>			
a) Chefe da Secretaria	15.600 ⁰⁰		
b) Dactilógrafo	9.000 ⁰⁰		
c) 1 Escriurário e 1 Ajudante....	14.400 ⁰⁰		
d) Guarda-livros	5.400 ⁰⁰		
e) 1 Escriurário (serviço noturno)	4.800 ⁰⁰		
f) Cobrador-contínuo (ordenado e comissões com «passe»).....	8.972 ⁴⁰		
g) Subvenção de 15 ⁰ / ₁₀ ao pessoal referido nas alíneas a), b) e c) .	5.850 ⁰⁰		64.022 ⁴⁰
			64.022 ⁴⁰
<i>A transportar...</i>			8.532 ²⁰

	Transporte.....	64.022 ⁴⁰	8.532 ²⁰
<i>Despesas de Reparação :</i>			
	Imóveis	1.067 ⁶⁰	
	Móveis	512 ⁸⁵	
	Instalação eléctrica (renovação)...	240 ⁶⁰	1.821 ⁰⁵
<i>Expediente :</i>			
	Impressos e artigos de expediente	4.793 ³⁰	
	Portes de correio, telegramas e telefones	6.097 ⁰⁰	10.890 ³⁰
	Água, luz e limpeza.....		3.575 ⁸⁰
<i>Outras despesas de administração :</i>			
	Caixa de Abono de Família	3.600 ¹⁵	
	Contribuição Predial	1.331 ⁰⁰	
	Despesas de cobrança	16.595 ³⁰	
	Catálogo e conservação da Biblioteca e impressão do catálogo em separata.....	21.188 ⁰⁰	
	Transportes e outros gastos de execução estatutária	4.980 ⁴⁰	
	Caixa de Previdência dos Empregados de Escritório.....	3.567 ⁴⁵	51.262 ³⁰
			131.571 ⁸⁵
DESPESAS DE REPRESENTAÇÃO PROFISSIONAL :			
<i>Despesas com Directores :</i>			
	Transportes.....		1.869 ⁴⁰
<i>Fiscalização (Dec. 30.428) :</i>			
	Remuneração do Consultor Técnico e Fiscal do Centro	10.800 ⁰⁰	
	Deslocações e diversos	2.781 ⁰⁰	
	Comparticipação para a Fiscalização do Porto.....	20.000 ⁰⁰	33.581 ⁰⁰
			35.450 ⁴⁰
DESPESAS DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA :			
<i>Função Educativa e Recreativa :</i>			
	Contribuição para a F. N. A. T. ...	12.198 ⁰⁰	
	Impressão e Administração do «Jornal dos Farmacêuticos»	54.738 ⁷⁰	
<i>Subsídios :</i>			
	Beneficência	785 ⁰⁰	67.721 ⁷⁰
			67.721 ⁷⁰
LIVRARIA BERTRAND			
	Caução para publicação do «Jornal dos Farmacêuticos»		2.000 ⁰⁰
			245.276 ¹⁵
	Saldo para o exercício seguinte.....		12.638 ⁷²
			<u>257.914⁸⁷</u>

JORNAL DOS FARMACÊUTICOS

DIRECTOR E EDITOR
PROF. MANUEL PINHEIRO NUNES
Presidente da Direcção

Comp. e imp. na IMPRENSA PORTUGAL-BRASIL
Rua da Alegria, 30 — LISBOA

VISADO PELA COMISSÃO DE CENSURA

Orgão e propriedade do
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO:
Rua da Sociedade Farmacêutica, 18 - LISBOA

Telefone 4 1433

Vol. VI = 1947 = MAIO - JUNHO = N.º 57

TRABALHOS ORIGINAIS

IDENTIFICAÇÃO DOS COMPRIMIDOS DE SULFONAMIDAS

NOTA COMPLEMENTAR

ALUÍSIO MARQUES LEAL
Chefe dos Serviços Farmacêuticos do H. E. L.

MARIA A. R. FILIPE
Assistente dos Serviços Farmacêuticos do H. E. L.

Numa nota anterior, um de nós (LEAL) (1) já havia proposto uma marcha analítica de identificação de treze compostos sulfonamídicos, justamente os que, até à data, (Dezembro de 1943) haviam sido introduzidas na clínica em Portugal, sob a forma de comprimidos.

As chaves dicotómicas então propostas baseavam-se, em especial, na coloração e solubilidade das sulfas, em meio neutro e alcalino, na acção do ácido clorídrico sobre as soluções dos sais sódicos, e no seu comportamento perante o reagente de Nessler, ácido nitroso, sulfato de cobre e ácido pícrico.

(1) LEAL, (A. M.) e SOUSA DIAS (L.): *Jorn. Farm.*, 2, 197 (1943).

Depois da publicação daquela nota, tivemos conhecimento dum trabalho de DENIGÉS (1) sobre o mesmo assunto, em que este A. utiliza para a separação das sulfas, sobretudo, o comportamento perante o hipobromito e hipoclorito de sódio, e formação de pp. microcristalinos com o ácido pícrico. As sulfamidas ensaiadas foram: *Septazine*, *Soluseptazine*, *Silenan* (β canfossulfonato de sulfanilamida), *Neococil* (sulfanilamida) *Dagenan*, (sulfapiridina) *Tiazomide* (sulfatiazol) e *Soludagenan* (sulfapiridina sódica).

A impossibilidade de consultar o trabalho original deste A. (*) não nos permitiu, como desejávamos, conhecer pormenorizada-mente a técnica usada por Denigés, afim de comparar os dois métodos.

Desde então, até à presente data (Junho de 1947), mais nove sulfas foram introduzidas na clínica, entre nós, sob a forma de comprimidos; e sobre algumas delas já foram referidas, nou-ros trabalhos, determinadas reacções características e diferen-ciais (2), (3).

A presente nota foi elaborada com o fim de adaptar a técnica de identificação dos comprimidos de sulfonamidas inicialmente proposta, no sentido de nela incluir estes novos compostos, que são os seguintes:

Sulfatanin (tanino-azo-sulfatiazol), *Reussan* (Salicil-azo-sul-fapiridina), *Pental* (p. sulfamidofenilamino-metilenasulfonato de sódio) *Elkosina* (5-sulfanilamida-2,6 dimetilpirimidina), *Irgafen* (dimetilbenzoilsulfanilamida), *Ftatisulfatiazol*, *Succinilsulfatia-zol*, *Sulfamerazina* (2-sulfanilamida 4-metilpirimidina) e *Irgamid* (N¹dimetil-acroil-sulfanilamida).

O quadro que damos a seguir, mostra o comportamento des-tas sulfonamidas perante os principais reagentes que utilizámos para a sua separação:

(1) DENIGÉS (G.): *Bol. Trav. Soc. Ph. Bordeaux* (Abril, 1943), apud *Mon. Farm. Terap.* 50, 353 (1944).

(2) LEAL (A. M.) e FILIPE (M. A. R.): *Jorn. Farm.* 4,141 (1945).

(3) LEAL (A. M.) e RIBEIRO (M. R. C.): *Jorn. Farm.* 5,139 (1946).

(*) Ainda tentámos pôr-nos em contacto directo com o autor do trabalho e com a redacção da revista, sem resultado.

SULFONAMIDAS	REACÇÕES			
	Nessler	Ácido nítrico	Sulfato de cobre	Ácido pícrico
Sulfatanin	pp. am.*	—	pp. am.	pp. am.**
Reussan	—	—	pp. am.	pp. am.**
Pental	pp. am.	—	—	—
Elkosine	—	—	pp. am.	pp. crist.*
Irgafen	—	—	pp. am.	pp. crist.
Ftatisulfatazol	—	coloração	pp. am.	pp. crist.
Succinilsulfatazol ..	—	coloração	pp. am.	pp. crist.
Sulfamerazina	—	—	pp.	pp. crist.
Irgamid	—	—	pp. crist.	—

Os resultados dos ensaios preliminares efectuados mostraram-nos a necessidade de introduzir algumas modificações, embora pequenas, na marcha analítica inicialmente proposta, de modo a separar mais facilmente as novas sulfas agora incluídas.

Tivemos ainda de utilizar mais um reagente (água de bromo), além dos anteriormente propostos.

Por este facto, resolvemos publicar nesta nota, integralmente, o método analítico que aconselhamos, e que é o seguinte:

- 1 { O comprimido é castanho ou avermelhado 2
- 1 { O comprimido é branco 5
- 2 { Esgotar um comprimido com 50^{cm³} de água alcalinizada por 0,5^{cm³} de soda a 10 %; filtrar. O filtrado é castanho escuro *Sulfatanin*
- 2 { O filtrado é avermelhado 3
- 3 { A 5^{cm³} do filtrado, adicionar X gotas de R. Nessler; obtém-se um pp. castanho-avermelhado *Prontosil*
- 3 { O líquido não pp. 4
- 4 { A 5^{cm³} do soluto alcalino inicial juntar, agitando, X gotas de sulfato de cobre a 10%; obtém-se um pp. vermelho-escuro *Rabiazol*
- 4 { Obtém-se um pp. castanho-esverdeado *Reussan*
- 5 { Esgotar um comprimido com 50^{cm³} de água alcalinizada por 0,5^{cm³} de soda a 10 %; filtrar. A 5^{cm³} de filtrado adicionar, gota a gota, CIH dil.; não se obtém precipitado 6
- 5 { Obtém-se um pp. branco, solúvel em excesso de CIH conc., mas que precipita pelo repouso... 9
- 5 { Obtém-se um pp. branco, sol. em excesso de CIH. conc. 10

* pp. am. = precipitado amorfo; pp. crist. = precipitado cristalino.

** Os pp. obtidos não são picratos das sulfas, pois se obtém de igual modo por acidulação do soluto sódico, com Cl H, dil.

6	{	Esgotar outro comprimido com 50 cm ³ de água destilada quente (60° — 70°); deixar arrefecer e filtrar. A 5 cm ³ do filtrado adicionar X gotas de R. Nessler. Obtém-se coloração amarelada e depois, lentamente, um pp. cinzento	Pental
		Obtém-se um pp. branco ou levemente amarelado	7
		O líquido não pp.	8
7	{	A 2 cm ³ do soluto aquoso juntar 4 cm ³ de soluto saturado de ácido pícrico; obtém-se um pp. amarelo, microcristalino, característico	Sulfanilamida Sulfaguanidina
		O líquido não pp.	
8	{	A 5 cm ³ de soluto alcalino inicial adicionar, agitando, X gotas de sulfato de cobre a 10%; obtém-se um precipitado verde-claro, que se não modifica.....	Elkosine Sulfacetamida
		O líquido não pp.	
9	{	A 5 cm ³ de soluto alcalino inicial juntar 2 cm ³ de água de bromo; obtém-se um pp. branco	Irgafen Uliron
		Obtém-se um pp. amarelo-rosado	
10	{	5 cm ³ do soluto alcalino inicial juntar CIH, conc. até desaparecimento do pp.; acidular com mais III gotas de CIH e depois adicionar V gotas de nitrato de sódio a 0,1% (recente); obtém-se, ao fim de alguns minutos, um pp. branco, microcristalino, característico	Septazine
		Obtém-se uma coloração amarela ou alaranjada nítida	11
		Não se obtém coloração nítida e imediata, nem pp.	14
11	{	A 5 cm ³ do soluto alcalino inicial adicionar, agitando, X gotas de sulfato de cobre a 10%; obtém-se um pp. cinzento-purpúreo que vira rapidamente para violáceo	Sulfatiazol
		Obtém-se pp. acinzentado	12
		Obtém-se um pp. verde	13
12	{	Que se não modifica sensivelmente com o tempo... Que se torna, lentamente, esbranquiçado	Flalilsulfatiazol Succinilsulfatiazol
13	{	Estável e parcialmente microcristalino	Sulfametilliazol Sulfapiridina
		Que vira para verde-acastanhado	
14	{	A 5 cm ³ do soluto alcalino inicial, adicionar, agitando, X gotas de sulfato de cobre a 10%; obtém-se um pp. verde	15
		Obtém-se um pp. esbranquiçado	16
15	{	Que vira para violáceo	Sulfadiazina Sulfametazina
		Que vira para castanho-avermelhado	
		Que vira rapidamente para castanho-acinzentado e depois para cinzento-escuro (*)	Sulfamerazina
16	{	A 2 cm ³ do soluto alcalino inicial juntar 4 cm ³ de soluto saturado de ácido pícrico; obtém-se um pp. imediato, microcristalino, característico	Neo-Uliron Irgamid
		O líquido não pp.	

* Nos *New and Nonofficial Remedies* (1945) refere-se a formação dum pp. verde-acetona, que vira para cinzento purpúreo. Nos produtos ensaiados por nós não confirmámos estas colorações.

ACTIVIDADE CIENTÍFICA NACIONAL E ESTRANGEIRA

Actualidades

HIDROLOGIA PENINSULAR

PROF. DR. D. ANTÓNIO PEREIRA FORJAZ

Sócio efectivo da Academia das Ciências e Director da Faculdade
de Ciências de Lisboa

Realiza-se em Lisboa, no princípio do mês de Outubro de 1947, o primeiro Congresso Luso-Espanhol de Hidrologia, sob o alto patrocínio dos dois governos peninsulares.

Auguram-se os melhores resultados práticos desta reunião científica. Os dois países que sobretudo nela estarão representados são senhores duma rede hidromineral densa e complexa ainda mal explorada. Li algures que numa afamada estância espanhola apenas se registaram, num ano, 5.000 aquistas! Longe estamos daquele tempo em que os romanos outra medicina não conheciam...

Em qualquer *Bäderalmanach* não será difícil encontrar registada, na Espanha, a existência de meio milhar de nascentes notáveis, repartidas pelas suas oito regiões geográfico-hidrográficas, desde a vizinha Mondariz, bicarbonatada sódica, e a ridente La Toja, cloretado-sódica, litinobromoarsenical, da qual Ramon y Cajal escreveu uma vez «casi único manantial, avalorado por um marco incomparable, isla apacible, bañada por la mais bella de las rias gallegas», até às antibiliosas Rubinat e Carabaña, ao Vichy catalão, e à diurética Panticosa, que alguém já chamou o melhor lugar de repouso do mundo, e ao crenodinâmico Lanja-ron, a 50 km. da nobre Granada.

E de que magníficos estudos estas nascentes têm sido objecto!

Desde o patriarca, o professor Montero, da Universidade de Alcalá, com seu «*Espejo cristalino de las aguas minerales de España* (1697)» e Pedro de Bedoya, mestre de Santiago, com sua «*Historia universal de las fuentes minerales de España*»; desde Capdevila, Ayuda, Bermudez e o velho Rubio, cujo tratado foi impresso em Madrid em 1853, Berroza, Taboada, Reguera, Armus y Borell (a sua Hidrologia é de 1873); Doz y

Builla, Quesada, Bañuelos e Nadal até aos contemporâneos que têm aplicado na sua investigação as técnicas mais modernas e que em grande número nos visitarão, como Vinãs, Pinila, Fernandez, Malleu, da escola anti-anafilática de Kopaczewski, e como aqueles que se ocupam da imbilção celular, do poder agocítico ou anagocítico, da acção catalítica ou do poder zimosténico, no campo bioquímico, ou das actividades, fugacidades, tensiometria, espectroquímica, condutimetria, radioactividade, no campo físico-químico.

Que belíssima pleiade de trabalhadores!

Os hidrólogos espanhóis, que vão percorrer as nossas termas mais afamadas, hão-de encontrar-se em Lisboa, dentro dalgumas semanas, com algumas das figuras portuguesas mais representativas, como Herculano de Carvalho, Armando Narciso, Freire de Andrade e muitos mais, que não deixarão de evocar a sombra tutelar e gloriosa de Charles Lepierre que à hidromineralogia portuguesa consagrou eficientemente uma grande parte da sua vida. A alma desta importante conferência internacional é o engenheiro Luís Acciainoli, do Ministério da Economia, autor dessa obra monumental — tão importante como outra não conheço em qualquer país — intitulada *Águas de Portugal*, história e bibliografia, em seis volumes (1944).

O êxito deste congresso a ele se ficará devendo, como a ele se deve a iniciativa da sua organização.

Das Revistas e dos Jornais

NOVOS REMÉDIOS

Abadol. M. Perrault: Paris Med. (14 Set. 1946).

Com este nome é conhecido o maleato de aminotiazol ou 2921 R. P. composto que se mostrou de actividade semelhante à tioureia, tiouracilo e metil-tiouracilo no tratamento da doença de Basedow.

Os acidentes tóxicos, nas doses medicamentosas (0,20 a 0,40 g por dia) são relativamente insignificantes, e não muito frequentes (perturbações digestivas, febre, reacções cutâneas), não tendo observado o A. casos de agranulocitose.

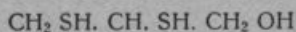
Antistina. Ref. do Lab. Ciba.

Este novo medicamento anti-alérgico tem por base a 2-fenil-benzil-amino-metil-imidazolina.

Os comprimidos contêm 0,05 g do cloridrato; as empolas (2 cm³) um soluto aquoso a 5% do metana-sulfonato.

Bal. L. H. Cagigal: Mon. Farm. Terap. 52,155 (1946).

Refere-se a história da descoberta deste novo antídoto do arsénio, que é o 2,3 dimercaptopropanol, líquido oleoso, de fórmula:



Refere-se o emprego de soluções injectáveis intramusculares, em óleo de amendoim, contendo 10% de benzoato de benzilo; e também dum derivado hidrosolúvel (não referido) para uso endovenoso.

Kemlthal. R. R. Mac Intosh e colab: Lancet 6404,767 (1946).

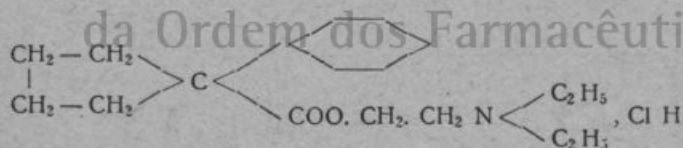
Trata-se dum novo composto tio-barbitúrico, especializado pela I. C. I., qu é o ácido 5-ciclo-hexenil-5-alil-2-tiobarbitúrico, de fórmula:



O seu sal sódico é solúvel na água, levemente amarelado, e o sol. a 10% tem pH 11,2. Os resultados clínicos montaram-se análogos aos do Pentotal.

Parpanlt. Ref. dos Lab. Geigy: apud Schw. Apoth. Zeitg. 85,231 (1947).

Este novo medicamento é o cloridrato do 1-fenil-ciclopentana-1 carboxilato de dietil-amino-etanol, de fórmula:



O produto é solúvel na água, com a reacção ácida, e pode titular-se com OHNa, N/10 em presença da fenoltaleína (1 cm³ = 0,03257); alcalinizando o soluto com soda e esgotando pelo eter, separa-se a base de pf. = 154-157°.

Apresenta-se em comprimidos doseados a 0,00625 g e 0,05 g e destina-se ao tratamento da doença de Parkinson.

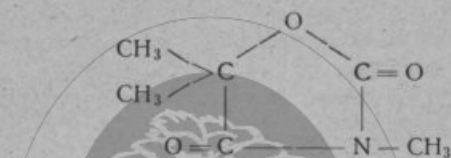
Trimetadona. N. N. R: apud J. Am. Med. Assoc. 133,320 (1947).

A trimetadona ou tridiona que é quimicamente a 3,5,5 trimetil-oxazolidina-2,4-diona, é um pó branco, cristalino, de pf. = 45-46°,5, de cheiro canforácio, sol. na água e solventes orgânicas (pH sol. a 5% = 6,0).

O produto pp. pelo hidróxido de bário.

Pode dosear-se com OHNa N/10, por retorno, em presença de cresoltaleína.

Refere-se o ensaio de pureza, emprego terapêutico e doses deste novo anti-epilético, que se apresenta em cápsulas de 0,32 g e tem a seguinte fórmula:



Dosagem do cálcio com o lão oxálico. P. C. Ferreira: Arq. Biol. 30,115 (1946).

O método volumétrico proposto pelo A. baseia-se no seguinte facto:

Juntando a um oxalato algumas gotas de Cl_3Fe , diluído, obtém-se um complexo esverdeado, e, com ferrocianeto, não se obtém cor azul. Adicionando o soluto de sal cálcico, quando todo o oxalato estiver pp. aparece a cor azul do ferrocianeto, que marca o fim do ensaio.

O A. descreve a técnica detalhada com que obteve bons resultados na dosagem de solutos injectáveis de cloreto e canfosulfonato de cálcio.

O gluconato não pode ser doseado porque reage com o ferro.

Ensaio de pureza do azelte. E. Macriolta: Ann. Chim. Apl. 31,83 (1941) apud Quart. J. Pharm. Pharmacol. 19,554 (1946).

A reacção referida pelo A. permite avaliar óleos estranhos na proporção de 1% e consiste no seguinte:

Dissolver 2 cm^3 de óleo em 10 cm^3 de eter de petróleo (p.e. = 40°-70°); adicionar 2-3 gotas de sol. a 2% de resorcina (em ácido acético); agitar e adicionar 1 cm^3 de NO_3H . Na zona de contacto aparece um anel corado e por agitação a camada ácida

cora de amarelo e depois de vermelho. A solução etérea fica incolor com o azeite e cora de vermelho a azul, conforme os óleos estranhos adicionados:

Amendoim, linhaça, nozes.....	violeta azulado
Gergelim, colza, algodão	violeta
Girasol	vermelho-violáceo
Amêndoas	azulado

Sobre o caracter selectivo e diferencial da reacção do permanganato com o reagente cupri-piridinico, em presença de outros aniões. B. Bérissso: Rev. Col. Farm. Nac. (Rosário) 13,68 (1946).

O A. refere uma reacção microquímica diferencial dos aniões permanganato, cromato e bicromato, em que utiliza o seguinte reagente:

Sol. de $\text{SO}_4 \text{ Cu}$ a 10%.....	4 cm^3
Piridina	1 cm^3
Água destilada	5 cm^3

A reacção pratica-se sobre uma lâmina, pondo em contacto uma gota do reagente e outra gota do soluto a analisar. Ao fim de alguns minutos observam-se ao microscópio os cristais característicos obtidos:

Mn O_4^{\prime}	vermelhos; placas rômbricas
$\text{Cr O}_4^{\prime\prime}$	verde-claros; estrelados
$\text{Cr}_2 \text{ O}_7^{\prime\prime}$	verde-claros; prismáticos

FARMÁCIA GALÉNICA

Soluto Injectável de apomorfin. K. Steiger e M. Bergmann: Schw. Apoth. Ztg. 84,812 (1946).

Depois de vários ensaios os AA. recomendam a seguinte fórmula, que seria estável, após esterilização a 100° 30 m, em atmosfera de CO_2 :

Apomorfin	1%
Ácido ascórbico	0,5%
Manite	4,5%

Novo conceito do papel do pH e dos tampões na preparação de colírios. M. W. Hind. e F. M. Goyan: J. Am. Pharm. Assoc. 36,33 (1947).

Os AA. referem que o ajustamento do pH deve fazer-se de modo a conseguir boa estabilidade e eficácia terapêutica.

O ajustamento da pressão osmótica parece pouco importante, admitindo os AA. que o soro fisiológico habitual é iso-osmótico com as lágrimas.

As principais soluções oftálmicas são classificadas em cinco grupos, para cada um dos quais se propõe um veículo tamponado, de determinado pH e esteril.

Como conservador os AA. preferem o «Zefiran».

O mel como agente dispensante do bálsamo do Perú. I. W. Rose: *Carol. J. Pharm.* 27,415 (1946) apud *J. Am. Pharm. Assoc.* (Ed. Pr.) 8,82 (1947).

O A. aconselha a mistura do 1 p. de bálsamo com 0,5 a 1 p. de mel antes da incorporação nos excipientes habituais das pomadas.

Ácerca da incompatibilidade entre o subnitrato de bismuto, óxido de zinco e glicerina. V. Lucas: *Gaz. Farm.* (Nov. 1946, pág. 8).

É conhecida a incompatibilidade das fórmulas que contêm subnitrato de bismuto, óxido de zinco, glicerina, água e talco.

O óxido de zinco oxida a glicerina, sob a acção da luz, e o aldeído originado reduz o sal de bismuto, enegrecendo a mistura.

O A. verificou que a agitação da mistura enegrecida faz retornar a cor branca inicial.

QUÍMICA BIOLÓGICA

Dosagem volumétrica da ureia no sangue. B. Curti: *Rev. Quim. Farm.* 10,21 (1945).

O A. faz a divulgação do método da H. El Aldeich, que consiste no seguinte:

Tomar 8-10 cm³ de sangue e igual volume de ac. tricloroacético a 10%; misturar; filtrar ao fim de 30 m. Tomar numa cápsula, 5 cm³ do filtrado e titular com um sol. de Cl₂Hg, até cor vermelha, em ensaio de toque com sol. saturado de CO₃Na₂.

O A. não refere o título do sol. de Cl₂Hg utilizado.

Novo defecante para a dosagem da ureia no sangue, em substituição do ácido tricloroacético. H. Deluard: *Ann. Pharm. Franc.* 2,165 (1944).

À falta do ácido tricloroacético, o A. propõe o seguinte defecante, que daria resultados comparáveis:

I	{ Cloreto de sódio	29 g
	{ Água destilada q. b. p.....	100 cm ³

dissolver e juntar:

II	{ Ácido acético.....	10 cm ³
	{ Ácido clorídrico	5 cm ³

A curva de Schmidt-Wulkow no diagnóstico do cancro.

A. G. R. Turmo: Ion: 7,38² (1947).

O A. refere a seguinte técnica nefelométrica, bastante simples, que parece ter valor no diagnóstico do cancro e merece divulgação e utilização.

Colher, com seringa seca e esterilizada, 10 cm³ de sangue de doente, em jejum; colocar o tubo com o sangue na geleira; passadas algumas horas, decantar o soro e diluí-lo a 1/15.

Numa série de tubos secos e estéreis, tomar 10 cm³ de soluções crescentes de sulfato de amónio (de 20, 30, 40... 100 %) e juntar 0,1 cm³ de soro diluído; agitar (sem fazer espuma) e ao fim de uma hora fazer a leitura nefelométrica do líquido turvo, de cada tubo, construindo depois uma curva. No caso de cancro esta tem um configuração característica.

QUÍMICA FARMACEÚTICA

O vitelnato de prata (argirol) e seus substitutos. K. Børgin:

Dansk Tids. Farm. 18,53 (1944) apud J. Am. Pharm. Assoc. 35,259 (1946).

O A. refere a seguinte técnica de preparação:

A 37 g de ácido protalbínico, dissolvido em soda diluída e neutralizado, juntar 13 g dum soluto a 20% de ácido lisalbínico.

A parte diluir 23 g de sol. de NO₃Ag a 20% até 100 cm³; juntar 13 cm³ de soda 2N; separar o pp. de OAg₂ e lavá-lo com OH₂; o pp. húmido é dissolvido em 20 cm³ de amónia a 10%.

Misturar esta solução com a primeira e aquecer (1/2 h.) a b. m., agitando; sear no vácuo.

Dosagem da adrenalina, nos solutos oficiais. B. Drevon:

Prod. Pharm. 1,573 (1946) e B. Drevon e M. Vaustenbergue: Prod. Pharm. 2,14 (1947).

Trata-se dum trabalho muitíssimo completo sobre o assunto em que os AA. aconselham sobretudo a reacção com o ácido iódico, e comparação da cor obtida num fotómetro.

Os capítulos em que está dividido o trabalho são os seguintes :

I) *Estudo crítico dos métodos de dosagem química.*

a) Método do $\text{Cl}_2\text{Hg} + \text{CH}_3\text{COONa}$; b) método do iodo;
c) método dos complexos molíbdicos; d) método do ácido iódico.

II) *Estudo da reacção do ácido iódico.*

Influência do ácido fosfórico; influência do ácido iódico; influência da duração do aquecimento; influência da concentração da adrenalina; influência dos conservadores e isotónisantes; técnica operatória.

III) *Comparação dos métodos químicos e fisiológicos.*

Processo Industrial de preparação do gualcossulfonato de potássio. A. R. Márquez: *Ind. y Quim.* 9,1 (1947).

A técnica indicada é a seguinte:

A 200 Kg. de gaiacol crist. adicionar lentamente uma mistura de 200 Kg. de SO_4H_2 e de ácido fumante (7-8% de SO_3), agitando continuamente. A temperatura deve manter-se acima de 70° e a reacção dura 4 h., utilizando-se como catalizador 800 gr. de SO_4K_2 . Ao fim de 12 h. de repouso junta-se 180 Kg. de OH_2 e gelo, até que a temperatura fique a 55° .

Eliminar o excesso de ácido pelo CO_3Ba . Ao líquido adicionar CO_3K_2 . (pH=7,8) e concentrar até formação de película. Filtrar no vácuo e deixar cristalizar, agitando.

O produto é depois lavado com álcool, água gelada e álcool-eter.

Determinação da progesterona nas soluções de oleato de etilo. W. F. Elvidge; *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 19,266 (1946).

O A. verificou que métodos colorimétricos baseados nas reacções de Zimmermann e de Liebermann-Burchard não se mostraram satisfatórios.

A reacção do aldeído salicílico, em solução alcalina, permitiu resultados satisfatórios.

A. M. L.

VIDA PROFISSIONAL

Ordem Nacional dos Farmacêuticos Franceses

Alguns comentários acerca da sua criação

Da Ordem Nacional dos Farmacêuticos Franceses, recebeu o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos um folheto com a actual lei do Exercício Farmacêutico e o decreto n.º 45.919 de 5 de Maio que cria a Ordem Nacional dos Farmacêuticos naquele país. Insete também esta publicação um prefácio dirigido aos *Farmacêuticos de França* de cujas considerações pudemos concluir que, tal como em Portugal, os nossos colegas franceses tinham, até à criação da sua Ordem, os mesmos problemas e os mesmos anseios que só agora viram resolvidos e realizados.

Congratulamo-nos sinceramente com o facto. É sem dúvida justificado o seu legítimo orgulho.

A criação em Portugal dum Organismo Único (em vez de Sindicato e Grémio) que não «Ordem» porque as leis em vigor a não permitem, viria resolver a questão. Se não fosse, segundo cremos, uma dificuldade surgida quando tudo parecia chegar a bom termo, o nosso «organismo único» seria uma realidade há já alguns anos.

Essa dificuldade que consiste em arranjar lugar, dentro desse organismo, às sociedades anónimas e de responsabilidade limitada (pertencentes a não farmacêuticos) foi resolvida em França por uma modificação na lei do Exercício Farmacêutico. Todas essas empresas devem pertencer a farmacêuticos mas podem pertencer a indivíduos estranhos à classe, desde que sejam farmacêuticos:

da Ordem dos Farmacêuticos

(Art. 39)

a) nas sociedades anónimas, o presidente e a maioria (metade mais um) dos membros do conselho de administração;

b) nas sociedades de responsabilidade limitada e nas sociedades por comandita, todos os gerentes;

c) nas outras sociedades, todos os sócios.

O capital dessas sociedades deve pertencer, na maioria, quer a um ou mais farmacêuticos inscritos na Ordem, quer ao Estado.....

...Nas sociedades de responsabilidade limitada e nas sociedades por comandita, todos os gerentes devem ser proprietários de parte do capital.

É concedido um prazo de dois anos para as antigas sociedades regularizarem a sua situação.

Permitirão as nossas leis comerciais o estabelecimento de tais disposições?

* * *

O decreto que cria a Ordem Nacional dos Farmacêuticos Franceses consta dos seguintes artigos:

O art. 1.º cria a Ordem Nacional dos Farmacêuticos que tem como fim:

1.º — Assegurar o respeito pelos deveres profissionais.

2.º — Assegurar a defesa da honra e a independência da profissão.

O art. 2 estabelece que nenhum farmacêutico pode exercer a profissão sem que esteja inscrito na Ordem.

O art. 3 institui quatro secções: A, B, C e D.

A secção A compreende todos os farmacêuticos directores técnicos de farmácias.

A secção B agrupa todos os farmacêuticos proprietários, gerentes, administradores dos estabelecimentos que se dedicam à fabricação de produtos farmacêuticos especializados.

A secção C compreende todos os farmacêuticos drogistas e distribuidores (grossistas).

A secção D diz respeito aos farmacêuticos dos hospitais, biólogos, mutualistas, assalariados e duma maneira geral a todos os farmacêuticos que não fazem parte dos grupos A, B e C exceptuando os inspectores de farmácia, os farmacêuticos funcionários dos ministérios de Saúde Pública e de Educação Nacional e das secções de Saúde dos exércitos de terra, mar e ar.

Os restantes artigos deste decreto agrupam-se em capítulos que tratam dos seguintes assuntos:

1.º — da secção dos Farmacêuticos directores técnicos de farmácias (secção A).

2.º — da secção dos fabricantes de produtos especializados (secção B).

3.º — da secção dos droguistas e distribuidores de produtos farmacêuticos (secção C).

4.º — da secção dos farmacêuticos que não têm lugar nas secções A, B e C (secção D).

5.º — das disposições comuns às secções B, C e D.

6.º — do Conselho Nacional da Ordem dos Farmacêuticos.

São funções da Ordem constituir «câmaras de disciplina» para julgar e castigar, castigos esses que podem ir até à interdição definitiva de exercer a profissão; redigir um código deontológico que defina com exactidão as condições sob as quais a profissão deverá ser exercida em todas as circunstâncias;

e exalta o carácter liberal da profissão cuja posição se encontra presentemente melhorada perante os poderes públicos pela força moral do novo organismo.

O período que seguidamente transcrevemos mostra bem a situação em que se encontravam os farmacêuticos franceses, situação essa quase idêntica à nossa actualmente:

Basta, para fazer sobressair a importância da criação da Ordem, evocar a situação em que se encontrava a Farmácia antes da guerra.

A montagem de farmácias multiplicava-se com um ritmo crescente, sobretudo nas grandes cidades. Quem deixaria de ser vítima desta liberdade abandonada nas mãos de quem quere?

Todos os dias apareciam novos laboratórios, novas sociedades se constituíam, especialidades farmacêuticas de todas as espécies eram lançadas sem controle. A ilegalidade era a regra. Os *Testas-de-ferro* constituíam uma seita e os serviços de inspecção eram impotentes para os desmascarar. A lentidão dos processos judiciais e a insignificância das multas não conseguiam outra coisa senão encorajar aqueles que pretendiam viver da farmácia sem que para isso tivessem direito.

Actualmente os progressos obtidos pela nova legislação são consideráveis. Com base na lei pode conseguir-se o encerramento quase imediato duma farmácia ou es-

tabelecimento e a interdição definitiva de exercer a profissão ao farmacêutico responsável.

É certo que se não pode garantir que todos os contratos comerciais irregulares sejam impossíveis, mas o perigo é grande para aqueles que *caiam na tentação de fazer contratos fictícios ou de firmar acordos extra escritura no sentido de a sofismar.*

As sanções são constituídas por multas de 1.200 a 12.000 francos e em caso de reincidência de 6.000 a 24.000 francos ou de prisão de seis dias a três meses.

* * *

A lei do Exercício Farmacêutico em França tem, como é natural, muitos pontos de contacto com o nosso decreto n.º 17.636. No entanto alguns artigos da lei francesa estão, quando comparados com a nossa, redigidos de modo a conferir uma maior firmeza à ideia do legislador e outros possuem uma maior latitude, de modo a proteger ou reprimir o farmacêutico, respectivamente nos seus direitos e nos seus abusos.

Assim o art. 1.º que reserva aos farmacêuticos a preparação de todos os medicamentos, concede-lhe também o exclusivo da preparação de todo o material de penso, esterilizado ou não, e a venda por grosso e a retalho daqueles produtos e objectos.

O art. 16 regula a publicidade dos medicamentos.

A inobservância dessas disposições legais merecem no capítulo das penalidades (art. 61 e seguintes) um artigo especial no qual se impõe uma multa de 1.200 a 12.000 francos e em caso de reincidência a multa de 6.000 a 60.000 francos, devendo o tribunal interditar a venda do produto em questão pela violação dos artigos que regulam a publicidade:

Art. 16—A publicidade técnica no que diz respeito a medicamentos é permitida junto dos médicos e farmacêuticos; no entanto é proibido aos farmacêuticos, dar aos médicos, dentistas, e parteiras, bônus, objectos de publicidade e outras vantagens materiais de qualquer natureza, à excepção de amostras médicas destinadas a ensaio e do desconto habitual sobre o preço dos medicamentos destinados ao seu uso pessoal.

O desconto a que se refere o artigo precedente não é consentido, oficialmente, em Portugal. Tal desconto não tem na realidade

qualquer razão de existir. Não conhecemos de facto argumentos de real valor que defendam tal concessão.

Art. 17 — A publicidade destinada ao público é livre desde que mencione exclusivamente o nome e a composição do produto, o nome do farmacêutico preparador, os seus títulos universitários e o seu endereço.

No art. 19 define-se o que é uma Farmácia (oficina) como sendo o estabelecimento destinado à execução das receitas médicas, dos medicamentos inscritos no Codex e à venda a retalho dos produtos inscritos no art. 1.º (plantas medicinais, vírus atenuados ou não, soros terapêuticos, toxinas modificadas ou não, diversos produtos de origem microbiana etc. drogas simples, produtos químicos e todas as matérias primas destinadas à farmácia, produtos de higiene, etc., etc.)

Estamos agora em face de dois artigos para os quais chamamos a particular atenção do leitor não só pela importância de que se revestem como porque a doutrina que lhes deu origem é a única verdadeira e honesta, tornando-os como que os alicerces duma legislação prestigiosa e dignificante. Nunca entre nós se encarou de frente este assunto que reputamos fundamental. É precisamente porque a nossa legislação não está assente em sãos princípios de boa doutrina que os farmacêuticos vêm suportando há tantos anos sucessivos vezes que agora se transformam e concretizam numa crise moral e económica que ainda não chegou ao seu auge e da qual não sairão senão em desastrosas condições. Chegou a altura de sofrermos dolorosamente as suas consequências. Pena é que os novos venham também a ser vítimas dos erros que não cometeram.

Trata-se dos art.ºs 27 e 28 que, pelo desassombro, simplicidade e clareza com que estão redigidos (sobretudo o art. 27), são dignos dos maiores encômios.

Transcrevemos, até, para melhor o compararmos, o art. 17 da nossa lei do Exercício da Profissão Farmacêutica: *Nenhuma farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos poderá laborar sem farmacêutico responsável que permanentemente assuma a sua direcção técnica e assiduamente a exerça.*

Art. 27 da lei sobre o Exercício Farmacêutico em França:

O farmacêutico director-técnico duma farmácia deve exercer pessoalmente a sua profissão. Em todas as cir-

cunstâncias os medicamentos devem ser preparados por um farmacêutico ou sob a vigilância directa dum farmacêutico.

Eis em toda a sua singeleza o único caminho que conduzirá à resolução de todos os problemas morais e materiais que possam preocupar os farmacêuticos de qualquer nação.

Nada se poderá fazer no nosso país no que diz respeito aos problemas profissional ou económico, sem que obtenhamos antes de mais nada uma redacção semelhante para o art. 17 da nossa lei do Exercício Farmacêutico.

Podem parecer que o farmacêutico ficará a ser um escravo da profissão. Se bem que tenhamos pessoalmente e até certo ponto essa opinião, a ausência do farmacêutico e a sua substituição não foi esquecida :

Art. 28 — Uma farmácia não pode ficar aberta na ausência do seu Director-técnico a não ser que este se faça substituir legalmente.

a) A duração legal duma substituição não pode, em caso nenhum, ultrapassar um ano.

b) Depois da morte dum farmacêutico, o prazo, durante o qual o cônjuge sobrevivente ou os seus herdeiros podem manter uma farmácia aberta, fazendo-a gerir por um farmacêutico, não pode exceder um ano.

A nossa legislação sobre o assunto a que diz respeito a alínea b), é também deficiente mas não tanto como a francesa que confere os mesmos direitos tanto aos cônjuges como aos outros herdeiros que podem até não ser parentes.

Somos de opinião que a farmácia deve pertencer exclusivamente ao farmacêutico sem qualquer excepção. No entanto se obtivéssemos uma redacção do art. 17 do nosso decreto 17.636 idêntica à redacção francesa, a pretensa protecção às viúvas e filhos ainda se poderia admitir. No caso contrário, além de não atingir o seu fim, constitui um argumento em defesa daqueles que, estranhos à profissão, dela querem abusivamente viver.

Nos arts.^{os} 29 e 30 autorizam-se os médicos, em determinadas e excepcionais condições, a vender medicamentos.

Os arts.^{os} 31, 32, 33, 34 e 35 tratam da proibição ao farmacêutico e seus auxiliares de angariar junto do público as receitas médicas. Os medicamentos provenientes do aviamento duma receita não podem ser entregues fora da farmácia sem serem devidamente

empacotados e o envólucro selado, levando o nome e morada do cliente.

O limite de farmácias é tratado nos art.^{os} 36 e 37 que não permitem a abertura de novas farmácias nas cidades com mais de 30.000 habitantes desde que já exista uma farmácia para cada 3.000 habitantes.

Uma farmácia para 2.500 é o máximo nas cidades com mais de 5.000 e menos de 30.000 habitantes.

Em todos os outros casos nunca poderá montar-se uma farmácia para menos de 2.000 habitantes.

São previstas excepções depois de ouvidos vários departamentos e a Ordem dos Farmacêuticos Franceses.

Nas localidades mais importantes dever-se-á respeitar uma distância mínima entre duas farmácias.

O art. 44 estabelece o que se entende por especialidade farmacêutica :

Entende-se por especialidade farmacêutica todo o medicamento de ante-mão preparado, possuindo todos os componentes em doses terapêuticas, apresentado em embalagem especial com a indicação da composição, o nome, a morada do fabricante, destinado a ser vendido em várias farmácias.

Trata-se de uma definição de especialidade farmacêutica não isenta de matéria criticável. (*) A autorização para o seu lançamento e venda fica dependente do critério duma comissão muito complexa da qual fazem parte médicos, farmacêuticos e um representante do Ministério de Saúde.

A inspecção das farmácias é, como entre nós, exercida por farmacêuticos sob a dependência do respectivo Ministro. Não podem exercer qualquer outra actividade profissional, salvo se a exercerem exclusivamente num estabelecimento hospitalar. Poderão ainda fazer parte do corpo docente das Faculdades ou Escolas de Farmácia.

O art. 59 extingue a profissão de farmacêutico botânico. Os que existem à data da publicação da lei, continuarão a poder exercer a sua profissão até a sua morte, ficando proibidos de vender determinadas plantas e aquelas de que lhes é permitida a venda, não podem ser cedidas em misturas previamente preparadas. Abre-se excepção, para algumas daquelas misturas que, apesar de tudo,

(*) Sobre este assunto consulte-se o Regulamento da Indústria Farmacêutica, in «Gazeta de Farmácia», do Rio de Janeiro, Ano XIV, n.º 165, de Janeiro de 1946.

não podem ser vendidas senão nestes estabelecimentos ou nas farmácias.

Os art.^{os} 61 e seguintes referem-se às disposições penais a algumas das quais já tivemos ocasião de nos referir.

* * *

A nova lei do Exercício Farmacêutico francesa, se for devidamente fiscalizada, deve vir a acabar com as ilegalidades que, como em Portugal, parece existirem em França.

A nossa profissão, hoje, vítima indefesa dos *Cabeças de Pau*, *Testas de Ferro* de farmácias e de especialidades farmacêuticas que por toda a parte pululam, necessita urgentemente de ser dignificada. Todos estes maus elementos e em especial as *senhoras* ou *meninas* que, ou porque casaram ou porque os pais as continuam a manter, entendem que o seu diploma lhes há-de dar, sem trabalho, algum rendimento, vá de o alugarem sem rebuço auferindo, 99% das vezes, menos do que uma simples criada de servir, tomando com a maior inconsciência uma responsabilidade à qual, em geral, não são chamadas.

Por desinteresse dos organismos representativos de Classe ou da Direcção Geral de Saúde?

Nem sempre.

Tanto a D. G. de S. que tem a seu cargo a fiscalização do exercício, como o Sindicato que, velando pelo seu prestígio, insistentemente pede o castigo dos prevaricadores, esbarram numa lei imperfeita da qual vivem, utilizando-a com proveito, os *Testas de Ferro* e os *Cabeças de Pau*.

Os farmacêuticos portugueses não precisam de mais leis que os defendam. Necessitam sim duma lei que os obrigue a exercer a sua profissão. Alugar ou vender o diploma não é de modo nenhum exercer a profissão e, apesar disso, os que o fazem auferem daí proventos o que é sem dúvida uma intoralidade.

Desejamos, portanto, antes de mais nada, a moralização da nossa profissão para o que é de solicitar a publicação duma lei que prenda o farmacêutico à farmácia. Tudo quanto seja fora disto jamais nos libertará do caos em que vivemos.

Atravessamos uma época em que se não compreendem nem admitem situações dúbias ou de favor. O art. 17.^o do decreto 17.636, tal como está redigido, permite a existência de todas as ilegalidades e constitui uma porta de entrada para todos aqueles que querem viver da Farmácia sem serem possuidores do respectivo diploma, negando, como consequência, aos profissionais, o direito sagrado de poderem exercer a sua profissão.

Com estas considerações queremos unicamente apontar o que, na nossa maneira de ver, constitui o maior problema que preocupa presentemente todos os farmacêuticos de boa vontade, problema de cuja resolução depende a resolução de todos os outros — económicos ou profissionais. Pretendemos pô-lo em evidência tal como é na realidade.

É necessário reconhecer e insistimos, que a desordem em que está a Farmácia Portuguesa, vem precisamente do facto do farmacêutico não poder ocupar, dentro dela, o seu lugar.

Qualquer farmacêutico saído das Escolas ou Faculdade pode ter, e tem, como aspiração legítima, a aquisição duma farmácia. Não o pode fazer quase sempre, porque pedem por elas preços exorbitantes. É logo verificará que se as farmácias estão assim tão caras, é precisamente porque qualquer pessoa as pode comprar; e aumentando o número de possíveis compradores, temos por conseguinte um aumento no preço.

Mas se, mesmo assim, consegue adquirir uma, verificará também, e o que é mais grave, que a seu lado cavam na mesma vinha indivíduos estranhos à sua profissão!

Como consequência o jovem diplomado vê-se na necessidade de ter que descer até ao ponto de encarar o aluguer do seu diploma ao capitalista. O capitalista paga-lhe uns magros escudos e, com a condição de não pôr lá os pés, um pouco mais. Como se vê, caímos num ciclo vicioso a que é necessário pôr termo.

A Farmácia, afinal, não passa hoje duma profissão que pode ser exercida por toda a gente e até por... farmacêuticos, como disse, a propósito das uvas e do seu sumo, o estalajadeiro moribundo.

Obrigue-se o farmacêutico a exercer a sua profissão.

Eis tudo.

Centro de Documentação Farmacêutica M. T.
★
da Ordem dos Farmacêuticos
**Inspeção aos serviços administrativos
do Sindicato**

Da 1.^a Repartição — 2.^a Secção — do Instituto Nacional do Trabalho e Previdência recebeu o Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos o officio n.º 779-SI, cujo teor transcrevemos :

«Para os devidos efeitos e em cumprimento do despacho de 5 do corrente, comunico a V. Ex.^a o conteúdo das conclusões do

relatório de inspecção a esse Sindicato na parte que interessa a esse organismo:

No que respeita à conta corrente com a Secção do Porto entende-se que ela não é necessária, visto tornar-se uma duplicação de lançamentos, sem vantagem de ordem prática.

Quanto à parte administrativa além de estar razoavelmente organizada e bem entregue aos actuais corpos gerentes tem, no Sr. Joaquim Pires Rosendo um óptimo delegado.

Sobre os orçamentos há a dizer o seguinte:

As amortizações quase nunca atingem 3 ou 4 % o que vai contra as boas normas administrativas, compreendendo-se, no entanto que as despesas são elevadas e as receitas não podem ser aumentadas o que também explica a pequena margem para os saldos do exercício.

Financeiramente o fundo sindical é bom mas é necessário notar que não condiz com a realidade pois só o imóvel onde se encontra instalado o Sindicato vale bem mais de 200 contos, outro tanto sucedendo com a biblioteca, móveis e utensílios.

Pela sua importância se transcreve a conclusão IX do relatório referido:

Apesar da permanente vigilância junto das farmácias—sobre o cumprimento das leis do exercício profissional de farmácia—não tem obtido os resultados que seria para desejar, em virtude das dificuldades que se lhe opoem, o que até certo ponto conduz a um desprestígio para o Sindicato, e, indirectamente, para a Organização.

Tratando-se dum Sindicato de cotização obrigatória, encontram-se ainda muitos indivíduos a exercer a profissão, sem que paguem as cotas devidas.

Por outro lado, a carteira profissional, cujo regulamento para este Sindicato foi aprovado por despacho de 13 de Outubro de 1939, é título indispensável ao exercício da profissão respectiva, nos termos do Art. 3.º do decreto-lei n.º 29.931.

Ora, segundo o dito despacho é obrigatória a revalidação da carteira profissional dos Farmacêuticos Portugueses, em Janeiro de cada ano—Art. 9.º.

Sucede, porém, que alguns directores técnicos de farmácias exercem a profissão sem que se encontrem dentro destas normas, o que pode levar à conclusão, por parte doutros profissionais da mesma classe, de que não é condição necessária para exercer a profissão, a posse da referida carteira, ou o seu averbamento anual.

É certo que este facto pode acarretar penas mais ou menos

graves, e que vão até à suspensão do infractor. Todavia, para que a sanção seja efectiva, necessário se torna existir, da parte da Direcção Geral de Saúde, pela sua Inspecção de Exercício Farmacêutico, a mesma unidade de vistas—sem o que, a penalidade não tem a efficácia sufficiente—facto que até agora se não tem verificado, segundo relato do Ex.^{mo} Presidente da actual Direcção do Sindicato, Senhor Professor Doutor Manuel Pinheiro Nunes.

Este assunto foi objecto dum officio enviado em 1942 a Sua Excelência o Sub-Secretário de Estado da Assisténcia Social, no qual era exposta a situação e as medidas, então, preconizadas, isto é:

«1.º— A carteira profissional dos farmacêuticos, em dia, isto é, com a revalidação do ano que corre e colados os selos correspondentes às cotas do Sindicato, ou, pelo menos, até dois meses antes daquele em que foi exigida a apresentação em conformidade com a alínea c) do Art. 7.º do Regulamento, *será considerada, além dos documentos actualmente exigidos, documento indispensável para qualquer registo ou averbamento nos livros da Inspeção do Exercício Farmacêutico.*

2.º— Aos farmacêuticos a quem for aplicada, em resultado do procesos disciplinar, a penalidade correspondente à suspensão do exercicio da profissáo nos termos do Art. 7.º do Regulamento da Carteira, *será pela Inspeção do Exercício Farmacêutico cancelado o registo de qualquer direcção técnica que constar dos livros da mesma Inspeção, mediante comunicação do Presidente da Direcção do Sindicato.*

Em nossa despretenciosa opinião parece-nos que a solução deste assunto traria à vida e ao prestígio do Sindicato um grande benefício, bastando, para isso, um entendimento entre este e a Inspeção do Exercício Farmacêutico, por intermédio das entidades competentes, suspendendo-se imediatamente das suas funções todos aqueles que não estivessem dentro das normas legais, até esclarecimento e legalização da sua situação.

A BEM DA NAÇÃO

Lisboa, 11 de Março de 1947/ANO XXI da R. N.

PELO CHEFE DA REPARTIÇÃO

(a) A. Monteiro»

OLEO ESSENCIAL DE

Genebra Portuguesa

BAIES DE GENIEVRE

APRECIADO EM TODOS OS GRANDES PAÍSES
CONSUMIDORES

FABRICADO PELA



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

COURAÇA

ORGANIZAÇÃO PORTUGUESA DE PERFUMARIAS

PRAÇA D. LUIZ, 7-LISBOA
TELEF. 6 0158 / 6 0159

JORNAL DOS FARMACÊUTICOS

DIRECTOR E EDITOR
PROF. MANUEL PINHEIRO NUNES
Presidente da Direcção

Comp. e imp. na IMPRENSA PORTUGAL-BRASIL
Rua da Alegria, 30 — LISBOA

VISADO PELA COMISSÃO DE CENSURA

Orgão e propriedade do
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO:
Rua da Sociedade Farmacêutica, 18 - LISBOA

Telefone 4 1433

Vol. VI = 1947 = JULHO-AGOSTO = N.º 58

TRABALHOS ORIGINAIS

ANTI-BIÓTICOS

ALGUMAS NOTAS DE EXPERIMENTAÇÃO SOBRE A ESTREPTOMICINA, A TIROTRICINA E A PENICILINA

PROF. DR. D. ANTÓNIO PEREIRA FORJAZ

Sócio efectivo da Academia das Ciências e Director da Faculdade
de Ciências de Lisboa

Experimentação Farmacêutica

Conseguimos uma pequeníssima porção de Estreptomicina Merck (americana), por favor pessoal, e numa parte estudámos algumas das suas propriedades físico-químicas e analíticas (acção da benzidina, ditizona, nitrosonaftol, ácido fosfotungstico) no Laboratório de Química da Faculdade de Ciências de Lisboa, considerando o problema da sua estrutura e do seu doseamento colorimétrico. Reservámos outra parte para a investigação enzimológica, que efectuou, a meu pedido, o Doutor Kurt Jacobssohn, no Instituto Rocha Cabral, donde se concluiu que o efeito tóxico da Estreptomicina sobre certos fermentos não é grande, embora a sua inactivação contribua para esclarecer a intervenção da nova substância no metabolismo.

A Estreptomicina é um composto orgânico quaternário, de propriedades básicas e fórmula $C^{21}O^{12}H^{39}N^7$. Foi descoberta pelo americano Waksman e seus colaboradores Woodruff, Schatz e Bugie, em 1942, no *Streptomyces griseus* (1), isolada pelo mesmo em 1944, com carvão activado (2).

É um *antibiótico*, palavra empregada pela primeira vez em 1941 pelo próprio Waksman e que significa *substância oposta à vida*; compreende-se, por isso, que esta designação seja actualmente sujeita a uma crítica de revisão (3); uma *micoína*, ou seja substância antibacteriana elaborada pelos fungos, denominação que é proposta pelos alemães Vonkenel, Kimming e Lembke, em 1943 (4).

Dispúnhamos duma pequeníssima quantidade da preciosa substância pelos bons officios do nosso amigo Gustav Winkler e por intermédio da firma Sociedade Comercial Matos Tavares, L.^{da}. Era preparação a uns 50%. Trata-se dum produto branco, amarelecendo pela acção do ar, solúvel na água e nos ácidos, insolúvel em éter e clorofórmio.

Fizemos um soluto aquoso a 0,5% que deu em Beckman $PH=8,8$, e no filoscópio a condutibilidade específica de $3376^{ohms\text{-}cm}$. Não registámos absorção alguma no espectro visível.

À luz de Wood apareceu o soluto, que era amarelo e transparente, como um sistema heterogéneo, leitoso, opalescente, ligeiramente cinzento-azulado. Submetida a substância à investigação, no sentido de se fixar o seu comportamento analítico, verificámos que:

- 1.º) Com a benzidina acética dava uma coloração verde fugaz;
- 2.º) Com a ditizona sulfocarbonada dava uma coloração vermelha persistente;
- 3.º) Com o nitroso naftol alcoólico produzia uma coloração verde persistente;
- 4.º) Com o reagente de Mandelin provocava uma coloração verde, que passava depois a azul;
- 5.º) Com o reagente de Fröhde produzia uma coloração castanha.

Parece-nos que a ditizona e o nitrosonaftol poderão ser utilizados no doseamento colorimétrico da célebre droga.

Registámos ainda que a Estreptomicina precipitava em branco com o naftol sulfúrico e também com o ácido fosfotungstico e em amarelo com o ácido fosfomolibdico.

Sob o ponto de vista estrutural, à hipótese que formulámos de existirem na molécula um núcleo hexametilénico, outro indólico, seis amidogénios, doze hidróxilos, com ramificação etilénica, opõe-se a não fixação do bromo e a reacção indoxílica negativa.

Estes ensaios físico-químicos foram feitos no Laboratório Químico da Faculdade de Ciências de Lisboa.

Pedimos ao Dr. Kurt Jacobsohn que no Instituto de Investigação Científica Rocha Cabral submetesse uma parte da pequeníssima amostra que possuíamos a ensaios enzimológicos. Eis o relatório que S. Ex.^a elaborou:

« Pouco ou nada sabemos sobre a actividade bioquímica da Estreptomicina. Sòmente a sua inegável toxicidade chamou a nossa atenção sobre o campo farmacológico e fez-nos surgir a hipótese de que estes fenómenos tóxicos poder-se-iam explicar pela paralização ou activação de certos processos bioquímicos, entre os quais os enzimáticos nos parecem dignos do nosso estudo. Estudos análogos com preparações de Penicilina — activa essencialmente sobre bactérias Gram-positivas — revelaram certa influência destas sobre os enzimas (5), que foram activados.

Iniciámos os nossos estudos com dois fermentos hidrolíticos, a colinesterase e a tiaminase, e um enzima hidratante, a fumárico-hidratase. Este último largamente espalhado na célula viva estabelece um equilíbrio, de decisiva importância no metabolismo dos glúcidos, entre o ácido fumárico e o ácido l-málico (6), ao passo que a colinesterase (7) hidrolisa a chamada hormona vagal ou seja a acetilcolina, cuja intervenção biológica como substância vago-dilatadora e sobretudo como agente transmissor do influxo nervoso à fibra muscular, é importante. A tiaminase, enzima identificado recentemente que existe particularmente nos intestinos dos animais de sangue frio (8), provoca a hidrólise enzimática da vitamina B₁, ou seja da aneurina. A sua acção *in vivo* pode provocar fenómenos patológicos de avitaminose.

A actividade destes fermentos em presença e ausência de Estreptomicina foi determinada pela observação cinética da velocidade de fermentação, quer pelo doseamento polarimétrico (6) do l-malato formado por um extracto hepático (Cobaia), em determinado intervalo de tempo, a partir do fumarato sódico, quer pela titulação do ácido acético posto em liberdade pela acção de soro sanguíneo humano sobre o éster da colina. Quanto à vitamina B₁, foi doseada a aneurina não fermentada após algumas horas, mediante determinação fluoroscópica do tiocrómio formado pela oxidação da vitamina com ferricianeto (Método de Jansen). Como

preparação enzimática foi empregado um extracto de vísceras de Carpa.

Os pormenores da técnica enzimológica foram descritos em trabalhos anteriores de Jacobsohn e colaboradores (5 a 8). A disposição dos nossos ensaios e os resultados obtidos encontram-se aliás descritos nas tabelas a seguir:

I

	a)	b)	c)	d)	e)
Solução de fumarato cm ³	10	10	—	10	10
Tampão de veronal (pH: 6,9) "	5	5	5	5	5
Preparação de Estreptomina (0,3 g/17 cm ³) "	5	—	5	7	—
Extracto de fígado "	5	5	—	3	3
Água "	—	5	15	—	7
Tempo após o início da fermentação			Rotação		
20 minutos	2 ^o ,3	2 ^o ,65	—	—	—
45 "	4 ^o ,15	4 ^o ,45	—	2 ^o ,7	3 ^o ,2
60 "	4 ^o ,80	5 ^o ,20	—	—	—
90 "	—	—	—	4 ^o ,2	5 ^o ,0
24 horas (equilíbrio)	7 ^o ,60	7 ^o ,80	0 ^o ,2	—	—

II

	a)	b)	c)
Cloridrato de acetilcolina a 0,2 g/100 cm ³ cm ³	12	12	12
Soro de sangue humano "	0,5	0,5	0,5
Preparação de Estreptomina a 0,3 g/17 cm ³ "	—	0,1	0,9
Água "	1,0	0,9	0,1
pH = 7,6 Temp. = 37 ^o			
cm ³ de OHNa — 0,02 N gastos depois de:			
10 minutos	0,25	0,33	0,39
20 "	0,24	0,26	0,37
30 "	0,26	0,41	0,37
Total	0,75	1,00	1,13

III

	a)	b)	c)	d)	e)
Solução de aneurina (20 g/cm ³)..... cm ³	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Extracto de vísceras de Carpa em CINA a 10 p. 100..... "	4	4	1	1	—
Preparação de Estreptomina (0,3 g/17 cm ³)..... "	—	0,5	—	5	—
Água..... "	2,5	2,0	5,5	0,5	7,5
Fluorescência comparada com a do ensaio e:					
Inicial.....	++++	++++	++++	++++	++++
Ao fim de 2 horas de fermentação.....	+	++	++	+++	++++

Das tabelas consta que o efeito tóxico da Estreptomina sobre os fermentos estudados não é grande. É verdade que a actividade da fumárico-hidratase foi ligeiramente impedida, o que se verifica por valores rotatórios mais pequenos, em presença deste bacterio-estático, mesmo tomando em consideração que a preparação (impura) é um pouco ópticamente activa (ensaio c).

Também a tiaminase parece sofrer certa inactivação pela acção da Estreptomina. Mas os efeitos observados são demasiadamente pequenos, embora nítidos, para explicar a toxicidade da droga. A hidrólise fermentativa da acetilcolina sofre até uma activação que deve produzir *in vivo* uma diminuição da concentração sanguínea de hormona vagal.

Se os nossos resultados não explicam os efeitos tóxicos da Estreptomina eles contribuem no entanto para esclarecer em que medida ela pode intervir no metabolismo».

BIBLIOGRAFIA

- (1) *El Farmaceutico*, XXII, 11, 38 e 12, 36, 1946. *Discovery*, Março de 1945. *Science*, Agosto de 1944 e Janeiro de 1945.
- (2) *Chem. Age*, 53, 004, 1945.
- (3) *Los antibióticos antimicrobianos y la penicilina*, por Florencio Bustanza Lachiondo. Madrid, 1945, pág. 83.
- (4) *Die micoine*, etc., *Klin. Wschr*, 17, IV, 1943.
- (5) J. MIRABEAU CRUZ — *Arch. Portug. Soc. Biol.* 9, 23, 1946. Supl.

(6) K. JACOBSON, F. BELLO PEREIRA e TAPADINHAS — *Biochem.* 254-112, 1932.

(7) F. BELLO PEREIRA e J. TAPADINHAS — *Arch. Portug. Soc. Biol.* 9-17, 1946. Supl.

(8) H. JACOBSON e M. D. AZEVEDO — *Arch. Portug. Soc. Biol.* 1947, em publicação.

II — TIOTRICINA

A tirotricina que empregámos foi mandada vir, de avião, a nosso pedido, pela firma Pestana, Branco & Fernandes, L.^{da}, da casa Sharp & Dohme, de Filadélfia, em soluto estéril.

O soluto original, a 2,5 %, foi diluído a 1:50, como indicam as respectivas instruções, para uso humano.

Verificámos as seguintes reacções:

- 1) Com um soluto sulfocarbonado de ditizona coloração verde, que passa em seguida ao vermelho (!).
- 2) Com o ácido fosfomolibdico, coloração verde.
- 3) Com o ácido fosfotungstico, coloração azul.
- 4) Com o reagente de Mandelin, coloração verde e precipitação.

Destas quatro reacções positivas que se indicam pela primeira vez parece-nos a primeira particularmente interessante.

BIBLIOGRAFIA

Journal Biol. Chem. 136, 803. Dez.^o 1940.

Centro de Documentação Farmacêutica

III — PENICILINA

da Ordem dos Farmacêuticos

Comprámos, por várias vezes, no mercado português o sal sódico de penicilina, sobretudo da Eli Lilly.

Florey e Florey (1) nos seus estudos iniciais sobre este anti-biótico (penicilina em pó) notaram que, nos doentes tratados com ele, existia uma relação estreita entre a taxa de penicilina no sangue e a intensidade do metabolismo ureico. Tudo se passa como se a penicilina impedisse a desagregação, porventura enzimática, duma parte da ureia existente no sangue do doente. Quase ao mesmo tempo Turner, Heat e Magasanik (2) verificaram, *in vi-*

tro, uma inibição da urease pela penicilina, que era independente de outras substâncias que a preparação pudesse conter. Vargas e Escubós (3) confirmaram mais tarde estes resultados tendo, além disso, notado que a inibição da urease se obtinha igualmente pela acção de certas diamidas. Contudo Scudi e Jelink (4) afirmam que a urease é inibida pela penicilina impura, mas não é afectada pela penicilina cristalizada.

Dados experimentais :

Soluto de enzima: 0,5 g de farinha de sementes de soja em 100 cm.³.

Soluto de ureia a 4 %.

Soluto de penicilina : 200.000 unidades em 20 cm.³.

Leituras de $\frac{1}{2}$ em $\frac{1}{2}$ minuto.

I — Quadro de resistências

		1 cm ³	2 cm ³	3 cm ³	4 cm ³
70 cm ³ de água dest. + 10 cm ³ de sol. de enzima.....	10.800	11.000	10.000	9.900	9.800
Sol. de penicilina.....		7.700	4.400	4.200	4.200
5 cm ³ de sol. de ureia	10.200	7.500	4.900	4.550	4.000
	9.580	7.200	5.100	4.450	3.920
	9.200	6.900	5.000	4.300	3.800
	8.700	6.700	5.000	4.250	3.700
	8.350	6.500	4.900	4.200	3.700
	8.000	6.200	4.800	4.100	3.600
	7.800	6.000	4.700	4.050	3.550
	7.500	5.900	4.600	3.950	3.500
	7.300	5.700	4.500	3.850	3.450
	7.100	5.600	4.450	3.850	3.400
	6.900	5.500	4.400	3.800	3.400
	6.800	5.400	4.300	3.750	3.350
	6.650	5.250	4.250	3.700	3.300
	6.600	5.150	4.200	3.650	3.250
	6.500	5.100	4.200	3.650	3.250
	6.300	5.000	4.150	3.600	3.200
	6.250	4.950	4.100	3.600	3.200
Taxas de ureia não hidrolizada..	61,2 0/0	66,0 0/0	93,0 0/0	79,1 0/0	80,0 0/0

II — Quadro de resistências

	2 cm ³	5 cm ³	10 cm ³
70 cm ³ de água dest. + 10 cm ³ de sol. de enzima ..	10 000	9.550	10.000
Sol. de penicilina.....	5 600	3.680	24.50
5 cm ³ de sol. de ureia	5.600	3.600	2.400
	5.500	3 580	2.400
	5.350	3.520	2.380
	5.250	3 420	2.350
	5 050	3 380	2.350
	5.006	3 350	2.350
	4.850	3.300	2.300
	4.700	3 250	2.280
	4.650	3 220	2.250
	4.550	3.180	2.250
	4 500	3.150	2.250
	4.400	3.120	2.200
	4.310	3 100	2.200
	4.300	3 050	2 180
	4.250	3 000	2.180
	4.200	3.000	2.150
	4.150	3.000	2.150
Taxas de ureia não hidrolizada	74 0/0	83 0/0	89,6 0/0

Chain, um dos investigadores aos quais se deve a descoberta da fórmula de constituição deste antibiótico, refere numa comunicação pessoal (5), que não obteve quaisquer efeitos resultantes da acção da penicilina cristalizada sobre vários enzimas.

Propusemo-nos, neste nosso trabalho, verificarmos, por via condutimétrica, a acção inibidora da penicilina sobre o sistema *urea-urease*, seguindo uma técnica que antigamente deu lugar a um trabalho do Prof. Achilles Machado (6) e aproveitando, desse trabalho, todas as sugestões experimentais.

As resistências específicas eram medidas, porém, muito mais rapidamente, ao filiscópio, numa técnica já referida pelo autor noutros trabalhos (7).

Transcrevem-se nos Quadros I e II os dados e algumas medições, em ohms. Do quadro I resulta que no fim de 8,5 minutos sem penicilina havia 61,2 % de ureia não hidrolisada e que no mesmo intervalo de tempo 10.000 unidades de penicilina fariam

essa taxa elevar-se a 66,0 %; 20.000 unidades, nessa série de experiências, elevaram, nos mesmos 8,5 minutos, essa taxa a 93,0 %. O facto de 30.000 unidades darem a taxa 79,1 % e 40.000 praticamente o mesmo só pode ser interpretado por efeitos, compensadores, reostatimétricos, do produto anti-biótico (sal de sódio), ou pela existência dum *Óptimo* de actuação, sob o ponto de vista das concentrações.

O *Quadro II* veio, contudo, tornar mais difícil a interpretação dos resultados, porquanto a acção inibidora pareceria sempre crescente e mesmo com 100.000 unidades não se atingia um máximo. Soubemos, posteriormente, que a penicilina, usada nessa 2.^a série de experiências, pela permanência na Alfândega em condições de temperatura não favoráveis, devia considerar-se de pouca confiança e a sua acção terá diminuído muito de intensidade. As conclusões formuladas anteriormente parecem, pois, de aceitar.

BIBLIOGRAFIA

- (1) FLOREY, M. E. e FLOREY, H. W. — *Lancet*, 1943, 1, 387.
- (2) TURNER, J. C., HEAT, F. K. e MAGASANIK, B. — *Nature*, 1943, 152, 326.
- (3) VARGAS, J. J. e ESCUBÓS, J. M. — *Rev. Esp. de Fisiol.* 1945, 1, 50.
- (4) SCUDI, J. V. e JELINEK, V. C. — *Science*, 1944, 100, 312.
- (5) CHAIN — *Comunicação pessoal*.
- (6) ACHILLES MACHADO — *A urease da soja hispida*. *Arquivos da Universidade de Lisboa*, vol. V, 1918.
- (7) PEREIRA FORJAZ — *Jornal dos Farmacêuticos*, Jan.-Fev., 1942.

Inscrição na Caixa Sindical de Previdência do Pessoal das Farmácias e Laboratórios

Chama-se a atenção de todos os farmacêuticos, que já descontam para esta Caixa e ainda não tenham requerido a sua inscrição, para que sem demora solicitem à respectiva Direcção o boletim, o qual devem preencher e devolver imediatamente à Caixa acompanhado das fotografias — afim de poderem usufruir de todos os benefícios por ela concedidos: subsídios por doença, abono de família, etc.

ACTIVIDADE CIENTÍFICA

NACIONAL E ESTRANGEIRA

Actualidades

CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL DE FARMÁCIA

Proseguem os trabalhos da Comissão Portuguesa do Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, que tem reunido periódicamente na sede da Sociedade Farmacêutica Lusitana, em Lisboa, sob a presidência do Sr. Prof. Doutor Aníbal de Amaral e Albuquerque.

Entre as resoluções tomadas, figura a realização duma Exposição de História e Bibliografia de Farmácia, relativa aos dois países peninsulares.

O Congresso deverá realizar-se de 30 de Maio a 6 de Junho do próximo ano.

A Comissão vai dirigir-se a todos os farmacêuticos dos estabelecimentos oficiais, Organismos Corporativos, Laboratórios, etc., solicitando a sua cooperação.

Para todos os farmacêuticos filiados no Sindicato, apelamos desde já, no sentido de apresentarem trabalhos que possam valorizar a nossa participação no Congresso.

Quaisquer esclarecimentos ou indicações, podem ser pedidas ao Secretário, para a sede do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

Das Revisias e dos Jornais

da Ordem dos Farmacêuticos

NOVOS REMÉDIOS

Bistrimate. Ref. do Lab. Smith: Apud J. Am. Med. Assoc. (Maio 24, 1947)

Trata-se duma associação de uma molécula do sal bismútico-sódico do ácido triglicolâmico, com três moléculas de triglicolamato disódico.

Este novo medicamento anti-sifilítico destina-se a administração oral.

Apresenta-se em comprimidos a 0,410 g, equivalentes a 75 mg de Bi.

DI-Insullna. A. Slessor e T. Nicol : Lancet, 252,820 (1947).

Trata-se duma mistura de insulina e de iso-insulina (fenil-urefido-insulina). É um líquido límpido e contém 40 U. por cm^3 .

Dilatol. Anon. Min. Med. 38,571 (1947).

Trata-se dum novo vasodilatador e hipotensor, apresentado em ampolas de 2 cm^3 , e que tem por base o iodeto de colina.

Sulfabenzamida. U. P. Basu e J. Sikdar : Pharm. J. 159,48 (1947).

Com este nome referem-se os AA. à p.aminobenzenosulfonabenzamida, de fórmula:



É um pó branco, cristalino, insol. na água, sol. no álcool, acetona, alcalis e ácidos; $\text{pf.} = 180^\circ - 182^\circ$.

Os AA. descrevem o ensaio de pureza, indicando para doseamento o método clássico de diazotação.

BROMATOLOGIA

Investigação de urina no leite de vaca. F. J. Bermejo e A. Barrera : Mon. Farm. Terap. 53,241 (1947).

Depois de terem experimentado várias técnicas, qualitativas e quantitativas, os AA. propõem como boa a seguinte:

10 cm^3 de leite + 5 cm^3 de ác. tricloroacético a 20%; filtrar; ao filtrado adicionar 1 cm^3 de sol. alcóolico de timol a 5% e 10 cm^3 de ClH (contendo 0,5% de $\text{Cl}_3 \text{ Fe}$); deixar em repouso 20 m.; juntar 2 cm^3 de CHCl_3 e agitar levemente.

Em presença de urina o clorofórmio cora-se de violeta.

A reacção é devida ao indican.

Microbiologia do leite. M. L. Diaz : An. Real. Acad. Farm. 12,305 (1946).

Trata-se duma revisão muito completa, com larga experiência pessoal, em que o A. trata dos seguintes capítulos:

Origem das bactérias do leite; azedia do leite; propriedades bactericidas do leite; controle da flora bacteriana dos centros leiteiros; provas preliminares na determinação do conteúdo bacteriano;

determinação do número de bactérias pelo método das placas; método de Frost para a contagem microscópica; método de Brud; classificação das bactérias do leite; streptococos do leite; lactobacilos; determinação do grupo coli-aerógenes; provas coliformes; sub-grupo B. aerógenes; reacções destinadas a evidenciar a origem fecal do coli; leites defeituosos; bactérias patogéneas para o homem (B. Koch, B. tífico, B. abortus).

O índice de acetilo nas gorduras e óleos. D. Masaller: Afini-
dad 23-24,550 (1944).

Trata-se duma revisão de conjunto em que o A. cita as dife-
rentes técnicas, em pormenor:

- 1) método de Benedick-Ulzer
- 2) " " Lewkowitsch
- 3) " " indirecto
- 4) " " de Freudenberg.

Refere ainda alguns números obtidos em vários óleos e faz um
estudo crítico aos diferentes métodos.

FARMÁCIA GALÉNICA

**Nova técnica de ensaio de esterilidade das drogas e pre-
parados galênicos.** G. E. Davies e A. G. Fishburn: Pharm. J. 157,103 (1946).

Os AA. propõem uma nova técnica, interessante, e que, essen-
cialmente, consiste em lavar um pequeno filtro (através do qual se
filtrou o soluto) com água (sol. aquoso) ou éter de petróleo (sol.
oleoso) e transferir o líquido para meios de cultura (aeróbios e
anaeróbios).

Deste modo se eliminaria a acção bacteriostática de grande
parte das drogas activas, existentes em especial nos solutos injec-
táveis.

O bicarbonato de sódio como desodorante. J. H. Lamb.: J. Invest.
Dermatol. 7,131, (1946) apud Rev. Quim. Ind, 180,29 (1947).

O A. refere as vantagens deste produto e recomenda a seguinte
fórmula dum pó:

Ess. de alfazema	0,2
Amido de arroz	1,0
Oxido de magnésio	5,0
Bicarbonato de sódio	20,0
Talco q. b. p.	60,0

Pomada de undecilenatos de cobre e zinco. A. Axon : Pharm. J. 158,396 (1947).

O A. refere a seguinte fórmula, usada no tratamento do «pé de atleta»:

Bentonite	2 g.
Cera Lanette Sx.....	5 "
Parafina líquida.....	25 "
Parafina dura.....	3 "
Undecilenato de Cu (ou Zn).....	5 "
Água — q. b. p.....	100 "

Preparação dum extracto de fígado anti-anémico. H. L. Keil : U. S. pat. 2369465 apud J. Am. Ph. Assoc. 35,93 (1946).

Refere-se a seguinte técnica:

Aquecer o órgão com água (30 m.) a 180°F.; concentrar o extracto até consistência xaroposa; adicionar álcool até à concentração de 70°; deixar em repouso, separar o líquido; lavar o resíduo com álcool a 70°. Arrefecer os líquidos a —20°; concentrar no vácuo até cerca de 70% de sólidos. A cada volume do líquido xaroposo obtido adicionar 5 a 6 p. de álcool absoluto. O pp. é esgotado pelo álcool metílico; arrefecer o soluto a —20°; o pp. obtido encerra o princípio anti-anémico, que é finalmente seco no vácuo.

Solutos injectáveis, estáveis, de cloridrato básico de quinina. Anon : pat. alemã 52365 (Abril 1942) apud C. A. 41,3928 (1947).

Refere-se a adição de 1 cm³% de água de louro cerejo a um soluto a 50% de cloridrato de quinina e 25% de uretano.

Suspensão injectável de sub-salicyllato de bismuto. Anon : Arch. Pharm. Chemi. 53,66 (1946) apud Schw. Apoth. Ztg. 84, 968 (1946).

Aconselha-se uma concentração de 17,5%, e a suspensão feita apenas com azeite esterilizado a 140° (1 hora).

A suspensão teria assim, por cm³, cerca de 0,10 g de Bi.

FARMACOGNOSIA

Ensalos microcristalinos de algumas essências: cassia e canela. L. W. Greene : Am. J. Pharm. 119, 58 (1947).

O A. refere reacções microquímicas interessantes e diferenciais, que consistem em misturar, em lâmina de vidro, uma gota de óleo e uma gota de reagente.

Os reagentes utilizados foram os seguintes:

- Sol. aquoso de hidróxido de sódio.
- Sol. alcoólico de hidróxido de sódio.
- Sol. aquoso de fenato de sódio.
- fenilhidrazina.
- benzidina.

Método de dosagem dos alcaloides da cravagem de centelo. A. Z. Bilbao: Farmacognosia. 6,37 (1947).

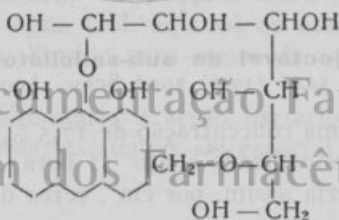
O A. faz um estudo crítico dos métodos propostos, em especial das técnicas colorimétricas de Allport-Cocking (paradimetilamino-benzaldeído + ácido) e de Schulek-Vastagh (vanilina + peridrol + bisulfito), que se mostraram sensivelmente análogos e mais simples a primeira.

As dosagens exigem a calibração do fotómetro com ergotamina e com ergobasina, consoante se doseiam alcalóides insolúveis ou solúveis.

Das várias soluções padrões propostas, a única aceitável parecer a de Bullet (sulfato de cobre amoniacal a 0,45%).

Purificação e estrutura da aloina do cabo. R. Eder e W. Zinn: Pharm. Acta Helv. 20,410 (1945) apud Boll. Chim. Farm. 85,258 (1946).

Os AA. obtiveram um produto amarelo, $pf = 142^\circ [x] = -11^\circ$, 1 (em água), que teria a seguinte estrutura:



QUÍMICA BIOLÓGICA

Diagnóstico biológico da gravidez. A. Tetry: Rev. Sci. 467 (1943) apud J. Am. Pharm. Assoc. 35,310 (1946).

O A. refere a seguinte reacção cuja explicação não se conhece ainda.

A urina recente é adicionada a glóbulos de carneiro, e a mistura mantida a 37° durante 1 h. Depois de hemolise, a urina de grávida fica vermelha; as urinas normais viram para amarelo-sujo.

Mais de 90% dos casos de gravidez, de 1 a 6 meses, deram resultados positivos.

Dosagem colorimétrica da estrona na urina. C. Mayer: C. R. Soc. Biol. 140, 673 (1946) apud Prod. Pharm. 2,262 (1947).

Hidrolisar pelo CIH 1500 cm³ de urina; adicionar benzoato de sódio; o ácido benzóico pp., arrastando a estrona.

Tratar o pp. com éter até dissolução; adicionar soda a 20% (eliminação do ác. benzóico); no resíduo étereo, oleoso, doseia-se colorimètricamente a estrona pela coloração rósea que dá com o ácido β naftolsulfónico.

«Test» da gravidez baseado numa reacção de coloração do pregnandiol na urina. H. S. Gutermann: J. Clin. End. 4,262 (1944) apud J. Am. Ph. Assoc. 34,80 (1945).

O A. descreve detalhadamente um test rápido, que depende da presença de pregnandiol na urina.

Consiste, essencialmente, na extracção com tolueno do hidrolisado ácido do complexo de pregnandiol urinário, seguida de purificação e precipitação daquele produto. Este dá uma coloração característica (castanho-alaranjada) com o SO₄H₂. Uma coloração amarela é considerada reacção negativa.

QUÍMICA FARMACÊUTICA

A dosagem química da penicillina nos medicamentos galénicos. P. Boymond: Pharm. Acta Helv. 22,353 (1947).

O A. experimentou, com resultados satisfatórios e comparáveis aos obtidos com o método biológico, a técnica iodométrica de Mundell e colab., assim adaptada:

Pomadas— Dissolver 15 g em 15 cm³ de benzol, juntar 30 cm³ de OH₂; agitar; separar a camada aquosa e fazer o ensaio sobre 5 cm³.

Pastilhas e comprimidos— Triturar um certo número (equivalente a 5000 U.) com água; levar a 25 cm³ e efectuar o ensaio sobre 5 cm³.

A. M. L.

Bibliografia

OBRAS E PUBLICAÇÕES ENTRADAS NA «BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA»

DOAÇÃO DO ANTIGO PRESIDENTE,
EX.^{MO} SENHOR JOÃO FRANCISCO DE JESUS

-Obras :

- «Agenda Farmacêutica, Bayer-Meister Lucius».
- «Agenda-Formulário Médico-Pharmaceutica», por Augusto César da Costa Goes.
- «Agenda Lumière» — 1906 e 1908.
- «Grandeza da Farmácia», por J. Alves da Silva.
- «Histoire de la Pharmacie», por L. André-Pontier.
- «O Sero-Diagnostico da Syphilis pela Reacção de Wassermann, Neisser e Bruck», por A. de Azevedo Gomes.
- «Formulaire des nouveaux Remèdes», pelo Dr. G. Bardet. Anos de 1891, 1903, 1909 e 1912.
- «Formulaire des Médicaments Nouveaux pour 1908», por H. Bocquillon-Limousin.
- «Manuel de Technique Microscopique», por Alexandre Bohm e Albert Ooppel.
- «Nouveau Formulaire Magistral», por A. Bouchardt.
- «La Fabrication Industrielle des Comprimés Pharmaceutiques», por Maurice Bouvet.
- «Formulaire des Vétérinaires Praticiens», por Paul Cagny.
- «Manual Pharmacotechnico», por António Carvalho da Fonseca e César de Lima Alves.
- «A Treatise on Pharmacy for Students and Pharmacists», por Charles Caspari Jr.
- «Catalogue Général Illustré Leune, de Verreries, Porcelaine», etc.
- «Catalogue of Surgeons' Instruments», etc., etc. — 1905.
- «Nouveaux Éléments de Petite Chirurgie», pelo Dr. P. Chavasse.
- «Pharmacopée Française, *Codex Medicamentarius Gallieus*».
- «23 anos de prática Homoeopathica», por Francisco José da Costa.
- «Anatomie et Physiologie Animales», por L.-J. Dalbis.
- «L'Officine ou Répertoire Général de Pharmacie Pratique», por François, Laurent, Marie Dorvault.
- «Escola de Farmácia — Guia do Estudante».

«Traité Élémentaire de Pathologie Externe», por E. Follin e Simon Duplay.

«O Ensino e Exercício da Pharmacia em Portugal e outras Nações», por Emílio Fragoço.

«Nouveau Formulaire des Spécialités Pharmaceutiques pour 1903», pelo Dr. M. Gautier e F. Renault.

«Formulaire des Médications Nouvelles pour 1904», pelo Dr. H. Gillet.

«Traité de Pharmacie», por R. Huguet.

«Étude Expérimentale et clinique de la Tuberculine», pelo Dr. Jacobs.

«Traité de Thérapeutique Vétérinaire», por M. Kaufmann.

«O Laboratório Chimico Municipal do Porto» — Relatório da Comissão de Inquérito.

«Lista Ilustrada de Precios Corrientes de Drogas, Productos Químicos y Farmacéuticos y Especialidades» — Evans Sons Lescher & Welb.

«Lista de preços (Preis-Liste)», Fabrik wissenschaftlicher Apparate Dr. Peters & Rost.

«Medicina Administrativa e Legislativa», por José Ferreira de Macedo Pinto.

«Formulaire pour la Préparation et l'Emploi de plusieurs Nouveaux Médicaments», por F. Magendie (1825 e 1826).

«Materia Therapeutica (Wellcome)», com algumas notas sobre a História de Portugal.

«Guide Pratique pour l'Analyse des urines», por Gustave Mercier.

«Sobre a importância dos serviços Médico-Veterinários», conferência por Monteiro da Costa.

«Novos Remédios».

«Pharmaceutical Journal Formulary» — (1907).

«Pharmacist's Diary (Wellcom's)», 1913, 1914, 1915, 1916 e 1923-24.

«Pharmacopoea Belgica», Editio Tertia.

«Pharmacopoea das Pharmacopoeas Nacionaes e Estrangeiras», (4 vols.; incompleta).

«Pharmacopoea Portuguesa», edição oficial, 1876.

«The Pharmacopoeia of the United States of America».

«Primeiro Congresso Nacional de Farmácia», Lisboa, 1927 (Relatório do).

«Alguns aspectos da Crise do Exercício Farmacêutico», por José Ramos Bandeira.

«Report of the Proceedings of the Fifth International Pharmaceutical Congress», London, 1881.

«Formulaire Raisonné des Médicaments Nouveaux et des Médications Nouvelles», por O. Reveil.

«Pharmacotechnia», por Saccadura.

«História da Farmácia Portuguesa através da sua Legislação», por Manuel das Dores Tello da Fonseca, 3 vols. enc. em 2 Tomos.

«Précis de Zoologie», por P. Verdun.

Publicações Periódicas:

«Brotéria», fasc. IV, vol. III.

«Bulletin Scientifique et Industriel de la Maison Roure-Bertrand Fils, de Grasse», n.º 4, Outubro de 1911.

«Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa», tomos I, II, III, IV e V, encadernados.

«Jornal da Sociedade Pharmaceutica Lusitana», tomos 1, 2, 3, 4 e 5, 2.ª série, encadernados.

«Jornal da Sociedade Pharmaceutica Lusitana», tomo 3.º, ano 82.º, n.ºs 1 a 3 e 7 a 12 e tomo 4.º, ano 84.º, n.ºs 1 a 12, série 15.ª.

«The Pharmaceutical Journal and Pharmacist», vols. 73 a 79 (encadernados) e diversos números dos vols. 82 a 102.

«L'Union Pharmaceutique», de 15-1-1902 a 31-12-1902 (1 vol. encadernado).

«Polytechnia», vol. I, fasc. 2; vol. II, fascs. 3 e 5.

OFERTAS DE AUTORES E EDITORES

Da Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências:

— «Relatório do 4.º Congresso. Tomo IV — Ciências Físico-Químicas».

Do Ex.º Sr. Dr. Buxtorff Silva:

— «O Problema monetário português no seu aspecto interno e externo», (1 broch.).

Do Dispensário de Higiene Social:

— «O Serviço de Inspeção de Toleradas, no ano de 1945», pelo Dr. A. Tovar de Lemos.

— «Relatório de 1945», pelo Dr. A. Tovar de Lemos.

Do International Conciliation:

— «A Manual of Practical Chemistry», por Alan W. Stewart, (1 vol.).

Do «*Jornal do Médico*»:

— «Guia das Especialidades Farmacêuticas Nacionais», (1 vol.).

Do Ex.^{mo} Sr. José de Cisneiros e Faria:

— «Memória sobre as Teriagas», (Sep.).

Do Ex.^{mo} Sr. Dr. Luís Duarte Rodrigues:

— «Estudo comparativo dos métodos de dosagem do Ferro Reduzido», (Sep.).

— «Pesquisa de Metais diversos com Sulfureto de Sódio em meio ácido», (Sep.).

Do Ex.^{mo} Sr. Dr. Luís da Silva Carvalho:

— «É o soluto injectável de Glicose, isotónico rigorosamente isosmótico com o sorro sanguíneo?», (Sep.).

— «Noções de Farmacotecnia Ultramarina», (Sep.).

— «Nota sobre algumas modificações preconizadas à técnica de J. Regnier de avaliação do poder anestésico local», (Sep.).

Do Ex.^{mo} Sr. Dr. Ramiro Redondo de Carvalho:

— «Dosagem por fluorescência da Vitamina PP», (Sep.).

— «Resolução de uma incompatibilidade do Sulfato de Estrinina», (Sep.).

— «Sobre a fluorescência do Ácido Nicotínico e de alguns seus derivados», (Sep.).

Do Ex.^{mo} Sr. Prof. Doutor Ruy Telles Palhinha:

— «Plantas Aromáticas de Portugal», (Sep.).

Centro de Documentação Farmacêutica

SERVIÇO DE PERMUTAS

da Ordem dos Farmacêuticos

Têm sido recebidas, regularmente, as seguintes publicações periódicas, em permuta com o «*Jornal dos Farmacêuticos*»:

«*A Gazeta de Farmácia*» — Rio de Janeiro.

«*A Medicina Contemporânea*» — Lisboa.

«*Ação Médica*» — Lisboa.

«*Actualidades Biológicas*» — Instituto Rocha Cabral — Lisboa.

«*Afinidad*» — Barcelona.

«*Agronomia Lusitana*» — Lisboa.

«*Alegria no Trabalho*» — Lisboa.

«*Amatus Lusitanus*» — Lisboa.

- «American Journal of Pharmacy» — Filadélfia.
- «Anais do Instituto de Medicina Tropical» — Lisboa.
- «Anales de la Asociación Química Argentina» — Buenos Aires.
- «Anales de la Facultad de Farmacia y Bioquímica» — Lima.
- «Anales de la Facultad de Medicina» — Lima.
- «Anales de la Real Academia de Farmacia» — Madrid.
- «Analles Pharmaceutiques Françaises» — Paris.
- «Anef» — Caracas, Venezuela.
- «Archivos de Farmácia y Bioquímica» — Tucuman, Argentina.
- «Archivos Uruguayos de Medicina, Cirugía y Especialidades» — Montevideo.
- «Arquivo do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana» — Lisboa.
- «Arquivos de Biologia» — S. Paulo, Brasil.
- «Boletim da Academia das Ciências de Lisboa» — Lisboa.
- «Boletim do Commissariado do Desemprego» — Lisboa.
- «Boletim da Direcção dos Serviços de Saúde Militar» — Lisboa.
- «Boletim do Grémio Nacional das Farmácias» — Lisboa.
- «Boletim do Instituto Superior de Higiene Doutor Ricardo Jorge» — Lisboa.
- «Boletim Pecuario» — Lisboa.
- «Boletim do S. N. dos Médicos-Veterinários» — Lisboa.
- «Boletim da Sociedade de Geografia de Lisboa» — Lisboa.
- «Boletim da União de Grémios de Lojistas de Lisboa» — Lisboa.
- «Boletim de Información» — C. G. de Colegios Of. de Farmacéuticos — Madrid.
- «Boletim de la Sociedad Química del Peru» — Peru.
- «Bolletino Chímico Farmaceutico» — Milão.
- «Britain to-dai» — Londres.
- «Cadernos Científicos» — Instituto Pasteur de Lisboa.
- «Chemical Abstracts» — Ohio, E. U. A.
- «Clínica Contemporânea» — Lisboa.
- «Eco Farmacéutico» — Lisboa.
- «El Monitor de la Farmacia e de la Terapeutica» — Madrid.
- «Farmacia Nueva» — Madrid.
- «Farmacja Polska» — Varsóvia.
- «Farmacognosia» — Madrid.
- «Farmacoterapia Actual» — Madrid.
- «Il Farmaco» — Pavia.
- «Ilustração Médica» — Rio de Janeiro.
- «Industria y Química» — Buenos Aires.
- «Ion» — Madrid.
- «Journal of the American Pharmaceutical Association» — Nova York.

- «Journal de Pharmacie de Belgique» — Bruxelas.
 «Journal Suisse de Pharmacie» — Zurique.
 «Jornal do Médico» — Porto.
 «Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa».
 «La Escuela de Farmacia» — Guatemala.
 «La Farmacia Chilena» — Santiago do Chile.
 «Lisboa Médica» — Lisboa.
 «Mensário das Casas do Povo» — Lisboa.
 «Medicina Veterinária» — Lisboa.
 «Notícias Farmacêuticas» — Coimbra.
 «O Lar do Médico» — Porto.
 «O Médico» — Nova Goa.
 «Pharmaceutica» — Bruxelas.
 «Pharmaceutica Acta Helvetiae» — Zurique.
 «Portugal Médico» — Porto.
 «Produits Pharmaceutiques» — Paris.
 «Publicações Farmacêuticas» — S. Paulo, Brasil.
 «Quarterly Journal of Pharmacy & Pharmacology» — Londres.
 «Química y Farmacia» — México.
 «Revista da Asociación Bioq. Argentina» — Buenos Aires.
 «Revista Brasileira de Farmácia» — Rio de Janeiro.
 «Revista del Colégio de Farmacêuticos Nacionales» — Rosário, Argentina.
 «Revista de Farmácia e Odontologia» — Rio de Janeiro.
 «Revista de Medicina Veterinária» — Lisboa.
 «Revista de Química e Farmácia do Rio de Janeiro».
 «Revista de Química Industrial» — Rio de Janeiro.
 «Revista Químico-Farmacêutica» — Santiago do Chile.
 «Revista da Sociedade Brasileira de Química» — Rio de Janeiro.
 «Revista da Soc. Port. de Ciências Naturais» — Lisboa.
 «Seleções Científicas de Medicina e Farmácia» — Rio de Janeiro.
 «The Pharmaceutical Journal» — Londres.
 «Tribuna Farmacêutica» — Curitiba.
 «Vida Médica» — Rio de Janeiro.
 «Vida e Saúde» — Porto.

AQUISIÇÕES POR ASSINATURA

- «Boletim do Instituto Nacional do Trabalho e Previdência» — Lisboa.
 «Boletim da Legião Portuguesa» — Lisboa.
 «Grande Enciclopédia Portuguesa e Brasileira» — Lisboa.

VIDA PROFISSIONAL

SERVIÇO FARMACÊUTICO PERMANENTE

Atribuições das Câmaras Municipais na sua regulamentação

CONSULTA

A consulta que nos é feita visa a apurar se as Câmaras Municipais podem alterar, por sua espontânea e exclusiva vontade, o regulamento do serviço farmacêutico permanente, em vigor na área da sua sede; como, no caso vertente, sucedeu em... onde, por deliberação de 25 de Maio de 1947, a Câmara Municipal organizou novo regulamento e, muito embora os atingidos pelas suas disposições pedissem a sua suspensão ou revogação, não tiram deferida esta pretensão; pelo contrário, foram intimados a acatar as normas constantes da deliberação acima referida.

PARECER

A farmácia esteve sempre, pelo aspecto que reveste o seu exercício, sujeita a leis especiais até que, por nela se querer ver uma feição acentuadamente comercial, se pretendeu enquadrá-la dentro dos moldes em que se desenvolvem as actividades comerciais, impondo-se-lhe horário de abertura e encerramento, descanso semanal, etc. A sua feição própria, porém, e a necessidade de assegurar o serviço de acentuado interesse público que nela se encontra, impôs restrições ao seu total enquadramento; assim, fixaram-se normas especiais para o descanso semanal das farmácias e para o seu serviço fora das horas de abertura normal. Competindo, desde sempre, às Câmaras Municipais, fixar o dia do descanso semanal, é, ainda hoje, da sua competência esta fixação (Cod. Administrativo, art. 50.º n.º 11) e, por isso mesmo, o Dec.º n.º 24.402, de 24 de Agosto de 1932 (Horário do Trabalho), na organização do trabalho das farmácias, foca o problema e soluciona-o, no seu artigo 19.º e § 3.º mandando organizar uma escala

de abertura das farmácias no dia de descanso semanal, escala que deve ser aprovada pela autoridade administrativa. No que se refere, porém, ao serviço fora do tempo em que as farmácias estão abertas ao público estabeleceu-se o critério de organizar turnos desde que as farmácias sejam em número suficiente para essa organização. O critério orientador desta organização, foi—por analogia—sempre o do comum acordo dos proprietários, acordo que se fixa e legaliza, pela aprovação dos turnos feita pelos serviços do I. N. T. P. e da autoridade administrativa. Nunca se usou, em qualquer parte do país, ao meu conhecimento, o sistema agora verificado em... o que, naturalmente, se deve a nada haver na Lei que dê a qualquer Câmara Municipal o direito de fazer esses Regulamentos. Na verdade, a competência das Câmaras define-se nos artigos 44.º e seguintes do Código Administrativo. Ora, só no artigo 51.º n.º 2, se dá às Câmaras competência para «fazer, interpretar, modificar e revogar posturas e os regulamentos policiais permitidos ou impostos por lei ou decreto», nenhuma lei ou decreto havendo, ao meu conhecimento, que lhes cometa a organização de regulamentos policiais sobre o exercício da profissão farmacêutica que se encontra regulado em diplomas especiais (Dec.º n.º 17.636, de 19 de Nov. de 1929, e demais legislação complementar) tendo, no entanto que respeitar NA ORGANIZAÇÃO DO TRABALHO DENTRO DA OFICINA, os preceitos do dec.º n.º 24.402 (Horário do Trabalho) e despachos que sobre este assunto têm sido proferidos pelas entidades competentes. Estas, que têm a seu cargo dirigir e fiscalizar a disciplina do trabalho, no caso vertente, reduzem-se à Delegação, em... do I. N. T. P. Assim o acordo dos farmacêuticos que tenha recebido a concordância daquela Delegação pode, na verdade, alterar os turnos actualmente existentes, logo que a Câmara Municipal, que também será ouvida, dê a sua aprovação quando lhe forem presentes PARA ESSE EFEITO os turnos resultantes do acordo dos farmacêuticos com o voto de concordância do I. N. T. P. É que, na verdade, só os próprios farmacêuticos são capazes de organizarem convenientemente os turnos. No próprio arranjo da deliberação de Maio último salta imediatamente à vista que tendo essa deliberação tido por fim imediato, ou pelo menos confessado, pôr à disposição do público duas farmácias, num dos dias da semana ele não terá senão uma—a farmácia da Misericórdia¹. Assim, ou

¹ Na cidade em referência, como existem 11 farmácias, foram organizados cinco turnos com 2 farmácias e um turno com 1.—(N. da R.).

ficarão, nessa noite, insuficientemente protegidos os interesses do público, ou, se esta conclusão for falsa não há necessidade de ter nas outras noites, as duas farmácias como se refere no mapa. Esta era, aliás, a antiga disposição que, durante anos, parece ter satisfeito em absoluto as necessidades da assistência farmacêutica, e os interesses pessoais dos farmacêuticos que também se devem considerar, visto esse serviço lhes ocasionar transtornos e despesas.

Para terminar, e em minha opinião, é manifestamente incompetente a Câmara Municipal de... para deliberar como deliberou. Se a organização dos turnos como estava não satisfaz, reconhecida-mente, as necessidades públicas, determine-se que eles os organizem por forma a satisfazerem os referidos interesses, e, neste particular será ouvido com proveito e com legalidade o respectivo organismo corporativo. Organizados os turnos, com audiência do I. N. T. P. serão estes sujeitos à aprovação da Câmara e isto, apenas, porque esses turnos vão interferir com o descanso semanal e nele, a Câmara, tem interferência.

Este, salvo outro sempre melhor, é o parecer do professor de Legislação Farmacêutica da Universidade de Coimbra e Consultor Jurídico do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, inscrito sob o n.º 25 como advogado na respectiva Ordem (Conselho Distrital de Coimbra):

(a) GUILHERME DE BARROS E CUNHA

Nota da Secretaria

MUDANÇAS DE DIRECÇÃO TÉCNICA:— De harmonia com o Regulamento da Carteira Profissional, todos os farmacêuticos que tomarem ou deixarem a direcção técnica duma farmácia, devem comunicá-lo ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, enviando na mesma ocasião a Carteira para efeito de averbamento.

*Na Secção de BIBLIOGRAFIA desta Revista
far-se-á a crítica a trabalhos científicos relacionados
com a Farmácia desde que nos sejam remetidos
dois exemplares*

JORNAL DOS FARMACÊUTICOS

DIRECTOR E EDITOR
PROF. MANUEL PINHEIRO NUNES
Presidente da Direcção

Comp. e imp. na IMPRENSA PORTUGAL-BRASIL
Rua da Alegria, 30 — LISBOA

VISADO PELA COMISSÃO DE CENSURA

Orgão e propriedade do
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO :
Rua da Sociedade Farmacêutica, 18 - LISBOA

Telefone 4 1433

Vol. VI = 1947 = SETEMBRO-OUTUBRO = N.º 59

TRABALHOS ORIGINAIS

DERIVADOS IODADOS DA SULFANILAMIDA E SULFAGUANIDINA

JOAQUIM AUGUSTO DE ALMEIDA BALTAZAR
Lic. em Farmácia

Em trabalho anterior, ⁽¹⁾ fizemos o estudo dos derivados iodados das principais sulfamidas utilizadas em terapêutica. Aproveitou-se para fins analíticos, tanto qualitativos como quantitativos, o facto destes compostos precipitarem com o iodo e dos precipitados apresentarem aspectos e formas cristalinas diferentes, consoante a sulfamida ensaiada.

Verificamos que os derivados iodados, em que o iodo é fixado por substituição, são mais estáveis, têm depois de lavados e secos composição definida e pontos de fusão determinados, ao contrário dos derivados obtidos por adição que mostraram ser pouco estáveis à acção do calor e dos dissolventes e apresentarem pontos de fusão variando entre limites muito largos.

Estão entre os primeiros, os derivados iodados da sulfanilamida e da sulfaguanidina. Porque se trata de produtos, como já

⁽¹⁾ BALTAZAR, J. A. A.: *Jorn. Farm.* 5, 149, 1946.

dissemos, de composição definida, achámos interessante fazer um estudo mais pormenorizado das suas propriedades físico-químicas, métodos de preparação, acção bacteriostática e toxicidade.

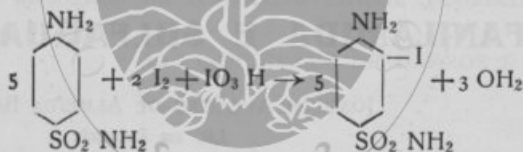
Por termos considerado dispendioso e pouco prático o método indicado no nosso trabalho, para a obtenção de quantidades apreciáveis de iodosulfamida, estudamos novo processo de iodetação com o qual preparamos os mono e diiododerivados da sulfanilamida e sulfaguanidina com rendimentos que se podem considerar satisfatórios.

Este método consiste em fazer actuar o ácido iódico (ou o iodato de potássio, em meio ácido) e o iodo sobre a sulfamida, obtendo-se o mono ou o diiododerivado conforme as quantidades dos reagentes empregados.

DERIVADOS IODADOS DA SULFANILAMIDA

Monoiodosulfanilamida

Segundo a reacção



verifica-se que para iodetar 860 gramas (5×172) de sulfanilamida são necessários 508 gramas (4×127) de iodo e 176 gramas de ácido iódico. A reacção passa-se em meio clorídrico sendo muito importante a concentração do ácido para que a reacção se complete normalmente.

Usamos com bons resultados a seguinte técnica:

Num frasco de vidro de boca larga, dissolver 54 gramas de sulfanilamida em 300 c.c. de ácido clorídrico diluído a 20%, juntar 32 gramas de iodo pulverizado e 13,4 gramas de iodato de potássio dissolvido em 300 c.c. de ácido clorídrico diluído a 10%. Agitar bem a mistura e juntar finalmente 150 c.c. de água destilada. Ao fim de 24 horas adicionar mais 500 c.c. de água, deixar em contacto durante 5-6 dias, agitando de vez em quando; ao fim deste tempo a operação está terminada, o iodo foi quase totalmente consumido e toda a iodosulfamida se encontra sob a forma de um precipitado de cor rosada. Diluir então o produto com mais 500 c.c. de água, filtrar à trompa, lavar com várias porções de água e

finalmente secar a 100°. Algumas pequenas partículas de iodo que não tenham sido consumidas eliminam-se durante o aquecimento.

Rendimento: cerca de 90%.

O produto assim preparado submetido à análise mostrou conter 43,2% de iodo (percentagem teórica 42,9) e apresenta-se sob a forma de um pó branco, ligeiramente rosado, inodoro, insípido e de ponto de fusão 179-180° (dec.).

Por incineração não deixa resíduo apreciável. É solúvel em cerca de 3.000 partes de água fria (*), em 50 da fervente, em 40 de álcool absoluto e em cerca de 5 partes de acetona; insolúvel ou muito pouco solúvel nos ácidos minerais diluídos, em clorofórmio, éter e benzol. A frio dissolve-se muito dificilmente na glicerina, mas a banho de água é possível preparar um soluto a 8% sem que o produto precipite por arrefecimento.

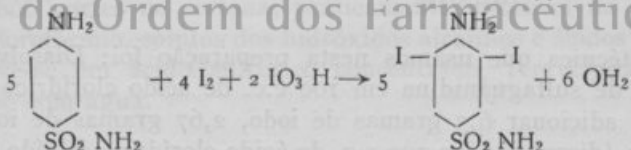
Dissolve-se também nos solutos dos hidróxidos alcalinos e no ácido sulfúrico concentrado, precipitando deste último por diluição com água.

A fim de poder avaliar das possibilidades de emprego terapêutico dos compostos iodados que constituem objecto do presente trabalho, começámos por efectuar ensaios de poder bacteriostático sobre culturas de estafilococos aureus, empregando solutos glicerinados e pomadas.

Fizeram-se ainda provas de toxicidade no cobaio por via parental (com suspensões oleosas) e por via oral; e ensaios de acção irritativa local (com pomadas) sobre a pele e olho do cobaio (**).

Diiodosulfanilamida

Para a preparação deste derivado da sulfanilamida podemos também usar o método atrás referido sendo as proporções dos reagentes a empregar dadas pela reacção seguinte:



(*) As solubilidades a frio foram determinadas colocando em proveta de rolha esmerilada um certo peso de substância a estudar e adicionando, pouco a pouco, pequenos volumes de dissolvente.

(**) Estes ensaios que estão ainda por concluir foram efectuados com a colaboração dos Drs. A. MARQUES LEAL e A. RODRIGUES COSTA, e constituirão assunto dum trabalho a publicar oportunamente.

Partindo de 10,75 gramas de sulfanilamida obtivemos um rendimento de cerca de 90% do derivado diiodado.

No produto assim preparado encontrámos 56,8% de iodo (percentagem teórica 57,3).

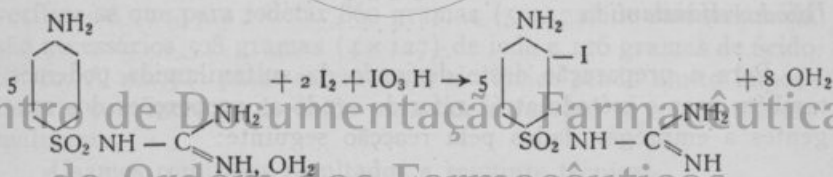
Aquecido progressivamente escurece, decompondo-se com libertação de iodo e carbonização. Purificado por dissolução em hidróxido de sódio e neutralização com ácido clorídrico, seguida de lavagem do precipitado obtido, o produto começou a decompor-se a cerca de 250°, fundindo com carbonização a 260°-266°. Scudi (1), estudando o mesmo produto, mas preparado com o cloreto de iodo, refere um ponto de fusão de 265°.

É solúvel em cerca de 100 partes de álcool absoluto, 200 de éter e em 15 de acetona; praticamente insolúvel em água fria e quente, clorofórmio, benzol e nos ácidos minerais diluídos. Dissolve-se nos solutos dos hidróxidos alcalinos e nos ácidos sulfúrico e clorídrico concentrados, precipitando destes por diluição com água.

DERIVADOS IODADOS DA SULFAGUANIDINA

Monoiodosulfaguanidina

A reacção que nos dá as proporções dos reagentes a empregar é a seguinte:



A técnica que usámos nesta preparação foi: Dissolver 14,5 gramas de sulfaguanidina em 100 c.c. de ácido clorídrico diluído a 20%, adicionar 6,5 gramas de iodo, 2,67 gramas de iodato de potássio (dissolvido em 100 c.c. de ácido clorídrico diluído a 10%) e 50 c.c. de água destilada. Continuar seguindo a técnica indicada para a monoiodosulfanilamida.

Obtivemos um produto que contém 35,4% de iodo (percenta-

(1) SCUDI, J. V.: *Ind. Eng. Chem.* (Anal. Ed.), 10, 346, 1938.

gem teórica 35,1). É um pó cristalino de cor rosada, inodoro, insípido e com ponto de fusão 270°-272° (dec.).

Por incineração não deixa resíduo apreciável.

É solúvel em cerca de 500 partes de água fervente e também em 500 de álcool absoluto fervente; insolúvel ou muito pouco solúvel em água e álcool frios, éter, clorofórmio, benzol, solutos dos hidróxidos alcalinos e ácidos minerais diluídos. Solúvel em ácido sulfúrico concentrado precipitando por diluição com água.

Diiodosulfaguanidina

A preparação deste composto foi efectuada de modo análogo ao referido para o derivado monoiodado e as quantidades dos reagentes utilizados de harmonia com a reacção:



Obtivemos um pó, um pouco mais rosado do que o derivado monoiodado da sulfaguanidina, inodoro, insípido, contendo 49,1% de iodo (percentagem teórica 54,5%).

Em virtude da fraca percentagem de iodo encontrada, purificámos o composto dissolvendo-o em ácido sulfúrico concentrado e fazendo-o precipitar por diluição com água. O produto purificado continha 52,0% de iodo e aquecido progressivamente começa a decompor-se, escurecendo, a cerca de 275°-280°, fundindo com carbonização a 286°-293°.

É solúvel em cerca de 500 partes de álcool absoluto fervente e em 800 partes de acetona; praticamente insolúvel na água, no éter, clorofórmio, solutos dos hidróxidos alcalinos e ácidos diluídos. Dissolve-se em ácido sulfúrico concentrado, reprecipitando por diluição com água.

CONCLUSÕES

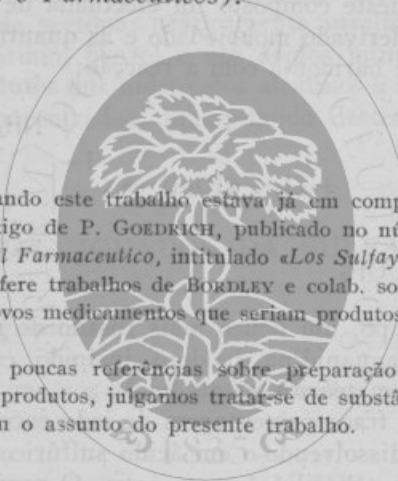
1) A sulfanilamida e a sulfaguanidina dão derivados mono e diiodados.

2) Estes derivados podem preparar-se facilmente pela acção directa do iodo em presença de ácido iódico, em meio aquoso e acidulado com ácido clorídrico.

3) As percentagens de iodo encontradas nos compostos obtidos estão de acordo com os números teóricos, à excepção da do derivado diiodado da sulfaguanidina, que foi ligeiramente inferior.

4) Os produtos têm todos cor levemente rosada, são praticamente insolúveis na água, nos ácidos diluídos e na maioria dos dissolventes orgânicos. A monoiodosulfanilamida é relativamente solúvel na glicerina a quente.

(Trabalho realizado no Laboratório de Comprovação de Medicamentos da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos).



NOTA. Quando este trabalho estava já em composição, tivemos conhecimento dum artigo de P. GOEDRICH, publicado no número de Novembro de 1947 da revista *El Farmaceutico*, intitulado «Los Sulfayodos». Nesta revisão de conjunto o A. refere trabalhos de BORDLEY e colab. sobre o possível emprego terapêutico de novos medicamentos que seriam produtos de adsorção de sulfamidas e iodo.

Apesar das poucas referências sobre preparação e propriedades físico-químicas destes produtos, julgamos tratar-se de substâncias diferentes daquelas que contiuem o assunto do presente trabalho.

Inscrição na Caixa Sindical de Previdência do Pessoal das Farmácias e Laboratórios

Chama-se a atenção de todos os farmacêuticos, que já descontam para esta Caixa e ainda não tenham requerido a sua inscrição, para que sem demora solicitem à respectiva Direcção o boletim, o qual devem preencher e devolver imediatamente à Caixa acompanhado das fotografias — afim de poderem usufruir de todos os benefícios por ela concedidos: subsídios por doença, abono de família, etc.

REVISÕES DE CONJUNTO

O ÁCIDO P. AMINO-BENZÓICO NA TERAPÊUTICA

MARIA ROSA C. RIBEIRO

Lic. em Farmácia



HISTÓRIA

Conhecido de há muito como espécie química e preparado em quantidades industriais para a obtenção de anestésicos locais, como a anestesina e novocaína, a sua importância biológica só mais tarde foi assinalada por KUHN (1) que o considerou como verdadeira vitamina e depois por WOODS (2) que demonstrou a semelhança de acção entre esta substância e um factor contido na levedura de cerveja.

Os primeiros fenómenos de carência foram observados pelos noruegueses LUNGE e KRINGSTAND (3) e por MORGAN (4) e seus colaboradores na Califórnia. A alteração observada foi descrita com o nome de acromotriquia, que consiste numa perda da coloração do pêlo.

Desde então, a experimentação farmacológica tem revelado a importância deste elemento biogenético em numerosos campos de investigação.

PROCESSOS DE PREPARAÇÃO

O ácido p. amino-benzóico é o amino-ácido aromático mais simples e está largamente difundido na natureza.

A levedura é a fonte mais rica deste elemento, donde foi isolado pela primeira vez (5, 6). Encontra-se na maioria dos tecidos

líquidos e produtos de eliminação do organismo (7, 8, 9) sob qualquer das três formas, «livre», combinado» e «conjugado». (sob a forma acetilada).

Dentre os alimentos, os que se mostram mais ricos em ácido p. amino-benzóico, são as couves secas, as cenouras, as batatas, os ovos (gema e clara), sendo a percentagem maior no leite seco que no fresco.

Dos produtos vitamínicos é rico o extracto de levedura, o concentrado da casca do arroz e o germen de trigo.

Em trabalho de conjunto, ANSBACHER (10) dá uma ideia clara da larga distribuição do ácido p. amino-benzóico na natureza.

Pode preparar-se a partir da anestésina (p. aminobenzoato de etilo), por saponificação em meio aquoso, por meio dum ácido, ou alcali, aquecendo sob refluxo. O líquido resultante, neutralizado e concentrado, deixa cristalizar o ácido p. amino-benzóico.

A síntese inicial faz-se a partir do tolueno (11), por dois caminhos diversos, começando por obter, em qualquer dos casos, o p. nitrotolueno.

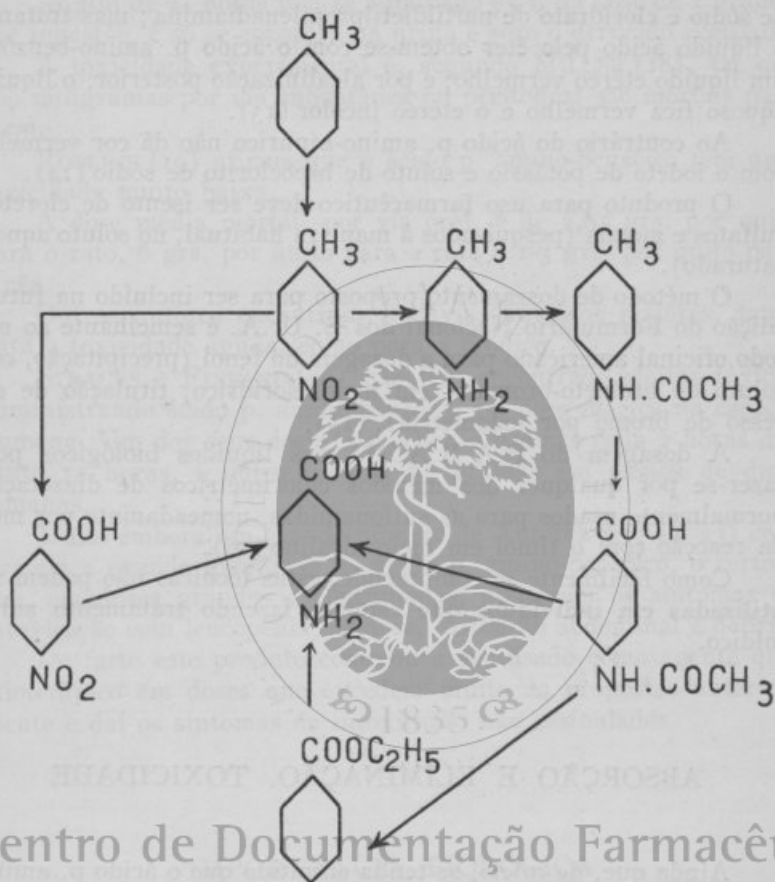
a) a partir do ácido p. nitrobenzóico.

Por oxidação do p. nitrotolueno, a quente, em meio aquoso, pelo ácido crómico + SO_3H , obtem-se o ácido p. nitrobenzóico. Este reduzido a baixa temperatura pelo $\text{Sn} + \text{ClH}$, dá o ácido p. amino benzóico (5).

b) a partir de p. toluidina.

Por redução do p. nitrotolueno obtem-se a toluidina, transformando-se depois em p. aceto-toluidina (por acetilação com anidrido acético, em meio benzénico); este composto é seguidamente oxidado, a quente, em meio aquoso, pelo permanganato de potássio, originando o ácido p. acetamino-benzóico. Por saponificação deste composto obtem-se finalmente o ácido p. amino-benzóico (12).

Esquemáticamente os processos de preparação do ácido p. amino-benzóico podem resumir-se deste modo:



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Apresenta-se como um pó branco ou levemente amarelado, praticamente insolúvel na água fria, bastante solúvel na água fervente donde recristaliza em agulhas finas de ponto de fusão $186^\circ\text{-}187^\circ$. É solúvel no álcool e nos solutos de hidróxidos alcalinos. Facilmente oxidável, escurece pela acção da luz e da umidade.

Dá as reacções gerais das aminas aromáticas, com o Br, ácido azotoso, iodetos alcoólicos, etc.

Como as sulfonamidas dá uma coloração violácea com o nitrato de sódio e cloridrato de naftildietilpropilenadiazina; mas tratando o líquido ácido pelo éter obtem-se com o ácido p. amino-benzóico um líquido etéreo vermelho; e por alcalinização posterior, o líquido aquoso fica vermelho e o etéreo incolor (13).

Ao contrário do ácido p. amino-hipúrico não dá cor vermelha com o iodeto de potássio e soluto de hipoclorito de sódio (14).

O produto para uso farmacêutico deve ser isento de cloretos, sulfatos e metais (pesquisados à maneira habitual, no soluto aquoso saturado).

O método de doseamento proposto para ser incluído na futura edição do Formulário Nacional dos E. U. A. é semelhante ao método oficial americano para a dosagem do fenol (precipitação, com soluto de brometo-bromato, em meio clorídrico; titulação de excesso de bromo por iodometria). (15).

A dosagem do P A B A (*) nos líquidos biológicos pode fazer-se por qualquer dos métodos colorimétricos de diazotação, normalmente usados para as sulfonamidas, nomeadamente por meio da reacção com o timol em meio alcalino (16).

Como facilmente se compreende, estas técnicas não podem ser utilizadas em indivíduos que estejam fazendo tratamento sulfamídico.

ABSORÇÃO E ELIMINAÇÃO. TOXICIDADE

Ainda que, de início, se tenha admitido que o ácido p. amino-benzóico passava inalterado através do organismo, experiências posteriores tem demonstrado que é acetilado rapidamente e que a amina conjugada se elimina facilmente pelo rim.

STRAUSS e colaboradores (17) verificaram que depois da ingestão de 1 a 4 gramas de PABA, os níveis máximos no sangue se obtem 1 ou 2 horas depois e que a concentração no plasma é três vezes superior que nas hematias. A conjugação começa logo e passadas 4 horas, depois da administração de 2 gramas, já não se

(*) Abreviatura de ácido p. amino-benzóico (*p. amino benzoic acid*) vulgarmente usada na literatura médica.

encontra ácido p. amino-benzóico livre no sangue. Passa ao líquido céfalo raquidiano com a mesma facilidade que as sulfonamidas.

Ao fim de 24 horas tem-se eliminado 75% da dose de 1 grama, por ingestão, e só se encontra na urina e soro o derivado acetilado.

A toxicidade experimental é, segundo MILLER (18), tal que 160 miligramas por via subcutânea ou peritoneal são mortais para o rato.

ROBLINS (19) afirma que o ácido p. amino-benzóico tem uma toxicidade muito baixa.

A dose média mortal, por via oral, é de 2,85 grs. por quilo para o rato, 6 grs. por quilo para a rata e 1-3 grs. por quilo para o cão.

Outros autores encontram, todavia, números maiores, tanto para a toxicidade aguda, como para a crónica.

STRAUSS e FINLAND (20) não têm encontrado efeitos tóxicos administrando ácido p. amino-benzóico em dose maciça na espécie humana. Um dos seus doentes recebeu 2 gramas cada 2 horas durante 12 horas, e outro ingeriu 62 gramas em menos de duas semanas.

Muito embora um grande número de Autores (21, 22, 23) confirmem a grande tolerância do ácido p. amino-benzóico, o certo é que, em doses grandes e continuadas, aparecem os sintomas de intoxicação com leucopénia, acidose, distensão abdominal e delírio.

De facto este produto começou a ser usado como agente quimioterápico em doses que excedem muito as propostas anteriormente e daí os sintomas de intoxicação não assinalados.

Centro de Documentação Farmacêutica IMPORTANCIA BIOLÓGICA da Ordem dos Farmacêuticos

O ácido p. amino-benzóico pode considerar-se por suas múltiplas condições, como um dos componentes do complexo B. Como aconteceu com outros factores do «bios» passou de factor de crescimento bacteriano a factor de crescimento universal.

Oferece particular interesse, além da acção directa, como factor exógeno, a sua intervenção no desenvolvimento da flora intestinal normal.

Já não se admite, como há poucos anos, que a flora intestinal parasita o organismo humano. A síntese de factores tão importantes como a vitamina K, o ácido fólico, a biotina e possivelmente outros, são funções pertencentes a estas espécies (24, 25).

Na constituição do ácido fólico entra o ácido p. amino-benzóico, cuja presença explica, de certo modo, uma série de curiosas investigações que fazem encadear o mecanismo destas substâncias.

SPIECER verificou que a administração das sulfonamidas, durante um período de tempo prolongado originava uma aplasia da medula óssea, com anemia grave, leucopénia e granulocitopénia.

Mais tarde, estudos de ENDICOTT, DAFT e MAURINE mostraram que, consecutivamente à administração do ácido fólico, se verificava uma intensa reacção mieloide.

A existência do ácido p. amino-benzóico veio mostrar qual o mecanismo dessa acção.

As sulfonamidas, — e sobretudo as de maior permanência intestinal, — exercem no tubo digestivo uma acção inibidora no desenvolvimento das bactérias indispensáveis à síntese e absorção das substâncias vitamínicas, em especial, a do ácido fólico.

O ácido p. amino-benzóico contraria e anula a acção inibidora das sulfonamidas, exercendo uma acção indirecta na regeneração da série vermelha.

A acção anti-sulfonamídica foi descoberta anteriormente por WOODS (2) que, trabalhando com a levedura de cerveja, conseguiu isolar uma substância, que identifica ao ácido p. amino-benzóico, de elevado poder inibidor.

Uma só molécula deste ácido pode impedir a acção bacteriostática de alguns milhares de moléculas de sulfanilamida.

Estes factos foram comprovados por muitos autores para diferentes sulfonamidas e diferentes espécies bacterianas.

O ácido p. amino-benzóico aparece como produto metabólico normal e possui naturalmente a função de factor de crescimento.

O desprendimento do ácido p. amino-benzóico traria como consequência a formação dum composto apofimento-sulfamida, inútil para o microorganismo.

Juntando ácido p. amino-benzóico às culturas bacterianas as sulfonamidas não têm sobre as bactérias a mesma influência.

JENEWAY e SCHWACHMAN (26) recomendam adicionar ácido p. amino-benzóico a todos os meios de cultura usuais conseguindo-se obter sempre deste modo culturas, mesmo de material proveniente de doentes que se encontrem submetidos a tratamentos sulfonamídicos.

Verificada a importância biológica do ácido p. amino-benzóico, e como aconteceu com outros factores do «bios», passou de factor de crescimento bacteriano a factor de crescimento universal. E embora se aceite o mecanismo indirecto na regeneração hemática e cutânea (por influência sobre a flora intestinal normal) o certo é

que a importância fisiológica do ácido p. amino-benzóico se vai estendendo cada vez mais e numerosos são os trabalhos experimentais que intensamente procuram investigar, e bastante têm concluído sobre o seu valor, como factor vitamínico ou simples agente químico.

EMPREGO TERAPÊUTICO

ELVERJEM (27) afirma que o ácido p. amino-benzóico deve ser considerado como factor vitamínico de indiscutível actividade.

A sua intervenção na fisiologia humana é evidente. Os elementos que primeiro experimentam a sua carência, são aqueles que conservam durante um período de tempo mais largo, capacidade reprodutora, como sejam o tegumento, os tecidos hematopoiéticos e os órgãos de geração.

Mas, seguramente, todas as células do organismo necessitam da sua presença.

ASTIWOOD, SULLIVAN e BIRELL (28) conduzem os seus estudos na endocrinologia.

Tal é a sua acção sobre a tiroide, imbindo o fenómenos tireotóxicos, e sobre o metabolismo hidrocarbonado, causando, entre outros fenómenos, segundo MARTIN (26), uma pseudopotenciação da insulina.

Diversos autores, entre eles DE VILLIËSS, comentam a estimulação do líbido em ambos os sexos.

GRANLARD e PRICUS (30) fazem notar a acção favorável sobre a asma; pode ensaiar-se, à luz dos conhecimentos actuais, nos casos rebeldes a terapêutica habitual.

BENDA e PIROT (31) ensaiaram com êxito o ácido p. amino-benzóico na tuberculose, com cavernas inertes, observando ao mesmo tempo acção benéfica sobre a dispneia.

MARTIN e SANDGROUND (32) fazem notar a acção desintoxicante do ácido p. amino-benzóico sobre drogas tais como a hidroquinona, o carbarsone (ácido p. carbamidofenilarsénico), e outros compostos arsenicais pentavalentes.

Foi referida também por UNGAR (33) a acção sinérgica nos tratamentos com penicilina. Notou o autor um aumento da actividade da penicilina contra o *B. subtilis* e estafilococo não havendo alteração alguma na actividade contra o estreptococo hemolítico.

Mais recentemente o ácido p. amino-benzóico passou a ser usado como agente químico de indiscutível valor.

BUTT e colab. (34) num campo mais ou menos empírico, suje-
riram a administração oral e simultânea do ácido p. amino-benzóico
e dos salicilatos, no tratamento da febre reumática aguda. A dose
inicial de 4 grs. foi seguida de 2 gramas, de duas em duas horas.
Verificou-se que a concentração de salicilato no sangue permaneceu
constante durante os 26 dias que se seguiu o tratamento. Sempre
que se administrava ácido p. amino-benzóico notava-se a mesma
subida na concentração do salicilato, com decrescimento desta con-
centração logo que a administração do ácido era descontínua.

Estes dois medicamentos parecem ter portanto um efeito recí-
proco no aumento das suas concentrações no sangue.

Se isto é assim e tratando-se da febre reumática aguda, como
caso alérgico, a manutenção de quantidades adequadas de salicilato
no sangue deve ser de muita importância, e o PABA está indicado
para aqueles casos em que a resposta terapêutica é inadequada e
em que a recaída ocorre.

SNYDER, MAIER e ANDERSEN (35) mostraram um novo campo
de ação. O ácido p. amino-benzóico poderia reduzir a mortalidade
motivada pelo tifo do rato, experimentalmente, em ratos brancos.

HAMILTON, PLOTZ e SMADEL (36) verificaram que este agente
poderia inibir o desenvolvimento do tifo motivado por rickettsias,
em embriões de pinto.

HANEL, WENNING e WOLF (37) fizeram notar que, devido à
localização intranuclear das rickettsias nestas doenças, qualquer
agente terapêutico deve ter o poder de atravessar duas membranas
celulares para chegar ao microorganismo.

Os compostos sulfonamídicos não são somente inúteis mas pro-
vavelmente nocivos e, ainda que as rickettsias sejam descritas como
sensíveis à penicilina, este agente tem-se mostrado inútil no trata-
mento desta doença.

Ora o ácido p. amino-benzóico entrou como elemento primor-
dial no tratamento da febre das Montanhas Rochosas, ou febre Q,
estabelecendo-se a dose a administrar de forma a conservar uma
concentração ótima no sangue.

A concentração da droga no sangue deve ser determinada diá-
riamente. É de desejar níveis de 30 a 60 mgs. por 100 cc. de sangue;
60 a 80 mgs. se for necessário, mas concentrações acima de 80 mgs.
são perigosas.

Desde que todas as doenças devidas a rickettsias se comportam
segundo o mesmo padrão é naturalmente provável que o ácido
p. amino-benzóico prove ser um agente geral anti-rickettsico.

Em conclusão, as indicações terapêuticas do ácido p. amino-
benzóico são: Enfermidades distróficas da pele e anexos cutâneos.

Vitiligem. Dermatite seborreica do lactante. Tratamento dos transtornos produzidos pela medicação sulfamídica. Alterações endócrinas. Infecções. Doenças intestinais. Asma, etc.

É ainda de grande utilidade na febre reumática aguda e doenças rickettsiosas.

MODOS DE ADMINISTRAÇÃO E DOSES

O ácido p. amino-benzóico apresenta duas posologias diferentes, caso se trate de factos vitamínico — em que as doses fracas vão até 300 a 400 mgs. diários ou um grama e meio da dose forte — ou como medicamento quimioterápico em que a dose sobe muitíssimo.

Assim para a febre reumática aguda foi estabelecida a dose inicial de 4 grs. seguida de 2 grs., de duas em duas horas.

Para as doenças rickettsiosas 0,5 a 1 gr. por cada meio quilo de peso durante as 24 horas. Para as crianças pequenas 1 gr. por cada meio quilo de peso, nas maiores 0,50 grs. e nas de tamanho médio 0,75 grs.

Presentemente o Conselho de Farmácia e Química da Associação Médica Americana exige que todos os preparados apresentados como «complexo vitamínico B» contenham ácido p. amino-benzóico em proporções apreciáveis. Entre nós existem preparados comerciais contendo só ácido p. amino-benzóico para administração oral (comprimidos doseados a 0,10 gr. e 0,50 gr.) e outros contendo o produto associado às vitaminas B₁ e B₂, para administração parenteral (soluto aquoso de sal sódico a 0,10 gr. por 2 cc. e 0,20 gr. por 5 cc.)

da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

- (1) KUHN: *Die Chemie*, 55, 2 (1932).
- (2) WOODS: *Brit. Journ. Exper. Path.*, 21, 74 (1940).
- (3) LUNGE e KRINGSTAND: *Norske Videnskaps. Akad Oslo I Mat. Natin. Klane I*, (1938).
- (4) MORGAN e colab.: *Nutrition*, 15, 27 (1938).
- (5) BLANCARD: *J. Biol. Chem.*, 140, 919 (1941).
- (6) RUBLO e GILLESPIE: *Nature*, 146, 838 (1940).
- (7) LANDY e DICKEN: *J. Biol. Chem.*, 146, 109 (1942).
- (8) LAMPEN e PETERSON: *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 2283 (1941).
- (9) MC. ILWAIN: *Biochem. Jour.*, 36, 4, (1942).
- (10) ANSBACHER: *Vitamines and Hormones*, (1944).

- (11) LEBEAU e COURTOIS: *Traité de Pharmacie Chimique*, t. III, p. 1811 (1946).
- (12) ROJALM-GIROL: *Produtos Químicos y Farmaceuticos*, p. 610 (1942).
- (13) RAVASSE: *Ann. Pharm. Franc.*, 3, 135 (1945).
- (14) *New and Nonofficial Remedies*: apud *J. A. M. A.*, 135, 574 (1947).
- (15) M. E. MARTIN e M. W. GREEN: *Bull. Natl. Formulary Comm.*, 15, 106 (1947), apud *C. A.*, 41, 6172 (1947).
- (16) *Mon. Farm. Terap.*, 50, 356 (1944).
- (17) STRAUSS e colab.: *J. Clin. Investigation*, 22, 189 (1941).
- (18) MILLER: *Ann. Rep. N. Y. Dept. Health A.* (1940); *J. Pharmacol.* 71, 14 (1940).
- (19) SCOTT e ROBLINS: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 49, 184 (1942).
- (20) STRAUSS e FINLAND: *Am. Jour. Med. Sci.*, 201, 730 (1941).
- (21) SIEVE: *South Med. and Surg.*, 104, 135 (1942).
- (22) BANAY: 485 *En. Meet. Soc. Med. Jurisp. N. Y. Acad. Med.*, 13, (1942).
- (23) BRANDALEONE, MAIN e STELLE: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 53, 47 (1943).
- (24) GRANT, RANSONE, MC. COY e ELVELIJEM: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 52, 257 (1943).
- (25) HARRIS e KODICK: *Lancet*, 690 (1945).
- (26) JENEWAY e SCHWACHMAN: *J. A. M. A.*, 116, 941 (1941).
- (27) ELVERJEM: *Am. Scient.*, 32, 25 (1944).
- (28) ASTIWOOD, SULLIVAN e BIRRELL: *Endocrinology*, 32, 210 (1943).
- (29) MARTIN: *Arch. Bioch.*, 3, 61 (1943).
- (30) GRAYLARD e PRICUS: *Federation Proceedings*, 1, 31 (1942).
- (31) BENDA e PIROT: *Presse Medicale*, 19, 1 (1946).
- (32) MARTIN e SANDGROUND: *J. H. Science*, 97, 73 (1943).
- (33) J. UNGAR: *Nature*, 152, 245 (1946).
- (34) H. R. BUTT e colab.: *Proceedings of S. M. Mayo Clinic*, 21, 26 (1946).
- (35) SNYDER, MAIER e ANDERSEN: *J. A. M. A.*, 133, 14 (1947).
- (36) HAMILTON, PLOTZ e SMADL: *J. A. M. A.*, 133, 14 (1947).
- (37) HANEL, WENNING e WOLF: *J. A. M. A.*, 133, 14 (1947).

Centro de Documentação Farmacêutica

NOTA — Depois de ter sido composto este artigo, chegou-nos às mãos os N.º 5-6 (Maio-Junho de 1947), do *Bulletin of the National Formulary Committee*, amavelmente cedidos pelos autores da referência sobre o ácido p- amino-benzóico, por nós citada (15). O estudo é feito sobre duas amostras, uma purificada e outra não purificada, e incidindo sobre a identificação, ensaio de pureza e doseamento do referido produto.

Como reacções de identificação indicam a de BRATTON-MARSHALL, com a modificação de RAVASSE (13), e a formação dum pp. de tribromoanilina (p.f. = 119°-120°), pela acção do Br em meio clorídrico.

Como ensaios de pureza suficientes para diferenciar as duas amostras vem referidos: a determinação de humidade, das cinzas e do ponto de fusão (188°-188,5°), e a pesquisa de metais pesados.

Os métodos de doseamento apresentados são três:

- Determinação do grupo carboxilo, por acidimetria.
- Determinação do amino-grupo, por diazotação (semelhante ao método oficial para as sulfonamidas).
- Determinação por brometação (baseado no método oficial para o fenol).

Pelos ensaios realizados os autores verificaram que, embora a titulação acidimétrica ofereça a vantagem da facilidade e rapidez da operação, tem a desvantagem de titular também outro ácido livre presente, tal como o ácido benzóico ou p. nitro-benzóico.

Contudo, em presença dos resultados obtidos, os autores concluem que somente o método acidimétrico estabelece diferenças nítidas entre as amostras purificada e não purificada.

Pode haver vantagem no emprego da reacção da diazotação, como método adicional para verificar a completa redução do nitro-composto e a ausência de ácido benzóico.

ACTIVIDADE CIENTÍFICA

NACIONAL E ESTRANGEIRA

Actualidades

I CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL DE FARMÁCIA

Em harmonia com a deliberação tomada na reunião de 16 de Outubro, da Comissão Portuguesa do I Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, ficou assente com a Comissão Espanhola deste Congresso, o seguinte:

1.º—O Congresso terá lugar em Madrid, de 30 de Maio a 6 de Julho do ano de 1948.

2.º—Realizar-se-á simultaneamente uma exposição histórica e bibliográfica;

3.º—O prazo para inscrição de congressistas foi fixado de 1 de Abril a 15 de Maio e os trabalhos e comunicações deverão ser entregues nas Secretarias do Congresso até 1 de Maio;

4.º—Haverá Congressistas de honra, efectivos, aderentes e colectivos. Como congressistas efectivos poderão inscrever-se os diplomados em Farmácia, os docentes do ensino farmacêutico e os de farmacologia das Faculdades de Medicina. Como congressistas aderentes serão admitidas as pessoas de família dos congressistas efectivos e honorários, em número não superior a duas por cada um daquelas categorias;

5.º—Funcionarão as seguintes Secções e Sub-Secções:

1.ª Secção—Ciências químicas.

Sub-Secção A—Química industrial.

Sub-Secção B—Bromatologia.

Sub-Secção C—Bioquímicas.

2.ª Secção—Ciências Naturais e Farmacognosia.

3.ª Secção—Microbiologia e Higiene.

4.ª Secção—Farmácia Galénica e Indústria Farmacêutica.

5.ª Secção—Ensino, História, Bibliografia e Imprensa.

6.ª Secção—Assuntos Profissionais. Deontologia.

Sub-Secção A—Profissional Civil.

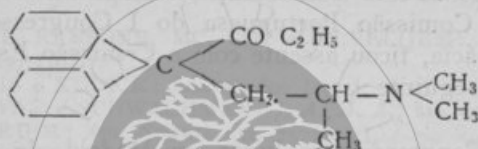
Sub-Secção B—Profissional Militar.

Das Revistas e dos Jornais

NOVOS REMÉDIOS

Amidone. E. M. Schultz e colab.: J. Am. Chem. Soc. 69,188 (1947) apud Farmaco 2,328 (1947).

Este novo analgésico, primeiro estudado na Alemanha, durante a guerra, é quimicamente o cloridrato da 1,1 difenil-1. (dimetilamino-isopropil) butanona-2, cuja base tem a seguinte fórmula:



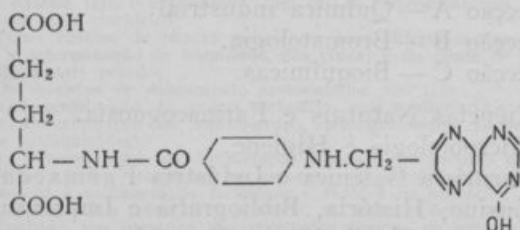
Estinyl. Ref. dos Lab. Schering: apud J. Am. Ph. Assoc. (Out.º 1945).

Este novo estrogénico para administração oral, — quimicamente o etinil-estradiol, — seria cerca de 20 vezes mais activo que o estilbestrol, 25 vezes o hexestrol e 35 vezes o dimetoxiestilbestrol. Apresenta-se em comprimidos a 0,05 mg e 0,02 mg.

Folvite. Ref. dos Lab. Lederle: Apud El Farmac. (Junho. 1947, pag. 64).

Trata-se do primeiro produto especializado de ácido fólico (factor L. casei), moderna vitamina do grupo B, recentemente utilizada em vários tipos de anemias macrocíticas (gastro-intestinal, da pelagra, da gravidez, etc.).

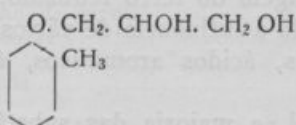
Quimicamente é o ácido N-[4 [(2 amino-4 hidroxi-6 pteridil) metil] amino-benzol] glutâmico e tem a seguinte fórmula:



Apresenta-se este produto em comprimidos (5 mg) e ampolas de 1 cm³ 15 mg).

Myanesln. F. M. Berger e W. Braley: Lancet 252, 97 (1947)

Este composto, também denominado BDH-312 é o α, β dihidroxi γ (2-metilfenoxi)-propana, de fórmula:



É um produto incolor, cristalino, $pf = 70^\circ - 71^\circ$, solúvel na água (mais a quente), no álcool e propilenaglicol. A ureia aumenta a solubilidade do produto na água. Os solutos são neutros, estáveis à luz e ao calor.

O produto dá origem a relaxamento muscular e é antagonista da estricnina.

Neo-coronaril. Ref. do Lab. Carlo Erba S. A.: apud Boll. Chim. Farm. (n.º 23 24, 1946).

Trata-se dum novo vasodilatador, de acção electiva sobre as coronárias.

Destina-se ao tratamento do angor, estados hipertensivos e espasmos arteriais.

Apresenta-se sob a forma de comprimidos, contendo 0,035 g do cloridrato de dietil-amino-etoxi-4-difeniletilena.

Oenethyl. D. A. Roman-Vega e J. Adriani: Southern Med. J. 38,635 (1945) apud J. Am. Pharm. Assoc. 35:335 (1947).

Este novo vasoconstrictor, que é quimicamente a 2-metil-amino-heptana, foi utilizado pelos AA., com sucesso, para combater a hipertensão após as raqui-anestésias.

ANÁLISE QUÍMICA

Dosagem conjunta dos sulfuretos e hipossulfitos. A. Morette. Ann. Pharm. Franc. 5,31 (1947).

O A. verificou que o emprego dum indicador de dimetil-glioxima-ferrosa permite dosar iodométricamente os sulfuretos em presença de hipossulfitos. Estes doseam-se até viragem do amido, como habitualmente.

Notas sobre a aplicação da cerimetria na dosagem dos sais ferrosos, em presença de outras substâncias. G. Thiry: J. Pharm. Belg. 2,121 (1947).

Num trabalho bastante completo, o A. mostra a vantagem da cerimetria na dosagem do ferro reduzido, cloreto ferroso, etc.

O A. estuda ainda a influência de vários compostos orgânicos (ácidos, ácidos-álcoois, ácidos aromáticos, álcoois, gomas, açúcares).

Dum modo geral, a maioria das substâncias ensaiadas não interfere nos ensaios.

O método de análise pela espuma. E. O. Aenlle: An. R. Acad. Farm. 10,673 (1944).

Trata-se duma revisão de conjunto, com trabalho também pessoal, sobre um novo método físico de análise.

O A. refere os fundamentos, técnica de trabalho, aparelhos utilizados e resultados experimentais na separação de líquidos albuminosos, enzimas, corantes e ácidos gordos.

Pela primeira vez o A. conseguiu separar, por este método, alguns produtos: labfermento, urease, azul da noite, vesuvina, etc.

FARMÁCIA GALÉNICA

Ellixir de paraldeído. Pharm. Recipe Book: apud J. Am. Ph. Assoc. (Ed. Pr.) 5,170 (1944).

Descreve-se a seguinte fórmula, dotada de propriedades sedativas:

Sacarina	1 g.
Essência de laranja amarga	8 cm ³
Essência de canela	4 cm ³
Paraldeído	240 cm ³
Alcool	500 cm ³
Glicerina — q.b.p.	1000 cm ³

Fórmula dum ellixir de terplina, sem açúcar. Anon: Western Drugguist 14,71 (1946) apud Pharm. J. 158,262 (1947).

Refere-se a seguinte fórmula, destinada a diabéticos:

Terplina hidratada	17,0 g
Tintura de casca de laranja doce	20,0 cm ³
Espírito de amêndoas amargas	5,0 cm ³
Sacarina	0,2 g
Alcool	425,0 cm ³
Glicerina	400,0 cm ³
Água destilada, q.b.p.	1000 cm ³

Emulsão de efedrina e antisépticos para uso nasal. Anon:
Boll. Chim. Farm. 85,8 (1943).

I	Efedrina básica	0,75 g
	Essência de pinheiro	0,25 g
II	Eucaliptol	0,50 g
	Etilglicolato de mentol	1,0 g
	Tylose SL 1000 (2%)	25,0 g
	Água destilada	20,0 g
	Vaselina líquida	100,0 g

Dissolver I em metade do líquido oleoso e II no restante; misturar; emulsionar com tylose; adicionar a água, passadas algumas horas.

Pode substituir-se a tylose pela goma adragante.

Contribuição ao estudo das fórmulas de emulsões de parafina líquida. J. E. Machado e J. Sonol: Rev. Fac. Cienc. Quim. t. XII, pag. 47, apud Actas e Trabajos das Jorn. Farm. Bioq. (Tucuman, 1938), pg. 102.

Os AA. fizeram um estudo comparativo de várias fórmulas descritas e propõem a seguinte, que teria boa estabilidade e contém cerca de 50% de parafina líquida:

Cozimento de gelose a 2%	100 cm ³
Parafina líquida	125 cm ³
Goma arábica, em pó	5 g
Glicerina	20 cm ³
Alcool	10 cm ³
Alcoolatura de limão	2,5 cm ³

Num almofariz, triturar a goma com igual peso de OH₂; adicionar-lhe o cozimento, tépido, a pouco e pouco; à mistura, colocada num frasco, adicionar, a pouco e pouco, a parafina; depois, a mistura dos outros componentes, duma só vez.

Emulsão de parafina líquida com pectina. K. J. Goldner: J. Am. Ph. Assoc. (Ed. Pr) 3,324 (1942).

A fórmula seguinte daria uma preparação estável:

Parafina líquida	50 cm ³
Pectina (N.F. VII)	1 g
Xarope simples	10 cm ³
Vanilina	0,004 g
Alcool	6 cm ³
Água destilada	34 cc

Misturar a pectina com 25 cm³ de parafina, juntar 25 cm³ de água (duma só vez) e triturar até formar emulsão. Deixar em repouso (10 m.) e continuar depois a agitar até obter emulsão espessa. Adicionar a pouco e pouco, agitando, o resto do líquido oleoso, xarope, água e soluto alcoólico da vanilina.

Gelela anti-venérea de sulfatiazol e oxiclano de mercúrio. K. P. A. Taylor: U. S. Naval Med. Bull. (Julho 1946) apud Gaz. Farm. 184,16 (1947).

Refere-se a seguinte fórmula, que seria superior às pomadas profiláticas até agora utilizadas.

Goma adragante	0,6 g
Oxiciano de mercúrio	0,1 g
Sulfatiazol	5 g
Água destilada	100 g

Soluções de eserina. J. Rae: Pharm. J. 156,329 (1946) e J. C. H. Hanson: Pharm. J. 156,355 (1946) apud Schw. Apoth. Ztg. 85,134 (1947).

Os AA. apresentam as seguintes fórmulas, de boa conservação:

Sulfato de eserina	1,0	1,0	—
Metabissulfito de potássio	0,1	0,1	0,1
Ácido clorídrico, dil.	0,3	—	—
Salicilato de eserina	—	—	0,5-0,1
Nitrato de fenilmercúrio	—	—	0,001
Água destilada	100	100	100

Estabilidade das soluções oleosas de efedrina. K. A. Jackerott: Dansk Tids. Farm. 16,134 (1942) apud J. Am. Pharm. Assoc. 35,165 (1946).

As soluções em óleos vegetais perdem cerca de metade da efedrina, durante 1 ano. Aconselha-se fazer solutos em vaselina líquida, que perdem apenas $\pm 7\%$ no mesmo tempo.

Processo de preparação do soluto de di-iodotirosina. Pat. alemã: apud Prod. Pharm. 1,188 (1946).

Dissolver a quente e em atmosfera de N₂, 2 g de di-iodotirosina numa solução a 20% de lisalbinato de sódio (100 cm³) mantendo a temperatura de 100°, durante 1 hora.

A solução obtida tem pH = 4,8.

Soluto injectável de pantocaina básica. Apud Boll. Chim. Farm. 85,87 (1946).

Uma fórmula referida por H. Schubert (*Ther. Ber. v. Bayer* 17,3, 1940) contém:

Pantocaina	5,0 g
Fenol líquido	2,0 g
Álcool benzílico	10,0 g
Azeite neutro, q.b.p.	100 cm ³

Esterilizar a 100° 60 m.), em ampolas amarelas de 5 cm³. Indicada em injeções locais no prurido anal, ou vaginal.

Determinação fotométrica da nicketamida nos solutos Injetáveis. O. Walléu: Farm. Rev. 46,233 (1947) apud C. A. 41,4612 (1947).

O A. refere a seguinte técnica:

Misturar num balão de 10 cm³, 1 cm³ de soluto (10-75 γ por 1 cm³) com 1 cm³ de soluto alcoólico de anilina a 4% e completar o volume com soluto de brometo de cianogénio, (sol. de CNK a 10% adicionado a água de Br, saturada, até descoloração).

Misturar e determinar a extinção (após 15 m.) num fotómetro de Pulfrich.

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Dosagem da urotropina. A. H. Sousa: Publ. Farm. 48,5 (1947).

O A. começa por fazer uma crítica dos diferentes processos referidos para o doseamento do produto, citando a demora e irregularidade de resultados dos métodos da F. Am., Bras. e Port.

A técnica aconselhada, que é rápida, consiste em destilar uma solução sulfúrica de urotropina até libertação total do formol e dosear este no destilado pelo método do sulfito.

O factor referido pelo A. é porém empírico; o factor teórico dá resultados baixos.

Dosagem polarimétrica da vitamina C. E. E. Schmitt: Publ. Farm. 48, 13 (1947)

A técnica aconselhada pelo A. consiste em diluir o soluto a 2-3%, neutralisá-lo com excesso de CO₂HNa e fazer a leitura polarimétrica. O desvio rotatório específico é;

$$[\alpha] = 113,5$$

da Ordem dos Farmacêuticos

Os resultados são comparáveis com os obtidos pelo método iodométrico.

Nova reacção para os barbitúricos com radical fenílico ou ciclo-hexenílico. J. Deshusses: Pharm. Acta Helv. 19,358 (1944) apud J. Am. Pharm. Assoc. 35,291 (1946).

A reacção baseia-se na de Ranwez, e pratica-se deste modo:

Adicionar ao produto 1 cm³ de SO₄H₂ + 0,1 g de NO₃K; aquecer a b. m. fervente (20 m.); arrefecer, diluir com água; esgotar o nitro-derivado com éter e evaporar o soluto etéreo. Ao resíduo,

ÓLEO ESSENCIAL DE
NEROLI
Artificial

FLÔR DE LARANJA

SUBSTITUINDO PERFEITAMENTE O PRODUTO NATURAL

FABRICADO PELA



COURAÇA

ORGANIZAÇÃO PORTUGUESA DE PERFUMARIAS

PRAÇA D. LUIZ, 7-LISBOA
TELEF. 60158 / 60159 .

adicionar alguns cristais de cloreto de hidroxilamina e 1-2 cm³ de amônia; aquecer a b. m. fervente. Obtém-se as seguintes colorações:

Violeta, quase imediata (luminal, prominal);

Violeta, mais lenta (fanodórmio, evipan).

Limite de sensibilidade, 0,1-0,25 mg.

Pesquisa do carbonato no bicarbonato de sódio. L. Rosenthaler: Pharm. Acta Helv. 13,362 (1938) apud J. Am. Pharm. Assoc. 30,188 (1941).

A técnica seguinte permite a pesquisa de 0,5% de carbonato, no bicarbonato de sódio:

Adicionar a 1 g de bicarbonato 5 cm de água e agitar; decantar o líquido sobrenadante. Tratar o resíduo com mais 5 cm de água, do mesmo modo, e decantar o líquido para outro tubo de ensaio. Adicionar a cada um dos solutos 5 gotas de soluto de fenoltaleína. Em presença de carbonato o primeiro tubo apresenta-se mais corado.

A. M. L.

IMPRESSOS

À VENDA NO

Sindicato Nacional dos Farmacêuticos

Fôlhas auxiliares do Regimento dos Preços dos Medicamentos (cada)	7\$50
Mapas do movimento de Estupefacientes (cada)	1\$00
Mapas do Horário do Trabalho (cada) . . .	1\$00
Guias para depósito do Fundo N. do Abono de Família (cada)	\$30

REMESSAS À COBRANÇA

VIDA PROFISSIONAL

UMA QUESTÃO SÔBRE PROPRIEDADE DE FARMÁCIA

CONSULTA

Uma firma comercial é proprietária de uma farmácia. Faleceu um dos seus sócios e dos herdeiros, seus três filhos, 2 são farmacêuticos. Qual a situação, perante a lei, do 3.º filho não farmacêutico? Uma vez efectuada a partilha da cota, é legítima a situação do novo sócio, não farmacêutico, como co-proprietário da farmácia? E se é, tem carácter apenas temporário e provisório? E não o sendo, qual a forma porque poderá aquela legitimar-se durante um período de transição que medeie entre a efectivação da partilha e a cessão a um farmacêutico da cota parte herdada? O decreto n.º 23.422, de 29 de Dezembro de 1933, é omissivo a tal respeito evocando e definindo apenas a situação da viúva do proprietário de farmácia falecido.

No caso causa do presente pedido de esclarecimento, não é alterada a estrutura da Sociedade porquanto o valor da cota partilhada representa apenas 2,5% do capital total.

Por outro lado o novo societário não farmacêutico é-o, já daquela sociedade, não pessoal e individualmente, mas através duma outra firma que é a principal societária da firma em questão.

da Ordem dos Farmacêuticos

PARECER

Não se diz, na consulta, qual o tipo da sociedade comercial proprietária da farmácia, parece, porém, poder deduzir-se do seu contexto, que é uma sociedade por cotas; assim a consideraremos no desenvolver do parecer que damos, devendo dizer-se, desde já, que a solução formulada para este tipo de sociedade é a que se formularia para qualquer outro tipo.

O decreto n.º 23.422, de 29 de Dezembro de 1933, determinou no seu artigo 1.º:

«Nenhuma farmácia pode estar aberta ao público sem que o farmacêutico seu director técnico seja seu proprietário, no todo ou em parte, por associação com outro ou outros farmacêuticos.»

e consignou, em diversas alíneas do seu parágrafo único, um certo número de excepções que ocioso se torna transcrever por nenhuma respeitar ao caso que nos interessa. Como, porém, à data da sua publicação, havia farmácias que não eram como, a partir desta data se exige, propriedade de farmacêuticos, inscreveu entre os seus artigos, sob o número 2, o que se encontra redigido assim:

«As farmácias que actualmente não são propriedade de farmacêutico ou farmacêuticos poderão continuar a laborar nas condições da legislação anterior a este decreto, enquanto não mudem de proprietário por venda, cedência, doação ou qualquer outra forma.»

Do confronto destas duas disposições vê-se que a regra é serem as farmácias propriedade de um ou mais farmacêuticos com exclusão dos não farmacêuticos, e que, transitóriamente, *enquanto não mudarem de proprietário seja qual for a forma por que essa mudança se opere*, podem continuar a laborar nas condições anteriores às deste decreto aquelas farmácias que eram e são propriedade de não farmacêuticos, só, ou destes associados a farmacêuticos.

No caso da sociedade que motiva a consulta, não há dúvida que sofre modificação profunda na sua constituição: um sócio ficará substituído por três—os filhos referidos. A «mudança de proprietário» a que se refere a lei é clara e insofismável pelo que não pode deixar de exigir-se que ela se faça para farmacêuticos. Sendo dois dos herdeiros farmacêuticos e não o sendo o terceiro parece poder deduzir-se que tudo ficaria legal se, este, cedesse àqueles ou a um deles, a sua parte na cota; a solução, legal, porém, não se coaduna com esta simples formulação, pois nos antigos sócios figuram não farmacêuticos, como, por exemplo, a sociedade que se diz ser a principal societária e a que pertence o terceiro filho, igualmente não farmacêutico. Assim, só será legal uma modificação da sociedade em cuja constituição entrem *apenas farmacêuticos*. Se esta é, a meu ver, a única solução legal poderá contudo admitir-se como solução intermédia, a cedência, pelos herdeiros do sócio à

sociedade ou a um ou a vários sócios farmacêuticos da cota de seu falecido pai, não deixa de haver, evidentemente, mudança de propriedade como, porém, os proprietários actuais já o eram pode admitir-se, para os efeitos desejados pelo decreto n.º 23.422, que não houve alteração do proprietário, o que, de resto, também já foi admitido pela Procuradoria Geral da República em seu douto Parecer de 9 de Julho de 1934, publicado no Diário do Governo, 2.ª série, n.º 169, de 21 do mesmo mês e ano.

Resumindo: a passagem da cota para os herdeiros do *de cujus* implica a mudança dos proprietários e, impõe, por isso, a modificação da sociedade que terá de ser constituída só por farmacêuticos; admito, porém, que a sociedade poderá continuar a laborar sem sofrer qualquer modificação se ela ou, de preferência, qualquer sócio que seja farmacêutico, adquirirem a cota em questão.

Este, salvo outro sempre melhor, é o parecer do professor de Legislação farmacêutica da Escola de Farmácia de Coimbra e advogado inscrito no Conselho Distrital da respectiva Ordem sob o número 25, presentemente a desempenhar as funções de consultor jurídico do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

a) *Guilherme de Barros e Cunha*

Coimbra, 3 de Março de 1947

ÀS FARMÁCIAS, DROGARIAS, ETC.

Fornecemos aos melhores preços do mercado: produtos químicos, nervas aromáticas e medicinais, material de laboratório, acessórios e reagentes. Execução e reparação de material de laboratório. Fornecemos catálogos e orçamentos grátis. Consultar sempre:

EFREM RODRIGUES, LIMITADA

R. da Prata, 185, 2.º - D.to — LISBOA — Telefones: 28011-28014-PBX



JOSÉ M. VAZ PEREIRA-157-R. DA MADALENA-161-TELEF. 28642-LISBOA

JORNAL DOS FARMACÊUTICOS

DIRECTOR E EDITOR
PROF. MANUEL PINHEIRO NUNES
Presidente da Direcção

Comp. e imp. na IMPRENSA PORTUGAL-BRASIL
Rua da Alegria, 30 — LISBOA

VISADO PELA COMISSÃO DE CENSURA

Orgão e propriedade do
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
REDACÇÃO E ADMINISTRAÇÃO:
Rua da Sociedade Farmacêutica, 18 - LISBOA

Telefone 4 1433

Vol. VI = 1947 = NOVEMBRO-DEZEMBRO = N.º 60

TRABALHOS ORIGINAIS

SOBRE A ESTABILIDADE DA VITAMINA B₁ EM PRESENÇA DE ALGUNS ANIÕES E CATIONES

ACÁCIO TAVARES
Doutor em Medicina e Cirurgia

L. DUARTE RODRIGUES
Licenciado em Farmácia

Centro de Documentação Farmacêutica

INTRODUÇÃO
Dado que, como é sabido, a Terapêutica Clínica dos nossos dias assenta, dum modo geral, sobre o emprego da chamada «especialidade farmacêutica», importa, como consequência lógica e inevitável, que essa «especialidade», qualquer que ela seja, corresponda, integralmente, à confiança com que, no exercício da sua nobilíssima missão, o clínico a prescreve.

Para isso, há que atender, cuidadosamente, na sua elaboração, aos mais ínfimos pormenores, quer de ordem teórica, quer de ordem prática, norma esta que não raras vezes implicará a necessidade de recorrer aos ensinamentos originais da investigação.

Não, é certo, daquela investigação baseada no frio esplendor da ciência puramente especulativa, mas antes daquela investiga-

ção a que os Americanos chamam «research of a practical and applied character».

E não é desta, seguramente, que menos necessita a Medicina, no seu aspecto prático—e fundamental—de cuidar dos doentes, do modo mais positivo e seguro que lhe seja possível.

Ora, no que respeita, por exemplo, à Vitamina B₁—hoje de tão largo emprego terapêutico—EDDY & DALLDORF¹, ao tratarem, no seu livro, da natureza química dessa vitamina, referem, entre outros dados—e em resumo, afinal, dos trabalhos de ROBERT WILLIAMS e outros²—que:

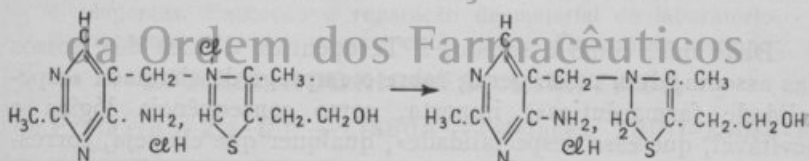
«One treatment with sulfite thiamin separates into two nuclei and this phenomenon made its chemical identification possible. The reaction which can also be accomplished with nitrite is as follows:



Fraction I was proven to contain the pyrimidine nucleus. Fraction II was shown to contain the thiazole nucleus by the collaboration of CLARKE and GURIN.

Some years ago, MORGAN showed that sulfuring of fruits reduced their vitamin B₁ content. The explanation is now clear. The sulfur fumes uniting with water formed sulfite which actually split the vitamin in two and thus inactivated it».

Por outro lado, STEPP, KÜHNAU & SCHROEDER³, ocupando-se, também, da química da Vitamina B₁, chamaram a atenção para o facto de que «...a aneurina pode ser reduzida a um produto incolor, dihidro, por meio do hipossulfito»:



¹ EDDY, W. & DALLDORF, G.—*The Avitaminoses*.—1 vol., Londres, 1937, p. 21.

² Vid. respectiva bibliografia citada pelo próprio ROBERT WILLIAMS, em *The Vitamins*, 1 vol., 1939, Chicago, p. 142-146.

³ STEPP, KÜHNAU & SCHROEDER—*As Vitaminas e seu emprego terapêutico* (2.^a ed. bras. da 5.^a ed. alemã de 1941).—1 vol., São Paulo, p. 64.