



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 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. VII = 1948 = JANEIRO-FEVEREIRO = N.º 61

REVISÃO DE CONJUNTO

HIDROLISADOS PROTEICOS

GERARDO MATTA
Lic. em Farmácia

INTRODUÇÃO

Sabe-se há muito que o organismo mantém o equilíbrio nitrogenado à custa dos albuminóides alimentares onde vai buscar os amino-ácidos necessários à formação e renovação dos seus tecidos ou à elaboração de princípios azotados essenciais à vida.

As proteínas alimentares não têm todas igual valor biológico pois na sua constituição os vários amino-ácidos não figuram sempre nas mesmas proporções e, em certos casos, faltam mesmo alguns a que o organismo atribui especial importância como factores essenciais do seu metabolismo.

É assim, se as necessidades azotadas gerais podem ser cobertas por quaisquer proteínas, as exigências destes amino-ácidos especiais só poderão logicamente suprir-se com proteínas que os contenham. Uma ração alimentar inadequada, fornecendo ao organismo *quantidade* insuficiente de proteínas ou dando-lhas de *qualidade* inferior, levará fatalmente a um desequilíbrio mais ou menos grave do metabolismo azotado.

Exactamente como para as vitaminas podem criar-se assim es-

tados de pré-carência de amino-ácidos, absolutamente idênticos aos que MAURIQUAND denominou avitaminoses frustas. Aqui, ainda mais do que nas avitaminoses, o estado inaparente da carência é maior e sobretudo mais prolongado, não só porque a sintomatologia é escassa neste período mas também porque as proteínas do organismo são então mobilizadas para cobrir o déficit e manter, por longo tempo, as necessidades mais instantes do ser vivo.

Neste estado inicial de carência, da mesma forma que nas pré-avitaminoses, só o Laboratório poderá revelar seguramente o mal (estudo da relação soroalbumina-soroglobulina).

Os estados de carência devidos a dietas defeituosas não têm significação terapêutica uma vez que são prontamente debelados pela modificação judiciosa da ração, tendo em vista não só o *mínimo proteico* como também os diversos *valores biológicos* e *coeficientes de digestibilidade* das proteínas alimentares.

Em tempos anormais como o da última guerra ou em regiões onde sejam frequentes épocas de fome o assunto pode no entanto assumir importância diversa, pela impossibilidade de fornecer rações convenientes.

É frequente observarem-se carências proteicas em indivíduos submetidos a rações biologicamente perfeitas e o facto terá de atribuir-se então a causas patológicas. Pode tratar-se duma utilização defeituosa das proteínas ingeridas mas muitas vezes a causa reside antes num gasto excessivo por excreção ou catabolismo.

Uma má utilização das proteínas ingeridas é de regra em muitas afecções gastro-intestinais. Nas disfunções clorido-pépsicas ou pancreáticas — em certas anemias, na úlcera e no cancro gástrico ou na fibrose pancreática — a hidrólise enzimática das proteínas está comprometida e o seu aproveitamento é defeituoso. O mesmo sucederá nas perturbações intestinais em que a absorção esteja dificultada ou até impossibilitada (úlcera, cancro, colite ulcerosa, enterite, tifo e tantas outras).

Quando a um consumo exagerado de proteínas fora das condições fisiológicas do crescimento, da lactação, da gravidez ou dum trabalho violento e prolongado, o organismo efectua-o quando tem necessidades especiais de reconstrução ou perdas devidas a uma excreção anormal. É o que se observa na convalescência de todas as doenças agudas, nos traumatismos extensos, nas queimaduras, nos grandes operados, nas hemorragias prolongadas, nas nefrites crónicas, nas menstruações excessivas, etc.

Todos estes casos, mesmo os mais benignos, são geralmente acompanhados duma hipoproteinemia que predispõe para estados de choque, facilita o aparecimento de feridas — particularmente

úlceras de decúbito — interfere com a regeneração da hemoglobina, diminui a resistência às infecções e prolonga a convalescença das doenças agudas.

É frequentemente impossível manter o balanço nitrogenado destes doentes à custa das proteínas alimentares, dado que o organismo não tolera as altas quantidades que seria mister ingerir (400 grs. diários e mais).

Recorre-se então à administração de *hidrolisados proteicos*, fornecendo ao organismo as proteínas previamente digeridas, desdobradas nos seus amino-ácidos, directamente assimiláveis.

O emprego destes hidrolisados em medicina humana data de há uma dezena de anos (ELMAN e WEINER) embora estivesse já demonstrada há muito a possibilidade de manter em equilíbrio azotado animais de laboratório com hidrolisados proteínicos (FRANK, ABDERHALDEN).

ELMAN e WEINER utilizaram um hidrolisado ácido de caseína corrigido com triptofano, metionina e cistina e nesse mesmo ano (1939) COX e MUELLER administravam também com êxito hidrolisados enzimáticos de caseína.

Trabalhos posteriores, na maioria norte-americanos, confirmaram os primeiros resultados e vieram demonstrar as grandes possibilidades desta nova arma terapêutica em todos os casos de hipoproteïnemia.

Além da sua faculdade de assegurarem o equilíbrio azotado combatendo a hipoproteïnemia e suas consequências, os hidrolisados proteicos exercem uma averiguada acção estimulante do metabolismo, com aumento marcado da hematopoiese e da energia neuro-simpática, o que dilata largamente o seu campo de aplicação estendendo-o a todos os casos de deauperamento orgânico.

São principalmente os trabalhos de bioquímica pura, aclarando e modificando conceitos clássicos da química e da fisiologia das proteínas, que estão na base da moderna terapêutica pelos amino-ácidos.

A índole do presente artigo, destinado exclusivamente a focar o problema da preparação e controle de hidrolisados proteicos, não consente detalhes sobre semelhantes trabalhos mas parece-me impossível deixar de citar aqui os nomes de ROSE e colab. e os de HOPKINS, OSBORNE e MENDEL. Devemos-lhe o isolamento da treonina e da iso-leucina (ROSE e colab.) e, seguidamente, o início de toda uma série de investigações que haviam de levar à identificação dos principais amino-ácidos essenciais ao organismo, precisando a noção da sua especificidade para além do simples valor energético comum a todos.

Verificou-se que dos 22 amino-ácidos presentes nas proteínas naturais, apenas oito eram indispensáveis para manter o equilíbrio nitrogenado: *treonina*, *valina*, *leucina*, *isoleucina*, *fenilalanina*, *lisina*, *triptofano* e *metionina*. Além destes são essenciais ao crescimento e ao normal metabolismo orgânico a *histidina* e a *arginina*. Esta, embora sintetizada pelo organismo, não o é com a rapidez suficiente e deve ser-lhe fornecida sob pena de perturbações de crescimento.

São portanto dez os amino-ácidos essenciais ao homem, mas alguns autores consideram ainda como tendo especial importância a *cistina*, a *tirosina* e o *ácido glutâmico*, podendo os dois primeiros substituir em parte a metionina e a fenilalanina.

Em trabalhos recentes HOLT e colab. chegaram todavia à conclusão que para manter o equilíbrio nitrogenado no homem só eram necessários o *triptofano*, a *lisina*, a *metionina* e a *cistina*, podendo outros — como a *arginina* — revestir-se de particular importância sob outros aspectos.

Completadas posteriormente por outros investigadores, estas aquisições ampliaram-se, definindo-se melhor o papel de cada ácido aminado e as quotas mínimas a ingerir para afastar presumíveis carências.

Segundo indica PALASI, para os amino-ácidos essenciais estes «mínimos» são os seguintes: arginina 4,7 — histidina 1,8 — tirosina 3,9 — triptofano 1,6 — fenilalanina 4,5 — cistina + metionina 3,9 — treonina 3,4 — leucina 11,1 — isoleucina 3,4 — valina 3,6. Os números estão expressos em grammas, são a média das propostas de vários investigadores e representariam as necessidades diárias do adulto.

Têm-se investigado largamente as funções e o papel que cabe aos amino-ácidos nos diversos fenómenos do metabolismo orgânico procurando definir e compreender a importância da sua acção.

De um modo geral, podemos afirmar com WOMACK e KADE que os amino-ácidos são os precursores de muitas hormonas do organismo e, provavelmente de algumas vitaminas.

O triptofano parece ser o precursor da vitamina PP, o que explica de certo modo a actividade antipelagrosa de certos alimentos que como o leite possuem uma actividade vitamínica em desproporção com o seu fraco teor de amida e ácido nicotínico (SURETT e GOLDSMITH). SINGAL e colab. confirmaram esta importância do triptofano na génese do ácido nicotínico, observando o aumento marcado das taxas deste ácido eliminadas por ratos que recebiam triptofano como suplemento da ração.

O ácido pantoténico, um outro factor isolado do complexo B,

é uma combinação peptídica dum dihidroxiácido alifático e da β -alanina (WILLIAMS e colab.).

A insulina, a adrenalina, a tiroxina e a histamina, são bons exemplos de hormonas em cuja constituição os ácidos aminados desempenham papel importante.

Na formação de diversos enzimos cuja natureza proteica está averiguada, como a pepsina, a tripsina, a urease e outros, os amino-ácidos têm também função importante.

Na formação de anticorpos e como factores essenciais dos mecanismos de desintoxicação do organismo, o papel dos amino-ácidos é ainda fundamental. Sob este último aspecto merecem citação especial a glicina, a ornitina, o ácido glutâmico e a cistina, aqueles largamente utilizados pelo organismo na conjugação de ácidos aromáticos diversos e esta última precursora da taurina, do glutatião e dos ácidos mercaptúricos (QUICK).

Portanto, além da sua função primária na génese das proteínas histológicas vemos que os amino-ácidos colaboram largamente na constituição de hormonas, enzimos, vitaminas e anticorpos, desempenhando verdadeiramente funções essenciais nos mais diversos fenómenos da vida.

No que respeita ao papel fisiológico de cada amino-ácido em especial, as investigações estão ainda no início mas já podem referir-se para alguns, dados importantes. HARRIS, NEUBERGER e LANGER observaram paragem do crescimento, acompanhada de hipoproteinémia, lesões do tecido cartilaginoso e grave diminuição da hematopoiese, nos estados de carência de *lisina*. Este amino-ácido parece estar também relacionado com a secreção lactea como demonstrou FOWLER ao observar uma diminuição de leite em vacas sujeitas a regimes pobres de *lisina*.

Acresce que as grávidas armazenam azoto durante a gestação, principalmente sob a forma de *lisina* e ácido glutâmico, naturalmente como reserva preparatória da lactação.

Na formação de certas hormonas (tiroxina, epinefrina e insulina) parece desempenharem papel importante a *fenilalanina* e a *metionina*. Esta exerce também influência no desenvolvimento dos tecidos cutâneos, provocando ainda a sua carência cirrose hepática crónica. Exerce averiguada acção protectora do tecido hepático combatendo certas lesões deste órgão devidas a intoxicações diversas (HIMWORTH e GLYNN).

Segundo refere Gonnard, EDDY conseguiu excelentes resultados com a administração de fortes doses de metionina no tratamento de intoxicados pelo tetracloreto de carbono e pelo trinitrotolueno; observações análogas têm sido feitas nas intoxicações

devidas ao clorofórmio e a certos arsenicais orgânicos e, dum modo geral, parece poder concluir-se que este papel protector da *metionina* se estende aos mais variados venenos hepáticos. Segundo referências do citado autor, esta acção curativa da metionina manifesta-se também na hepatite infecciosa e em diversas formas de cirrose.

GAJDOS refere ainda a notável acção eritropoiética deste amino-ácido, tendo-o usado com bons resultados no tratamento de diversas anemias.

O *triptofano* tem excepcional importância na génese da hemoglobina. HAMADA comprovou que a sua administração estimula nitidamente a eritropoiese e FONTES e THIVOLLE consideram-no como vector dos núcleos pirrólicos do pigmento respiratório humano. ROSE e EPPSTEIN referem o aparecimento de lesões oculares (catarratas) e nervosas, alopecia e perda de peso, em ratos sujeitos a rações carenciadas de *triptofano*.

A carência de *valina* interessa o sistema nervoso central, originando alterações no sentido do tacto (exacerbação da sensibilidade) e profundo descontrolo na coordenação dos movimentos (DIXON).

Quando a *histidina* falta ou é fornecida ao organismo em baixa dose, observa-se diminuição de peso e tendência para lesões ulcerativas nas mucosas, particularmente nas do aparelho gastro-entérico (WEISS e ARON). Em 1940 BURCHI e colab. demonstraram que os tecidos em regeneração utilizam a *histidina* como vector do núcleo imidasólico que o organismo não sintetiza.

HOLT, ALBANESE e colab. demonstraram que as deficiências de *arginina* causam atrofia dos tecidos espermatogénicos com diminuição notável do número de espermatozóides.

SCHEFFER, estudando a acção cicatrizante dos amino-ácidos, applicou localmente em úlceras da córnea de coelhos e cobaias, uma mistura de cistina, prolina, ácido aspártico e glutâmico, com excelentes resultados. Estas experiências confirmaram a hipótese emitida anteriormente por FISCHER de que os amino-ácidos aceleravam a cicatrização das feridas.

MÉTODOS DE HIDRÓLISE

O primeiro investigador a obter amino-ácidos de material proteico foi PROUST que estudando a fermentação do gluten conseguiu isolar em 1819 a leucina. Um ano depois BRACONNOT obteve gli-

cina por *hidrólise ácida* da gelatina, usando como agente de hidrólise ácido sulfúrico.

Em 1839 MULDER inicia a *hidrólise alcalina* e posteriormente LIEBIG consegue preparar tirosina por fusão alcalina da caseína. O mesmo amino-ácido é isolado por BOPP em 1849 efectuando a hidrólise clorídrica da caseína.

Estes trabalhos constituem a base dos nossos métodos actuais de hidrólise de proteínas e definem os três tipos de processos de hidrólise em uso:

- 1 — *hidrólise enzimática*
- 2 — *hidrólise ácida*
- 3 — *hidrólise alcalina*

Antes de estudarmos cada um destes métodos faremos algumas considerações sobre as matérias primas a hidrolisar, focando pormenores importantes para a sua escolha e para o bom êxito da hidrólise, qualquer que seja o método preferido.

Referimos já que o valor biológico das proteínas naturais é muito variável, uma vez que não possuem todas os mesmos amino-ácidos nem os contêm necessariamente nas mesmas taxas.

Sendo assim, será este o primeiro ponto a considerar quando se escolhe a matéria prima.

Há proteínas *ricas*, biologicamente completas como a caseína; além dum valor energético alto contêm todos os amino-ácidos essenciais ao homem em proporção elevada. Outras, como a *gelatina* ou a *zeína* do milho, são *pobres*, incompletas sob o ponto de vista biológico, não conseguem suprir as necessidades do organismo por maiores doses que utilizemos.

É evidente que só convirá eleger para matéria prima uma proteína completa ou misturas de proteínas efectuadas de modo a conseguir hidrolisados de alto teor nos amino-ácidos essenciais.

No quadro seguinte apresentamos a título orientador a composição de algumas proteínas naturais, assinalando com um asterisco os amino-ácidos essenciais e ainda todos aqueles que além do seu valor energético próprio possuem importância especial para o organismo.

CONTEÚDO EM AMINO-ÁCIDOS DE ALGUMAS PROTEÍNAS

% Aminoácidos	Caseína	Edeína	Fibrina	Gelatina	Gliadina	Hemoglobina	Keratina	Lacto-albumina	MÚSCULOS		Ovo-albumina	Proteínas de Soja	Soro-albumina	Soro-globulina	Zelina
									Bol						
Alanina	1,9	3,6	—	8,7	2,0	4,2	4,4	2,4	3,7	—	2,2	—	2,7	2,2	9,8
Amoníaco	2,3	2,3	5	0,4	5,2	1,2	1,4	1,3	1,1	1,4	1,2	—	1,3	—	3,6
* Arginina	3,8	16,7	7,7	8,7	2,0	3,0	10,2	3,0	7,5	6,4	5,6	—	4,9	5,2	2,0
Aspártico (ac.)	6,0	12,0	5,9	5,4	1,4	8,9	7,3	9,3	4,5	2,8	8,1	—	3,1	2,5	1,8
* Cistina	0,4	1,4	1,5	0,2	2,4	1,0	13,1	4,0	—	1,9	1,8	0,6	5,7	1,1	0,9
* Fenilalanina	3,9	5,1	—	1,4	2,4	4,2	—	1,2	3,2	3,1	5,1	5,7	3,1	3,8	7,6
Glicina	0,5	3,8	—	25,5	0	—	0,5	0,4	2,1	—	0	—	0	3,5	0
* Glutâmico (ác.)	21,8	20,5	14,1	5,8	16,9	0,3	15,0	12,9	15,5	10	16,1	—	1,6	8,2	31,3
Hidroxiprolina	0,2	2,0	—	14,7	—	—	—	—	5,8	—	—	—	—	—	1,0
* Histidina	2,5	2,4	2,5	2,9	3,3	7,6	0,7	1,5	1,8	2,6	1,5	—	3,4	0,9	0,9
* Isoleucina e leucina ..	9,7	21,0	—	7,1	6,6	29,0	11,5	14,0	11,7	10,4	10,7	11,3	20,0	18,7	25,6
* Lisina	6,3	2,4	10,1	5,9	0,7	8,1	2,8	7,4	7,6	7,5	5,1	5,4	13,2	6,2	0
* Metionina	3,3	2,4	2,6	—	2,1	—	0,7	—	3,7	4,0	2,4	2,0	—	—	2,4
Prolina	8,7	4,1	5,1	17,5	13,2	2,3	4,4	3,8	—	3,2	4,2	—	1,0	2,8	9,0
Serina	5,8	0,3	—	3,3	0,1	1,0	2,9	1,8	ind.	ind.	—	—	0,6	—	1,0
* Tirosina	6,6	4,6	6,5	0	3,0	3,2	4,8	1,9	2,2	2,4	4,2	—	4,8	6,7	5,9
* Treonina	4,0	—	—	1,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
* Triptofano	1,2	1,5	3,0	0	1,1	1,3	1,8	2,7	ind.	ind.	1,3	1,6	—	—	—
* Valina	7,9	6,3	—	0	3,4	—	2,8	3,3	0,8	0,8	2,5	4,2	0,5	2,3	1,9

Dadas as grandes dificuldades com que tropeçam os métodos de análise de proteínas alguns dos números apresentados devem tomar-se apenas como números de ordem, sujeitos às correções que uma revisão do assunto possa trazer e, podem mesmo, nesta data, ser deficientes, pois compilaram-se de publicações datadas de 1944-46. Não deixarão entretanto de servir de elementos orientadores, com precisão suficiente para o fim em vista.

Dentre todas as proteínas têm merecido preferência especial como material de hidrólise, a caseína, o gluten de cereais e a carne de bovídeos e equídeos. As sementes de soja hispida, a lacto-albumina, o sangue, o fígado de vários animais e o peixe, servem também frequentemente para o mesmo fim.

Misturas de caseína e gluten de milho e trigo aconselham-se como fornecendo hidrolisados ricos, de melhor sabor e aroma que os de outras proteínas (HALL).

Houve autores que seguiram outra orientação na escolha das proteínas a hidrolisar preferindo às proteínas alimentares os tecidos parenquimatosos de certos órgãos, como o fígado, o baço, o pâncreas, a hipofise, o timus, etc.

Neste campo são de referir os trabalhos da escola russa de KASAKOW com os seus *lisados de órgãos*, anteriores aos principais trabalhos americanos sobre amino-ácidos. Segundo BERTARELLI, estes autores orientaram a sua escolha neste sentido persuadidos de que nessas glândulas os amino-ácidos se encontrariam no verdadeiro equilíbrio biológico necessário ao organismo.

No entanto parece-nos que KASAKOW e os seus colaboradores devem ter considerado sobretudo o papel funcional das glândulas endócrinas de que partiam, pois só assim se explica a grande diversidade de fórmulas que apresentaram. Para cada caso patológico Kasakow «*compunha*» uma mistura apropriada, escolhendo as glândulas que deviam sofrer depois a hidrólise.

Deste modo, os lisados de órgãos embora contendo amino-ácidos, constituíam mais uma forma particular de medicação opoterápica que um hidrolisado proteico do tipo dos que nos ocupam.

Escolhida a proteína ou a mistura de proteínas a hidrolisar não devemos perder de vista alguns factos cuja importância é fundamental para a boa marcha do processo hidrolítico.

Assim, quanto mais pura for a proteína melhor decorrerá a hidrólise e melhores serão as características organolépticas do produto resultante. Proteínas com taxas elevadas de carboidratos fornecem hidrolisados com péssimo gosto e promovem pela formação de grandes quantidades de humina, a destruição do triptó

fano. Idênticamente se condensa o uso de proteínas contendo gorduras incorporadas. Sais minerais, como os de ferro por exemplo, podem em determinadas circunstâncias concorrer para o mesmo fim, originando grandes quantidades de humina. Esta acarreta ainda inconvenientes enormes quando se procede à filtração dos hidrolisados.

Quando o material proteico, mercê de más condições de armazenagem ou de quaisquer outras, se encontra em princípio de fermentação, a sua hidrólise origina também produtos com péssimo sabor e aroma e com fraco teor azotado. Formam-se durante a hidrólise maiores quantidades de humina e liberta-se amoníaco em proporção anormal, por desaminação de certos amino-ácidos, particularmente dos dicarboxílicos (*aspártico e glutâmico*).

Como conclusão resulta que as proteínas a hidrolisar devem ser quanto possível puras, isentas de carboidratos, gorduras e sais minerais e serão armazenadas em lugar seco, evitando processos enzimáticos que acarretam sempre graves inconvenientes durante a hidrólise.



I — HIDRÓLISE ENZIMÁTICA

Neste método opera-se o desdobramento da proteína com auxílio de diversos fermentos proteolíticos (*proteínas*). As proteínas são assim degradadas em *proteoses-peptonas-peptidos* e, neste estado, a hidrólise terá de ser catalizada por outros enzimas — as *peptídases* — que atacam a ligação carbo-amínica dos peptidos libertando a pouco e pouco os vários amino-ácidos.

Todavia, embora as peptídases aproximem a hidrólise do seu termo, não se consegue nunca uma degradação total, do tipo das obtidas por via química. Qualquer que seja a duração do processo enzimático ficam sempre alguns di e tri-peptidos.

Escolhido o fermento mais apropriado à natureza do substratum a hidrolisar deverá determinar-se a sua potência por qualquer dos métodos usuais, estudar os factores capazes de o activar e inactivar, o Ph e a temperatura mais aconselháveis ao desenrolar da digestão. Teremos ainda de cuidar da esterilidade do meio que deve ser rigorosamente mantida.

A escolha da proteínase depende da natureza particular do material proteico e será efectuada em cada caso experimentando directamente a acção dos fermentos proteolíticos mais vulgares: *pepsina, tripsina, erepsina e papaína*.

A pepsina leva as proteínas ao estado de proteoses e peptonas sendo o seu Ph óptimo à volta de 1,5. Para a tripsina este valor

já se situa na zona alcalina, sendo o Ph de escolha 7,8-8; a hidrólise é levada mais longe com formação de peptidos e amino-ácidos. Este fermento usa-se sob a forma de pancreatina ou preferivelmente na dum extracto alcalino de pâncreas, obtido a partir da glândula fresca.

A erepsina actua também em meio alcalino (Ph=7,6) e como se sabe a sua acção é complementar da exercida pela tripsina. Usa-se sob a forma dum extracto de intestino delgado de herbívoro (primeiras 6 a 8 polegadas) e há a notar que o sulfato de manganês em solução diluída activa notavelmente a sua acção catalítica. SAYUN refere uma hidrólise trípica de caseína, completada pela erepsina, em que a percentagem de hidrólise subiu de 86,5-87,5 para cerca de 92 % quando se adicionou ao meio este sal.

Vem a propósito referir também que a tripsina degrada melhor as proteínas quando estas tenham sido previamente desnaturadas pelo calor.

Dum modo geral tudo que contribua para aumentar a dispersão do material proteico e do proprio fermento—como a agitação do meio—activa também a proteólise abreviando o tempo de digestão.

A papaína, obtida do latex da Cariça papaya, degrada muitas proteínas em peptidos e amino-ácidos, a Ph 7-7,5, sendo usada industrialmente na hidrólise da carne nalguns laboratórios indianos.

Neste país, por iniciativa do Governo e devido à actividade particular de diversos laboratórios, preparam-se hidrolisados proteicos há já alguns anos e em larga escala.

Os hidrolisados proteicos têm aqui um grande campo de aplicação quando surgem épocas de fome, como a de Bengala de 1943. Eles permitem a recuperação dos doentes famintos, preparando-os para uma alimentação normal após alguns dias desta terapêutica. Durante a última guerra mundial e ainda hoje nos países ocupados, continua a compravar-se a excelência desta terapêutica nos indivíduos hipo-nutridos e famintos, incapazes de suportar quaisquer alimentos por via gástrica. Os ingleses distribuem com este fim, sob a designação de «Famine Food», na zona ocupada da Alemanha e em diversos países libertados, um hidrolisado de caseína, com glucose, vitaminas e sais minerais, para uso endovenoso ou oral (sonda gástrica).

Um dos métodos indianos mais usados parte da carne de diversos animais que é digerida com papaína. A técnica consiste a traços largos no seguinte: uma papa formada pela carne desengordurada e sem tendões é intimamente misturada com a papaína

em proporção apropriada e mantida a 54-55° durante 24 horas; clarifica-se o hidrolisado por centrifugação e filtração, dilui-se com água e ajusta-se o Ph para 7,4, aquecendo 1/2 hora a 4,5 atmosferas para precipitar os resíduos proteicos e de albumoses presentes; confirmada a ausência de proteínas e sendo satisfatórios os ensaios analíticos do líquido resultante, adiciona-se cloreto de sódio e glucose, leva-se ao volume requerido, filtra-se e reparte-se em recipientes apropriados que são finalmente autoclavados.

As temperaturas a manter durante as digestões enzimáticas são sempre vizinhas de 37°, excepto quando se usa papaína que requiere um óptimo de 50-55°. Esta constante, bem como o Ph, devem ser frequentemente controladas e mantidas nos limites indicados.

O tempo exigido para que a hidrólise se complete é sempre demorado (8-12 dias) e é necessário manter em todo esse período a esterilidade do meio, isolando-o convenientemente do ambiente por meio duma camada de tolueno, clorofórmio ou xilol.

Para acompanhar os progressos da digestão, avaliando do grau de hidrólise atingido, procede-se à determinação do azoto total (*microkjeldahl*) e do azoto α -amínico (*método do formol de Sørensen*) estabelecendo a relação $\frac{N-\alpha\text{-amínico}}{N-\text{total}}$, cujos valores serão tanto mais altos quanto mais avançada estiver a hidrólise.

Na prática, para determinar a relação entre o azoto dos amino-ácidos e o azoto total, colhe-se uma amostra do hidrolisado, acidifica-se até Ph=3,5 ($c/SO^4 H^2$) dilui-se com água destilada a volume determinado, floculam-se pelo calor (50-60°) as proteínas inatacadas e filtra-se; no filtrado límpido determina-se pelos métodos referidos o azoto total e o α -amínico, estabelecendo a relação procurada.

Dos dados publicados por vários autores conclui-se que não é possível obter com este método de hidrólise valores maiores que 75 % para a relação $\frac{N-\alpha\text{-amínico}}{N-\text{total}}$, qualquer que seja o tempo de hidrólise.

A degradação enzimática das proteínas é portanto incompleta e estes hidrolisados apresentam um teor de azoto α -amínico acen- tuadamente mais baixo que o dos hidrolisados obtidos por via química.

Tem sido este um dos inconvenientes atribuídos ao processo pelos autores que consideraram preferíveis os métodos de hidrólise ácida. Além disto criticaram-se também certas reacções do tipo anafilático, verificadas durante a administração parentérica destes

hidrolisados, atribuídas à presença de numerosos peptidos no líquido injectado.

Entretanto, dados recentes parecem demonstrar a sem razão destas críticas. MADDEN e WHIPPLE afirmam que esses peptidos são directamente assimilados pelo organismo como os próprios amino-ácidos e, para alguns autores, os hidrolisados enzimáticos proporcionariam até um desenvolvimento mais adequado aos organismos jovens do que os obtidos por via química.

Em experiências efectuadas sobre ratos ALBANESE e colab. atribuíram esta superioridade dos digestos enzimáticos à presença dum polipeptido — a *streptogenina* — ausente nos hidrolisados ácidos. Estes autores, trabalhando com hidrolisados de caseína, referem aumentos de peso e retenções de azoto 30 a 50 % mais altos com os hidrolisados enzimáticos do que com os ácidos.

Concorre ainda para valorizar este método o facto de não se verificarem racemizações durante o processo hidrolítico (baixas temperaturas e valores do Ph próximos de 7) não havendo destuição de amino-ácidos.

2 — HIDRÓLISE ÁCIDA

As proteínas aquecidas à ebulição com ácidos concentrados desdobram-se, com maior ou menor facilidade, nos seus amino-ácidos.

BRACONNOT foi o primeiro a utilizar este processo hidrolítico e o seu método é ainda hoje um bom processo de desdobramento de proteínas.

Este autor usava $\text{SO}^2 \text{H}^1 8 \text{N}$ mas posteriormente muitos outros ácidos orgânicos e inorgânicos têm sido usados: fluorídrico, clorídrico, iodídrico, fosfórico, fórmico, acético, oxálico, láctico, glucónico, etc.

Embora a escolha do ácido possa depender em parte da natureza da proteína, pode afirmar-se que de todos os ácidos propostos ganharam preferência prática o clorídrico e o sulfúrico.

Quando se escolhe o ácido clorídrico como agente de hidrólise, terminada a reacção surge o difícil problema da eliminação do excesso de ácido. Procedendo por destilação no vácuo consegue-se eliminar satisfatoriamente 50 % deste ácido mas o restante terá de ser neutralizado com carbonato de sódio e permanece no hidrolisado sob a forma de cloreto. A eliminação deste cloreto de sódio por concentrações e cristalizações sucessivas a baixa temperatura não satisfaz, alterando acentuadamente as características do hidrolisado.

O único método que tem resultado funda-se no emprego de resinas especiais que o arrastam por precipitação mas o processo é demasiado caro para convir sob o ponto de vista industrial.

O alto conteúdo salino destes hidrolisados clorídricos impede a sua administração parentérica e, provocando vômitos e náuseas, torna-os geralmente mal tolerados por via bucal.

Para fins terapêuticos é preferível empregar como agente de hidrólise o ácido sulfúrico cujo excesso é facilmente eliminável sob a forma dum sulfato insolúvel ($\text{SO}^4 \text{Ba}$).

SAHYUN efectua esta eliminação do seguinte modo: terminada a hidrólise junta-se cal viva até Ph 10 e filtra-se lavando o pp. de $\text{SO}^4 \text{Ca}$ com bastante água destilada; concentra-se no vácuo até cerca de metade, saturando de CO^2 e mantendo a baixa temperatura para precipitar a maior parte do $\text{CO}^3 \text{Ca}$; filtrar, eliminando cuidadosamente o Ca^{++} com ácido oxálico, evitando em absoluto qualquer excesso; finalmente precipitar cuidadosamente os últimos vestígios de sulfatos com $(\text{OH})^2 \text{Ba}$, filtrando a quente.

São numerosos os factores que condicionam a velocidade da hidrólise ocupando lugar prinacial a concentração do meio em ácido.

Dum modo geral a velocidade de hidrólise cresce com a concentração do ácido mas na prática é necessário não perder de vista que grandes concentrações acarretam sempre elevadas proporções de matérias húmicas com destruição de amino-ácidos e maior quantidade de azoto perdido sob a forma de amoníaco.

As matérias húmicas parecem resultar duma condensação aldeídica do triptófano e também da tirosina, especialmente na presença de certos catiões como o ferro. A existência de hidratos de carbono no material de hidrólise facilitará a formação de humina (pela presença de grupos aldeídicos).

Certas substâncias como os cloretos estanoso e titanoso, o cloreto e o óxido de zinco, reduzem a formação de humina quando se adicionam ao material a hidrolisar. O seu uso acarreta entretanto reacções secundárias afectando determinados amino-ácidos como a arginina e a cistina.

O amoníaco libertado na hidrólise ácida parece originar-se nos grupos CO-NH^2 dos ácidos dicarboxílicos (aspártico e glutâmico). GORTNER e HALM são porém de opinião que parte desse amoníaco é amínico, resultando da desaminação de certos ácidos aminados.

Durante a hidrólise ácida o triptófano é destruído, mercê dos fenómenos acabados de referir, sendo ainda atingidos em menor

grau outros amino-ácidos, como a cistina, a treonina, a serina e os ácidos dicarboxílicos.

É este o maior inconveniente dos processos de hidrólise ácida. Outra desvantagem reside nas dificuldades que se observam durante a filtração do hidrolisado, quando se formam grandes quantidades de humina. Se a proporção desta substância atinge 9-10 % a filtração é difícil e prolongada; só convém trabalhar por este método proteínas que não originem mais de 3 % de matérias húmicas.

Alguns autores para evitar estes múltiplos inconvenientes têm efectuado a degradação das proteínas com ácidos de menor concentração (2,5-3 N). Conseguem assim a formação de fracas quantidades de humina e evitam a destruição de grande parte do triptófano e doutros ácidos aminados. WHITE e ELMAN, seguindo esta orientação, hidrolisam a caseína com SO^4H^2 2,6 N (6 horas), conseguindo hidrolisados titulando 60 % de azoto α -amínico, com uma destruição mínima de triptófano (< 15 %).

Alguns autores afirmam que dissolvendo a proteína a hidrolisar no dobro do seu peso de ácido clorídrico concentrado e diluindo depois com água destilada até obter uma concentração em ácido 5 N, a hidrólise decorre em boas condições (12 horas) com formação de quantidades diminutas de humina.

A concentração do meio em proteína é também de considerar pois de acordo com a lei da acção das massas desempenha papel importante na velocidade da hidrólise.

NASSET e GRUNBERG, estudando a hidrólise ácida da caseína, chegaram à conclusão que se tratava duma reacção de 2.^a ordem em cuja equação

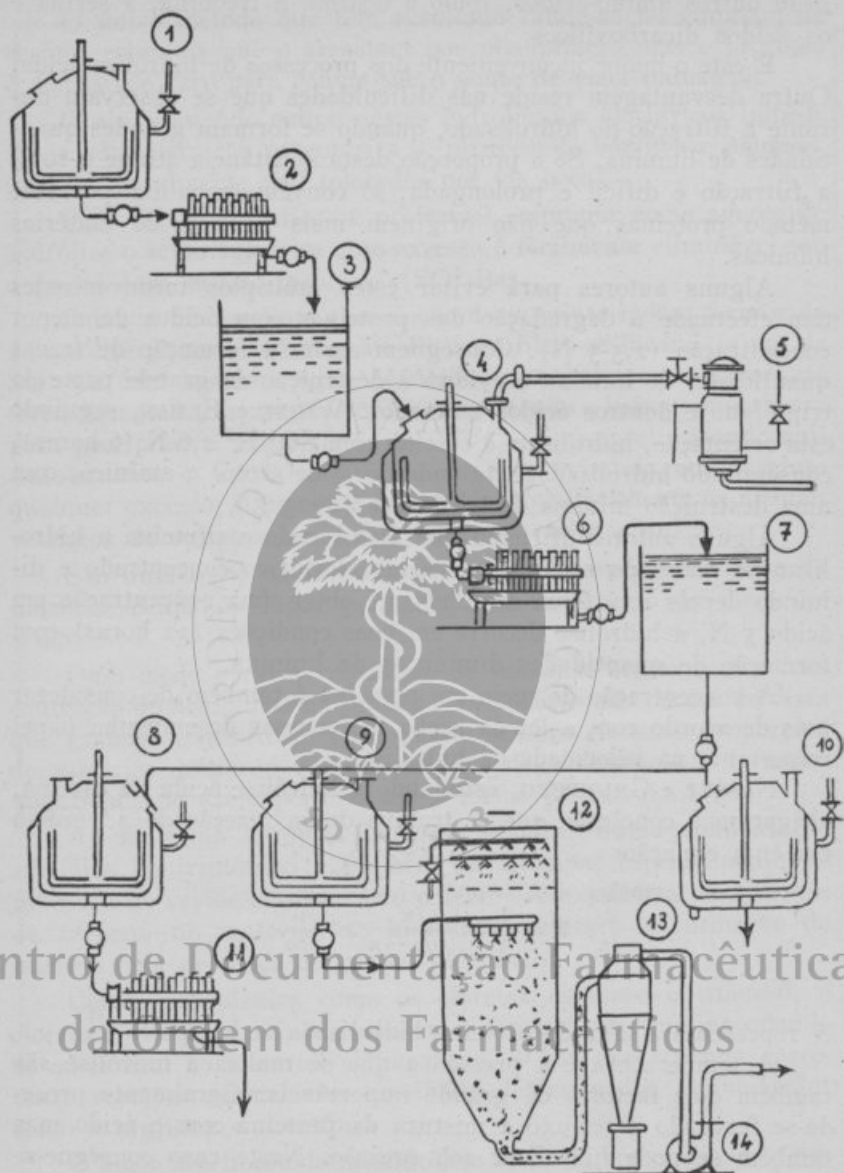
$$K = \frac{1}{t} \times \frac{x}{100 - x} \times \frac{1}{100}$$

Centro de Documentação Farmacêutica

X representa a taxa de proteína hidrolisada no tempo t.

A temperatura e a pressão a que se realiza a hidrólise são também dois factores de grande importância. Geralmente procede-se fervendo a refluxo a mistura da proteína com o ácido mas também se pode hidrolisar sob pressão. Neste caso consegue-se desdobrar a proteína com ácidos menos concentrados (4-5 N) e em períodos de tempo menores.

Descreve-se a seguir um método para a preparação de hidrolisados ácidos, referido por LLOYD A. HALL em *Food Industries* — Vol. 18 — n.º 5 — 1946, fazendo-o acompanhar dum esquema geral da instalação fabril.



1 — Caldeira de hidrálise. 2, 6 e 11 — Filtros-prensas. 3 e 7 — Tanques para medição do volume do hidrolisado. 4 — Caldeira para concentração e destilação do ácido clorídrico. 5 — Condensador. 8, 9 e 10 — Caldeiras de concentração do hidrolisado. 12 — Orgão especial do dispositivo de secagem («Spray»). 13 — Orgão do dispositivo de secagem («Cyclone»). 14 — Bomba de vácuo potente.

As caldeiras de hidrólise, os tanques, filtros e dum modo geral toda a instalação que há-de sofrer o contacto do ácido é vitrificada.

As caldeiras são munidas de agitadores e o aquecimento faz-se a vapor, sendo admitido o ácido e o material proteico por meio de bombas elevatórias que o conduzem de tanques apropriados. A filtração sob pressão através de filtros-prensas fornece um líquido que é seco num sistema especial do tipo dos usados no fabrico de leite em pó. Este dispositivo, que permite a desidratação quase instantânea do hidrolisado, consta essencialmente de duas partes : o «Spray» e o «Cyclone» (*ver gravura*).

O «Spray» é uma alta câmara cilíndrica onde o hidrolisado penetra por atomização ; a câmara é percorrida por uma corrente rápida de ar quente (aquecido por meio de bicos de gás montados no cimo da câmara) que provoca a evaporação quase instantânea do líquido assim pulverizado, caindo o pó para a base cónica do dispositivo. Esta base cónica está em comunicação com o «Cyclone» para onde o pó é arrastado pela citada corrente de ar, aspirada por uma bomba de vácuo colocada no exterior.

L. A. HALL usa como agente de hidrólise o ácido clorídrico e indica a seguinte fórmula básica para um hidrolisado ácido :

Mistura de proteínas	1.375 libras
Ácido clorídrico (35 %)	130 galões
Água destilada	130 »

Utilizando o ácido e a água na proporção referida obtém-se um líquido de ponto de ebulição constante $= 113^{\circ}\text{C}$ — e a hidrólise decorre em boas condições.

A técnica de trabalho é a traços largos a seguinte :

- 1 — Admitir a água acidulada na caldeira de hidrólise (bomba elevatória).
- 2 — Aquecer pelo vapor a 113°C .
- 3 — Admitir o material proteico e com os agitadores a funcionar manter o aquecimento (113°) à pressão atmosférica, durante 9 horas.
- 4 — Separar a humina nos filtros-prensas recolhendo o filtrado no tanque destinado à medição do volume.
- 5 — Com a bomba elevatória conduzir o hidrolisado deste tanque para a 1.^a caldeira de concentração onde será destilado sob pressão reduzida 50 % do ácido clorídrico. Nesta mesma caldeira adicionar carvão e ferver alguns minutos para descorar.
- 6 — Filtrar para novo tanque onde será medido o volume do hidrolisado a conduzir para novas caldeiras de concentração.

7—Nestas caldeiras neutralizar com $\text{CO}^3 \text{Na}^2$ e concentrar até resíduo seco conveniente (30 % — 40 % e 60 %). A caldeira que concentra o líquido até 40 % de resíduo seco, comunica com o dispositivo de secagem onde se obtém posteriormente o hidrolisado sob a forma de pó. As outras duas caldeiras fornecem o hidrolisado respectivamente sob a forma líquida (30 % de resíduo seco) e sob a forma de pasta (60 % de resíduo seco).

Os hidrolisados obtidos com ácido clorídrico têm elevados conteúdos salinos e não são apropriados para usos terapêuticos como já foi referido.

O método tem todavia largo emprego no fabrico de hidrolisados para adicionar a diversos alimentos—sopas, molhos, farinhas, preparados de carne—com o fim de lhes aumentar o valor nutritivo e melhorar o sabor e o aroma. Esta indústria iniciou-se no Japão há mais de quarenta anos com o fabrico para fins alimentares de glutamato de sódio e é hoje uma indústria florescente nos Estados Unidos da América.

Os hidrolisados clorídricos quando secos fornecem um pó altamente higroscópico que é difícil manter anidro. O facto tem-se atribuído em parte ao alto conteúdo de cloreto de sódio que chega a atingir nos preparados comerciais 65 % e é frequentemente da ordem dos 40 % (HALI.). Entretanto, está também averiguado que a qualidade das proteínas hidrolisadas influi bastante na higroscopicidade do pó, o que permite limitá-la por uma selecção apropriada do material proteico.

A adição de substâncias amiláceas ao hidrolisado (15-25 %), antes da secagem, a baixa temperatura (40°) e em meio neutro, diminui notavelmente a higroscopicidade dos pós. Com o mesmo fim têm sido também usadas substâncias do tipo do estearato de glicol.

Centro de Documentação Farmacêutica

3—HIDRÓLISE ALCALINA

da Ordem dos Farmacêuticos

O desdobramento hidrolítico das proteínas pelos hidróxidos alcalinos e alcalino-terrosos é rápido e completo, tendo a vantagem de não produzir praticamente humina, nem provocar a destruição do triptofano que a hidrólise ácida não respeita.

No entanto, o método não é usualmente seguido porque provoca a racemização dos amino-ácidos e, sob o ponto de vista terapêutico e dietético, os isómeros dextro-rotatórios parece não possuírem na maioria dos casos o mesmo valor biológico que os l-derivados.

Assim, dos quatro estereoisómeros do ácido α -amino- β -hidro-

xibutírico só a treonina parece activa. STOKES e GUNNES afirmam a inactividade de numerosos isómeros dextro-rotatórios e FOX afirma mesmo que há nalguns casos (leucina) acção impeditiva sobre a utilização dos l-derivados. SCHWEIGERT e colab. reforçam esta opinião mas outros autores referem resultados diversos e o problema continua insufficientemente esclarecido, embora se aceite geralmente que os d-derivados têm actividade reduzida e nalguns casos nula.

Este facto, embora mal esclarecido, tem eliminado por completo o emprego das bases como agentes de hidrólise.

Outro inconveniente da hidrólise alcalina está na formação de maiores quantidades de amoníaco por desaminação de certos amino-ácidos (*cistina, lisina e arginina*).

Os hidrolisados alcalinos têm também pior sabor e aroma que os obtidos por via ácida.

FORMAS FARMACÉUTICAS

Têm sido usadas em terapêutica soluções injectáveis e preparados para administração oral ou rectal.

As soluções injectáveis, destinadas a uso intravenoso embora possam aplicar-se pela via muscular, têm como veículo soro fisiológico ou glucosado e o seu título é geralmente de 5%. Concentrações mais elevadas não interessam porque excedem o limiar renal e os amino-ácidos são eliminados pela urina sem possibilidades de absorção.

Em consequência do baixo título dos solutos é necessário injectar grande volume de líquido quando se pretende cobrir por este meio as necessidades nitrogenadas do organismo. Com o fim de evitar consumo de amino-ácidos para fins energéticos e de remediar assim, em certa medida, aquele inconveniente, tem-se procurado aumentar o valor energético do soluto à custa de gorduras. A introdução destas substâncias na fórmula do injectável levando à preparação de emulsões para injeção intramuscular, não resolveu todavia o problema por terem surgido graves dificuldades técnicas na estabilização da emulsão.

O único meio de aumentar o valor calórico do soluto está na adição de carboidratos. A glucose, cuja presença convém sob este ponto de vista, é bastante prejudicial porque promove a destruição do triptófano durante a conservação do produto. Esta destruição parece filiar-se numa aldeído-reacção semelhante à que origina humina durante as hidrólises ácidas.

BASU e RAY verificaram uma diminuição gradual do triptofano nos solutos glucosados, constatando a sua destruição total ao fim de 21 meses de conservação do soluto.

O único modo de remediar este inconveniente é adicionar a glucose extemporaneamente, quando da administração do hidrolisado.

Com o fim de aumentar o valor terapêutico dos hidrolisados tem-se adicionado frequentemente diversas vitaminas hidrossolúveis e sais minerais.

Na preparação destes injectáveis deve trabalhar-se de modo a evitar a formação de pirogénio, sempre de condenar num injectável mas acarretando aqui inconvenientes mais graves, dado o grande volume de hidrolisado que normalmente se injecta. É necessário ter presente que não basta empregar água apirogénica mas todo o material e matérias primas em uso devem estar isentos de pirogénio.

A técnica de trabalho — preparação do soluto, enchimento e fecho de ampolas ou frascos — deve ser asséptica.

Em cada lote de fabrico verifica-se a ausência de pirogénio injectando diversos coelhos e seguindo as variações da temperatura rectal que não devem ser maiores do que 3° C.

A esterilização faz-se preferivelmente por vela Berkfeld embora alguns autores aconselhem a autoclavagem a 120° 1/2 h.

Parece que a esterilização em autoclave aceleraria a precipitação da tirosina (*Gibaldi e Nascaibeni*).

A esterilidade deve ser comprovada em cada lote de fabrico pelo método cultural, usando qualquer das técnicas correntes.

Quanto ao Ph dos solutos injectáveis aconselham-se valores compreendidos entre 5,5 — 6,5, como sendo os mais apropriados.

É bastante prático acondicionar os hidrolisados em frascos análogos aos que se empregam para os antibióticos, com tampa de borracha perfurável, permitindo recolher diversas porções de soluto sem perigo de inquiná-lo restante.

Para avaliar da presença de substâncias histamino ou colino similares que se formam algumas vezes durante a hidrólise, especialmente quando é conduzida por via enzimática, HOPP e CAMPBELL injectam por via endovenosa, no gato anestesiado, uma amostra do soluto, observando as variações da pressão carotidiana.

Os preparados para administração oral ou rectal são geralmente obtidos por solução extemporânea dum hidrolisado proteico sob a forma de pó seco, em diversos veículos.

A obtenção destes pós por desidratação rápida do hidrolisado é uma operação técnica difícil, só resultando quando se dispõe da instalação de secagem especial atrás referida («*Spray—Cyclone*»).

Mesmo assim resultam pós bastante higroscópicos, inconveniente que se tem procurado limitar com bons resultados adicionando cerca de 20 % de amido seco ao hidrolisado, antes da secagem. A presença de grande quantidade de sais (Cl Na em especial) contribui também para aumentar a higroscopicidade e é causa principal dos vômitos e intolerâncias observados quando se administram os hidrolisados clorídricos.

Muitas vezes associa-se glucose a estes pós para lhes aumentar o valor energético e melhora-se-lhes o sabor e o aroma adicionando glutamato de sódio, sucos de frutos desidratados e essências diversas. Devem evitar-se essências que contenham corpos de função aldeído para não provocar a destruição do triptófano.

Sais minerais e vitaminas, provenientes de produtos naturais como o malte e a levedura ou de origem sintética, têm sido também associados a estes hidrolisados secos no intuito de completar a sua ação, permitindo-lhes cobrir as necessidades do organismo naqueles dois grupos de factores essenciais.

Os hidrolisados secos são excelentes meios de cultura e é quase impossível evitar a sua inquinação bacteriana nas embalagens vulgares usadas para os pós. Tem-se aconselhado a adição de conservadores inócuos do tipo da nipagina e dos mertiolatos.

Os hidrolisados em pó são facilmente hidrossolúveis e recomenda-se a sua administração oral em leite, sucos de frutos e água açucarada, natural ou gaseificada. Para uso rectal têm sido usadas soluções em soro glucosado.

Além dos hidrolisados em pó, preparam-se também produtos líquidos e em pastas mais ou menos concentradas; alguns laboratórios apresentaram granulados e comprimidos.

Para dar uma ideia da actividade desenvolvida neste campo pelos laboratórios americanos e ingleses apresentamos a seguir uma relação dos principais produtos com amino-ácidos fabricados naqueles países:

Amigen:—Hidrolisado pancreático de caseína, em pó ou em soluto estéril, preparado por Mead Johnson & C.^a (U.S.A.).

Nutramigen:—20 % de amigen; 18 % de azeite; 42,3 % de dextro-maltoses. Preparado por Mead Johnson & C.^a, para uso oral ou rectal, em suspensão aquosa.

Aminonat:—Hidrolisado proteínico, com 2 % de Cl Na e 4 %

de agentes sápidos, para uso oral. Preparado pela Nacional Drug Comp. (U.S.A.).

Aminovite:—Hidrolisado protéinico 70 % ; levedura autolizada 10 %. Hi-Ribo 2 % ; fígado em pó e gelatina 1 % ; lactalbumina 10 %. Pó para uso oral preparado pela Nacional Drug Comp. (U.S.A.).

Aminoids:—Hidrolisado protéinico de carne de rês, leite, trigo e levedura, adicionado de açúcares. Destina-se a administração oral e é fabricado por Arlington Chemical Comp. (U.S.A.).

Famine Food:—Hidrolisado ácido ou enzimático de caseína, adicionado de glucose, vitaminas e sais minerais, para uso endovenoso (h. ácido) ou oral (h. enzimático). Preparado sob os auspícios do Governo por diversos laboratórios ingleses, para distribuição nos países libertados e ocupados na última guerra mundial.

Lactamin:—Hidrolisado pancreático de lactalbumina, para uso oral ou rectal, pó ou solução. Preparado por Wyeth Incorp. (U.S.A.).

Hepovite:—Hidrolisado enzimático de proteínas, associado ao malte, vitaminas e sais minerais. Preparado para uso oral fabricado por Evens Med. Supplies (England).

Parenamime:—Hidrolisado ácido de caseína adicionado de d-l-triptofano para uso oral (a 15 %) ou intravenoso (5 % em soro glucosado ou fisiológico). Preparado por Frederick Stearns and Comp. (U.S.A.).

Pronutrin:—Hidrolisado de caseína para uso oral preparado por Herts Pharmaceuticals, L.^{da} (England).

Hidrolisado Protéinico Walker:—Hidrolisado enzimático de caseína associado a vitaminas, ferro, cálcio e fósforo, para uso oral ou injectável. Preparado por Walker Vitamin Products Inc. (U.S.A.).

Centro de Documentação Farmacêutica

ENSAIOS DE VERIFICAÇÃO da Ordem dos Farmacêuticos

No ensaio dum hidrolisado protéinico põe-se antes de tudo a questão fundamental de averiguar do seu verdadeiro valor terapêutico sob o triplo aspecto da capacidade para manter o balanço nitrogenado, para regenerar as proteínas plasmáticas e para promover o crescimento normal de animais de experiência.

Embora a análise química possa fornecer dados importantes para esclarecer alguns aspectos do problema, o único método eficaz para nos informar do valor terapêutico do hidrolisado é a experimentação biológica, no homem ou em animais de laboratório.

A) — BALANÇO AZOTADO

Todo o hidrolisado proteico deve assegurar o equilíbrio nitrogenado, reintegrando o organismo em nitrogénio, quando for fornecido a animais de laboratório como único alimento azotado. Quanto menor for a dose diária precisa para atingir este fim, tanto mais elevado será o valor biológico do produto.

Há hidrolisados, como os de zeína ou de gelatina, incapazes de garantir um balanço positivo de azoto por mais altas que sejam as doses administradas. Desprovidos de alguns dos amino-ácidos essenciais, o seu valor biológico é nulo e não têm portanto interesse terapêutico.

Hidrolisados doutras proteínas, como a caseína e a carne, mantêm o equilíbrio azotado de animais de experiência em doses pequenas.

Sob este ponto de vista, da *capacidade para manter o balanço nitrogenado*, pode definir-se portanto, para cada hidrolisado, um *índice* que nos informe do seu real valor biológico.

As determinações efectuam-se sobre ratos e terão em vista determinar o número de miligramas de N fixados pelo organismo em equilíbrio azotado, a partir de fracções iguais de hidrolisado absorvido.

Dum modo geral, proteínas de alto valor biológico (contendo proporções elevadas dos amino-ácidos essenciais) quando hidrolisadas em boas condições técnicas fornecem hidrolisados de bom valor terapêutico.

A análise química, pela simples investigação dos amino-ácidos essenciais, poderá oferecer-nos aqui alguns dados para ajuizarmos do valor do hidrolisado. A determinação quantitativa destes amino-ácidos seria a única solução analítica adequada mas infelizmente os métodos de dosagem de ácidos aminados em hidrolisados não permitem ainda considerar esta orientação na prática, a não ser em casos isolados como o do triptofano.

B) — REGENERAÇÃO DAS PROTEÍNAS DO PLASMA

Tem-se verificado que a capacidade dos diversos hidrolisados para regenerar as proteínas plasmáticas é muito variável e nem sempre está em estreita relação com o seu valor biológico definido conforme acabámos de referir.

Durante as carências proteicas o organismo vê-se forçado a consumir as suas próprias proteínas histológicas e observa-se sem-

pre hipoproteinémia. Esta baixa de proteínas plasmáticas interessa em particular a soro-albumina e a γ -globulina, mantendo-se sensivelmente normais as taxas das outras globulinas.

A rapidez com que o hidrolisado possa promover a regeneração das proteínas plasmáticas constitui uma característica importante. Os ensaios para determinação desta característica efectuam-se em animais hipoproteinémicos a que se administram os hidrolisados e envolvem processos delicados de electroforese que permitem a dosagem em separado das várias categorias de proteínas do plasma. Como se sabe estas proteínas transportam cargas eléctricas resultantes da ionização de certos amino-ácidos que as formam e a análise electroforética permite caracterizá-las e doseá-las em função das suas diversas velocidades de migração num campo eléctrico.

C) — EFICIÊNCIA SOBRE O CRESCIMENTO

No que respeita à eficiência de crescimento está assente que só o ensaio biológico poderá dar indicações seguras. Esta capacidade para garantir um eficiente crescimento do organismo não depende exclusivamente do conteúdo em amino-ácidos e, assim, não será possível prever exactamente o grau de eficiência do hidrolisado pelo simples conhecimento do seu teor em amino-ácidos.

Certos peptídeos desempenham também papel importante, contribuindo como factores essenciais, para o crescimento do organismo.

Administrando a animais de laboratório quantidades iguais de diversos hidrolisados pode determinar-se esta eficiência de crescimento calculando em cada caso o valor máximo do cociente entre o aumento de peso do animal e a quantidade de hidrolisado consumido, expresso em gramas.

D) — CARACTERÍSTICAS QUÍMICO-ANALÍTICAS

As únicas tentativas de que temos conhecimento, efectuadas no sentido de estabelecer normas para um método de ensaio analítico dos hidrolisados de proteínas, são devidas a B. MUKERJI e posteriormente ao mesmo autor e a IYENGAR e BISWAS, dos Laboratórios de Standartização Bioquímica da Índia (Calcutá).

Estes autores sugerem em primeiro lugar a pesquisa dos

amino-ácidos essenciais por meio de reacções coradas, referindo apenas a identificação de sete — *arginina, metionina, leucina, histidina, triptófano, fenilalanina e treonina* — dada a impossibilidade de averiguar a presença dos outros três — *valina, lisina e iso-leucina* — em presença dos primeiros.

Propõem depois a pesquisa de derivados primários das proteínas e de proteoses, para assegurar assim a assimilabilidade do azoto presente no hidrolisado.

Com o fim de avaliar do grau de hidrólise do preparado efectuam a determinação do N-total e do α -amínico pelas técnicas de Kjeldahl e Sörensen, estabelecendo a conhecida relação N- α mínico/N-total.

Nestas bases apresentam os referidos autores um esquema de ensaio para os preparados intravenosos e outro para as formas orais, que passamos a resumir.

a) — PREPARADOS INJECTÁVEIS.

Características físicas:

Solutos perfeitamente límpidos, castanho-claros, apresentando P_H próximo de 7 mas nunca inferior a 5,4.

Características químicas:

1) — Provas de identidade:

A reacção do biureto deve ser ligeiramente positiva e as reacções coradas específicas do triptófano, leucina, fenilalanina, histidina, arginina, metionina e treonina, nitidamente positivas.

2) — Provas de pureza:

— Quando se misturam volumes iguais de hidrolisado e de sol. de ácido tricloroacético (5%) não pp. (*ausência de derivados primários de proteínas*);

— quando se misturam volumes iguais de hidrolisado e de sol. saturado de ácido pícrico não se observa turvação (*proteoses*).

3) — Ensaio quantitativo (*efectuados no sol. a 5%*):

Azoto total — deve estar compreendido entre 0,75-0,8%

Azoto α -amínico — não deve ser inferior a 0,24%

Relação $\frac{N-\alpha\text{-amínico}}{N-\text{total}}$ não deve ser inferior a 30%.

Além destas determinações IYENGAR e colab. propõem ainda ensaios complementares em animais de laboratório para verificar

a ausência de pirogénio e de poder antigénico, a toxidade e a presença de substâncias depressoras, bem como a esterilidade do soluto.

b) — PREPARADOS ORAIS:

Os ensaios analíticos a efectuar no controle destes preparados obedecem aos princípios apontados para os injectáveis, não sendo de exigir naturalmente certas provas como a do pirogénio e da toxidade por via venosa.

Características físicas:

São variáveis pois aparecem formas farmacêuticas muito diferentes: pós, pastas, líquidos, etc.

Os pós são as formas mais vulgares e apresentam-se com cor castanha, muito higroscópicos, facilmente solúveis na água; o seu paladar é geralmente desagradável e que pode ser devido em parte a um alto conteúdo salino. Indica-se como taxa salina máxima 3-4 %.

Não se deve reconhecer cheiro fétido proveniente duma forte inquinação bacteriana, embora não sejam de exigir preparados absolutamente estéreis dada a dificuldade de o conseguir.

Características químicas:

- 1) — Provas de identidade: as mesmas já referidas para os injectáveis.
- 2) — Provas de pureza: as mesmas já referidas para os injectáveis podendo tolerar-se uma ligeira turvação na pesquisa das proteoses; na pesquisa de derivados primários de proteínas usa-se também o ensaio C/NO³H concentrado (não pp) e verifica-se a acção do calor (não coagula).
- 3) — Ensaio quantitativo:

Azoto total—deve estar compreendido entre 0,75-0,8 % (líquidos) e 14-16 % (sólidos)

Azoto α -amínico—deve estar compreendido entre 0,14-0,16 % (líquidos) e 2,8-3,2 (sólidos)

Relação $\frac{N-\alpha\text{-amínico}}{N-\text{total}}$ não deve ser inferior a 20 %.

*

* *

No estado actual dos nossos conhecimentos, o esboço de ensaio devido a Iyengar e Colab., considerando os aspectos mais importantes do problema, é de aceitar como norma de controle dos hidrolisados proteicos.

Entretanto, é fora de dúvida que a simples pesquisa qualitativa de alguns dos amino-ácidos essenciais, aliada à investigação de certas proteínas incompletamente degradadas, e à determinação do grau de hidrólise, não permitirá avaliar com segurança do valor terapêutico do produto.

Para conferir aos métodos analíticos o indispensável rigor seria necessário executar reacções que permitissem caracterizar cada um dos amino-ácidos essenciais e, depois, métodos quantitativos para os dosar, averiguando as proporções de cada um no hidrolisado.

Reduzidos às provas qualitativas actuais não temos sequer possibilidade de averiguar da presença da valina, da lisina e da isoleucina, nem podemos concluir se o processo de hidrólise destruiu ou não grande proporção destes ou doutros amino-ácidos.

E, nestes termos, há apenas que aguardar um maior desenvolvimento dos métodos de dosagem de amino-ácidos para se instituirem ensaios de valor comparável ao dos métodos biológicos.

A utilização de certos métodos físico-químicos, microbiológicos e enzimológicos¹, parece abrir novas perspectivas neste difícil campo analítico e, com esta orientação ou com outra, não será arrojado pensar que tenhamos de futuro métodos apropriados para cada amino-ácido, facultando-nos a sua determinação nos hidrolisados proteicos.

Desde já, parece-me que se deve associar às provas propostas por IYENGAR e colab. a dosagem de certos amino-ácidos que como o triptófano estão sujeitos a larga destruição durante a hidrólise ou mesmo durante a conservação dos preparados.

Dada a grande importância biológica do triptófano parece absolutamente preciso adoptar como norma de verificação a sua dosagem. BASU e RAY efectuaram-na com bons resultados, usando

¹ Para o estudo aprofundado deste assunto recomenda-se a monografia de Block e Bolling — The determination of the Amino-Acids — Burgess Minneapolis — 1940. Palasi publicou recentemente uma revisão de conjunto sobre a dosagem de amino-ácidos em Anales de la Real Ac. de Farmacia onde se dá uma ideia do estado actual do problema (1947).

um método modificado por HORN e JONES cuja técnica é a seguinte: 0,25 cc da solução é tratada com igual quantidade dum soluto clorídrico (ClH conc.) de p.dimetilaminobenzaldeído a 5 % e adicionam-se à mistura 5 cc de ClH conc.; decorridos exactamente cinco minutos juntam-se duas gotas dum soluto recente de nitrito de sódio a 0,2 %; desenvolve-se uma coloração azul que é observada num electrofotómetro e permite com um ensaio análogo sobre um soluto padrão de triptófano, determinar a quantidade de amino-ácido presente.

Dentre as numerosas reacções coradas propostas para caracterização de amino-ácidos IYENGAR e colab. indicam as seguintes para a pesquisa dos sete amino-ácidos essenciais nos hidrolisados:

Triptófano:— Adicionar cerca de 4 cc de ácido acético glacial a 5 cc da solução aquosa e depor cuidadosamente sob esta mistura um pouco de $SO^4 H^2$ conc.; se aparece uma cor violeta virando para negro na superfície de separação dos dois líquidos existe triptófano.

Leucina:— 2 cc de solução do hidrolisado quente são adicionados duma pequena quantidade de quinona sólida e junta-se à mistura uma gota dum soluto de carbonato de sódio a 5 %; a reacção é positiva quando se observa uma coloração violeta.

Fenilalanina:— a 5 cc da solução adicionar alguns cristais de dicromato de potássio e 1 cc de ácido sulfúrico conc. Aquecer e observar se há formação de fenilacetaldéído de cheiro característico.

Histidina:— 2 cc da solução de hidrolisado são diluídos até 5 cc e adicionados de 2 cc duma solução a 10 % de carbonato de sódio e de 3-4 gotas de cloreto de benzoilo, aquecendo ligeiramente (solução A).

Diazotar 5 cc dum soluto de ácido sulfanílico a 2 %, com ácido clorídrico e nitrito de sódio, arrefecendo a 3-4° (Solução B).

Misturar as duas soluções até tornar a última suficientemente alcalina; agitar. A presença de histidina comprova-se pelo aparecimento duma coloração vermelha dentro de 5-10 minutos.

Arginina:— 2 cc da solução são diluídos até 5 cc e adicionados de q.b. de soluto de soda cáustica para obter reacção alcalina; juntar 2 gotas dum soluto alcoólico de naftol-z a 1 % (álcool a 70°) e diversas gotas duma solução a 5 % de hipoclorito de sódio. Aparece rapidamente uma bela coloração vermelha na presença deste ácido aminado.

Metionina:— diluir 1 cc da solução de hidrolisado até 5 cc, adicionando sucessivamente 1 cc dum soluto 14,3 N de soda cáus-

tica, 1 cc dum soluto aquoso de glicina a 1 % e 0,3 cc dum soluto de nitroprussiato de sódio a 10 %; agitar depois de cada adição. Manter 5-10 minutos a banho-maria à temperatura de 35-40° C, arrefecendo depois com gelo 2-5 minutos. Adicionar 5 cc duma mistura de HCl+H₃ PO₄ (9 vol. de HCl conc. + 1 vol. de H₃ PO₄ a 85 %), agitanddo sempre enquanto durar a adição e mantendo a agitação durante mais um minuto. Arrefecer em água à temperatura ambiente 5-10 minutos. Deve aparecer coloração vermelha.

Em hidrolisados fortemente corados a observação da coloração vermelha pôde ser difficil e aconselha-se efectuar como controle um ensaio idêntico, suprimindo o tempo de aquecimento a banho-maria que medeia entre a adição do nitroprussiato e da mistura HCl+H₃ PO₄, adicionando esta imediatamente. A comparação das cores obtidas nos dois ensaios não deixará dúvidas.

Treonina:—adicionar a 5 cc da solução alguns cristais de dicromato de potássio e 1 cc de ácido sulfúrico concentrado; destilar a mistura com um pequeno refrigerante recebendo o destilado em água e adicionar imediatamente 1 cc duma solução de nitroprussiato de sódio a 1 % e 3 a 5 cc dum soluto a 20 % de soda cáustica. Na presença de treonina observa-se coloração vermelha.

BIBLIOGRAFIA

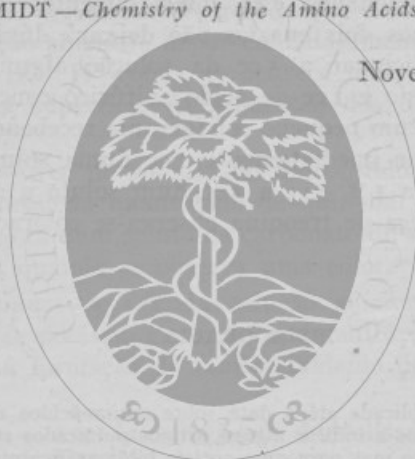
A bibliografia publicada até a data sobre amino-ácidos e hidrolisados é vastíssima. Limitamo-nos a indicar alguns artigos publicados em revistas mais acessíveis no nosso meio mas para uma notícia bibliográfica maior pode recorrer-se aos livros de SAYUM (32) e de SCHMIDT (33) onde há centenas de referências bibliográficas.

Nas revisões de conjunto ultimamente publicadas por PALASI (22) e por GIALDI e NASCINIBENE (13) indica-se também alguma bibliografia.

- 1—ABBOTT e MELLORS—*Arch. Surg.* 46, 277 (1943).
- 2—ALBANESE e Colab.—*Bull. Johns Hopkins Hosp.* 85, 149 (1947),
apud *J. A. Ph. Ass.* n.º 10, 31-46 (1946).
- 4—BERTARELLI—*Arq. Biol.* 227, 1 (1947).
- 5—BRACONNOT—*Ann. Chim. Phys.* 13, 113 (1820).
- 6—DIXON, T.—*Nature* 153, 289 (1944).
- 7—Editorial—*Tod. Pharm.* 1, 14 (1947).
- 8—Editorial—*Pharm. J.* 154, 22 (1945).
- 9—ELMAN, R.—*Am. Surg.* 115, 160 (1942).
- 10—ELMAN, R.—*J. Am. Med. Ass.* 128, 659 (1945).
- 11—ELMAN, R. e WEINER—*J. Am. Med. Ass.* 112, 796 (1939).
- 12—FOX e Colab.—*J. Biol. Chem.* 155, 465 (1944).
- 13—GIALDI e NASCINIBENE—*Il Färm.* 2, 147 (1947).
- 14—GONARD—*Ann. Pharm. Fr.* 5, 318 (1947).
- 15—GUELMAN—*Arq. Biol.* 227, 1 (1947).
- 16—HIMSWORTHE e GLYNN—*Lancet* 1, 457 (1944).
- 17—HALL, L. A.—*Food Industries XVIII*, n.º 5 (1946).

- 18—HERBERT SARETT e G. GOLDSMITH—*J. Biol. Chem.* 167, 293 (1947).
- 19—IYENGAR e Colab.—*Pharm. J.* 157, 150 (1946).
- 20—MUKERGI, B.—*The Pharm. J.* 157, 60 (1945).
- 21—NEUBERGER e Colab.—*Biochem. J.* 37, 508 (1943).
- 22—PALASI, V.—*An. Real Ac. Farm.* 1, 1 (1947).
- 23—PALASI, V.—*An. Real Ac. Farm.* 2, 87 (1947).
- 24—ROSE e Colab.—*J. Biol. Chem.* 148, 457 (1943).
- 25—SCHAEFFER—*Proc. Exp. Biol. Med.* 61, 165, apud *J. Am. Med. Ass.* 27/7/46.
- 26—SCHWEIGERT e Colab.—*J. Biol. Chem.* 155, 183 (1944).
- 27—SINGAL e Colab.—*J. Biol. Chem.* 166, 573 (1946).
- 28—STENGEL e RAVIN—*J. Am. Med. Ass.* 1017 (1943).
- 29—TICE, L. F.—*El Farm.* XXII, n.^{os} 7-8-9-10-11 (1946).
- 30—MAURIQUAND—*Vitamines e Carences Alimentaires.*
- 31—RONDONI—*Compêndio de Bioquímica* (1940).
- 32—SAYUN e Colab.—*Outline of the Amino Acids and Proteins* (1944).
- 33—SCHMIDT—*Chemistry of the Amino Acids and Proteins* (1944).

Novembro de 1947.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Máquinas para cortar, encher e soldar
as ampolas farmacêuticas

Modelos 1948 com inovações importantes. Execução de precisão Suíssa
baseada numa longa experiência

Bureau Technique H. WISMER

Zurich, 49 — Suíssa

Rebbergstrasse, 80

ACTIVIDADE CIENTÍFICA

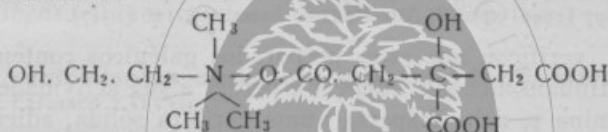
NACIONAL E ESTRANGEIRA

Das Revistas e dos Jornais

NOVOS REMÉDIOS

Citrato ácido de collina. N. N. R.: apud J. Am. Med. Assoc. 135, 1073 (1947).

É um pó, branco, cristalino, granuloso pf. = 105°-107°,5, solúvel na água; pouco solúvel nos solventes orgânicos, com a seguinte fórmula:



O soluto a 25 % tem pH 4,2.

Referem-se reacções de caracterização (cor verde com ferro-cianeto de K; pp. com sulfato de mercúrio e MnO₄K, a quente; pp. com ácido pícrico), pesquisa de impurezas e doseamento (colorimétrico, após transformação em reineckato).

Diramín. M. A. Holland: Am. J. Pharm. 119, 361 (1947).

Este novo medicamento, experimentado no tratamento do linfogranuloma inguinal, com bons resultados, é uma solução aquosa injectável, contendo um produto de condensação de anti-mônio-catecol e tri-iso-propanolamina, em presença de propilenaglicol.

Cada 1 cm contém 8,17 mg de Sb.

O produto produz reacção local, por via intramuscular e é preparado pelo Lab. Parke-Davis.

Etamon. M. A. Holland: Am. J. Pharm. 119, 358 (1947).

Trata-se de um sal de amónio quaternário, estudado recentemente pelos Lab. Parke-Davis. É o cloreto de tetra-etil-amónio, de fórmula:



composto vasodilatador, usado na hipertensão arterial, arterio-esclerose, tromboflebite, etc.

Apresenta-se em soluto injectável a 10% (pH 6,48), contendo 0,1^o/₁₀₀ de *Phemerol* (como conservador).

FARMÁCIA GALÊNICA

Destruição da vitamina B₆ pela acção da luz. M. Hochberg e colab.: J. Biol. Chem. 148, 253 (1943) apud J. Am. Ph. Assoc. 33, 283 (1944).

A vitamina B₆ é destruída parcialmente à luz, em solução neutra ou alcalina.

Praticamente a destruição é nula em solução ácida (pH1).

Preparação de pilulas contendo vitamina-A. E. Sandell: Farm. Revy, 45, 697 (1946) apud J. Am. Pharm. Assoc. 36, 126 (1947).

O A. verificou que estes preparados galénicos contendo vitamina A, tinham menos tendência a perder a sua actividade quando esta vitamina se achá dispersa numa gordura sólida, adicionando-se ainda 0,02 mg de hidroquinona por pilula.

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Dosagem da quinina em medicamentos. A. H. Souza: Rev. Bras. Farm. 29,147 (1947).

O A. faz um estudo comparativo do método da F. Port., do método de Sanchez (para a quinina básica) e o do ácido sílico-tungstico.

Este método seria muito bom e consiste no seguinte: Dissolver 0,5 g de produto em 100 cm³ de ClH a 1%, a 50 cm³ juntar 50 cm³ de ClH a 1% + 1 g de ácido sílico-tungstico; aquecer levemente a 60 m; filtrar, lavar até eliminação do excesso de ácido sílico-tungstico (ensaio com um soluto dum sal de quinina); secar e calcinar.

$p \times 0,2278 = \text{quinina básica anidra}$

Doseamento do bismuto nos injectáveis oleosos. V. Lucas: Rev. Bras. Farm. 29,203 (1947).

O A., depois de ter verificado a dificuldade e baixos resultados em dosagens de solutos e suspensões oleosas de compostos bismúticos, propõe a seguinte técnica:

Tomar 1 cm³ de óleo numa cápsula (lavar a pipeta com CHCl₃ ou CCl₄); juntar 60 cm³ de OH₂ e 5 cm³ de NO₃H; misturar;

ferver (10 m.), agitando. Arrefecer; filtrar; lavar a cápsula e o filtro, 3 vezes com água; alcalinizar, com amónia; juntar NO_3H até reacção ácida; ferver; juntar 0,5 g de fosfato de amónio; manter 10 m. em ebulição; arrefecer; filtrar; lavar o pp. com água e álcool; secar.

p x 0,6874=Bi

Ensalos microscópicos de alguns anti-histaminos sintéticos: Benadril e Piribenzamina. Q. L. Keenan: J. Am. Pharm. Assoc. 36,281 (1947).

O A. refere as características microscópicas dos cristais dos dois produtos.

Uma reacção microquímica diferencial seria a que dão, em lâmina, com um soluto a 5% de cloreto de platina:

Benadril—cristais lembrando um X, com o aspecto de folhas fendidas.

Piribenzamina—rosetas de cristais prismáticos.

Os edulcorantes sintéticos da série da m. nitro-anilina. F. Gialdi: Farmaco 2,313 (1947).

Trata-se duma revisão sobre o assunto, com referência especial ao éter n-propílico do 2-amino-4-nitrofenol (p.f. = $47^{\circ},5-48^{\circ},5$) cuja solução aquosa saturada ($0,13\frac{0}{00}$) equivale a um soluto a 50% de sacarose:



O A. aborda os seguintes capítulos:

- éteres do 2-amino-4-nitrofenol
- amino-nitro derivados do toluol e ácido benzoico
- preparação do éter n-propílico do 2-amino-4-nitrofenol.
- problema teórico destes edulcorantes.

A. M. L.

VIDA PROFISSIONAL

INQUÉRITO À CLASSE FARMACÊUTICA

EX.^{MOS} SENHORES PRESIDENTES DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS E DO GRÊMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS

LISBOA

Em nome dos farmacêuticos por V. Ex.^{as} nomeados para fazerem parte duma comissão encarregada de redigir um questionário e proceder às suas conclusões sobre os mais instantes problemas que dizem respeito à profissão, vimos apresentar a V. Ex.^{as} o resultado do nosso trabalho.

O número de questionários enviados foi de 1794 tendo-se recebido apenas 1147 respostas apesar de se haverem enviado novos questionários em número de 971 àqueles que passados seis meses não tinham ainda mandado as suas respostas. Isto significa que uma grande parte dos farmacêuticos, férteis em críticas depreciativas aos organismos farmacêuticos por falta de trabalho e de iniciativa, quando chamados a exporem a sua opinião, mesmo insistentemente pedida, se negam a dá-la.

Feito o apuramento verificou-se que a Classe Farmacêutica se pronunciou, por maioria, sobre as perguntas formuladas, da seguinte forma:

Centro de Documentação Farmacêutica

- 1.º — Que não se deve manter a dualidade do Curso Farmacêutico.
- 2.º — Que se deve voltar ao Curso único, com Licenciatura.
- 3.º — Que é de opinião serem necessários três estabelecimentos de Ensino Farmacêutico.
- 4.º — Que está de acordo com as actuais disciplinas do Curso Farmacêutico.
- 5.º — Que deve manter-se a modalidade tradicional europeia das farmácias com exclusão de qualquer ramo de comércio.
- 6.º — Que não deve permitir-se a modalidade norte-americana, isto é, o «Drug-Store».

- 7.º — Que a responsabilidade de preparação dos medicamentos é exclusiva do farmacêutico.
- 8.º — Que o farmacêutico deve ser obrigado a estar permanentemente na farmácia ou laboratório durante as horas de laboração.
- 9.º — Que o exercício da profissão farmacêutica é exclusivo dos diplomados em Farmácia, embora auxiliados por pessoal sob a sua inteira responsabilidade.
- 10.º — Que só por intermédio da farmácia os medicamentos poderão ser obtidos pelo público.
- 11.º — Que deve compreender-se por público também as colectividades de previdência ou assistência.
- 12.º — Que no fornecimento de que trata o n.º 10 devem incluir-se os medicamentos entregues gratuitamente.
- 13.º — Que as farmácias devem ser propriedade exclusiva dos farmacêuticos.
- 14.º — Que deve revogar-se o parágrafo único do Art. 18.º do Decreto n.º 17.636 que permite a laboração das farmácias sem a direcção técnica permanente de um farmacêutico.
- 15.º — Que deve definir-se o que se entende por «especialidade farmacêutica».
- 16.º — Que as actuais especialidades farmacêuticas devem vir a satisfazer a essa definição.
- 17.º — Que deve restringir-se a preparação de especialidades.
- 18.º — Que o desconto para as farmácias não pode ser inferior a 30 %.
- 19.º — Que se deve elaborar um Formulário Oficial como complemento da Farmacopeia.
- 20.º — Que deve permitir-se que as fórmulas desse Formulário possam ser livremente manufacturadas nas farmácias, em embalagens próprias, para venda aos seus clientes, sem necessidade de selo e outras exigências próprias das «especialidades».
- 21.º — Que é conveniente que a Fiscalização mantida pelo Sindicato tenha um âmbito mais vasto.
- 22.º — Que é conveniente e indispensável que o Sindicato monte e mantenha um laboratório científico destinado a investigações e verificação dos produtos químicos e drogas.
- 23.º — Que deve proibir-se que os médicos indiquem nas receitas o nome de qualquer laboratório, quando se trate de medicamentos de uso comum, embora especialidades.

- 24.º — Que deve proibir-se que as farmácias tenham interesses comuns com armazenistas e importadores.
- + 25.º — Que é conveniente a existência do Regimento dos Preços dos Medicamentos.
- + 26.º — Que julga absolutamente inadiável a actualização desse Regimento.
- 27.º — Que julga necessária a fixação dum ordenado mínimo para os farmacêuticos que trabalhem por conta de outrem, incluindo os que desempenham a função de Director Técnico.
- + 28.º — Que julga conveniente que o farmacêutico Director Técnico, para usufruir uma regalia igual à dos seus auxiliares, encerre a farmácia durante o período de almoço ficando abertas apenas aquelas que estejam de serviço.

Sobre as alterações a propor à pergunta n.º 4, verificam-se as mais diversas respostas, sendo, no entanto, dominante a indicação de estágios obrigatórios, quer em hospitais quer em farmácias oficiais ou particulares.

Agradecendo a honra que nos deram ao encarregar-nos deste trabalho, apresentamos a V. Ex.^{as} a expressão da mais alta consideração.

Lisboa, 26 de Janeiro de 1948.

Pelos farmacêuticos nomeados,

(aa) *Adolfo Teixeira*
Luiz de Magalhães

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 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. VII = 1948 = MARÇO-ABRIL = N.º 62

REVISÕES DE CONJUNTO

DROGAS EMPREGADAS COMO VISUALIZADORES EM RADIOLOGIA

CARLOS SILVEIRA

Licenciado em Farmácia
Segundo-tenente Farmacêutico Naval

I — INTRODUÇÃO

Centro de Documentação Farmacêutica

A descoberta de ROENTGEN, em 1895, depressa se revelou um auxiliar seguro do diagnóstico. Logo que se começou a fazer a sua aplicação prática verificou-se, porém, que a sua utilização era em grande número de casos, restringida por várias razões. Assim, devido ao facto de bastantes órgãos possuírem idêntico grau de absorção aos raios X, na radiografia simples os seus contornos não são perceptíveis. Praticamente, portanto, a descoberta só era utilizável para observar os ossos — grande poder de absorção em virtude da sua riqueza em cálcio — e os órgãos intra-torácicos — meio de contraste natural resultante do ar que enche as vias respiratórias.

Pensou-se então, ao pretender fazer-se a observação do sis-

tema digestivo, na ingestão de substâncias que, por serem opacas aos raios X, revelassem os contornos do órgão que enchessem. As pesquisas efectuadas no sentido de encontrar as substâncias que conviessem para este fim, mostraram que eram os sais dos metais de peso atómico elevado os melhores, por serem os mais opacos, sendo essa opacidade tanto maior quanto maiores fossem esses pesos atómicos.—A apoiar o emprego destes sais havia ainda o facto da sua absorpção pelo organismo ser pequena, justamente em virtude da grandeza do seu peso atómico, o que, para substâncias que se tinham de empregar em grandes quantidades, não deixava de ser importante.

Começa-se pois à procura do sal que, pela sua maior opacidade e menor toxicidade, tornasse possível o exame do sistema digestivo com nitidez e sem perigo; o primeiro empregado foi o subnitrito de bismuto.

O subnitrito de bismuto foi usado primeiramente em doses pequenas que, por ineficazes, foram sendo sucessivamente elevadas até que, ao chegar-se à ingestão de doses maciças, se verificaram acidentes vários que o fizeram pôr de lado. Mas, como a opacidade era boa, em virtude do peso atómico do bismuto—209—ser bastante elevado, é noutro sal do mesmo metal que se vai procurar o seu substituto. Aparece então com o mesmo uso, o carbonato básico de bismuto, cuja menor toxicidade em relação ao subazotato vem permitir o emprego de doses maiores e portanto a obtenção de melhores resultados sem tanto perigo.

Usou-se em doses que iam de 40 a 100 gramas do sal em suspensão na água, adicionada ou não de mucilagem—leite de bismuto—, ou incorporado num alimento sólido, geralmente pastoso—refeição bismutada—. O leite de bismuto era usado para o estudo morfológico do estômago, enquanto que a refeição bismutada, por corresponder melhor às condições fisiológicas, servia para o estudo do seu funcionamento (I).

Também este a breve trecho, porém, se mostrou perigoso, pois verificavam-se com certa frequência intoxicações do tipo bismútico.

Começam, pois, de novo, as pesquisas, orientadas agora no sentido dos sais de outro metal, uma vez que o bismuto havia que ser posto definitivamente de lado. É o ferro o metal agora escolhido. É, assim, aparecem-nos referências a dois compostos deste metal, o hidróxido ferroso-férrico e o óxido férrico; o primeiro, por ser menos opaco do que os sais de bismuto—menor peso atómico do ferro—, teve que se empregar em doses maiores, de 100 a 140 gramas, o que tornava indispensável um ensaio cuidadoso para evitar quaisquer acidentes provenientes principalmente de

impurezas. Do segundo encontrámos apenas breves referências, o que nos leva a crer que o seu uso deve ter sido esporádico (2).

Ainda com o mesmo fim, aparecem-nos dois compostos de elevado peso molecular, o dióxido de zircónio e o volfrâmio coloidal. Aquele, preconizado por KAESTLE, foi usado em mistura com a argila branca, mistura essa que era feita na proporção de uma parte de dióxido para meia a uma parte de argila. A dose empregada era levada até 75 gramas, ou, no caso de ser para clister 150 a 200 gramas de mistura com 200 gramas de argila branca, em um litro de água tépida.

O volfrâmio coloidal, foi indicado por KRUGER na dose de 25 a 80 gramas (3).

São estas as substâncias que, por assim dizer, desde a descoberta dos raios X—o emprego dos sais de bismuto data de 1896—, foram sendo sucessivamente usadas com o intuito de visualizar os órgãos do sistema digestivo. Estas investigações tiveram o seu ponto culminante com o aparecimento do sulfato de bário, hoje de uso corrente, que se revelou a um tempo eficaz, inócuo e barato, e que descreveremos adiante.

Não são porém os segredos do sistema digestivo os únicos a desvendar. Conseguida a visualização daqueles órgãos, voltam-se as atenções para outros, como o fígado, rins, baço, etc., até então inexplorados. A facilidade do exame do tórax, feito sem o auxílio de qualquer substância opaca, apenas por estar cheio de ar, indica outro caminho, baseado embora em princípio diferente; e, é assim, que pelo método das insuflações de ar, se conseguem visualizar o fígado, a vesícula biliar, o baço e os rins.

O princípio é, como dissemos, diferente, ou melhor, oposto. Com efeito, enquanto as substâncias opacas, ao passarem ou ao serem excretadas por determinado órgão revelam a sua configuração—são portanto mais opacas do que o órgão em questão—, o ar, ao ser insuflado em volta do órgão a examinar, faz com que ele se destaque dum meio mais transparente—o próprio ar.

É com este fundamento que se fazia, para visualizar o fígado, a insuflação gastro-cólica, que, em linhas gerais, consiste em encher de gás o estômago—poção de Rivièrè, por exemplo—, e o intestino grosso—insuflação de 500 c. c. de ar depois daquele previamente limpo.

Rodeava-se assim o fígado dum fundo claro, fazendo com que, por contraste, os seus contornos, difficilmente percebidos na radiografia simples, se desenhem com relativa nitidez. O mesmo fim se procura conseguir com o pneumoperitoneu, que consiste essencialmente na insuflação da cavidade peritoneal (1.500 c. c. de

oxigénio), tornando-a transparente e facilitando assim o exame do fígado, da vesícula biliar, do baço e dos rins (4).

É ainda o ar, empregado para o estudo do sistema renal, conseguindo-se com o seu emprego pneumopielografias bastante nítidas (5); para a visualização do relevo da mucosa intestinal, a qual se faz, segundo a técnica de Fischer, com um clister de sulfato de bário dado em pequenas quantidades, seguido de insuflações de ar, conseguindo-se assim que a papa cubra a superfície mucosa dum delgada camada (6); para a visualização dos ventrículos cerebrais (ventriculografia) e pesquisa de quaisquer anomalias neles existentes, etc. (7).

Estava assim conseguida a aplicação prática dos raios X a inúmeros órgãos; a sua utilidade porém, não tinha ainda abrangido todos os campos onde poderia ter acção. Com efeito, com o emprego dos compostos iodados, desde os simples iodeto de sódio e óleos iodados, até aos mais complexos compostos sintéticos, consegue-se visualizar os vasos cerebrais, pulmonares e abdominais, os brônquios, o aparelho renal, etc., enquanto que o aparecimento posterior do bióxido de tório, vem permitir não só substituir as difíceis técnicas de insuflação de ar na visualização do fígado e baço, como também o mais perfeito exame das artérias, nervos, vasos linfáticos, etc.

É este um campo da química ainda em constante evolução. Dia a dia novos compostos vão aparecendo, principalmente no campo da química sintética, procurando obter a opacidade suficiente com uma dose tal que não leve ao aparecimento de efeitos tóxicos.

II — CLASSIFICAÇÃO

Centro de Documentação Farmacêutica

Adoptámos no nosso trabalho a classificação química das substâncias; para melhor esquematização, apresentamos no quadro seguinte todas as drogas que a seguir se estudarão

Substâncias inorgânicas { Sulfato de bário
Sulfato de bário gelatinoso
Iodeto de sódio
Bióxido de tório

Óleos bromados { Brominol (ésteres etílicos do azeite bromados)
Lipiodol (óleo de dormideira iodado)
Immétal (éster isobutiliodoerucico)
Lipiodine (éster etiliodobrassicidico)
Ethiodan (paraiodofenilundecenato de etilo)

Produtos iodados hidrossolúveis { Methiodal (iodometanosulfonato de sódio)
Tenebriol (diiodometanosulfonato de sódio)

Substâncias orgânicas... { Derivados de amino-ácidos Hippuran (ortoiodo hipurato de sódio)
Derivados de ftaleínas... Tetrabromo (tetrabromofenoltaleína)
Iodophthalein Sodium (tetraiodofenoltaleína)
Phenethylphen Sodium (fenoltetraiodofaleína)
Derivados de ácidos-ferrois... Ácido Iodosulfônico (ácido 3-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)-2 fenilpropionico)

Holocíclicas... { Derivados de ácidos fenol-sulfônicos..... Renopac (diiodo parafenolsulfonato sódico)

Cíclicas... { Derivados da piridina... Uroselectan A (5-iodo-2-piridona-N-acetato de sódio)
Uroselectan B (3,5-diiodo-N-metil-4-piridona dicarbonato de sódio)
Iodopyracet (3,5-diiodopiridona-N-acetato de dietanolamina)
Umbrayod (3,5-diiodopiridona acetato de morfina)
Contraste Roche (sal de dietanolamina do ácido 2,4-diceto-3-iodo-6-metil-tetrahidropiridina)
Derivados da quinoleína... Diiodoatofan (ácido 2-paraiodofenil-6-iodo-4-quinoleína carbônico)

Heterocíclicas

Centro de Documentação Farmacêutica
Ordem do Farmacêuticos

III — DESCRIÇÃO SUMÁRIA DAS PRINCIPAIS DROGAS USADAS COMO MEIOS DE CONTRASTE EM RADIOLOGIA

1.º — SUBSTÂNCIAS INORGÂNICAS.

a) *Sulfato de bário*



$$\text{Ba} = 137,37$$

É um pó branco, impalpável, denso, inodoro, insípido, insolúvel na água, ácidos, alcalis e dissolventes habituais.

É o sal de eleição para a visualização do sistema digestivo. É barato, duma grande insolubilidade e inactividade frente aos reagentes químicos, bastante estável e suficientemente opaco.

Os inconvenientes que possa ter, estão ligados à grande toxicidade dos sais de bário solúveis, inconveniente esse que se elimina completamente, uma vez que o produto seja bem preparado.

Para o analista é de importância capital que o sulfato de bário esteja isento de sais solúveis de bário e de carbonato de bário que, sendo insolúvel na água se dissolve no ácido clorídrico do estômago. Também deve merecer especial atenção, a quem procure um produto com boas características para exames radiológicos, a prova de tenuidade preconizada pela Farmacopeia Portuguesa, que nos dá indicação da capacidade do sulfato de bário para se manter em suspensão.

A sua inércia frente aos reagentes impede a sua transformação pelos líquidos do organismo.

Usa-se em suspensões, em doses que vão de 60 a 100, 150 e às vezes mais, de sulfato de bário, em 150 a 250 c. c. de solução gomosa. Quando se trata de exploração do intestino grosso, administra-se antes em clister na dose de 750 gramas em 1.500 c. c. de água.

Devido à dificuldade para se manter em suspensão, apresenta-se geralmente no mercado em embalagens contendo a dose de sulfato de bário para um exame, misturada com cacau, açúcar, gomas, vanilina, etc., para suspensão extemporânea, com nomes vários como Alubar, Citobário, Neobar, Fotonemal, Radio-bar, Bartrast, etc.

b) *Sulfato de bário gelatinoso*

Para se conseguirem suspensões mais estáveis, procurou-se preparar o sulfato de bário num estado de divisão extrema, con-

seguinto-se este resultado com a preparação do sulfato de bário gelatinoso.

Este produto, inscrito na Farmacopeia Francesa, tem o aspecto duma pasta branca, espessa e homogénea, de densidade 1,5 e contendo entre 55 e 58 % de água. Prepara-se a partir de soluções concentradas de sulfato de sódio e cloreto de bário (8).

Utiliza-se do mesmo modo em suspensão—200 gramas em 120 c. c. de água—para o exame do esôfago, estômago e intestinos; para o intestino grosso administra-se em clister na dose de 200 gramas em suspensão em 1.000 c. c. de água fervida, juntando-se 80 gramas de xarope de goma.

Encontra-se no mercado especializado com os nomes de Gelobarine, Gellobaryte e Gelubar.

c) *Iodeto de sódio*

INa

I = 127

Apresenta-se em cristais cúbicos ou em pó branco cristalino. É inodoro, de sabor salgado e amargo e bastante solúvel em água. É inalterável ao ar seco, mas alterável à luz; deliquiscente. Funde a cerca de 660°. O soluto é neutro ou fracamente alcalino ao tornesol.

A sua aplicação principal é na visualização das artérias. Assim, foi empregado na arteriografia cerebral em solução a 25 % (9), com bons resultados, embora acabasse por ser abandonado devido ao facto de ocasionar vários acidentes, principalmente quando não havia a garantia do sal ser quimicamente puro. Para a visualização dos vasos pulmonares (angiografia pulmonar) é necessária uma solução mais concentrada—120 %—, relatando o seu Autor que num período bastante extenso, não teve um único acidente com o seu método (10).

Também com o fim do exame radiológico das veias e artérias cerebrais, encontramos breves referências a um sal de estrôncio, o brometo, que se applicava injectando-se em solução a 70 % (11).

d) *Bióxido de Tório*

O²Th

Th = 232,15

É o bióxido de tório um pó branco, muito fino, insolúvel na água, quase desprovido de toxicidade.

Usa-se em suspensão coloidal aquosa a 25 %, estabilizada ou não, por adição de glucidos, ou ainda per os.

A suspensão coloidal injectável, tornou possível a criação da hepatoesplenografia, pois verificou-se que, sendo uma dispersão coloidal, não é precipitada pelos electrólitos e pode portanto ser introduzida no corrente sanguínea sem o receio de embolias. O dióxido de tório injectado vai fixar-se no fígado e no baço, tornando assim possível a obtenção de imagens perfeitas (12).

Também serviu a suspensão coloidal para, em substituição da solução de iodeto de sódio, visualizar os vasos cerebrais. O seu emprego neste caso foi coroado de absoluto êxito, pois o bióxido de tório além de se ter revelado inócuo, permite a perfeita visualização das artérias, veias e capilares, para o que contribui a sua insolubilidade no sangue que faz com que a concentração não diminua (13). Substituíu igualmente a solução de iodeto de sódio na visualização dos vasos abdominais, com bons resultados, pois esta solução provoca dores e muitas vezes iodismo (14).

As suas aplicações são múltiplas: assim, em substituição dos óleos iodados, emprega-se para visualizar os seios pari-nasais; serve para introdução no bacinete por meio de cateterismo ureteral (pielografia ascendente), visualizando assim o aparelho excretor do rim; para visualizar a bexiga (cistografia) por meio de introdução directa por injeccção vesical (15); para visualizar nervos e vasos linfáticos (16), etc. Também se pode empregar per os, para a radiografia do esôfago, estômago e duodeno.

Devido ao seu elevadíssimo peso molecular a eliminação é muito difícil, conservando-se o produto durante muito tempo no organismo, conseguindo-se, em certos casos, um ano após a sua introdução, radiografias muito nítidas. Alguns autores acham que por esta razão a sua aplicação deve ser limitada.

Foi especializado com os nomes de Thorotrast e Diagnotorine.

Com aplicação na visualização do sistema renal, temos ainda duas substâncias inorgânicas: o brometo de sódio e o colargol, usados em pielografias ascendentes.

2.º—SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS.

Dentre os compostos orgânicos empregados como meios de contraste avultam os derivados halogenados, e, dentre estes, os iodados. São pois, na sua grande maioria compostos iodados, solúveis na água, e têm como aplicação mais frequente a visualização dos órgãos do sistema renal. As investigações neste caso têm sido conduzidas no sentido de encontrar compostos que em menor vo-

lume de substância e dentro duma mais baixa toxicidade, tivessem maior percentagem de iodo. É, com efeito, pela percentagem de iodo, que nós podemos avaliar teòricamente da maior ou menor opacidade que o composto terá aos raios X. São, na sua maior parte, substâncias pouco tóxicas. Administram-se, ou per os, ou, na generalidade, em injeção endovenosa. Ao eliminarem-se (urografia de eliminação, ou pielografia intravenosa), concentram-se na urina tornando-a opaca aos raios X, conseguindo-se assim imagens não só do rim, mas também do aparelho excretor — cálice, bacinete e ureteres —, e ainda da bexiga (cistografia). Para que a concentração da droga não sofra diminuição, fàcilmente se compreende a vantagem que há em o doente evitar os líquidos algumas horas antes do exame. Se a injeção é feita na aorta consegue-se a visualização da circulação do rim (arteriografia renal) (17).

A) — COMPOSTOS ACÍCLICOS.

a) OLEOS BROMADOS

São esterés etílicos do azeite bromados a 33 %, empregando-se como meios de contraste para a visualização de cavidades (heterosalpingrafia, seios peri-nasais, fistulas, etc.). São pouco usados. Encontram-se especializados com o nome de Brominol.

b) OLEOS IODADOS

São, em última análise, combinações de adição do iodo com os ácidos gordos dos óleos vegetais. A sua preparação faz-se a partir dos óleos vegetais, uma vez que os óleos animais dão origem a irritação local. Segundo o método de preparação usado, o óleo pode conter apenas iodo, ou iodo e cloro, não diferindo porém de modo especial.

Estes óleos são bastante viscosos, convindo quando se trate de injeções em cavidades, torná-los menos viscosos, o que se consegue pela adição de oleato de étilo, ou iodando esterés etílicos dos ácidos gordos. Devem ser fàcilmente emulsionáveis em água (18).

Foram usados primitivamente como sucedâneos dos iodetos inorgânicos e depois usados também como meios de contraste, sendo o seu campo de acção bastante vasto. Foram introduzidos para este fim por SICARD e LE FORESTIER em 1923, começando o seu emprego a ser feito na visualização dos brônquios (broncografia), onde se introduzia o óleo iodado por meio duma sonda. Na visualização das artérias, não eram absolutamente inócuos, em virtude da

sua consistência e natureza gorda, dando por vezes origem a pequenas embolias, o que fez com que fossem substituídos, como já dissemos ao falarmos do bióxido de tório.

Para visualizar os seios peri-nasais, empregava-se o método de substituição de Proetz, que consiste na substituição do ar que se aspira com um aparelho especial, pelo meio de contraste que se introduz por punção ou pelas vias naturais. Usavam-se para este fim os óleos iodados tendo sido substituídos pelo bióxido de tório, pois o óleo vegetal provocava muitas vezes reacções do tipo alérgico, o que tinha grande inconveniente, pois nalguns casos pesqui-sava-se justamente a natureza alérgica da sinusite (19).

Os óleos iodados empregam-se muito na investigação de tractos fistulosos, no diagnóstico de compressões do espaço sub-aracnoideu, tumores intra-durais, etc.

Apresentamos agora algumas preparações deste tipo.

1 — Lipiodol

É um óleo de sementes de dormideira, iodado a várias percentagens, a mais alta das quais é a 40 %, ou seja um produto de adição contendo 39 a 41 % de iodo em combinação orgânica. É um líquido límpido, incolor e inodoro, de densidade 1,35 (a 40 %) ou 1,1 (a 20 %).

Apresenta-se em ampolas de capacidades que vão de 1 a 5 c.c. Aplica-se em injeção sub-aracnoidea para o reconhecimento de tumores intra-durais. É chamado de lipiodol descendente por opposição ao ascendente, assim chamado por ser menos denso do que o fluido espinal, ao contrário daquele.

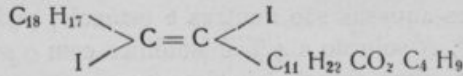
O Lipiodol ascendente é igualmente um óleo de sementes de dormideiras iodado, mas a 10 %. Tem de densidade 0,995 à temperatura ordinária e por conseguinte ainda mais baixa a temperatura do corpo humano. Emprega-se para o diagnóstico de compressões do espaço sub-aracnoideu, pois sendo menos denso do que o fluido espinal sobe ao longo dele indo localizar-se no ponto desejado. Esta propriedade torna-o porém de difícil eliminação, podendo chegar a provocar acidentes como, por exemplo, leves sinais de irritação meníngea, embora transitórios. É por isso preferido muitas vezes o Lipiodol descendente, colocando o doente em posição que faça com que este chegue ao ponto a radiografar.

Os óleos iodados são de difícil eliminação, absorvendo-se com grande lentidão o que faz com que anos após as observações radiológicas da medula (mielografias), que referimos, ainda persistam.

Encontra-se também com o nome de Neo-hydriol, Iodochlorol.

2 — *Immétal*

É quimicamente o éster isobutildiiodoerucico, de fórmula:



É um líquido amarelo claro, oleoso, titulando 35 a 36 % de iodo combinado, sendo insolúvel na água e solúvel nos líquidos orgânicos. É empregado como sucedâneo dos ésteres gordos iodados, nas doses de 10 a 15 c.c. (20).

3 — *Iodobrasside (N.N.R.)*

É quimicamente o éster etildiiodobrassicico, de fórmula:



É uma substância branca, inodora e insípida, que se apresenta em escamas brilhantes ou longas agulhas, contendo 41 % de iodo combinado. É insolúvel na água e solúvel nos líquidos orgânicos e nos óleos. O seu ponto de fusão é de 37° (21).

Emprega-se como sucedâneo do anterior, na dose de 5 a 20 c.c. duma solução a 60 % em óleo de sésamo.

Encontra-se especializado com o nome de Lipiodine.

4 — *Ethiodan*

É quimicamente uma mistura de ésteres isômeros, sendo o principal componente o paraiodoeruilundecenoato de etilo.

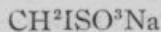
É preconizado como substituto dos óleos iodados destinando-se a mielografia. Não é irritante e a sua viscosidade é pequena, sendo além disso bastante estável.

Está também especializado com o nome de Pantopaque.

c) PRODUTOS IODADOS HIDROSOLÚVEIS

1 — *Methiodal (N.N.R.)*

É quimicamente o iodometanosulfonato de sódio, de fórmula:



Apresenta-se como um pó branco, cristalino, inodoro, muito solúvel na água fria (70 partes em 100 partes de água), mais dificilmente solúvel no álcool a 96°, no éter, acetona e benzeno. Titula 52 % de iodo.

As soluções aquosas são neutras e estáveis, podendo ser esterilizadas a 100°. A solução a 4 % é isotônica com o soro sanguíneo.

Emprega-se uma solução geralmente a 20 %, podendo a concentração ser levada a 40 ou 50 %, pois esta substância é bem tolerada e pouco tóxica.

É utilizado no exame radiológico das vias urinárias, dos rins e da bexiga, injectando-se por via endovenosa 20 gramas do sal em solução preparada como acima indicámos.

Para a aortografia abdominal e em pielografia, emprega-se uma mistura de 15 gramas de iodometanosulfonato de sódio com 7,5 gramas de iodeto de sódio (22). Recentemente tem sido utilizado com bons resultados em solução a 100 % em arteriografias (23).

Encontra-se especializado com os nomes de Abrodil, Skiodan, Metiodal, Diagnorenol, Pielofanina e Aldonina.

É sob o ponto de vista químico o diiodometanosulfonato de sódio, de fórmula:

2—*Tenebril*

$\text{CHI}_2\text{SO}_3\text{Na}$

Este produto apresenta-se como um pó branco, de sabor amargo depois açucarado, solúvel no dobro do seu peso de água destilada. É semelhante ao anterior que pode servir para a sua preparação. A solução a 6 % é isotônica. É muito rico em iodo — 68,6 % — estando este fortemente combinado, pois a sua solução suporta sem qualquer alteração a ebulição desde que esteja protegida da luz.

Pode ser injectado por via endovenosa no coelho até à dose de 2 gramas por quilo. No homem a dose de 15 gramas é perfeitamente tolerada pois é 10 vezes menor do que a dose tóxica.

Utiliza-se também para a investigação radiológica do sistema renal, em virtude de se eliminar rapidamente e sem decomposição pela urina. Injectam-se para isso por via intravenosa 15 gramas do sal em solução a 30 %. Emprega-se também em arteriografia em solução mais concentrada — até 50 %.

Encontra-se no mercado com o nome de Tenebril, de que existem as seguintes modalidades:

Tenebril A	solução a	30 %
» B	» »	45 %
» C	» »	35 %
» D	» »	20 %
» 4II	» »	110 % de diiodo-

metanosulfonato de monoetanolamina, destinado a aortografias.

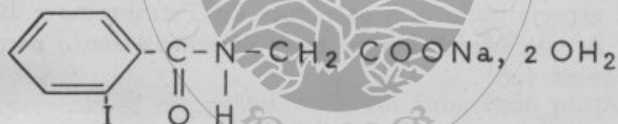
B—COMPOSTOS CÍCLICOS.

a) HOLOCÍCLICOS.

1—Derivados de ácidos aminados.

Hippuran (N.N.R.)

É quimicamente o ortoiiodohipurato de sódio, de fórmula:



É um pó branco cristalino, quase inodoro, muito solúvel na água. Titula 34,9 % de iodo.

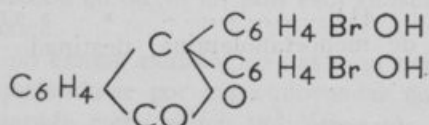
Usa-se em pielografia, pelas vias intravenosa ou oral. Por via endovenosa injectam-se 25 c. c. duma solução contendo 12 gramas de substância. Por via oral tomam-se 12 gramas dissolvidos em 75 c. c. de xarope simples. Também pode ser usado em urografia ascendente (24).

Foi especializado com o nome de Hippuran.

Também se usa com o mesmo fim o sal dissódico do ácido 3,5-diiodo-4-hidroxihipurico (25).

a) *Tetrabromo*

O produto conhecido com este nome é quimicamente a tetrabromofenoltaleína, de fórmula:



Apresenta-se em cristais incolores de ponto de fusão 220-230°, solúveis na água e no éter, pouco solúveis no álcool.

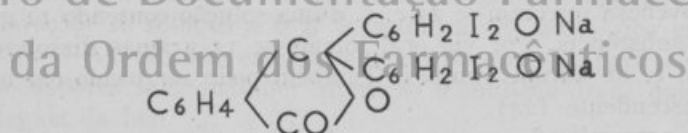
Utilizou-se o derivado sódico para o exame da vesícula biliar (colecistografia), injectando-se por via endovenosa uma solução a 5%, à razão de 0,06 a 0,08 gramas por quilo de peso corporal.

O uso desta substância deu lugar a accidentes vários, como náuseas, queda da pressão sanguínea, etc. Foi por isso substituído pelo derivado iódico, que tendo a mesma toxicidade, é duas vezes mais opaco para um mesmo peso, o que torna suficiente o emprego de metade da dose para obter o mesmo efeito.

Está especializado com os nomes de Tetrabromo e Bromotetragnost. A casa Merck lançou estes derivados com o nome geral de Tetragnost (26).

b) *Iodophthalein Sodium (F.E.U.)*

É a tetraiodofenoltaleína dissódica, inscrita na Farmacopeia dos Estados Unidos, de fórmula:



É um pó azulado de sabor amargo e adstringente, muito solúvel na água, no álcool e na glicerina. Titula 58,7% de iodo no estado anidro e 55,2% no estado de trihidrato. Altera-se facilmente à luz e perde o iodo por aquecimento a fogo directo. Por este motivo, a sua solução deve ser enviada em empolas amarelas e a esterilização feita por filtração por vela — preparando o soluto assépticamente —, o que tem a vantagem de fazer uma filtração

rigorosa muito conveniente para solutos deste género que, devido ao facto de serem intensamente corados são de difficil verificação, ou por tindalização a 80°, ou ainda por um aquecimento no banho-maria fervente, por 30 minutos. De qualquer modo a solução conserva-se mal, sendo preferível fazê-la extemporâneamente. Esta solução administra-se por via endovenosa na dosé de 3 gramas da substância dissolvidos em 24 c.c. de água. Pode administrar-se também per os na dose de 0,05 gramas por quilo de peso corporal, em pílulas queratinizadas ou em cápsulas de gelatina de 0,3 a 0,5 gramas cada, ou ainda dissolvida em água.

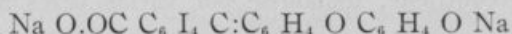
É utilizada em colecistografia devido ao facto de se eliminar pela bÍlis, tornando assim a vesícula biliar opaca aos raios X.

Está especializada com os nomes de Antinosine, Tetraiodo, Foriod, Radiotetrane, Iodotetragnost, Iodoftaleina, Stipolac, Opacine, Videophel, T.I.P., Iodo-ray, Iodeikon, Tetiothaleine Sodium, Cholemulsion, Cholepulvis, Keraphen, Shadocol, I.I.P.P.S.

Kuklim propôs com idêntico fim o éster diiodoetílico da salicilfenoltaleina. Johnson e Hitzrot indicaram o sal de céσιο da tetraiodofenoltaleina, para ser injectado endovenosamente ou administrado per os, alegando que este sal é menos tóxico do que o de sódio e dando, além disso, uma opacidade da vesícula biliar da mesma ordem, com uma quantidade mais reduzida (27).

c) *Phentiothalein Sodium* (N.N.R.)

Apresenta-se em grânulos de cor bronzeada púrpura, inodoros, ligeiramente higroscópicos, solúveis na água e no álcool. Titula entre 56 e 59 % de iodo. A sua fórmula



mostra-nos que se trata dum isómero da tetraiodofenoltaleina; no composto que agora descrevemos os átomos de iodo estão ligados ao grupo ftálico, enquanto que na tetraiodofenoltaleina o estão ao grupo fenólico.

É usada para o exame radiológico da vesícula biliar, tendo a propriedade de simultâneamente nos dar indicações sobre o fígado. Assim, depois da injecção endovenosa da solução, que deverá conter 40 miligramas da substância por quilo de peso do doente (não devendo exceder 2,5 gramas), em 30 c.c. de água destilada, esterilizada a banho-maria fervente durante 20 minutos, aparece na vesícula normal numa concentração suficiente para a tornar opaca aos raios X, e, ao mesmo tempo, se o fígado está lesado, é

retida no sangue em quantidade que dá indicação da extensão da lesão.

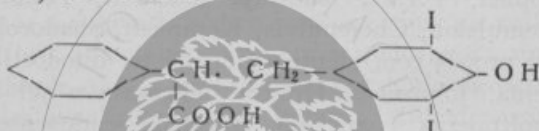
Se se pretende apenas a colecistografia, tem do mesmo modo vantagens sobre a anterior, visto que a dosagem é mais pequena e melhor tolerada, podendo ser administrada per os — 4 gramas em cápsulas de gelatina de 0,5 —, ou dissolvidos em 30 c.c. de água com 120 a 240 c.c. de sumo de uvas (28).

Está especializado com o nome de Iso-Iodeikon.

3 — Derivados dos ácidos-fenóis.

Ácido Iodoalfiónico (N.N.R.)

É quimicamente o ácido 3-(4-hidroxi-3,5-diiodofenil)-2 fenil propiónico, de fórmula:



É um pó branco ou francamente amarelado, inodoro, insolúvel na água, solúvel no álcool e no éter. O seu ponto de fusão é 157-162°, com decomposição. Titula 51,3 % de iodo.

Apresenta-se em comprimidos, sendo a quantidade necessária para uma boa colecistografia, de 3 gramas, quantidade essa que se pode considerar desprovida de toxicidade, pois tem sido demonstrado experimentalmente, que os coelhos suportam bem essa dose por quilo de peso (29).

Os comprimidos deste composto, que possui uma grande capacidade de contraste, tomam-se por várias vezes até completar a dose total.

Está especializado com os nomes de Biliselectan, Priodax, Dikol, Pheniodol e Coleregnost.

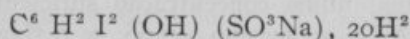
da Ordem dos Farmacêuticos

b) HETEROCÍCLICOS.

1 — Derivados de ácidos fenol-sulfónicos

a) *Renoçac*

É um soluto a 50 % de diiodo parafenolsulfonato de sódio, composto que tem a seguinte fórmula:

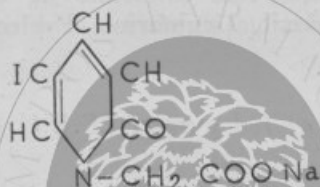


Apresenta-se em ampolas de 20 c.c. sendo utilizado como visualizador dos rins e vias urinárias em injeções endovenosas (34).

2—Derivados da Piridina.

a) Uroselectan A

É quimicamente o 5-iodo-2-piridona-N-acetato de sódio, de fórmula:



É um pó branco amarelado, muito solúvel na água, com reação neutra, titulando 42 % de iodo. O seu ponto de fusão é de 245° com decomposição. Altera-se à luz.

Usa-se em solução a 40 % que pode ser esterilizada no banho-maria fervente ou a vapor fluente, por 20 minutos, e que deve ser injectada por via endovenosa (30).

É utilizado no exame radiológico das vias urinárias e também em arteriografia. Normalmente elimina-se rápida e quase quantitativamente pela urina, sendo bem suportado e não ocasionando efeitos tóxicos. Está especializado com os nomes de Uroselectan A e Iopax.

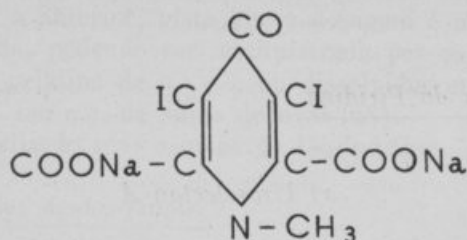
da Ordem dos Farmacêuticos

b) Uroselectan B

É um pó branco amarelado, muito solúvel na água, titulando 51,5 % de iodo, decompondo-se a 200° com libertação de anidrido carbónico.

Como é mais opaco aos raios X do que o composto anterior — maior percentagem de iodo —, empregam-se apenas 15 gramas dissolvidos em 20 c. c. de solução a 10 % de açúcar invertido. É como o anterior alterável à luz, sendo usado como seu sucedâneo nos mesmos casos.

É quimicamente o 3-5-diiodo-N-metil-4-piridona dicarbonato de sódio, de fórmula :



Está especializado com os nomes de Uroselectan B, Neo-Iopax, Opaxil, Iodoxil, Urumbrine, Pyelectan e Uropac.

c) Iodopyracet (F.E.U.)

É o 3-5-diiodo-4-piridona-N-acetato de dietanolamina, de fórmula :



Apresenta-se em solução aquosa, a 35%. O composto deve titular entre 61,5 e 63,5% de iodo. A solução pode ser esterilizada a vapor fluente a 100° durante 30 minutos.

Foi lançado como sucedâneo dos anteriores em virtude da sua grande opacidade. Administram-se por via endovenosa 20 c. c. de solução a 35%, correspondendo portanto a 7 gramas do produto, dose que como vimos atrás, é muito menor do que as dos compostos anteriores. Tem utilidade no exame dos rins e aparelho genito-urinário, articulações, etc.

Quando o produto não possa ser injectado por via endovenosa, convém diluí-lo de modo a obter uma solução isotónica que possa ser injectada por via subcutânea. Segundo a fórmula de Nicole, isto consegue-se com um soluto a 10,2%. Foi experimentado um

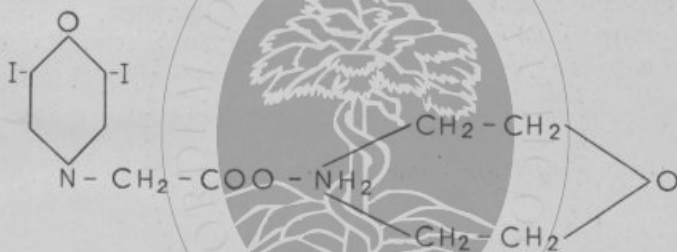
soluto desta concentração, esterilizado a vapor fluente, não resultando do seu emprego por via subcutânea qualquer intolerância.

É conhecido pelos nomes especializados de Per-abrodil, Diodrast, Nosydrast, Diodone, Uriodone, Dijodon, Pieleryl, Nosylan e Pylumbrine.

Como sucedâneo deste, aparece depois um produto formado pela mistura do composto acima descrito com o 3-5-diiodo-4-piridona-N-acetato de dietilamina, registado com os nomes de Per-abrodil forte e solução composta de Nosydrast, empregada para os mesmos casos.

d) *Umbrayod*

É o 3-5-diiodopiridona acetato de morfolina, de fórmula :



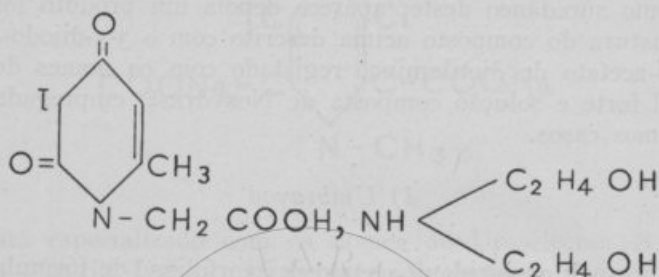
Este sal apresenta-se em solução aquosa a 30 %; titula 51,6 % de iodo. É um produto sensível à acção da luz e do calor, motivo porque a sua embalagem deve ser feita em ampolas amarelas, e a sua esterilização por filtração através de vela filtrante. Por acção de frios intensos podem dar-se cristalizações facilmente dissolvíveis por imersão da ampola em água quente.

É usado em pielografias e ureterografias ascendentes e ainda para arteriografia, descoberta de trajectos fistulosos, etc.

Administra-se por via endovenosa, sendo 10 a 20 c. c. da solução a 30 % suficientes para a obtenção de imagens nítidas. Não mostrou toxicidade. Foi lançado com o nome de Umbrayod (31).

e) *Contraste Roche*

É quimicamente o sal de dietanolamina do ácido 2,4-diceto-3-iodo-6-metiltetrahidropiridina, de fórmula:

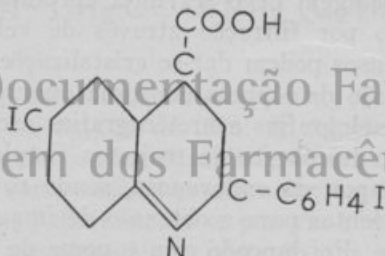


Apresenta-se em pílhetas cristalinas, incolores, de ponto de fusão 190-192°, solúvel na água com reacção neutra. Existe em solução a 50 e a 70% (32).

3—Derivados da Quinoleína.

a) *Diiodoatofan*

É o ácido 2-paraiodofenil-6-iodo-4-quinoleína carbónico, de fórmula:



É um pó cristalino, vermelho-escuro, pouco solúvel no álcool e na água. Foi preconizado como meio de contraste para o exame da vesícula biliar. Dá uma grande intensidade, mas provoca efeitos secundários como, por exemplo, inflamação renal. Administra-se em doses pequenas — nas pessoas magras basta 1 grama —, recomendando-se nunca ultrapassar os 3 gramas (33).

Ainda dentro dos compostos heterocíclicos temos um derivado das proteínas, o vitelinato de prata, vulgarmente conhecido pelo nome de Argirol, que se usa como meio de contraste em pielografia ascendente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ÉMILE SERGENT — *L'Exploration Clinique Médicale*, pág. 599 (1941).
- 2 — HAGER — *Tratado de Farmacia Práctica*, tomo II, págs. 1814-1815 (1942).
- 3 — *Idem*, tomo III, pág. 3251.
- 4 — ÉMILE SERGENT — *L'Exploration Clinique Médicale*, pág. 681 (1941).
- 5 — REYNALDO DOS SANTOS — *Iniciação à Urologia Clínica*, pág. 54 (1944).
- 6 — BAÑUELOS — *Manual de Patologia Médica*, tomo III, pág. 281 (1943).
- 7 — G. V. BERGMANN — R. STAEHELIN — V. SALLE — *Tratado de Medicina interna*, tomo V, pág. 484 (1941).
- 8 — P. LEBEAU et G. COURTOIS — *Traité de Pharmacie Chimique*, tomo I, pág. 207 (1946).
- 9 — EGAS MONIZ — *L'Angiographie cérébrale*, pág. 10 (1934).
- 10 — LOPO DE CARVALHO — *Lições de Fisiologia*, págs. 173-181.
- 11 — P. LEBEAU et G. COURTOIS — *Traité de Pharmacie Chimique*, tomo I, pág. 86 (1946).
- 12 — ALEU SALDANHA — *Hepatoesplenografia — Técnica e interpretação*, págs. 1-5.
- 13 — EGAS MONIZ — *L'Angiographie cérébrale*, pág. 17 (1934).
- 14 — M. BAÑUELOS — *Manual de Patologia Médica*, tomo II, pág. 774 (1943).
- 15 — REYNALDO DOS SANTOS — *Iniciação à Urologia Clínica*, pág. 59 (1944).
- 16 — EGAS MONIZ — *L'Angiographie cérébrale*, págs. 118-129 (1934).
- 17 — REYNALDO DOS SANTOS — *Iniciação à Urologia Clínica*, pág. 58 (1944).
- 18 — *New and Nonofficial Remedies*, pág. 280 (1947).
- 19 — CARLOS LARROUDÉ — *Manual de Oto-rino-laringologia*, pág. 430 (1945).
- 20 — P. LEBEAU et G. COURTOIS — *Traité de Pharmacie Chimique*, tomo II, pág. 1037 (1946).
- 21 — *Idem*.
- 22 — *Formulaire des médicaments nouveaux pour 1938*, pág. 306.
- 23 — REYNALDO DOS SANTOS e Colab. — *Comunicação ao Congresso Internacional de Cirurgia* (Londres, 1947).
- 24 — *New and Nonofficial Remedies*, pág. 287 (1947).
- 25 — P. LEBEAU et G. COURTOIS — *Traité de Pharmacie Chimique*, tomo III, pág. 1811 (1946).
- 26 — *Idem*, tomo II, pág. 1580.
- 27 — *Idem*, pág. 1583.
- 28 — *New and Nonofficial Remedies*, pág. 294 (1947).
- 29 — M. BAÑUELOS — *Manual de Patologia Médica*, tomo III, pág. 624 (1943).

- 30—UGO CAZZANI—*Ipodermoterapia*, pág. 882 (1939).
 31—Referência do Laboratório Wander.
 32—*Journal of the American Pharmaceutical Association*, XXXV, 179 (1946).
 33—P. LEBEAU et G. COURTOIS—*Traité de Pharmacie Chimique*, tomo III, pág. 3321 (1946).
 34—*Farmácia Nueva*, 12, 420 (1947).

Lisboa, Janeiro de 1948.

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”

ASSINATURAS:

CONTINENTE E ILHAS.....	Tomo bimestral.....	7\$50
	Série de 6 Tomos.....	40\$00
Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto		
COLÓNIAS E ESTRANGEIRO	Tomo bimestral.....	10\$00
	Série de 6 Tomos (1 ano)	60\$00

Números atrasados: os preços supra mencionados acrescidos de 50 %

ANÚNCIOS:

1 Pág.	300\$00
1/2 "	175\$00
1/4 "	100\$00

Descontos especiais para séries anuais e para anúncios permanentes.

Os preços líquidos são acrescidos de 3 % para o imposto do selo.

Distribuição gratuita aos Farmacêuticos do Continente, Ilhas e Colónias, (sócios) Laboratórios, Anunciantes, Casos de Saúde, Hospitais Cíveis e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, etc.

ACTIVIDADE CIENTÍFICA NACIONAL E ESTRANGEIRA

Das Revistas e dos Jornais

NOVOS REMÉDIOS

Adrenoxil. Anon: Ann. Pharm. Franc. 5,92 (1947).

Trata-se dum soluto injectável a 0,01 % da mono-semicarbazona do N-metil-2,3-dihidro-3-hidroxi-5,6-quinona-indol.

É apresentado em ampolas de 1 cm³ e tem acção hemostática.

Ciloprln. H. Lehmann: Schw. Apoth. Ztg. 86,236 (1947).

Este novo medicamento é o sal sódico do ácido 4-carboximetilamino-4-amino-difenilsulfona.

Hetrazan. Anon: Lancet 254, 682 (1948).

Este novo medicamento, recentemente experimentado (por via oral) na filaríose com resultados prometedores, é o cloridrato de 1-dietilcarbamil-4 metilpiperazina, de fórmula:



Maxlton. Anon: Ann. Pharm. Franc. 5,91 (1947).

Este produto francês, vizinho da benzedrina, contém em cada comprimido 3,5 mg. do d-monotartarato da d-fenilisopropilamina (ou d-nor-efedrina).

FARMÁCIA GALÉNICA

Dissolução do gualacol à custa dos canfosulfonatos.

G. Bacco: Boll. Chim. Farm. 86,286 (1947).

Referem-se as seguintes fórmulas, a primeira das quais se destina a ampolas e a segunda permite a preparação dum xarope:

1)

	1 cm ³		
Canfosulfonato de cálcio	0,12	0,12	0,24
» » magnésio ...	0,05	0,05	0,10
» » sódio.....	0,03	0,03	0,06
Iodo	0,01	0,02	0,04
Guaiacol	0,10	0,10	0,20
Ácido metilarínico.....	0,05	0,05	0,05

II)	Canfossulfonato de cálcio.....	100
	» » sódio.....	100
	» » magnésio.....	50
	Creosota.....	50
	Água destilada.....	q. b. p. 1000

Locão de Kummerfeld. Anon: Farmalecta 2,307 (1948).

Referem-se as duas fórmulas seguintes:

Enxofre precipitado.....	40 g.	60 g.
Cânfora.....	3,33	—
Goma arábica.....	6,66	—
Goma adragante.....	—	15
Água de cal.....	500	—
Água de rosas..... q. b.	1000	—
Alcool canforado.....	—	100
Alcool.....	—	100
Água..... q. b.	—	1000

Sabão líquido para cirurgões. Anon: Farmac. (Jan. 1948) apud Gaz. Farm. (Março 1948, pg. 8).

Refere-se a seguinte fórmula:

Óleo vegetal.....	380 g.
Ácido oleico.....	20 g.
Hidróxido de potássio.....	91,7
Glicerina.....	50 cm ³
Água destilada.....	q. b. p. 1000 g.

Solução de Bard-Parker. Anon: Farmalecta 2,307 (1948).

Citam-se as seguintes fórmulas:

I)	Formol.....	3 g.	II)	Alcool isopropílico...	48,12 g.
	Alcool.....	77		Alcool metílico.....	3,08
	Acetona.....	10		Formol.....	8
	Água.....	10		Água.....	40,62
				3,9 — dietiltridecanol-6 - sulfato de sódio.....	0,187

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Caracteres físico-químicos e ensaio de pureza da sulfametazina. P. Mörch: Arch. Pharm. Chemi. 54, 465 e 481 (1947).

O A. refere dois processos de síntese: um a partir da 4,6-dimetil-2 aminopirimidina e sulfacloreto, outro por acção da sulfaguanidina sobre a acetilacetona.

É um pó branco, cristalino $pf = 198^{\circ} - 199^{\circ}$ (corr.), relativamente solúvel na acetona.

Nas reacções de caracterização refere-se a do SO_4Cu e formação de acetilderivado ($pf = 248^{\circ} - 249^{\circ}$).

Pesquisam-se cloretos, sulfatos e metais.

O doseamento é feito por diazotação (limites 98,5-101 %).

A. M. L.

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. VII = 1948 = MAIO-JUNHO = N.º 63

TRABALHOS ORIGINAIS

O EMPREGO DA REACÇÃO DE LEGAL NO DOSEAMENTO FOTOCOLORIMÉTRICO DOS GLUCOSIDOS CARDIOTÓNICOS *

1.ª COMUNICAÇÃO

DOSEAMENTO DA DIGITOXINA

MENDES RIBEIRO (J.) E CORREIA RALHA (A. J.)

Têm sido já descritas várias reacções coradas para a identificação e pesquisa dos glucosidos digitálicos. Uma das mais antigas é, sem dúvida, a de KELLER-KILIANI (16), (17), obtida pela adição de um soluto de cloreto ou sulfato férrico e de ácido sulfúrico conc. a uma solução do glucosido em ácido acético glacial. Foi usada, com várias modificações, desde há muito (9), (15), (20) e tem sido mesmo proposta, ultimamente, para o doseamento fotocolorimétrico da digitoxina (15), (30), (22), determinando-se a

* Comunicação apresentada ao I Congresso Luso-Espanhol de Farmácia.

extinção da luz para uma radiação de comprimento de onda entre 500 e 570 $m\mu$.

A reacção de BRISSEMORET e DERRIEN, obtida quando se adiciona a vestígios de glucosidos cardiotónicos uma solução de ácido glioxílico (recentemente preparado por hidrogenação, com amálgama de sódio, de ácido oxálico em sol. a 4 %) e ácido sulfúrico conc., foi também já citada no princípio deste século (12).

A coloração vermelho alaranjada obtida quando se adiciona uma solução recente de picrato de sódio aos glucosidos digitálicos, foi proposta por BALJET (3) e adaptada por KNUDSON & DRESBACH (18), (19), (23) para o doseamento colorimétrico da digitoxina, embora durante muito tempo não se lhe prestasse grande atenção, devido ao pouco rigor dos métodos colorimétricos então empregados. Porém, depois que foi possível a utilização de colorímetros foto-eléctricos, de novo se procurou applicá-la e vários autores afirmam que os resultados do método de BALJET-KNUDSON dão, para a «Digitalis purpurea», valores que variam paralelamente com os obtidos pelo método do gato (4), (6), (7). No entanto, parece que a digitonina, desprovida de acção cardiotónica, dá uma reacção fracamente positiva (8) e, com os digilanidos, a intensidade da cor não é proporcional à da acção terapéutica (6).

Por outro lado, parece que a Reacção de BALJET não é de aplicar aos extractos clorofórmicos das folhas de dedaleira porque estes contêm sobretudo gitalina, enquanto que as infusões aquosas contêm gitalina, digitoxina e bigitalina em partes aproximadamente iguais (23).

Esta reacção foi proposta para o doseamento da digitoxina em comprimidos e em ampolas (4), (5), (21) e, ultimamente, indicaram-se os resultados obtidos por uma comissão de investigadores, o que levou à sua inscrição na última edição da Farmacopeia da U.S.A. (1947) (7).

A Reacção de LAFON, semelhante à de KELLER-KILIANI, obtida por adição de uma mistura arrefecida de partes iguais de álcool de 95° e ácido sulfúrico puro, contendo vestígios de percloro de ferro (26); a descrita por EKKERT, com ácido sulfúrico e α ou β naftol (11); as da vanilina clorídrica, do p. dimetilaminobenzaldeído e do ácido bromo sulfúrico (28), (29); a do furfurol sulfúrico (33); a de LIEBERMANN (nitrito de potássio dissolvido em ácido sulfúrico) (20); a do xantidrol em solução alcoólica, ligeiramente acidulada com ácido clorídrico (2) e ainda outras (25), (26), têm sido citadas para a identificação dos glucosidos digitálicos.

Recentemente foi proposto o m-dinitrobenzeno (24) que dá, com alguns glucosidos cardiotónicos, uma coloração azul fugaz que

pode servir para doseamento foto-colorimétrico dessas substâncias. Se bem que a sua especificidade não seja muito grande e a lactose possa interferir esta reacção, (inconveniente no doseamento em comprimidos) (10), parece que os resultados não se afastam muito dos do método biológico, quando realizado em comprimidos e ampolas, e desde que se trate de digitoxina à qual não hajam sido adicionados outros glucosidos cardiotónicos (1) e tenham sido eliminados a lactose e o ácido esteárico (10).

A Reacção de LEGAL, que nós experimentámos, dá uma coloração avermelhada em presença de glucosidos cardiotónicos que possuam um anel pentagonal, contendo uma dupla ligação e um grupo lactona, como foi verificado por JACOBS e colaboradores (13), (14). De facto, estes autores observaram que, enquanto que a estrofantina, a ubaína, a digitoxina e a gitoxina davam fortes reacções nitroprússicas, os produtos obtidos por saponificação das mesmas substâncias (abertura do grupo lactona) perdiam esta propriedade. Nos casos em que por reacidificação foi possível reconstituir esse grupo lactona, de novo a reacção era positiva (14).

Além disso, os glucosidos citados anteriormente, hidrogenados cataliticamente em presença de Paládio, não davam a reacção.

Como a acção farmacodinâmica dos glucosidos cardiotónicos parece estar estreitamente ligada à integridade daquele núcleo (31), pensámos que, deixando de se produzir a reacção, quando nele se dava qualquer alteração, os resultados obtidos com um método fotocolorimétrico baseado na Reacção de LEGAL, provavelmente estariam em relação com a acção cardiotónica.

PARTE EXPERIMENTAL

TÉCNICA DA REACÇÃO:

Num Erlenmeyer de 25 cm³ deitam-se 3 cm³ de um soluto de digitoxina em piridina abs.¹, adicionam-se XII gotas do Reagente (Soluto a 2 % de nitroprússiato de sódio) e 2 cm³ de soluto a 1 %

¹ Usou-se neste trabalho Digitoxina «Sandoz» seca no vácuo, à pressão de 11 mm de Hg e à temperatura de 100° durante uma hora. O ponto de fusão corrigido do produto seco era de 216-8°. A digitoxina, seca nestas condições, conservou ainda uma molécula de água como pôde verificar-se pela sua micro-análise: 3,627 mg Sub. deram 8,34 mg CO² e 2,73 mg OH²

Calc. C—62,90 %	H—8,44 %
Enc. —62,75 %	—8,42 %

de hidróxido de sódio. Agita-se levemente e deita-se rápidamente na tina. Lê-se a % de T exactamente 35 s depois da adição do soluto de soda.

Como compensador para determinar os 100 % de T utiliza-se, em vez da solução piridínica de digitoxina, somente piridina. Quanto ao resto procede-se como anteriormente, ajustando 100 % de T exactamente aos 35 s (a cor produzida com o compensador aumenta de intensidade com o tempo).

Para o estabelecimento da curva «extinção/concentração» utilizou-se, para cada caso, um compensador e a determinação foi executada imediatamente após o ajustamento dos 100 % de T.

ESCOLHA DO FILTRO:

Utilizou-se nestas determinações o Colorímetro foto-eléctrico «Hellige-Diller», modelo No-500 e as respectivas tinas cilíndricas No-510 (de cerca de 1 cm de diâmetro).

Para a escolha do filtro, empregou-se a mesma solução piridínica de digitoxina na determinação da extinção da luz para os vários comprimentos de onda dos filtros.

Filtro 440 m μ	$\Sigma = 0,456$
520	0,328
560	0,201
585	0,137
610	0,071

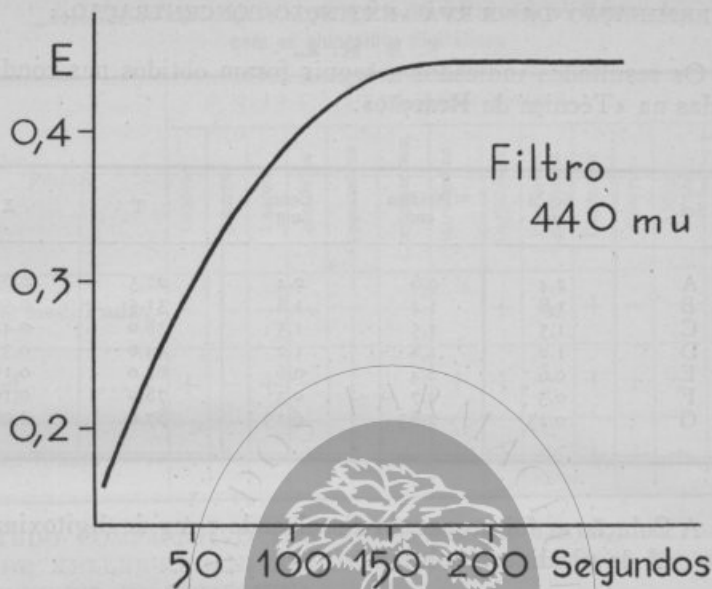
DETERMINAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO TEMPO NA EXTINÇÃO:

Centro de Documentação Farmacéutica

Usou-se nos dois casos seguintes, para ajustar o galvanómetro aos 100 % de T, uma mistura de 3 cm³ de piridina e 2 cm³ de água.

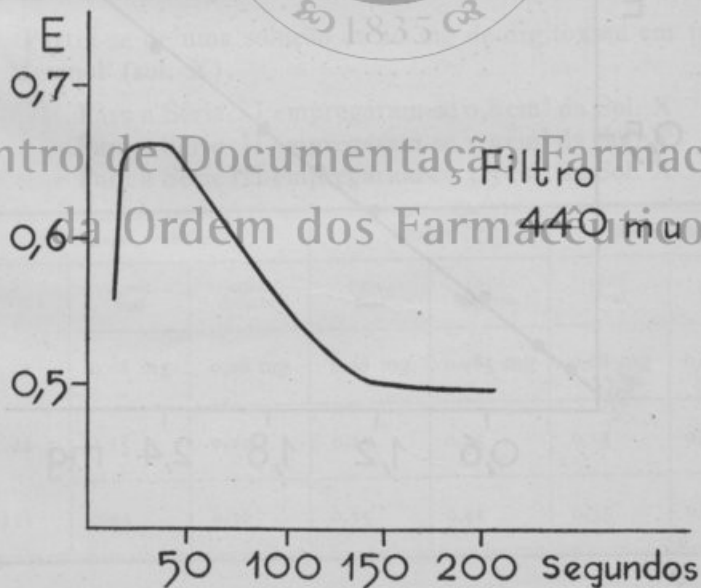
A — *Varição para o Reagente.*

A observação foi feita com uma mistura de 3 cm³ de piridina, XII gotas do Reagente e 2 cm³ de OHNa a 1 % e as leituras realizadas de 5 em 5 segundos.



B— *Varição para a Reacção.*

As condições foram idênticas às da determinação anterior salvo que a piridina tinha em solução 1,5 mg de digitoxina.

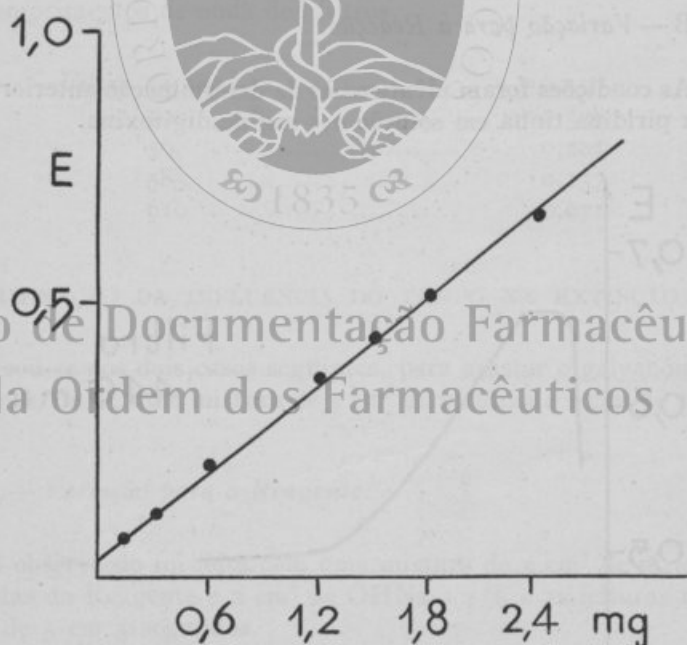


DETERMINAÇÃO DA CURVA «EXTINÇÃO/CONCENTRAÇÃO»:

Os resultados indicados a seguir foram obtidos nas condições citadas na «Técnica da Reacção».

Sol.	Sol. i cm ³	Piridina cm ³	Conc. mg	% T	Σ
A	2,4	0,6	2,4	22,5	0,648
B	1,8	1,2	1,8	31,5	0,501
C	1,5	1,5	1,5	38,0	0,420
D	1,2	1,8	1,2	44,0	0,357
E	0,6	2,4	0,6	64,0	0,194
F	0,3	2,7	0,3	78,0	0,108
G	0,15	2,85	0,15	87,0	0,061

A Solução -1 foi preparada dissolvendo 1 mg de digitoxina por cada cm³ de piridina absoluta.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

**Resultados obtidos com as Reacções de Legal, de Baljet e Keller-Kiliani
com várias substâncias estrutural ou funcionalmente relacionados
com os glucosidos digitálicos**

Reacção	Substâncias empregadas													
	Glucose	Sacarose	Lactose	Colesterina	Progesterona	Corticosterona	Estrofanina K	Digilanidos	Purpureo-glucosidos	Digitoxina	Citarené	Aldeído fórmico	Acetona	Cânfora
Legal modificada ..	-	-	-	-	-	-		+	+	+	-	-	+	-
Baljet	+	-	+	-			+	+	+	+	+	-	+	-
Keller-Kiliani	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-

ESTUDO COMPARATIVO DAS REACÇÕES DE LEGAL, DE BALJET E DE KELLER-KILIANI APLICADAS AO DOSEAMENTO FOTOCOLO-RIMÉTRICO DA DIGITOXINA:

As Reacções de Baljet e de Keller-Kiliani foram executadas segundo as técnicas indicadas na 13.^a Edição, de 1947, da «U.S.A. Pharmacopoeia» (Pgs. 640-641).

A — Determinações em Soluções recentes.

Partiu-se de uma solução de 10 mg de digitoxina em 100 cm³ de Metanol (sol. X).

Para a Série I empregaram-se 0,8 cm³ da Sol. X

Para a Série II empregaram-se 1,5 cm³ da Sol. X

Para a Série III empregaram-se 3,5 cm³ da Sol. X

	Série Legal modificada		Baljet		Keller-Kiliani	
	conc. real	conc. determ.	conc. real	conc. determ.	conc. real	conc. determ.
I	0,08 mg	0,06 mg	0,08 mg	0,085 mg	0,08 mg	0,075 mg
II	0,15	0,21	0,15	0,25	0,15	0,145
III	0,35	0,36	0,35	0,41	0,35	0,346

B— *Determinações realizadas com digitoxina que esteve em contacto com 2 cm³ de amónia durante 12 horas, à temperatura de 90°.*

LEGAL MOD.		BALJET		K. — KILIANI	
conc. real	conc. determ.	conc. real	conc. determ.	conc. real	conc. determ.
0,975 mg	0,675 mg	1 19 mg	1,04 mg	0,415 mg	0,420 mg

C— *Determinações realizadas com digitoxina que esteve em contacto com 2 cm³ de soluto a 10 % de hidróxido de sódio durante 12 horas, à temperatura de 90°.*

LEGAL		BALJET		K. KILIANI	
conc. real	conc. determ.	conc. real	conc. determ.	conc. real	conc. determ.
0,075 mg	0,032 mg	0,42 mg 0,28 mg	0,51 mg 0,52 mg	0,07 mg	0,06 mg

D— *Determinações realizadas em soluções recentes de digitoxina adicionadas de colestерina.*

da Ordem dos Farmacêuticos

Legal		Baljet		K. — Kiliani	
conc. real	conc. det. após adição de 0,5 mg de Colesterina	conc. real	conc. det. após adição de 0,25 mg Colesterina	conc. real	conc. det. após adição de 0,125 mg de Colesterina
2,06 mg.	2 04 mg	2,27 mg	2,27 mg	0,385 mg	0,425 mg.

E—Determinações realizadas em soluções recentes de digitoxina adicionadas de glucose.

Legal		Baljet		K. — Kiliani	
conc. real	conc. det. após adição de 0,5 mg de Glucose	conc. real	conc. det após adição de 0,25 mg de Glucose	conc. real	conc. det. após adição de 0,125 mg de Glucose
2,06 mg	2,01 mg	2,27 mg	2,41 mg	0,385 mg	0,390 mg

INTERPRETAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

Das três reacções estudadas, a de Keller-Kiliani foi a que se mostrou mais sensível com solutos recentes de digitoxina (não alterada); seguiu-se-lhe a de Baljet e, por último, a de Legal. Porém, foi esta a que mostrou maior especificidade, sendo positiva somente com os glucosidos cardiotónicos (exceptuando o cilarene que tem um anel hexagonal) e com a acetona. A de Keller-Kiliani foi positiva com todas as substâncias de núcleo esterínico e a de Baljet deu resultados positivos com os glucosidos cardiotónicos, incluindo o cilarene, com a acetona e, ainda, com a glucose e com a lactose. Como a reacção foi negativa com a sacarose, parece deduzir-se que ela é devida aos grupos pseudoaldeídicos livres dos glucidos, embora dê também resultado positivo com a função lactona.

No série B de determinações, verifica-se que, depois de tratar a digitoxina com amónia, a temperatura elevada, as concentrações determinadas com as Reacções de Legal e de Baljet são inferiores à concentração real (antes do ataque), enquanto que, com a de Keller-Kiliani, não apresentam variações sensíveis.

Depois do tratamento com hidróxido de sódio a 10 %, a Reacção de Legal acusa nitidamente uma baixa de concentração, a de Keller-Kiliani mais uma vez não mostra modificação sensível e a de Baljet apresenta, agora, valores superiores aos iniciais.

O comportamento diferente da Reacção de Baljet, após os tratamentos com amónia e com hidróxido de sódio, poderá explicar-se admitindo que a amónia levou a destruição da digitoxina somente até à abertura da função lactona, enquanto que a soda, mais enérgica, foi mais além e separou, total ou parcialmente, as três moléculas de Digitoxose unidas ao átomo de Carbono 3 do núcleo esterínico.

Do que acaba de ser exposto, parece poder concluir-se que a Reacção de Keller-Kiliani, apesar da sua grande sensibilidade e facilidade de execução, não é de aconselhar porque não acusa variações, mesmo depois de alterações profundas na molécula dos glucosidos cardiotónicos, modificações que podem significar a perda total da actividade terapêutica. A Reacção de Baljet dá valores que dependem da integridade da função lactona, sòmente enquanto o resto glucídico da molécula não for hidrolisado pois que, cada grupo pseudoaldeídico livre, reduzirá também o ácido pírico. A Reacção de Legal, dependendo também da função lactona mas só dando resultados positivos quando esta existe num núcleo pentagonal com uma dupla ligação, como demonstrou Jacobs, deve dar resultados mais próximos dos dos métodos biológicos do que qualquer das técnicas que utilizam as outras duas reacções citadas. Assim, não só a abertura da ligação CO-O como também a hidrogenação da dupla ligação (em ambas as hipóteses parece diminuir a acção cardiotónica) deverá ter influência sobre o resultado da reacção.

As vantagens indicadas para a Reacção de Legal certamente se mostrarão mais nítidas para o doseamento dos glucosidos na planta, pois os glucosidos iniciais hidrolisam-se facilmente, libertando-se oses que falsearão os resultados obtidos com a Reacção de Baljet.

Os AA. têm já em estudo uma outra comunicação sobre o emprego da Reacção de Legal no doseamento dos glucosidos da «Digitalis purpurea», no pó da planta, em que se fará a comparação dos resultados obtidos com os observados seguindo o método de Knudson e Dresbach, que se baseia na Reacção de Baljet. Além disso, procurarão esclarecer até que ponto o doseamento efectuado simultaneamente com as Reacções de Keller-Kiliani, de Baljet, e de Legal, aplicadas ao mesmo extracto de uma amostra de pó de Dedaleira, pode indicar a integridade das moléculas dos glucosidos nele existentes.

(Trabalho realizado no Laboratório Normal de Lisboa)

A microanálise indicada na Pg. 7 foi executada pelo Dr. F. Weiser do Laboratório Microanalítico de Basileia.

Os autores agradecem ao Prof. Raul de Carvalho a cedência do Fotocolorímetro que utilizaram.

Já depois de apresentado este trabalho tivemos conhecimento dum outro de KEDDE, D. L., (Pharm. Weekblad, 82, 741 (1947); Chem. Abst., 42, 3139 (1948); Quart. J. Pharm & Pharmacol.

21, 162 (1948), no qual o autor emprega também o nitroprussiato de sódio para o doseamento da digitoxina, seguindo uma técnica diferente da nossa.

BIBLIOGRAFIA

- 1—ANDERSON, R. C. & CHEN, K. K.—*J. Am. Pharm. Assoc.*, 35, 353 (1946).
- 2—ARREGUINE, V. & PASQUALIS, P. E.—*Rev. univ. nacl. Córdoba* (Arg.), 32, 439 (1945).
- 3—BALJET, H.—*Schweiz. Apoth. Ztg.*, 56, 71 (1918); 84, 8.
- 4—BELL, F. K. & KRANTZ, J. C.—*J. Pharmacol.*, 83, 213 (1945).
- 5—BELL, F. K. & KRANTZ, J. C.—*J. Pharmacol.*, 87, 198 (1946).
- 6—BELL, F. K. & KRANTZ, J. C.—*J. Pharmacol.*, 88, 14 (1946).
- 7—BELL, F. K. & KRANTZ, J. C.—*J. Am. Pharm. Assoc.*, 35, 260 (1946).
- 8—BELL, F. K., CARR, C. J. & KRANTZ, J. C.—*J. Pharmacol.*, 89, 143 (1947).
- 9—BLOMBERG, J.—*Pharm. Weckblad*, 56, 790 (1919).
- 10—CANBÄCK, T.—*Svensk. Farm. Tid.*, 51, 261 (1947).
- 11—EKKERT, L.—*Pharm. Zentralhalle*, 75, 22 (1934).
- 12—GARNIER—*Journ. Pharm. et Chim.*, 27, 369 (1908).
- 13—JACOBS, W. A. & COLLINS, A. M.—*Journ. of Biol. Chem.*, 64, 383 (1925).
- 14—JACOBS, W. A., HOFFMANN, A. & GUSTUS, F. L.—*Journ. of Biol. Chem.*, 70, 1 (1926).
- 15—JAMES, A. E., LAQUER, F. O. & MC INTYRE, J. D.—*J. Am. Pharm. Assoc.*, 36, 1 (1947).
- 16—KELLER—*Ber. der deutsch. Pharm. Ges.*, 5, 275 (1895).
- 17—KILIANI—*Arch. de Pharm.*, 234, 273 (1896).
- 18—KNUDSON & DRESBACH—*J. Pharm. and exp. Ther.*, 19, 268 (1922).
- 19—KNUDSON & DRESBACH—*J. Pharm. and exp. Ther.*, 20, 205 (1923).
- 20—LECOQ, H.—*Bull. soc. roy sc. Liège*, 11, 606 (1942).
- 21—*Pharmacopoeia of the U. S. A.* 13th Rev., pág. 640 (1947).
- 22—*Pharmacopoeia of the U. S. A.* 13th Rev., pág. 641 (1947).
- 23—PINKTEREN, J. A. C.—*Pharm. Weckblad*, 60, 4 (1932).
- 24—RASMUSSEN, S. K.—*Dansk. Tids. Farm.*, 18, 48 (1944).
- 25—REICHARD, C.—*Pharm. Zentralhalle*, 54, 217 (1913).
- 26—REICHARD, C.—*Pharm. Zentralhalle*, 54, 687 (1913).
- 27—RIJN & DIETERLE—*Die Glycoside Berlin*, pág. 538 (1931).
- 28—SANCHEZ, A.—*Semana médica* (Buenos Aires), II, 151 (1936).
- 29—SANCHEZ, A.—*J. Pharm. chim.*, 24, 549 (1936).
- 30—SEIFERT, R.—*Süddeut. Apoth. Ztg.* 81, 443 (1941).
- 31—VELÁZQUEZ, B. L.—*Terap. con sus fund. de Farmacologia experimental*, Madrid, pág. 856 (1942).
- 32—WATTIEZ, N. & STERNON, F.—*Éléments de Chimie végétale*, Paris (1942).
- 33—WOKER, G. & ANTENER, I.—*Helv. chim. Acta*, 22, 666 (1939).

Maio, 1948

DOSAGEM COLORIMÉTRICA DO ÁCIDO ASCÓRBICO PELO ÁCIDO SILICOTÚNGSTICO *

JOAQUIM AUGUSTO DE ALMEIDA BALTAZAR

Licenciado em Farmácia

Quando efectuávamos a dosagem da vitamina B₁ pelo método de Bessot¹ num soluto que continha também em dissolução a vitamina C, verificámos que o líquido filtrado após a precipitação do cloridrato de tiamina pelo ácido silicotungstico, tomava uma forte coloração azul quando era alcalinizado com hidróxido de sódio ou carbonato de sódio.

Esta coloração que depressa verificámos ser devida à acção redutora do ácido ascórbico pode ser utilizada para fins quantitativos.

Não exerce qualquer influência sobre as intensidades da coloração a presença de sulfitos ou bisulfitos, metabisulfitos e hipossulfitos, alguns destes muito empregados como estabilizadores do ácido ascórbico nos solutos injectáveis.

Há no entanto certos compostos que por reagirem de maneira idêntica podem interferir na reacção, é o caso do tanino, do ácido sulfídrico e do cloridrato de cisteína; porém, os dois primeiros nunca se empregam com a vitamina C, e o último, embora seja indicado como estabilizador não é dos mais utilizados.

Dividimos o nosso trabalho em três partes principais:

1.º — Estudo preliminar da reacção tendo por objectivo fixar as doses a empregar de cada um dos reagentes, verificar o tempo necessário para a obtenção do máximo de coloração e investigar se a cor segue a lei de Beer.

2.º — Descrição da técnica de doseamento e obtenção da curva de calibração com o colorímetro fotoeléctrico.

3.º — Determinações quantitativas em algumas preparações galénicas especializadas (injectáveis e comprimidos) contendo apenas como princípio activo o ácido ascórbico.

* Comunicação apresentada ao I Congresso Luso-Espanhol de Farmácia. (Maio-Junho, 1948).

¹ M. Lucien Bessot: Journal de Pharm. et Chimie, 132, 281, 1940.

PARTE EXPERIMENTAL

ENSAIOS PRELIMINARES

Neste estudo, usámos um soluto de ácido ascórbico contendo 0,1 mg. por c. c., soluto de ácido silicotungstico a 10 % e para a apreciação das intensidades de coloração o colorímetro fotoelétrico Lumetron Mod. 400-G. B.

Por não termos ainda afinada a técnica da reacção e desconhecermos a curva da cor, fizemos estes primeiros ensaios com um filtro que escolhemos arbitrariamente, o filtro 420, e utilizámos como ensaio a branco a água destilada.

O soluto de ácido ascórbico foi feito com água bidestilada recentemente fervida e resfriada, contendo 0,5 por cento de ácido acético. Este tem por fim aumentar a acidez do meio e evitar que se forme uma leve coloração azulada antes da adição do carbonato de sódio, o que pode suceder quando depois da adição do ácido silicotungstico demoramos muito a alcalinização, principalmente se se fazem em série um grande número de determinações.

Logo de entrada verificámos que a coloração tomava um tom arroxeado e se mostrava menos estável quando se utilizava como alcalinizante a soda cáustica, mesmo em solutos diluídos. Passámos por isso a usar o soluto saturado de carbonato de sódio.

Numa série de ensaios conservando os mesmos volumes do soluto de ácido ascórbico e do de carbonato de sódio, fizemos variar os volumes do soluto de ácido silicotungstico e da água destilada conforme se indica no quadro seguinte:

Soluto de ácido ascórbico	Água destilada	Soluto de ácido silicotungstico	Soluto de carbonato de sódio	Transmissões encontradas
5 c. c.	3,5 c. c.	0,5 c. c.	1 c. c.	31
5 c. c.	3 c. c.	1 c. c.	1 c. c.	28
5 c. c.	2,5 c. c.	1,5 c. c.	1 c. c.	27
5 c. c.	2 c. c.	2 c. c.	1 c. c.	27

Destes primeiros ensaios pudemos tirar as seguintes conclusões:

1) — A coloração não é tão estável como nos parece à simples vista; passado cerca de um minuto o colorímetro começa a acusar uma diminuição de intensidade da cor.

2) — O soluto de carbonato de sódio deve adicionar-se apenas no momento da determinação colorimétrica e esta deve ser feita rapidamente.

3) — 2 c. c. de soluto de ácido silicotungstico é volume suficiente para 0,5 mg. de ácido ascórbico, por quanto já com 1,5 c.c. tínhamos conseguido um máximo de coloração.

Em ensaios subsequentes mantendo o mesmo volume de soluto de ácido ascórbico e empregando 2 c. c. de soluto de ácido silicotungstico fizemos variar o volume do soluto de carbonato de sódio. As nossas observações mostraram:

1) — Não haver vantagem em empregar volumes superiores a 1 c. c. de soluto de carbonato de sódio.

2) — Com quantidades iguais de ácido ascórbico obtivemos sempre transmissões idênticas.

MÉTODO ACONSELHADO

Em face dos resultados atrás descritos propomos a seguinte técnica:

Tomar um volume de soluto que não contenha mais de 0,5 mg. de ácido ascórbico, adicionar água destilada até prefazer o volume de 7 c. c., juntar 2 c. c. de soluto a 10 % de ácido silicotungstico e finalmente 1 c. c. de soluto saturado de carbonato de sódio (o volume total deve ser sempre de 10 c. c.). Agitar e fazer a determinação colorimétrica antes de passado um minuto.

Estabelecida a técnica mais conveniente para a reacção determinámos a curva da cor para a escolha do filtro a utilizar. Para esse fim fizemos ensaios com a mesma quantidade de ácido ascórbico e determinámos as transmissões para cada um dos filtros do colorímetro. A Fig. 1 dá-nos conta dos resultados obtidos, verificando-se que é o filtro 650 (filtro vermelho) o que nos convém por ser o que determina o mínimo de transmissão.

Seguidamente realizámos uma série de ensaios com quantidades crescentes de ácido ascórbico que foram de 0,05 mg. a 0,5 mg. As transmissões encontradas e as correspondentes densidades ópticas são apresentadas respectivamente nas figuras 2 e 3.

Estes ensaios feitos em duplicado deram sempre números concordantes.

Da observação destes gráficos conclui-se que as determinações mais correctas são as efectuadas com quantidades de vitamina C compreendidas entre 0,1 mg. e 0,4 mg. e que a cor segue a lei de Beer.

Verificamos também que a adição de sulfitos, bissulfitos e hipossulfitos, mesmo em grandes quantidades não exerce qualquer interferência sobre os resultados.

DETERMINAÇÕES QUANTITATIVAS
EM PREPARAÇÕES ESPECIALIZADAS

Seguindo a técnica descrita e utilizando qualquer daqueles gráficos, efectuamos dosagens em alguns produtos colhidos no mercado contendo só ácido ascórbico, injectáveis e comprimidos.

Para esse fim fizemos diluições, de modo a obtermos solutos com cerca de 0,1 mg. de ácido ascórbico por c.c. e tomamos em cada ensaio 2 a 3 c.c. destes solutos diluidos. A quantidade de vitamina C em mgs. por c.c. de soluto, ou por comprimido, é dada pela expressão $P = \frac{p \times d}{v}$, sendo p a quantidade de vitamina correspondente à densidade óptica indicada pelo colorímetro, d a diluição e v o número de c.c. de soluto diluído que se tomou no ensaio.

A par destes ensaios colorimétricos fizemos, sobre os mesmos produtos, dosagens pelo método iodométrico; os resultados vêm expressos no quadro que se segue:

PRODUTOS		Concentração indicada no rótulo em g. por c. c.	Concentração encontrada em g. por c. c.	
			Método Iodométrico	Método Colorimétrico
1 2 3 4 5 6 7 8	Injectáveis	0,050	0,046	0,047
		0,100	0,100	0,100
		0,050	0,049	0,051
		0,050	0,052	0,051
		0,100	0,094	0,091
		0,100	0,101	0,103
		0,050	0,049	0,051
		0,050	0,047	0,048
1 2 3 4	Comprimidos	0,050	0,062	0,061
		0,050	0,049	0,052
		0,050	0,049	0,051
		0,100	0,099	0,105

Em face deste quadro, verificamos que os números encontrados pelos métodos iodométrico e colorimétrico são bastante aproximados, não sendo a diferença superior a 4 % para os solutos injectáveis e a 6 % no caso dos comprimidos.

CONCLUSÕES

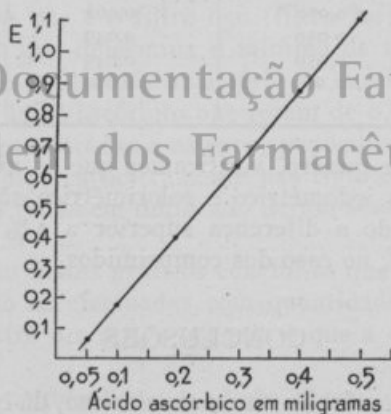
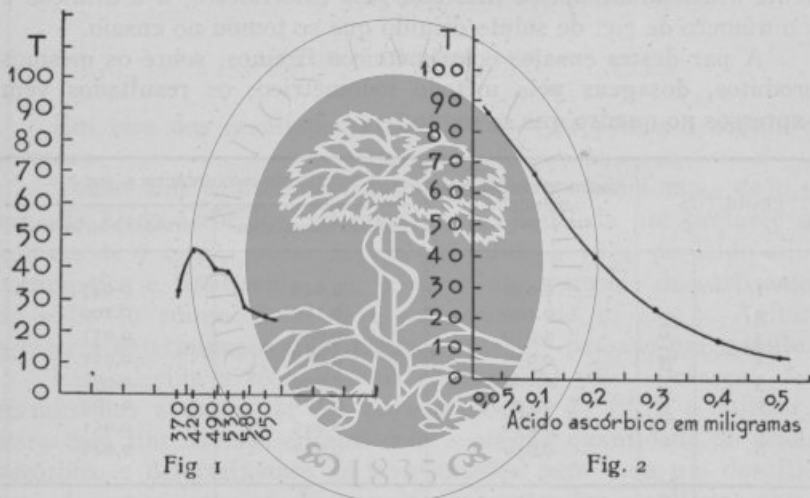
- 1) — O ácido ascórbico, em meio alcalino, dá com o ácido silicotungstico uma coloração azul.
- 2) — Com quantidades de ácido ascórbico compreendidas entre

0,05 mg. e 0,5 mg. a cor obtida segue a lei de Beer, podendo ser portanto utilizada com fins quantitativos, empregando um colorímetro fotoelétrico e o filtro 650.

3) — Dosagens efectuadas em preparados galénicos de vitamina C (injectáveis e comprimidos) deram resultados sensivelmente concordantes com os obtidos pelo método iodométrico.

4) — Os principais estabilizantes empregados nos solutos injectáveis de ácido ascórbico não interferem na reacção.

(Laboratório de Verificação de Medicamentos
da C. R. P. Q. e F)



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

ACTIVIDADE CIENTÍFICA

NACIONAL E ESTRANGEIRA

Das Revistas e dos Jornais

FARMACOGNOSIA

Um estudo sobre a piscidia eritrina. C. H. Costello e C. L. Butler: J. Am. Pharm. Assoc. 37,89 (1948).

Trata-se de um estudo pormenorizado sobre a química, farmacologia e emprego clínico da droga. A parte experimental mostra que os preparados galénicos de toda a planta tem apreciável acção depressora sobre o útero, quer *in vitro*, quer *in vivo*.

A casca é a parte mais activa e o éter de petróleo o melhor dissolvente do princípio depressor.

A droga é praticamente atóxica para os ratos aos quais se administram doses maciças.

Caracterização e doseamento da quinina na droga. E. Sigel Filho: Trib. Farmac. 161, (1948).

O A. refere detalhadamente três técnicas: volumétrica, ponderal e colorimétrica. Esta, bastante rápida, baseia-se na transformação em cupreína (por aquecimento com SO_4H_2) e obtenção dum composto vermelho, solúvel no álcool, pela acção dum reagente p. nitro-anilina diazótico, em meio alcalino.

Este método, devido a Sanchez, pode utilizar-se em doseamentos da droga, utilizando um colorímetro.

da Ordem dos Farmacêuticos

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Determinação da penicilina K na penicilina comercial. W. W. Wright e D. C. Grove: J. Am. Pharm. Assoc. 37,115 (1948).

O produto é diluído num tampão de fosfato (pH 6,0) e agitado com CHCl_3 ; nestas condições, a penicilina G fica praticamente no tampão, enquanto que $\pm 30\%$ da penicilina K passa para o CHCl_3 .

O método consiste em determinar iodométricamente a penicilina na camada aquosa e clorofórmica e calcular a percentagem de penicilina K por meio duma fórmula proposta pelos AA.

Dosagem fotocolorimétrica da nicketamida. A. B. Rios: Rev. Assoc. Bioq. Arg. 14,209 (1947).

O A. estuda a aplicação, ao colorímetro foto-eléctrico, do método de Sanchez, baseado na coloração vermelha obtida, em meio alcoólico diluído, com o brometo de cianogénio e acetato de ben-zidina.

O A. empregou o colorímetro foto-eléctrico de Evelyn.

Dosagem fotocolorimétrica do roxo de genclana por comparação com um pó padrão. J. D. Mc. Intyre e A. E. James: J. Am. Pharm. Assoc. 37,150 (1948).

Os AA. apresentam um método que consiste em dosar num colorímetro foto-eléctrico um sol. a 0,5-5,0 mg^o/100 da droga, por comparação com um pó padrão.

Dosagem colorimétrica da apomorfina. E. R. Cole: Proc. roy. Soc. N. S. W. 81,80 (1947) apud Quart. J. Pharm. Pharmacol. 21,68 (1948).

O A. refere a seguinte técnica:

A 1 cm³ de soluto (= 0,02 a 0,2 mg de apomorfina) juntar 0,1 cm³ de R. de Gibbs, recente (sol. a 0,46 % de 2,6-dibromo-quinona-clorimida, em álcool absoluto) e 0,05 cm³ de CO₃H Na a 5 %; misturar e deixar em tubo rolhado 30 m.

Extrair o líquido com 2 cm³ de álcool butílico. Comparar o líquido corado, com padrões tratados de igual modo.

A. M. L.

Aferição dos extractos medicinais

«O comércio e o fabrico dos extractos medicinais para os quais consta na Farmacopeia Portuguesa a dosagem dos seus princípios activos está subordinado a determinadas normas que este Serviço, em colaboração com a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, cumpre fazer observar. Para isso, tenho a honra de solicitar de V. Ex.^a se digne dar conhecimento aos agremiados desse Organismo de que não devem aceitar dos seus fornecedores os boiões de extractos que não sejam portadores da respectiva etiqueta de aferição.»

(Of. n.º 1341 de 18-6-948, da Direcção dos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos).

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA QUÍMICA

Por **Maria Serrallach** (Barcelona — 1946)

A literatura de química, apesar de se ter desenvolvido extraordinariamente nas últimas décadas, encontra-se razoavelmente sistematizada e é por isso muito fácil procurar qualquer assunto.

Os livros *Handbuch der anorganischen Chemie*, de GMELIN e *Handbuch der organischen Chemie*, de BEILSTEIN, além de outros dos quais destacaremos pela sua importância futura a *Elsevier's Encyclopaedia of Organic Chemistry* (em publicação), são livros onde a literatura química se encontra devidamente classificada.

Por outro lado, as revistas de extractos *Chemisches Zentralblatt*, *Chemical Abstracts*, *British Chemical Abstracts*, *Bulletin de la Société de Chimie de France*, *Bulletin Analytique*, etc., das quais as duas primeiras são as mais completas, permitem-nos procurar a bibliografia até à actualidade, utilizando os índices de autores, assuntos, fórmulas e patentes. Porém, cada um destes livros e revistas de importância basilar está orientado de uma determinada maneira, necessitando, por isso, uma técnica especial de manejo para cada caso. Haja em vista que, para a consulta do BEILSTEIN, existe um livro publicado pela Deutsche Chemische Gesellschaft: *System der organischen Verbindungen. Ein Leitfaden für die Benutzung von Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*.

Têm sido feitas já várias tentativas para dar às pessoas que pretendem iniciar-se na investigação química as normas a seguir para a documentação dos trabalhos a realizar. Entre outros, citaremos *A Guide to the Literature of Chemistry*, de CRANE & PATERSON (1927), *Chemical Publications*, de MELLON (1940) e *La Littérature Chimique Mondiale*, de CORNUBERT (1943).

Em Espanha, foram publicadas, em revistas, algumas indicações desse tipo, como as do Prof. LORA TAMAYO, para a bibliografia de química orgânica, e as do Prof. SANTOS RUIZ, para a bibliografia de química biológica.

MARIA SERRALLACH oferece agora, com o seu livro *Bibliografia química* um precioso auxiliar a todos os que se dedicam à investigação e ao ensino da química. Este seu livro, excelente sob muitos aspectos, encontra-se dividido em 14 partes que uma disposi-

ção prática permite manusear facilmente, as quais se destinam aos seguintes assuntos:

- 1— Elementos bibliográficos da literatura química (com várias secções).
- 2— Fontes bibliográficas fundamentais.
- 3— Revistas de índice, revistas gerais e revistas especializadas.
- 4— Marcha a seguir para a documentação de um determinado assunto.
- 5— Abreviaturas dos títulos das revistas.
- 6— Tabelas sinópticas das fontes bibliográficas mais importantes.
- 7— Abreviaturas alemãs utilizadas vulgarmente.
- 8— Abreviaturas inglesas.
- 9— Referência a obras onde se encontra o valor das abreviaturas utilizadas em publicações francesas, italianas, gregas e russas.
- 10— Terminologia inglesa.
- 11— Terminologia alemã.
- 12— Catálogo das revistas de Barcelona.
- 13— Índice de empresas.
- 14— Índice geral alfabético.

Este livro tem ainda interesse por apresentar, na parte 12, o catálogo das revistas existentes nas bibliotecas de Barcelona, das quais a autora amavelmente se prontifica a fornecer microfílm e fotocópias, como vem indicado na pág. 259.

A. R.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

N. da R. — É depositária desta obra em Portugal a Livraria Sá da Costa — Lisboa.

FARMÁCIA

Trespasa-se. Em Idanha-a-Nova. Largo Machado Santos. Respostas para Farmácia Central na mesma localidade

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. VII = 1948 = JULHO-AGOSTO = N.º 64

TRABALHOS ORIGINAIS

IDENTIFICAÇÃO MICROQUÍMICA DAS SULFONAMIDAS PELA VANILINA-CLORÍDRICA (*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL

Chefe dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Escolar de Lisboa

E

MARIA ROSA C. RIBEIRO

Licenciada em Farmácia

Centro de Documentação Farmacêutica

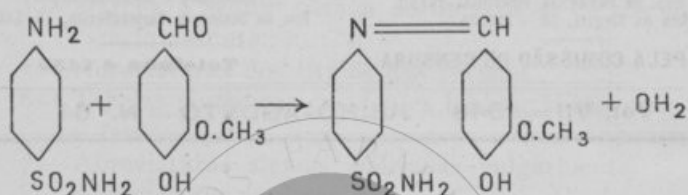
Em 1942 foi proposta por um de nós (1), uma reacção geral dos compostos sulfamidicos com a vanilina-clorídrica, a qual mais tarde fizemos referência, quando do estudo detalhado das características químicas de alguns destes compostos (2). Procurou-se então averiguar a sensibilidade e especificidade da reacção citada, tendo-se adoptado a técnica seguinte: a cerca de 5 a 10 mg da sulfonamida a analisar, colocados numa cápsula de porcelana, adicionar III gotas de soluto alcoólico de vanilina a 2 % e I gota de ClH concentrado.

(*) Trabalho apresentado ao I Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Madrid, Junho de 1948).

Em face dos resultados obtidos pudemos concluir então que as sulfonamidas dão, nestas condições, uma coloração amarelo-dourada persistente, que não se modifica pelo aquecimento.

Nos nossos trabalhos admitimos já a hipótese de que se formaria uma base Schiff, por condensação do grupo amínico das sulfas e aldeídico da vanilina.

Assim, no caso da sulfanilamida, a reacção que se passa será a seguinte:



Verificámos contudo que também as sulfonamidas sem o grupo amínico livre (*Septazine*, *Soluseptazine*, etc.) davam coloração amarela com a vanilina-clorídrica, embora mais lentamente, atribuindo-se o facto à cisão da molécula, com libertação do referido grupo, sob a acção do ácido clorídrico que se utiliza na reacção.

Posteriormente SCHELTON (3) refere a obtenção da N⁺-vanilidenasulfanilamida, de p.f. 198-199°, por aquecimento, sob refluxo e em meio alcoólico, da sulfanilamida e vanilina (*).

Recentemente PEDRANA (4), sem conhecimento dos nossos trabalhos, refere a obtenção de pp. microcristalinos amarelados, característicos, tratando solutos alcoólicos de algumas sulfonamidas com um reagente contendo vanilina e ácido clorídrico.

Este facto interessante, que nos passara despercebido quando propusemos a vanilina como reagente geral das sulfonamidas, suscitou-nos o interesse de confirmar o que foi descrito pelo referido A. e a estender a reacção a outras sulfonamidas não ensaiadas, em especial àquelas que entre nós recentemente foram introduzidas na terapêutica.

(*) No intuito de confirmarmos este facto, preparámos também a base de Schiff da sulfanilamida e vanilina, aquecendo em meio alcoólico, sob refluxo, quantidades equimoleculares dos dois compostos. Obtivemos um pó amarelo-dourado, cristalino, de p.f. = 199-201° (dec.) insolúvel na água, álcool, éter, acetona e benzol, solúvel, a quente, em água+acetona (1+1), solúvel também no ClH diluído e na soda diluída.

Por aquecimento da base, assim obtida, com ácido clorídrico diluído obtém-se um líquido de cor amarela mais intensa, separando-se depois por arrefecimento um pp. avermelhado, cristalino, do cloridrato de N⁺-vanilidenasulfanilamida, com p.f. = 208-211° (dec.).

Das sulfonamidas ensaiadas por PEDRANA (sulfanilamida, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfaguanidina, sulfacetamida e sulfadiazina), este A. verificou que a sulfadiazina dava reacção negativa, embora ao interpretar a reacção por ele proposta, confirme a nossa opinião da formação duma base de Schiff.

Os nossos ensaios preliminares mostraram-nos, ao contrário do que afirma o A., que também a sulfadiazina dava um pp. microcristalino nas condições de técnica descritas.

Verificámos também que o aspecto do pp. era, por vezes, inconstante para a mesma sulfonamida e que, normalmente, para a maior parte dos compostos, só ao fim de 15 minutos se notava o aparecimento dos cristais; e que o reagente, tal como foi referido por PEDRANA, se altera rapidamente mesmo ao abrigo da luz.

Todos estes factos nos levaram a introduzir algumas modificações na técnica daquele autor, tendo em vista a utilização dum reagente estável, uma maior constância no aspecto dos cristais e maior rapidez na sua formação.

Um resumo dos ensaios então efectuados foi já publicado por nós numa nota prévia (5).

Neste trabalho descrevemos pormenorizadamente as experiências feitas e as conclusões a que chegámos, apresentando microfotografias dos cristais obtidos com a vanilina-clorídrica e as principais sulfonamidas introduzidas na terapêutica, entre nós.

PARTE EXPERIMENTAL

A) ENSAIOS COM A TÉCNICA DE PEDRANA.

A técnica que utilizámos foi rigorosamente a descrita pelo A. e consiste no seguinte: num pequeno tubo de ensaio (que pode ser um tubo de Kahn), coloca-se 0,05 cm³ do reagente vanilínico, recente, e 0,05 cm³ da solução de sulfamida; o líquido obtido depois de bem agitado, deita-se sobre uma lâmina e ao fim de alguns minutos observam-se ao microscópio os cristais formados.

O reagente prepara-se dissolvendo 0,1 g de vanilina pura, cristalizada, em 2 cm³ de álcool a 95° e completando o volume de 10 cm³ com CIH puro, concentrado, de densidade 1,19; utilizam-se soluções alcoólicas, a 0,5 %, das diferentes sulfamidas, à excepção da sulfapiridina e da sulfadiazina das quais se empregam solutos saturados.

Repetimos os ensaios de PEDRANA confirmando a necessidade

da utilização dum reagente de preparação recente; ao fim de algumas horas o soluto (que tinha uma cor amarelo-dourada) torna-se castanho e ao fim de alguns dias adquire, mesmo ao abrigo da luz e em frasco de rolha esmerilhada, uma coloração violácea, que o torna impróprio para ser utilizado.

Podê dizer-se que, dum modo geral, obtivemos formas cristalinas sensivelmente análogas às descritas por aquele A., se bem que só com o *Albucid*, sulfatiazol e sulfapiridina a reacção se mostrou de resultados mais constantes; e só a sulfacetamida deu rapidamente um pp. microcristalino.

Como já dissemos, no caso da sulfadiazina também se obteve, embora tardiamente, um pp. microcristalino constituído por pequenas agulhas, finas, só visíveis com grande ampliação.

B) ENSAIOS COM A TÉCNICA MODIFICADA.

O facto de termos usado na nossa reacção da vanilina-clorídrica (1) uma proporção de álcool superior à que encerra o reagente de PEDRANA, e pensando que deste modo favoreceríamos a cristalização, levou-nos a experimentar a reacção microquímica daquele A., com um soluto a 2 % de vanilina num veículo contendo 3 volumes de álcool e 1 volume de ClH conc.

O reagente assim preparado, que passámos a utilizar nos ensaios que a seguir são descritos, mostrou-se de melhor conservação; o líquido é incolor e mesmo em presença da luz só ao fim de 10 a 15 dias adquire coloração amarela, mas que não prejudica a reacção.

Quanto à técnica, depois de vários ensaios preliminares, adoptámos a seguinte: colocar sobre uma lâmina cerca de 1 mg da sulfamida em pó fino (*); com o auxílio de uma vareta fazer chegar uma gota do reagente, auxiliando a dissolução mas evitando que o produto se espalhe sobre a lâmina; cobrir a preparação e observar ao microscópio os cristais formados, especialmente junto aos bordos da lamela. Em geral, ao fim de um minuto já se notam os cristais em formação; passados 4 a 5 minutos têm atingido a forma estável. Como é natural, as condições de temperatura e humidade têm influência na formação dos cristais, tornando-se a reacção um pouco mais lenta, nos dias mais frios e húmidos.

Para o caso dos comprimidos, a técnica é a mesma, não sendo

(*) Para a sulfanilamida convém cerca de metade.

necessário o esgotamento prévio, como refere PEDRANA; os adjuvantes habituais não prejudicam a cristalização, ou a observação microscópica; por vezes aquela é um pouco mais demorada.

Os ensaios foram efectuados com a substância pura e cristalizada, para a sulfanilamida, sulfaguanidina, sulfametazina, sulfadiazina, sulfapiridina, sulfatiazol, sulfamerazina, succinilsulfatiazol e ftalilsulfatiazol (*).

A sulfacetamida foi obtida a partir da solução injectável do sal sódico, (*Albucid*, «Schering»); O *Irgafene* (N¹-dimetilbenzoilsulfanilamida) (*), *Irgamide* (N¹-dimetilacroilsulfanilamida) e a succinilsulfanilamida foram preparados por nós a partir do sal sódico; o *Pental* (N⁴-sulfanilamidametasulfonato de sódio), separado por concentração da solução injectável; o *Uliron* (sulfanilildimetilsulfanilamida), *Neo-uliron* (sulfanililmethylsulfanilamida) e *Elkosina* (6-sulfanilamida-2,4 dimetilpirimidina) (*) obtidos por esgotamento sódico e alcoólico dos comprimidos especializados, seguido de recristalização da água e do álcool.

Ao contrário do que acontece com a reacção da vanilina-clorídrica inicialmente descrita por um de nós (1), os compostos sulfamídicos com o grupo amínico bloqueado não dão pp. microcristalinos, não só pelo técnica de PEDRANA mas também com a modificação por nós proposta, só se obtendo nestas condições uma leve coloração amarela. Assim, deram reacção negativa a succinilsulfanilamida (pf. = 212-214°), o *Pental* (**), o succinilsulfatiazol (pf. = 193-195°) e o ftalilsulfatiazol (pf. = 272-275°, dec.) Ao microscópio aparecem cristais incolores da própria sulfonamida, que recristaliza da solução alcoólica inicial.

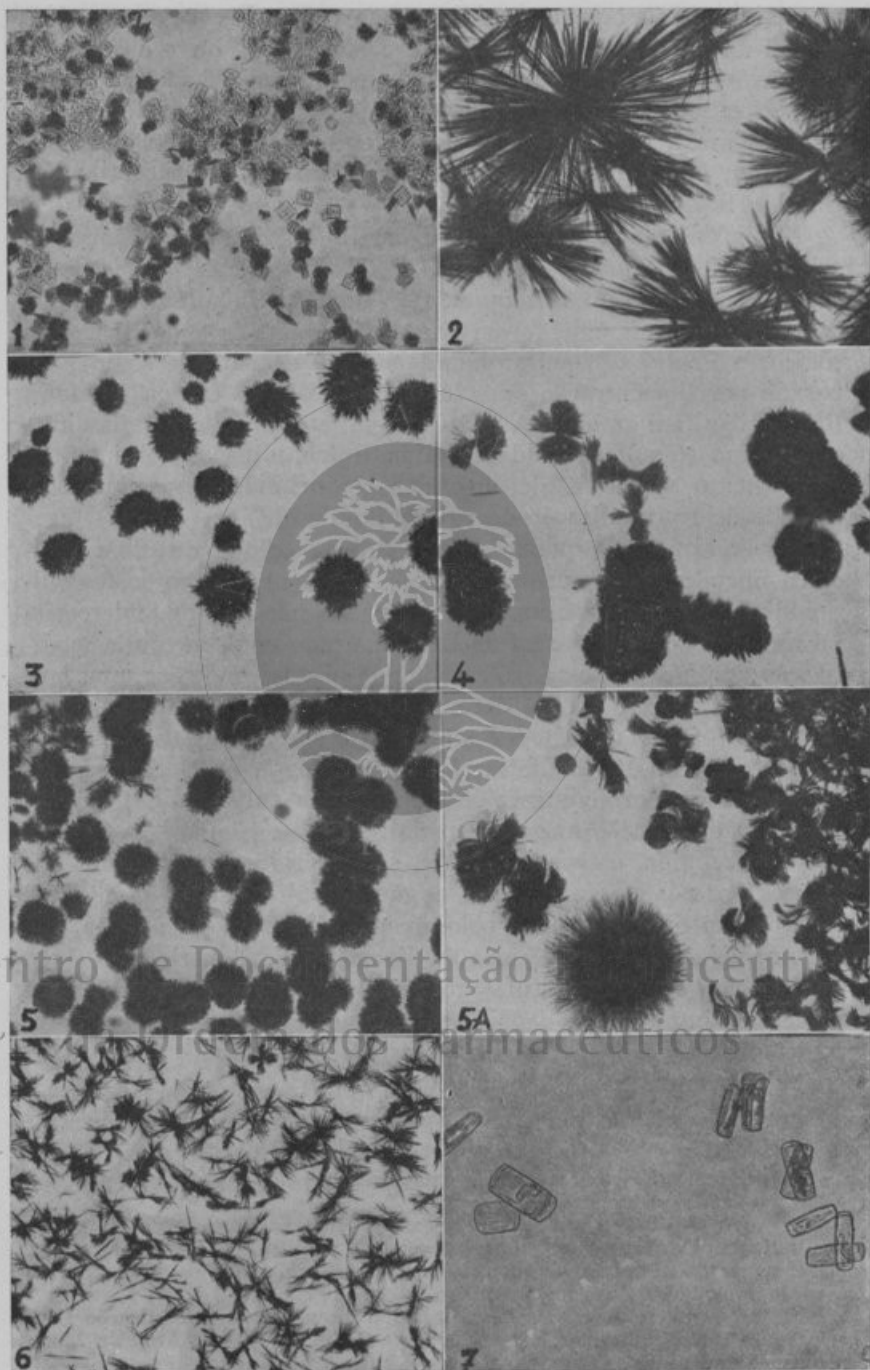
Em seguida, e separadamente, são referidos os resultados dos ensaios por nós efectuados com as outras sulfonamidas já citadas, cuja pureza foi confirmada pelos respectivos pontos de fusão, determinados seguindo a técnica da Farmacopeia Americana:

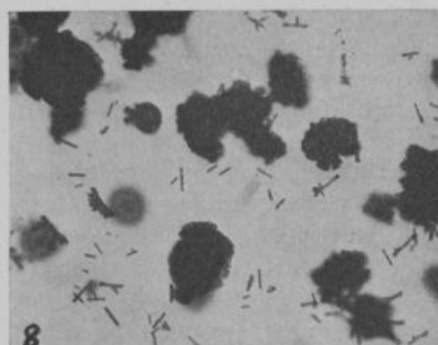
1 — *Sulfanilamida* (pf. = 164-166°). Lâminas quadradas, a princípio simples, que depois se diferenciam apresentando sobreposição, e por fim dão origem a rosetas de cor mais escura e de contornos irregulares (***) (Fig. 11, 80 x).

(*) Estas sulfas foram cedidas amavelmente pelos Lab. *Celsus*, *Geigy* e *Ciba*, a quem agradecemos.

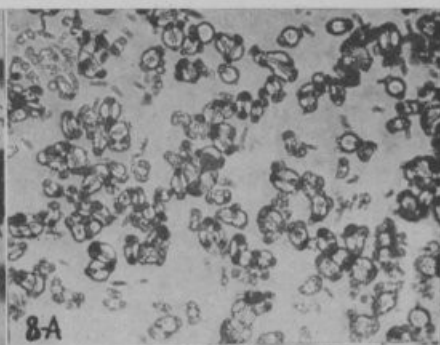
(**) Ao fim de 20-30 m. aparecem alguns cristais com a forma de placas quadrangulares sobrepostas, parecidos com os obtidos com a sulfanilamida. Deve, na verdade, tratar-se da vanilidenasulfanilamida, que se obtém devido à acção prolongada do ácido clorídrico.

(***) As microfotografias deste trabalho foram feitas na clínica de Neurologia do Hospital Escolar, pela Ex.^{ma} Sr.^a D. Maria João de Almeida Lima, a quem agradecemos.

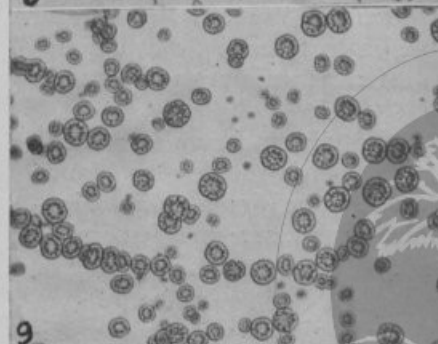




8



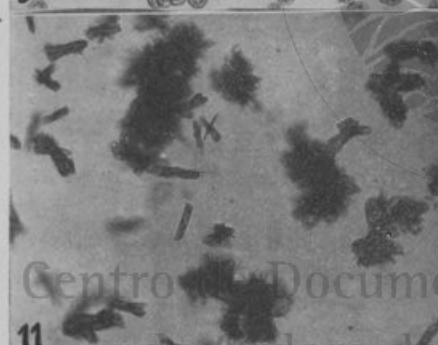
8A



9



10



11



12



13

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

2—*Sulfacetamida* (pf. = 182°). Cristais aciculares, raramente isolados, a maior parte agrupados, semelhantes a feixes de palha atados pelo meio; alguns agrupamentos tomam disposição radial, atingindo ao fim de algum tempo proporções que os tornam visíveis sem o auxílio do microscópio (Fig. 2, 80 x).

3—*Sulfaguanidina* (pf. = 188-190°). Finas agulhas, reunidas radialmente em volta de um ponto, bem visíveis com pequena ampliação; alguns agrupamentos têm forma esférica, mas a maioria apresenta-se como agregados ovóides, de diferentes dimensões (Fig. 3, 360 x).

4—*Sulfapiridina* (pf. = 191-193°). Agulhas pequenas, isoladas ou reunidas em feixes, que lembram pincéis, bem visíveis com grande ampliação. Estas formas predominam em toda a preparação, mas aparecem também massas esféricas mais pequenas que as do sulfatiazol (Fig. 4, 80 x).

5—*Sulfatiazol* (pf. = 200-202°). Cristais em forma de agulhas isoladas ou agrupadas radialmente, mas individualizadas, dando o aspecto de ouriços (Fig. 5, 80 x); ao fim de algum tempo, algumas agulhas apresentam-se reunidas irregularmente lembrando madeixas de cabelo (Fig. 5-A, 80 x). As duas formas atingem por vezes grandes dimensões.

6—*Sulfadiazina* (pf. = 255-256°). Agulhas transparentes, finas e pequenas, bem visíveis com grande ampliação. Apresentam grande tendência para formar agrupamentos que lembram ramos de árvores, ou se condensam esféricamente (Fig. 6, 360 x).

7—*Sulfamerazina* (pf. = 237-238°). Lâminas rectangulares, pequenas, com os lados menores nitidamente convexos, isoladas ou sobrepostas, e em cujo interior se notam os contornos de pequenas lâminas (Fig. 7, 360 x).

8—*Sulfametazina* (pf. = 197-198°). Cristais prismáticos, de contornos mal definidos, isolados ou agrupados em rosetas (Fig. 8, 360 x). De início os cristais apresentam-se sobre esferas amarelas que depois se diferenciam, tomando o aspecto de borla ou «ponpon» (Fig. 8-A, 360 x).

9—*Elkosina* (pf. = 244-246°) (*). Cristais de aspecto característico, arredondados, de tamanho pouco variável, geralmente isolados, que lembram rodela de limão (Fig. 9, 80 x).

10—*Irgafene* (pf. = 215-217°) (**). Pequenos cristais, de con-

(*) O Laboratório *Ciba* refere para a *Elkosina* o ponto de fusão de 240-242°, não indicando se é corrigido.

(**) O ponto de fusão referido pelos Laboratórios *Geigy* é 222°; porém, achámos sempre valores compreendidos entre 215-217°, mesmo nos produtos recristalizados e obtidos por esgotamento dos comprimidos especializados.

tornos mal definidos, aciculares ou laminares, transparentes, raramente isolados, geralmente cruzados ou ramificados (Fig. 10, 80 x).

11 — *Irgamide* (pf. = 177-180°). Pequenas lâminas prismáticas, de contornos irregulares, isoladas ou reunidas em agrupamentos mal definidos, normalmente cruzadas, ou em macla (Fig. 11, 360 x).

12 — *Uliron* (pf. = 194-196°). Pequenas lâminas de forma sensivelmente rectangular, com os lados menores levemente convexos; raras vezes isoladas, sobrepostas ou formando maclas, que lembram rosetas (Fig. 12, 360 x).

13 — *Neo-uliron* (pf. = 150-152°) (*). Cristais primáticos, pequenos, mas bem visíveis com grande ampliação; inicialmente raros, depois mais abundantes, isolados ou cruzados. Com o tempo adquirem formas vizinhas do pp. obtido com o *Irgamide*, embora mais pequenas (Fig. 13, 360 x).

CONCLUSÕES

1) Tal como fora já descrito por PEDRANA, as sulfonamidas com o grupo amínico livre, dão pp. amarelos, microcristalinos, característicos, com a vanilina-clorídrica.

2) Ao contrário do referido por este A, também a sulfadiazina dá reacção positiva.

3) A técnica de PEDRANA dá resultados inconstantes, e, dum modo geral, a formação dos pp. é demorada.

4) As modificações que propusemos permitem a obtenção mais rápida dos pp. microcristalinos, assim como maior constância no seu aspecto.

5) O reagente por nós aconselhado, ao contrário do de PEDRANA, é bastante estável, não sendo necessário prepará-lo na ocasião do emprego.

6) A reacção, assim modificada, pode ser utilizada na caracterização dos comprimidos de sulfamidas, sem necessidade de esgotamento prévio.

(*) O ponto de fusão encontrado inicialmente, nos produtos recristalizados, foi 130-133°, números muito inferiores aos referidos pelos Lab. Bayer (142-144°) e aos encontrados por GUTIERREZ (*Tese Dout. Farm. Barcelona, 1944*) após destruição do «solvate» acetónico por aquecimento (145-146°). Pensando na eventual formação de um «solvate» alcoólico, aquecemos o produto a 120° durante 30 minutos tendo obtido, depois, pontos de fusão compreendidos entre 150-152° números que estão de acordo com o referido por REIMERS (*Dansk Tids. Farm. 15,177, 1944*).

7) Embora a vanilina-clorídrica dê pp. microcristalinos específicos com as sulfonamidas estudadas, nem sempre é fácil deste modo a sua identificação, porquanto alguns deles apresentam por vezes aspectos e dimensões muito vizinhos.

SUMMARY

One of Authors (LEAL) had already used hydrochloric-vanillin as a general reagent of the sulfonamides.

The Authors confirmed the formation of characteristic, yellow, microcrystalline, precipitates, when alcoholic solution of hydrochloric acid and vanillin is added to alcoholic solutions of some sulfonamides, as reported by PEDRANA.

The Authors present a modification of this technics which consists in the employment of a reagent with a different concentration, and in making the reaction on the sulfonamide in powder form.

The tests were made, not only with the sulfonamides used by PEDRANA (sulfanilamide, sulfaguanidine, sulfathiazol, sulfadiazine, sulfapyridine, sulfacetamide), but also with the following: sulfamethazine, sulfamerazine, 6-sulfanilamide-2,4 dimetilpyrimidine (*Elkosine*), sodium N^1 -sulfanilamidemetanesulfonate (*Pental*), N^1 -dimetilbenzoilsulfanilamide (*Irgafene*), N^1 -dimetilacril-sulfanilamide (*Irgamide*), sulfanilildimetilsulfanilamide (*Uliron*), sulfanililmetilsulfanilamide (*Neo-uliron*), succinilsulfanilamide, succinilsulfathiazole and phtalylsulfathiazole.

These tests gave the following conclusions:

- 1) The sulfonamides with the free amino-group give characteristic, yellow microcrystalline precipitates, with hydrochloric-vanillin, as already reported by PEDRANA.
- 2) Sulfadiazine also gives positive reaction, in opposition to what PEDRANA reported.
- 3) PEDRANA'S technics, gives inconstant results and, in a general way, the formation of the precipitates is slow.
- 4) The modifications proposed by the Authors allow a more rapid formation of the microcrystalines precipitates, as well as more constant characteristics.
- 5) The vanillin reagent proposed by us, contrary to PEDRANA'S, is very stable and does not have to be prepared before use.
- 6) The reaction, thus modified, can be employed to test tablets, without previous extration.
- 7) Although hydrochloric-vanillin gives specific microcrysta-

line precipitates with the studied sulfonamides, it is not always easy to characterize them individually, in this way, for some the crystals have very similar shapes and sizes.

BIBLIOGRAFIA

- (1) MARQUES LEAL, A.: *An. Fac. Farm. Porto* 4,126 (1942).
 (2) MARQUES LEAL, A.: *Tese Dout. Farm.* (Porto, 1943).
 (3) SCHÉLTON, J. R.: U. S. pat. 2.393.271 apud. *J. Am. Pharm. Assoc.* 35,278 (1946).
 (4) PEDRANA, R. A.: *Rev. Col. Farm. Nac. (Rosario)* 12,131 (1945).
 (5) MARQUES LEAL, A.: *Jorn. Farmac.* 5,139 (1946).

Dezembro de 1947.



“JORNAL DOS FARMACÊUTICOS”

ASSINATURAS:

CONTINENTE E ILHAS.....	{ Tomo bimestral.....	7\$50
	{ Série de 6 Tomos.....	40\$00

Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto

COLÓNIAS E ESTRANGEIRO	{ Tomo bimestral.....	10\$00
	{ Série de 6 Tomos (1 ano).....	60\$00

Números atrasados: os preços supra mencionados acrescidos de 50 %

ANÚNCIOS:

1 Pág.	300\$00
1/2 "	175\$00
1/4 "	100\$00

Descontos especiais para séries anuais e para anúncios permanentes.

Os preços líquidos são acrescidos de 3 % para o imposto do selo.

Distribuição gratuita aos Farmacêuticos do Continente, Ilhas e Colónias, (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Cívicos e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, etc.

ACTIVIDADE CIENTÍFICA NACIONAL E ESTRANGEIRA

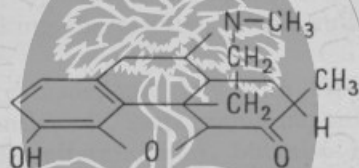
Das Revistas e dos Jornais

NOVOS REMÉDIOS

Metopon. N. B. Eddy: J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Pr.) 8,430 (1947).

O A. refere a história deste novo medicamento, agora introduzido na clínica nos E. U. A., cuja síntese foi efectuada já em 1936.

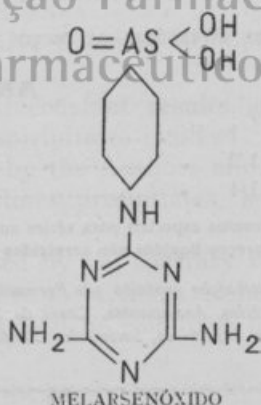
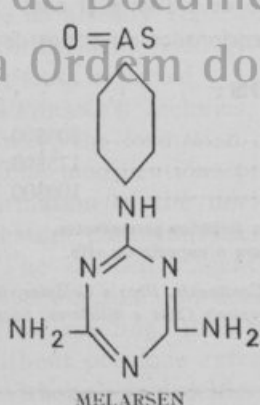
É a metildihidromofinona, de fórmula:



A droga usa-se por via oral, nas doses de 6-9 mg. por dia (do cloridrato). O produto não dá náuseas, nem vômitos.

Melarsen e Melarsenóxido. J. Williamson e E. M. Lourie: Nature 161,103 (1948) apud Farmaco 3,85 (1948).

Trata-se de dois novos arsenicais, recentemente usados com sucesso na doença do sono, cujas fórmulas são as seguintes:



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Miracil D. M. A. Azim e colab.: Lancet 254,712 (1948).

Referem-se ensaios clínicos prometedores no tratamento da bilarziose com este composto, que é o cloridrato de 1-metil-4-β dietil-amino-etilaminotioxantona.

FARMÁCIA GALÊNICA

Estabilização dos preparados galênicos de vitaminas D₂ e D₃. H. Lindholm: Arch. Pharm. Chemi. 51,715 (1944) apud C. A. 42,5173 (1948).

As soluções oleosas em que o veículo tem acidez menor que 0,5 são estáveis, mais de 2 anos, em frascos cheios e amarelos.

Nos comprimidos, a manteiga de cacau, ou o óleo de amendoim hidrogenado, assim como a hidroquinona, estabilizam a vitamina.

Soluto de Grey. Anon: Pharm. J. 161,126 (1948).

Fenol	1 p.
Cloridrato de cocaína	2 p.
Mentol	2 p.
Alcool	20 p.

O ácido fólico em preparados líquidos. S. Scheindlin: Am. J. Pharm. 120,103 (1948).

O A. estuda sobretudo o problema de formação de produtos de alteração; e, entre outras, cita as seguintes incompatibilidades: fenobarbital, hidrato de cloral, tinturas várias, sulfadiazina, brometos, iodetos, salicilato de sódio, citrato de ferro amoniacal, etc.

Pasta de Ladd. Anon: J. Am. Pharm. Assoc. (Ed. Pr) 9,437 (1948).

Alumínio em pó	50 gr.
Parafina líquida	30 »
Pomada de zinco	70 »

Pomada oftálmica de Sulfatiazol. Anon: J. Am. Pharm. Assoc. Ed. Pr.) 9,437 (1948).

A seguinte fórmula é citada no Formulário dos Hosp. da Univ. de Michigan:

Sulfatiazol	} — aa 5 gr.
Parafina líquida	
Lanolina	25 »
Vazelina	q. b. p. 100 »

Dosagem da histamina e histidina nos solutos injectáveis. S. Wester: *Farm. Revy.* 46,749 (1947) apud *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 21,70 (1948).

A 10 cm³ do soluto (=0,02—0,08 mg de histamina ou 0,02—0,12 mg de histidina) juntar 1 cm³ de soluto a 1 % de ácido sulfanílico (em ClH 2 M) e 1 cm³ de soluto a 5 % de NO₂ Na.

Ao fim de 15 m. juntar 3 cm³ de CO₂ Na a 20 % e 10 cm³ de álcool a 80°; completar com água 25 cm³.

Ao fim de 5 m. ler a cor vermelha no fotómetro de Pulfich (filtro S. 50).

Doseamento electrofotométrico da morfina. L. Nicolini: *Ann. Pharm. Franc.* 5,528 (1947).

A técnica aconselhada, baseada na reacção de Guarino e que é muito específica, consiste no seguinte:

A 5-10 mg de morfina juntar 10 cm³ de ClH N/10 e depois, lentamente (durante 30 seg.), 10 cm³ de I₃H a 1 %. Depois, juntar 15 cm³ de carbonato de amónio saturado, agitando durante alguns minutos. Completar 50 cm³ com o soluto de carbonato de amónio, agitar e adicionar, algumas gotas de Cl₃Fe a 0,2 % (acidulado com ClH N/5 e limpido) até obter cor violeta.

Comparar no colorímetro com um padrão de morfina, ou estabelecer previamente uma curva de calibração.

Pesquisa e dosagem do cardiazol. A. Dister: *Bull. Fed. Int. Pharm.* 21,249 (1948).

O cardiazol, ou metrazol, é um pó branco $pf = 55,5-57^{\circ}$, solúvel na água e maioria dos solventes orgânicos, neutro, instável pelo vapor; resistente aos ácidos, alcalis, reductores e oxidantes.

Dá vários pp. microcristalinos com diferentes sais e com SO₄H₂ + Cr₂O₇K₂ dá coloração azul fugaz, solúvel no CHCl₃. O A. passa em revista os métodos de doseamento e propõe a seguinte técnica:

O soluto é pp. pelo Cl₂ Cu₂; o pp. obtido (que contém 8 mol. de cardiazol e 7 mol. de Cl₂Cu₂) é lavado e dissolvido um excesso dum soluto sulfúrico de alumen-férrico; o sal ferroso obtido é doseado por manganometria.

A. M. I.

VIDA PROFISSIONAL

Para completo conhecimento da Classe Farmacêutica se transcreve o officio que pela Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos foi entregue a Suas Ex.^{as} o Ministro da Economia, Subsecretários de Estado da Assistência Social e das Corporações e Previdência Social, chamando a sua atenção para uma exposição que os Grêmios Nacional das Farmácias, Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, e dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Norte e do Sul, apresentaram, em 5 de Junho, àquelas individualidades com o fim de, como se afirmou, resolverem o problema económico das farmácias.

Este Sindicato chamado, pelos Presidentes dos referidos Grêmios, a emitir a sua opinião sobre a exposição, não pôde concordar com uma parte da doutrina exposta por a considerar atentória do brio e dos legítimos interesses dos farmacêuticos; fruto do completo desconhecimento do carácter e índole da profissão.

Do officio, que também se transcreve, enviado ao Ex.^{mo} Sr. Presidente do Grémio Nacional das Farmácias, como membro da comissão dos Grêmios, se podem deduzir os argumentos apresentados para levar o Sindicato a subscrever a referida exposição e se dá, também, conhecimento da argumentação apresentada por esta Direcção, que deste modo pretendeu evitar que individuos estranhos à Classe adquirissem no seio dela excepcional posição de privilégio, sem se saber porquê nem a que título.

A Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos dirigindo-se a quem de direito quis, simplesmente, pedir para ser ouvido antes de ser posta em execução a projectada alteração ao Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados; e dirigindo-se ao Ex.^{mo} Sr. Presidente do Grémio Nacional das Farmácias, pretendeu obstar que a referida exposição fosse entregue com a assinatura desse organismo — o que não conseguiu.

A exposição vinda a público no último Boletim do Grémio Nacional das Farmácias era completada, quando foi submetida ao nosso estudo, com 3 mapas aos quais, não sabemos porque motivo, se não deu a devida publicidade o que é lamentável visto eles conterem precisamente a matéria que deu origem à reclamação deste Sindicato, e porque assim seria, de facto, devidamente elucidada a Classe Farmacêutica — o que não sucedeu.

Por esses mapas se verificava que, de futuro, as farmácias só teriam o direito de se fornecerem dos Armazenistas, nunca directamente dos Laboratórios ou dos representantes das especialidades estrangeiras.

Foi contra essa violação que o Sindicato se pronunciou pela forma concludente, expressa na documentação que a seguir reproduzimos.

da Ordem dos Farmacêuticos

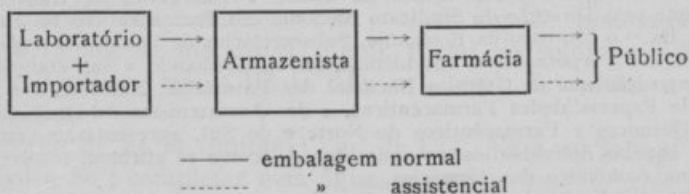
(Cópia do officio n.º 278/48 enviado em 20 de Maio de 1948 ao Sr. Presidente do Grémio Nacional das Farmácias).

EX.^{mo} SR. PRESIDENTE DO GRÊMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS

LISBOA

Sempre animada dos sentimentos de leal colaboração com que temos, há mais de cinco anos, procedido para com o Grémio Nacional das Farmácias de que V. Ex.^a é muito ilustre Presidente, esta Direcção vem trazer ao conhecimento de V. Ex.^a, na sua qualidade de membro da Comissão constituída pelos Presidentes dos Grêmios Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, Nacional das Farmácias e Nacional dos Armazenistas de Pro-

duos Químicos e Farmacêuticos, a sua opinião, já feita chegar ao conhecimento do relator do projecto da representação a entregar a S. Excelência o Senhor Subsecretário de Estado do Comércio e Indústria, sobre o primeiro e único ponto discutido, que é o de concordar se dê ou não ao Armazenista a posição privilegiada indicada no esquema:



e que coloca aquela actividade numa situação tal, que toda a produção de Laboratórios Nacionais e Estrangeiros não passará para as Farmácias senão através dos Armazenistas.

Não concordamos em que lhe seja dado esse privilégio pelas seguintes razões:

- A actividade grossista, não sendo indispensável à Saúde Pública, não necessita de situações privilegiadas.
- A embalagem assistencial pode e deve ser conseguida por meio de acordo entre o Grémio Nacional das Farmácias e o Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas.
- Só há vantagem em que essa embalagem não passe através do Armazenista, de modo a poder chegar aos organismos de Assistência, ainda em melhores condições de preço.
- Este Sindicato não compreende que o problema lhe seja apresentado como se tivesse unicamente por fim resolver o problema económico das farmácias, que esta Direcção coloca em segundo plano quando o compara com o da Saúde Pública, e discorda ainda, porque julga ver sem dificuldade a maneira pouco áirosa como se tentou mascarar a aquisição duma posição de privilégio para os grossistas.
- As leis que regem o Exercício Farmacêutico não permitem que uma actividade a ele perfeitamente estranha, e sem quaisquer responsabilidades, passe a ter nas mãos o exclusivo do fornecimento destes medicamentos às farmácias que, assim, ficariam impossibilitadas de tomar essa responsabilidade, responsabilidade de que não podem nem devem libertar-se sem que daí resultem claras e catastróficas consequências.
- Os Armazenistas para conseguirem o acordo deste Sindicato apresentam-se como protectores dos Farmacêuticos e para o demonstrar evocam os créditos que lhes têm concedido.

O Sindicato repudia este método de agir e interpreta os factos do seguinte modo:

O Grossista tem arruinado o Farmacêutico vendendo directamente ou por intermédio das suas farmácias, com descontos ilegais ou bonus disfarçados, ao público (Bancos, Companhias, Fábricas, Empresas, etc.), saltando por cima das disposições do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, num avontade incompreensível e à sombra duma fiscalização que se não exerce.

O Farmacêutico arruinado pelo Grossista recorre ao próprio Grossista esmolando-lhe créditos.

Se apesar destes créditos (que constituem a apregoada protecção do Armazenista à Farmácia) o Farmacêutico não consegue reerguer-se económi-

camente, o Armazenista toma-lhe conta da farmácia como tantas vezes tem feito e está fazendo.

E assim que os Armazenistas protegem a Farmácia.

- g) Que o problema deve ser encarado principalmente como um problema de Saúde Pública, e nunca como uma questão exclusivamente comercial, erro fundamental tantas vezes cometido quando se tem tratado de defender os interesses económicos das farmácias.
- h) Porque colocando na mão dos Grossistas a distribuição destes medicamentos ela passaria a fazer-se segundo o seu critério o qual seria, como tem sido e nada nos indica o contrário, o de reservar para as suas farmácias os produtos e quantidades mais convenientes aos seus interesses sem querer saber dos interesses das outras farmácias e da Saúde Pública, neste último caso por distribuição defeituosa daqueles medicamentos pelo país.
- i) Porque ficará inutilizada a reacção, aliás digna de todos os aplausos, que alguns laboratórios estrangeiros tiveram, retirando dos Armazenistas as suas representações precisamente porque eles Armazenistas não distribuíam os seus produtos com justiça, guardando para as suas farmácias o melhor quinhão.

Deste modo toda a produção destes laboratórios iria cair novamente em poder dos Grossistas, inutilizando o esforço que aquelas casas estrangeiras num inteligente sentido das realidades, fizeram para nossa protecção e da Saúde Pública.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos compreende que o Grémio Nacional das Farmácias tenha a premente preocupação de defender os interesses económicos dos seus agremiados; que para atingir esse fim sacrifique os já magros lucros nas embalagens assistenciais com o que este Sindicato está inteiramente de acordo. Ora do que não vê necessidade é que para atingir essa finalidade tenha de concordar se ceda ao Armazenista uma posição de privilégio dentro do seio dos Farmacêuticos e portanto neste sector da Saúde Pública.

Esta Direcção crê firmemente e espera, confiada, na protecção que o Estado deve aos Farmacêuticos ao qual prestam, e à sua custa, a Assistência Farmacêutica, quer produzindo nos Laboratórios quer produzindo e distribuindo nas farmácias. Com o mesmo talvez não possam contar os Grossistas que não sendo imprescindíveis nem necessitando de protecção dada a abastança em que vivem, e que se alguns serviços prestam à Farmácia, têm sido, são e podem continuar a ser fabulosamente recompensados com os seus increíveis e incompreensíveis 10 %.

Não necessitam nem se justificam para eles mais situações de privilégio. Este officio tem unicamente por fim levar ao conhecimento de V. Ex.^a como é dever de bons colaboradores que temos sido, as razões porque fomos levados a discordar se desse ao Armazenista a situação que pretendia ocupar.

A Direcção deste Sindicato tem a honra de autorizar V. Ex.^a a fazer deste officio o uso que entender e aproveita a oportunidade para reafirmar a sua muita consideração por V. Ex.^a e pela illustre Direcção a que V. Ex.^a tão proficientemente preside.

A Bem da Nação.

Lisboa, 20 de Maio de 1948.

O Presidente.

(Representação entregue a S. Ex.^{as} o Ministro da Economia e Subsecretários de Estado da Assistência Social e das Corporações e Previdência Social).

Excelência:

A Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, chamada a emitir a sua opinião sobre uma projectada alteração ao Regulamento do Comércio

dos Medicamentos Especializados, tomou conhecimento através duma comissão constituída pelos Presidentes dos Grémios dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos, Nacional das Farmácias e Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, de que se pretende dar aos Armazenistas o privilégio exclusivo da distribuição desses medicamentos às farmácias.

E sobre este ponto, que consideramos da maior gravidade, que pedimos licença a V. Excelência para apresentar as seguintes considerações:

Têm as farmácias, pelas leis que regulam o Exercício Farmacêutico, o dever de fornecer aos doentes os medicamentos de que necessitam. Para tal, têm tido até hoje o direito e a liberdade de escolher a melhor forma de se abastecerem desses medicamentos para bem desempenhar a sua missão. Ora se esse abastecimento passa a depender em absoluto duma outra entidade, perfeitamente estranha e sem quaisquer responsabilidades perante as leis de Saúde Pública, o farmacêutico passará a não poder tomar essa responsabilidade pelas contingências de que fica dependente.

Enquanto a nós, o farmacêutico deve poder abastecer-se directamente do Importador e do Laboratório, para assim o Estado poder exigir dele o cabal desempenho da sua humanitária e, por vezes, bem espinhosa missão.

A ideia da execução de medicamentos em embalagens assistenciais, que chegariam até aos respectivos organismos de Assistência em condições de preço muito favoráveis, ideia que este Sindicato inteiramente perfilha, pode ser um facto sem que para isso haja necessidade de interpor entre o Laboratório ou o Importador e a Farmácia, uma entidade evidentemente parasitária fora deste sector da Saúde Pública, que como intermediária necessariamente acarretará um agravamento do preço desses produtos, comprometendo, assim, os claros objectivos do programa social do Governo, brilhantemente seguidos por V. Excelência no Departamento do Estado que tão acertadamente lhe foi confiado.

São estas, em síntese, as considerações que vimos apresentar a V. Excelência na esperança de que elas encontrarão eco no seu alto espirito e as tomará na devida consideração.

A Bem da Nação.

Lisboa, 15 de Junho de 1948.

O Presidente.

(Cópia do officio do Instituto Nacional do Trabalho. — 1.ª Repartição - 1.ª Secção)

Em referência ao officio n.º 317/48, de 15 de Junho findo, desse Organismo, enviado a S. Ex.ª o Subsecretário de Estado das Corporações e Previdência Social, transmittido a V. Ex.ª para os fins convenientes a informação prestada pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos com a qual S. Ex.ª o Subsecretário de Estado do Comércio e Indústria, por seu despacho de 5 do corrente, se dignou concordar:

«...1.º — Nada há que leve a recear-se que uma disposição da natureza da citada na exposição em primeiro lugar, seja posta em execução sem previamente ser ouvido o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. Além disso esta Comissão Reguladora não tem conhecimento de que tenha sido sugerida qualquer proposta nesse sentido, para alterar o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados.

«...2.º — Na exposição apresentada pelos diferentes Grémios sobre a criação duma embalagem de assistência nada há que se refira à necessidade de, para criar essa embalagem, modificar a disposição já citada do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados.

«...3.º — Afirma o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, com a sua elevada autoridade, ser parasitária a acção de armazenistas de medicamentos. Reconhece esta Comissão Reguladora que, ramos do comércio há em que se dão várias intervenções de tipo parasitário, mas tem-se estado convencido de que, no ramo de medicamentos e nas circunstâncias actuaes, a função de armazenista é não só útil, mas benéfica, para a farmácia. Teria por conseguinte esta Comissão Reguladora muito gosto em que lhe fossem dados elementos que pudessem levá-la a uma modificação de opinião...»

A Bem da Nação.

Lisboa, 15 de Julho de 1948. (Ano XXIII da R. N.).

O Chefe da Repartição.

(Resposta ao parecer da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos contido no officio anterior). (Of. 482/48).

SENHOR SUBSECRETÁRIO DE ESTADO DAS CORPORAÇÕES E PREVIDÊNCIA SOCIAL.

LISBOA.

Excelência:

Em referência ao officio n.º 1205-G, Proc. n.º 23-G, de 15 de Julho último, lemos a honra de responder o seguinte:

Na informação prestada pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, afirma-se, no seu 1.º parágrafo, que não será posto em execução o pretendido plano dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos sem que primeiramente seja ouvido o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos. Esta Direcção acolhe, com o maior júbilo, tal declaração. Todavia, pede licença a V. Excelência para lhe observar, e ao distinctíssimo Presidente da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, que um delegado, membro desta Direcção, assistiu a uma reunião dos representantes dos diferentes Grémios onde foi apresentado o trabalho. Da discussão travada e da attitude ali tomada para com o nosso representante, resultou o íntimo convencimento, aliás claramente expresso por um dos presentes, de que havia o firme propósito de fazer vingar todos os pontos de vista do dito plano, quer o Sindicato dos Farmacêuticos concorresse, quer não.

Foi essa a razão de nos dirigirmos immediata e directamente a quem de direito, no intuito de obstar a que este organismo exclusivamente constituído por farmacêuticos, e deles verdadeiro representante, deixasse de ser tomado na devida conta, como porta-voz que é, há mais de um século, dos seus múltiplos problemas, das suas aspirações e dos seus interesses mais legítimos.

Na segunda parte do mesmo parágrafo, o illustre Presidente da Comissão Reguladora declara não ter conhecimento de que tenha sido suggerida qualquer proposta para alterar o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados.

Com o devido respeito por S. Excelência e pelas pessoas que com o nosso representante discutiram o trabalho em causa, somos levados a concluir que aquele que foi entregue com data de 5 de Junho e assinado pelos 4 Presidentes dos Grémios interessados, não é igual ao que foi submetido ao nosso estudo — o que seria grave — e que não foi acompanhado dos mapas anexos n.ºs I, II e III, sufficientemente claros e elucidativos — o que seria mais grave ainda, porque denotaria uma falta de lealdade que nós, nem de longe, queremos admitir.

Há neste importante pormenor, manifestamente, qualquer coisa de muito confuso, porventura misterioso, a que este Sindicato é completamente estra-

inho. Apesar disso, mantemos firmemente, hoje como ontem, essa parte da nossa exposição.

Passando ao parágrafo 2.º — embalagem assistencial — mais uma vez declaramos que concordamos com ela, por a acharmos de grande alcance para os fins a que é destinada. Porém, examinando o Mapa n.º II parece chegar-se a uma conclusão antagónica à exposta na informação da Comissão Reguladora não havendo, deciddidamente, necessidade de apresentar qualquer espécie de argumentos.

Temos, em seguida, a matéria do parágrafo 3.º, sem interesse de maior para o caso sujeito.

Comunica a Comissão Reguladora, e neste ponto estamos plenamente de acordo — que em certos ramos de comércio se dão várias intervenções de tipo parasitário, mantendo a opinião contrária no que diz respeito ao Armazenista de especialidades farmacêuticas.

Pois se se pretende obrigar todas as farmácias do continente, ilhas e colónias, com excepção — é bom frizá-lo — das que são propriedade dos mesmos Armazenistas, e que são as maiores e mais poderosas do país, a fornecerem-se, não da origem como seria natural, mas dum intermediário, que palavra poderá, na verdade, traduzir com mais rigorosa fidelidade a função deste intermediário? Se a questão é apenas, como nos parece, de má sonoridade da palavra, desde já declaramos que a retiramos sem o mínimo constrangimento.

A questão, enquanto a nós, é, na realidade, muito mais séria e mais alta: Trata-se de dar de mão beijada aos Armazenistas, sem se saber porquê nem a que título, um privilégio exclusivo — qual é o de únicos abastecedores de toda e qualquer farmácia, coisa que até hoje nunca existiu no nosso país nem, queremos acreditá-lo, em qualquer parte do Mundo. Em contraste, andou a Sociedade Farmacêutica Lusitana, de que este Sindicato é o continuador, há mais de um século a reclamar do Estado, para o farmacêutico diplomado pelas Escolas Officiais, o exclusivo do fornecimento dos medicamentos aos doentes, tal como é reconhecido pelas leis, e até hoje ainda o não conseguiu.

Julgamos assim corresponder ao solicitado por V. Excelência e aproveitamos o ensejo para mais uma vez manifestar a V. Excelência a nossa maior admiração e apreço.

Lisboa, 16 de Agosto de 1948.

A Bem da Nação.

O Presidente.

Ficam, assim, os sócios deste Sindicato, não só suficientemente documentados sobre os propósitos dos Grémios junto das entidades oficiais, sem que para tão grave problema a Classe fosse, como seria de desejar, previamente ouvida, como, também, sobre a forma porque esta Direcção marcou a sua posição com o único fim de respeitar prerrogativas inerentes aos diplomados em Farmácia.

Lisboa, 23 de Agosto de 1948.

A DIRECÇÃO.

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. VII = 1948 = SETEMBRO-DEZEMBRO = N.ºs 65-66

TRABALHOS ORIGINAIS

REACÇÕES DIFERENCIAIS DA CÂNFORA, MENTOL E TERPINA HIDRATADA

MARIA AMÉLIA ANDRADE
Licenciada em Farmácia

O facto de não haver descritas reacções diferenciais dos três derivados terpénicos sólidos incluídos na Farm. Port. — cânfora, mentol e terpina hidratada — sugeriu-nos a ideia de executar este trabalho. Fizemos assim um estudo comparativo das principais reacções referidas na bibliografia para cada um dos produtos citados, com o fim de podermos dele tirar partido na escolha daquelas que se nos afigurassem mais características.

Uma das reacções citadas para a cânfora (p.f. = 175°-179°) e que também permite a diferenciação entre a cânfora natural e a cânfora sintética, é a da vanilina clorídrica, incluída na Farm. Port. (1).

LEBEAU e COURTOIS (2) refere que esta reacção é devida a vestígios de impurezas da cânfora natural; e que, na opinião de BOHRISCH (3) e CARLETTI (4) com o produto muito puro, natural ou sintético, a reacção é negativa. Também HAGER (5) cita o mesmo facto. CASTIGLIONI (6) refere que a cânfora dá com o fur-

furool e ácido sulfúrico uma coloração azul-violácea, que pode utilizar-se com fins quantitativos.

Nas mesmas condições, substituindo o furfurool pelo benzaldeído, obtém-se uma coloração vermelha.

Para o mentol (p.f. = 43°-45°) LEBEAU e COURTOIS refere-se à coloração vermelho-alaranjada, passando a violácea por diluição com 1 cm³ de água, que este produto dá com a vanilina sulfúrica. Esta reacção, devida a CARLETTI (7), seria idêntica para o timol; mas, por diluição, o líquido fica vermelho.

A Farm. Port., a Farm. dos E. U. A. (8) e HAGER não indicam quaisquer reacções de identificação; MANTINDALE (9) apenas descreve a formação do benzoato, (p.f. = 54°,5) obtido por aquecimento com anidrido benzoico.

É específica da terpinina hidratada (p.f. = 115°-117°) a reacção de PERELMAN (10) com ácido fosfomolibdico e ácido sulfúrico, com os quais a droga, em solução diluída, dá coloração azul.

A Farm. Port. descreve uma reacção com a vanilina e ácido sulfúrico, dizendo que se obtém uma coloração vermelha que vira a roxo-purpúrea por diluição com a água.

Segundo HAGER a terpinina é solúvel em ácido sulfúrico concentrado, com coloração vermelho-alaranjada; cita ainda que, aquecida com ácido sulfúrico diluído, dá líquido turvo com cheiro aromático. MALMY (11) refere-se também à solubilidade em ácido sulfúrico, indicando a obtenção de cor vermelha por aquecimento. A Farm. dos E. U. A. e MANTINDALE fazem apenas referência à reacção com o ácido sulfúrico diluído e a quente.

Para a distinção da cânfora natural e sintética, já dissemos que foi descrita e a diferença de comportamento perante a vanilina clorídrica. Não encontramos porém, qualquer referência a reacções diferenciais entre o mentol natural e sintético.

Na parte experimental do nosso trabalho, estudámos o comportamento da cânfora (natural e sintética) do mentol (natural e sintético) e da terpinina, perante as reacções atrás mencionadas.

PARTE EXPERIMENTAL

1) Reacção da vanilina clorídrica:

Seguindo a técnica da Farm. Port., juntámos a 0,3 g da droga 2 cm³ do soluto clorídrico de vanilina a 1%; observámos a coloração a frio e aquecemos depois a b. m.

Com a cânfora natural, o líquido inicialmente amarelo virou lentamente para purpúreo, ficando por vezes a cânfora azulada;

por aquecimento o líquido ficou azul esverdeado. A cânfora sintética deu um líquido amarelo persistente; mas, por aquecimento, virou a violáceo-claro.

O mentol natural deu o líquido amarelo, que a b. m. virou a azul claro, ficando o mentol azul escuro; o mesmo sucedeu com o mentol sintético; mas, neste caso o líquido final é mais acinzentado.

Com a terpina o líquido fica amarelo, virando a verde por aquecimento; quando frio, toma cor azul-escura, assim como a droga.

Os ensaios efectuados mostram que esta reacção é dada diferentemente pelos compostos terpénicos ensaiados.

As colorações obtidas com o mentol e a terpina não têm, na prática, interesse analítico.

É digno de nota, especialmente, o comportamento da cânfora natural, que deste modo se pode distinguir facilmente da cânfora sintética, que, praticamente, dá reacção negativa.

2) Reacção da vanilina sulfúrica:

Efectuámos esta reacção do modo descrito na Farm. Port., dissolvendo 0,05 g da substância a ensaiar em 1 cm³ de ácido sulfúrico; juntámos depois 0,1 g de vanilina, observámos a coloração e diluímos com 5 cm³ de água.

Não havendo qualquer referência na Farm. Port. sobre o volume de água a empregar, adoptámos este de preferência. Tendo experimentado a adição de 1 cm³ de água, tal como cita CARLETTI, verificámos que, deste modo, a reacção era menos diferencial.

Ensaando a cânfora natural, o líquido corou de amarelo alaranjado, por diluição tomou aspecto leitoso, e a cânfora corou de roxo; com o tempo o líquido ficou esverdeado e a cânfora formou um anel verde à superfície. A reacção é idêntica com a cânfora sintética.

Com o mentol natural e o mentol sintético o líquido tomou cor vermelho-alaranjada e por diluição virou a rosa-violáceo; o mentol, inicialmente arroxeadado, virou lentamente para castanho, formando anel à superfície do líquido.

A terpina corou o líquido de vermelho intenso, que virou a roxo por diluição; a droga também fica arroxeadada, formando anel de cor mais acentuada à superfície do líquido. Na Farm. Port. refere-se que, por diluição, se obtém coloração roxo-purpúrea; mas, nas condições do nosso ensaio, observámos sempre coloração roxa.

Experimentámos ainda a técnica referida por CARLETTI, para o mentol: a 1 cm³ de ácido sulfúrico juntar 0,01 g da substância,

1 cm³ de soluto de vanilina a 1 % em ácido sulfúrico, observar a coloração e diluir com 1 cm³ de água.

O líquido obtido com a cânfora natural e a cânfora sintética é amarelo e por diluição, vira a vermelho-violáceo.

É amarelo-alaranjado com o mentol natural e o mentol sintético e por diluição passa a vermelho-violáceo, intenso, com turvação.

A terpina dá um líquido turvo vermelho-alaranjado, virando a roxo por diluição.

A reacção da vanilina sulfúrica permite pois uma diferenciação nítida da cânfora, mentol e terpina.

Os produtos naturais e sintéticos (mentol e cânfora) comportam-se de modo análogo.

É sobretudo de interesse analítico o comportamento da terpina, motivo porque deve manter-se na Farm. Port. esta reacção para caracterização deste composto. Contudo deve ser indicado o volume de água a utilizar na diluição do líquido; e entendemos que se deve indicar a obtenção de coloração roxa e não roxo-purpúrea.

A reacção da vanilina sulfúrica, efectuada segundo a técnica de CARLETTI, permite também, a distinção entre o mentol e a terpina.

3) *Reacção do ácido fosfomolibdico:*

Empregámos nesta reacção a técnica de PERELMAN que consiste em juntar a 2 cm³ do soluto alcoólico a 0,5 ‰ da substância a ensaiar¹, 5 cm³ do soluto de ácido fosfomolibdico a 5 % e 5 cm³ de ácido sulfúrico.

Com a cânfora natural formou-se um precipitado amarelo-esverdeado, volumoso, que virou rapidamente a verde; por agitação o pp. desaparece, e o líquido, que fica azulado, acentua lentamente a cor. A reacção é análoga para a cânfora sintética. Igual pp. se obtém com os mentóis, (natural e sintético), que desaparece por agitação; o líquido tomou a cor verde e, lentamente, virou a azul-escuro.

A terpina deu pp. verde-escuro, que desaparece por agitação; o líquido fica verde virando rapidamente para azul-escuro.

Os resultados obtidos mostram que só a terpina dá imediatamente coloração azul intensa, sendo a reacção bastante característica deste composto.

¹ Não encontrando na referência de LEBEAU e COURTOIS qualquer indicação acerca da concentração do soluto, fixamos este em 0,5 ‰.

O mentol e a cânfora comportam-se de modo sensivelmente análogo, sendo praticamente as reacções negativas; não se observam também diferenças entre os produtos naturais e sintéticos.

4) *Reacção do benzaldeído e ácido sulfúrico:*

CASTIGLIONI cita para esta reacção a seguinte técnica: a 1 cm³ do soluto alcoólico a 10 % da droga juntar 3 cm³ de álcool a 95°, 2 gotas de soluto alcoólico de benzaldeído a 1 % e 2 cm³ de ácido sulfúrico; aquecer a b. m. (5 minutos), deixar arrefecer e juntar 5 cm³ de álcool.

Formou-se um anel amarelo com a cânfora natural e a sintética; por agitação, o líquido, inicialmente incolor, vira a amarelo-rosado, quando aquecido; por diluição a cor atenuou-se.

Com o mentol natural e o mentol sintético o anel que se forma é amarelo-avermelhado, e o líquido, por agitação, torna-se avermelhado e turvo; a b. m. não se modifica e por diluição fica mais claro.

A terpina deu um anel amarelo-alaranjado e por agitação o líquido ficou alaranjado, com turvação; não se modificou por aquecimento, mas, ficou turvo e passou a amarelo-claro por diluição.

Esta reacção é dada portanto de modo sensivelmente análogo pelos compostos ensaiados, não sendo de aconselhar como reacção de caracterização da cânfora.

5) *Reacção do furfural e ácido sulfúrico:*

Praticámos esta reacção de modo análogo à anterior, substituindo o benzaldeído pelo furfural.

O líquido castanho-avermelhado que se obtém com a cânfora natural, vira lentamente a azul-violáceo; a b. m. acentua-se a cor azul, ficando mais clara por diluição, com o álcool. A cânfora sintética deu também líquido castanho-avermelhado, que vira lentamente a violáceo; aquecido acentua-se a cor roxa, que diminui depois por diluição.

Com o mentol natural e o mentol sintético, os líquidos coraram de vermelho intenso, passando lentamente para vermelho-violáceo; a b. m. não modificam a cor que se atenua por diluição.

A terpina deu um líquido vermelho intenso, com turvação, mantendo-se a b. m., mas diminuindo por diluição.

Ao efectuarmos esta reacção verificámos o aparecimento duma zona corada antes de agitarmos o líquido. Este facto, levou-nos a experimentar a seguinte modificação: a 1 cm³ do soluto alcoólico da droga a 10 %, juntar 3 cm³ de álcool, 2 gotas do soluto

alcoólico de furfurol a 1 % e agitar; adicionar depois, sem misturar, 2 cm³ de ácido sulfúrico.

No ensaio com a cânfora natural formou-se um anel castanho-avermelhado cuja zona superior virou lentamente para violácea; a cânfora sintética deu reacção idêntica.

Com o mentol natural e o mentol sintético obtivemos um anel amarelo-avermelhado; a zona superior do anel virou lentamente a violáceo-escura, formando-se depois, sobre esta, uma outra zona azul-esverdeada-escura.

O anel é amarelo-avermelhado no caso da terpina, virando rapidamente a violácea a sua zona superior; e depois, lentamente, a cinzento-violácea.

Em face destes ensaios podemos pois concluir que a reacção de CASTIGLIONI, embora dada de modo sensivelmente análogo para o mentol e terpina, permite distinguir estes compostos da cânfora.

Os compostos sintéticos sensivelmente comportam-se como os produtos naturais. Esta reacção pode pois ser incluída na Farm. Port. para a caracterização da cânfora, omitindo-se a parte final da diluição com álcool, que não tem interesse apreciável, para qualquer dos compostos ensaiados.

A modificação proposta por nós, permite maior diferenciação dos três compostos; pois, embora os anéis inicialmente obtidos sejam sensivelmente análogos, as alterações de cor que depois se observam são nitidamente diferentes, não só no caso da cânfora, mas ainda com o mentol e a terpina.

6) Reacção do ácido sulfúrico concentrado:

Utilizámos nesta reacção 0,05 g da substância e 2 cm³ de ácido sulfúrico concentrado.

Com as cânforas, obtivemos um líquido incolor, que passou lentamente a amarelo-esverdeado.

Com os mentois, o líquido incolor e turvo, inicial, virou lentamente a amarelo e depois a amarelo-alaranjado.

A terpina deu imediatamente líquido vermelho-alaranjado.

O comportamento destes compostos terpénicos perante o ácido sulfúrico é sensivelmente análogo a quente, não tendo interesse analítico efectuar a reacção como refere MALMY.

Esta reacção é, por conseguinte, uma das mais características da terpina, sendo negativa com os outros compostos ensaiados.

Mesmo que se não queira incluí-la na Farm. Port., na parte que trata das reacções de caracterização, pode fazer-se referência à coloração que o ácido sulfúrico dá com a terpina a frio, antes de se citar a reacção do soluto aquoso e a sua actividade óptica.

CONCLUSÕES

1) Para a caracterização da cânfora é especialmente aconselhada a reacção do furfurol e ácido sulfúrico (coloração azul), cuja inclusão na Farm. Port. se propõe.

2) A reacção da vanilina-clorídrica permite uma distinção fácil da cânfora natural e sintética.

3) Para a caracterização do mentol tem sobretudo interesse a reacção da vanilina sulfúrica (coloração vermelho-alaranjada e depois violácea), sendo de aconselhar a sua inclusão na Farm. Port., com a técnica referida para a terpina.

4) O mentol também dá reacção com o furfurol e ácido sulfúrico mas de modo sensivelmente análogo ao da terpina.

5) Nenhuma das reacções experimentadas permite a distinção entre o mentol natural e o mentol sintético.

6) Para a caracterização da terpina são de aconselhar, em especial, as reacções do ácido sulfúrico (coloração vermelha) e do ácido fosfomolibdico (coloração azul), que são negativas com os outros compostos.

7) A reacção da vanilina sulfúrica, embora não específica da terpina, permite diferenciação fácil dos outros compostos terpénicos ensaiados.

8) Uma modificação da reacção de CASTIGLIONI, proposta pelo A., permite uma diferenciação mais nítida dos três compostos terpénicos estudados.

BIBLIOGRAFIA

1 — *Farmacopeia Portuguesa*, Ed. 1946.

2 — LEBEAU E COURTOIS: *Traité de Pharmacie Chimique*. III Ed. (1947).

3 — BOHRISCH: *Ph. Zentrallh.* 55, 1004 (1914).

4 — O. CARLETTI: *Boll. Chim. Farm.* 75, 299 (1936).

5 — HAGER: *Tratado de Farmácia Prática*, Ed. (1942).

6 — CASTIGLIONI: *An. Chim. Applic.* 26, 53, (1935).

7 — O. CARLETTI: *Boll. Chim. Farm.* 71, 139 (1932).

8 — *Farmacopeia dos E. U. A.* — XII Ed. (1942).

9 — MANTIDALE: *The Extra Pharmacopeia*, XXII Ed. (1941).

10 — J. PERELMANN: *Ph. Zeit.* 77, 1204 (1932).

11 — MALMY: *Diagnose des Medicaments Chimiques*, III Ed. (1933).

(Trabalho realizado no Lab. da C. P. Higiene).

REVISÕES DE CONJUNTO

ANTIMALÁRICOS SINTÉTICOS

ANTÓNIO PERQUILHAS TEIXEIRA
Licenciado em Farmácia
Segundo-tenente Farmacêutico Naval

I—GENERALIDADES DE PARASITOLOGIA

A malária é produzida por protozoários hemospórideos, da família dos plasmódios, género plasmódio. Há a considerar três espécies de plasmódios produtores de malária humana: *Plasmodium vivax* (causador da terça benigna, muito frequente, pouco grave mas difícil de curar completamente); *Plasmodium falciparum* (causador da terça maligna ou malária estivo-outonal, grave mas hoje curável com relativa facilidade) e o *Plasmodium malariae* (causador da quartã, rara, mas muito grave). Estas três espécies distinguem-se quer morfológicamente quer pelo seu ciclo de desenvolvimento que se traduz pela frequência dos acessos febris. São transmitidos de homem para homem pelas fêmeas de certos mosquitos anofeles.

Na reprodução destes parasitos há duas fases: uma assexuada (esquizogonia) que tem lugar no homem e outra sexuada (esporogonia) que iniciada no sangue do homem se continua no corpo do mosquito.

Nos glóbulos rubros o parasito apresenta-se a princípio como uma pequena massa protoplásmica, provida de núcleo, a qual aumenta de volume (*esquizonte*), ocupando quase todo o glóbulo e carregando-se de pigmento (resultante da destruição da hemoglobina). Em breve o núcleo se segmenta em vários (8 a 16) núcleos filhos cada um dos quais se rodeia de protoplasma (*merozoito*). Pelo rebentamento do glóbulo (ocasião em que se dá o acesso febril) os merozoitos vão invadir outros glóbulos rubros, recomeçando assim o ciclo.

A certa altura da sua evolução certos merozoitos diferenciam-se em formas sexuadas ou gametos sendo uns machos ou microgametocitos e outros fêmeas ou macrogametocitos. A evolução ulterior destes gametócitos só pode fazer-se no estômago do mos-

quito para onde são ingeridos na ocasião em que aquele pica um impaludado. No estômago do mosquito os microgametocitos originam microgametos e os macrogametocitos macrogametos. Dando-se a fecundação dum macrogameto por um microgameto forma-se o *ooquinetto* ou *zigoto*. Este que é móvel atravessa a parede gástrica do anofeles, arredonda-se e desenvolve-se em *oocisto*. Este aumenta de volume e passados alguns dias rompe-se pondo em liberdade numerosos elementos pequenos e móveis (*esporozoitos*). Estes acumulando-se nos canais excretorios das glândulas salivares estão aptos a ser inoculados no homem no momento em que este seja picado pelo mosquito infectado.

Durante muito tempo se julgou que os esporozoitos, inoculados pela picada, invadiam directamente os glóbulos rubros (Schau-dinn 1902-1903). Mas a existência dum período de incubação mais ou menos longo (5 a 15 dias), a não transmissão da doença durante este período (o que leva a duvidar da existência de parasitos nos glóbulos rubros) e outros factos contrariavam esta teoria. Depois dos trabalhos de JAMES (1929-1935), de KIKUTH (1937-1938), de RAFFAELE (1934-1939) admite-se (1) (3) que à inoculação de esporozoitos se segue um ciclo *exo-eritrocítico* (que se passaria no sistema rectículo endotelial) o qual precede sempre o ciclo eritrocítico já descrito atrás. Os esquizontes *exo-eritrocíticos* são apigmentados (visto que as células hospedeiras não têm pigmento) e resistentes aos antimaláricos hoje conhecidos (excepção feita à paludrine que actua sobre as formas *exo-eritrocíticas* do *P. falciparum*). As formas *exo-eritrocíticas* seriam as responsáveis pelas recaídas ou recidivas pois que poderiam em determinadas condições originar merozoitos que invadiriam a corrente sanguínea.

Centro de Documentação Farmacêutica

II - HISTÓRICO

O estudo dos antimaláricos foi durante muito tempo quase impossível porque a malária humana não é transmissível aos animais de laboratório (excepto ao macaco) e ainda porque se não consegue cultivar *in vitro* os plasmódios que a produzem. Este estudo só foi possível depois dos trabalhos dos irmãos SERGENT e outros que demonstraram que os medicamentos activos na malária humana o eram também na malária aviária, e dos de ROEHL e colab. que publicaram (1920) um método para a determinação da actividade antimalárica utilizando canários parasitados pelo *Plasmodium relictum*. No método de ROEHL o produto em estudo suspenso ou dissolvido em água era introduzido, por intermédio de uma sonda, no estômago de canários infectados. O método

sofreu modificações quer no que respeita à via de administração (utilizando por ex. a intramuscular) quer utilizando outras aves ou outros parasitos. Assim tem-se usado o pardal de Java (*Padda oryzivora*) parasitado pelo *Hæmoproteus oryzivora*, patos parasitados pelo *Plasmodium lophuræ*, galinhas e pintos pelo *Pl. galinaceum*, canários pelo *Pl. cathemerium*, etc. (3).

Conhecido um método de determinar a actividade dum dado produto e a fórmula da quinina procurou-se obter novos compostos antimaláricos. Partindo da molécula da quinina, tentou-se aumentar a sua actividade modificando os seus grupos funcionais ou introduzindo outros novos. Não se tendo assim conseguido obter compostos mais activos, os trabalhos orientaram-se no sentido de introduzir modificações na molécula do azul de metilene (já utilizado como antimalárico em 1891 por EHRlich e GUTTMANN com alguns resultados). Destes trabalhos, efectuados nos laboratórios da I. G. Farbenindustrie por SCHULEMANN, SCHÖNHÖFER e WINGLER (3) concluiu-se que ligando ao grupo aminado da molécula um radical alquílico básico se aumentava a actividade antimalárica do azul de metilene, estando esse aumento de actividade também relacionado com a constituição dos grupos alquílicos. Ligando cadeias laterais alquílicas básicas a diversos núcleos conseguiram estes investigadores (utilizando o núcleo da quinoleína, que sabiam fazer parte da molécula da quinina) sintetizar (1926) a plasmocina cujo índice terapêutico (relação entre a dose mínima activa e a dose máxima tolerada) é 1/30. Mas a plasmocina e outros derivados quinoleícos depois sintetizados (quer pela escola alemã, quer pela francesa de Fourneau, quer pela russa de Magidson) eram especialmente gametocidas e não substituíam a quinina nas suas propriedades esquizonticidas. Por isso se procurou ligar os mesmos grupos funcionais da plasmocina a outros núcleos. Com o acridínico obteve-se (MIETZSCH e MAUSS 1932) (1) (3) um medicamento esquizonticida — a atebrina. Descoberta a atebrina procurou-se sintetizar novos compostos acridínicos com o objectivo de obter melhores produtos. Estes trabalhos foram efectuados especialmente por MAGIDSON e colab. (3).

Os estudos continuaram, e assim entre outros derivados quinoleícos, ANDERSAG sintetizou, na Alemanha, a resoquina e a sontoquina (derivados da 4-aminoquinoleína dotados de actividade esquizonticida) e mais tarde (1940) a endoquina (derivado da 4-hidroxiquinoleína) (4).

Durante a última guerra mundial os anglo-americanos, na impossibilidade de obterem quinina, procuraram encontrar um bom substituto deste produto. Nestes estudos, a que dedicaram especial interesse, foram ensaiados cerca de 14.000 produtos, me-

tade dos quais foram sintetizados de novo. Destes trabalhos sobresairam, pelas suas propriedades a cloroquina, a paludrine e a pentaquina. A cloroquina foi estudada depois da apreensão, duma amostra de sontoquina, pelas tropas americanas aos alemães, em Tunis, em 1943 (4). A paludrine sintetizada, em Inglaterra, pelos Drs. CURD e ROSE merece especial referência porque se trata dum produto de novo tipo, de constituição diferente de todos os outros antimaláricos até agora conhecidos. É um derivado da biguanidina. A sua descoberta abriu um novo campo de investigação neste capítulo da síntese química.

Muitos outros produtos sintéticos têm sido ensaiados ou preconizados como antimaláricos (3). O azul de metilene foi o primeiro a ser usado (em 1891), mas os resultados obtidos têm sido discordantes. Tem-se utilizado associado aos sais de quinina. Segundo a opinião de alguns reforçaria a acção destes e impediria o aparecimento de recaídas.

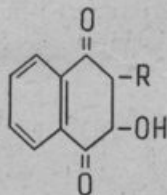
Têm-se também utilizado os compostos de arsénio (quer inorgânicos, quer orgânicos), os compostos de antimónio (tártaro emético, antimónio-tioglicolato de sódio, etc.), compostos de bismuto (bismuto-tioglicolato de sódio ou tiobismol) (5), compostos de mercúrio (mercúrio-cromo, iodeto de mercúrio e antimónio, antimalárico Lorenzini M/3), etc.

Foram também experimentadas as sulfonamidas e as sulfonas. Os resultados obtidos foram discordantes e mostraram que os citados quimioterápicos têm pouco valor sob este aspecto (3).

Têm sido também ensaiados derivados da N-dietilaminoetil-anilina ou da N-bis-dietilaminoetil-anilina com um ou dois metilos, metoxilos, etoxilos ou cloros substituídos no núcleo benzénico em várias posições (compostos da série S preparados por Schulemann e Saure) (4).

Também a naftoquinona tem fornecido derivados antimaláricos correspondendo à fórmula geral (4) 5

da Ordem dos Farmacêuticos

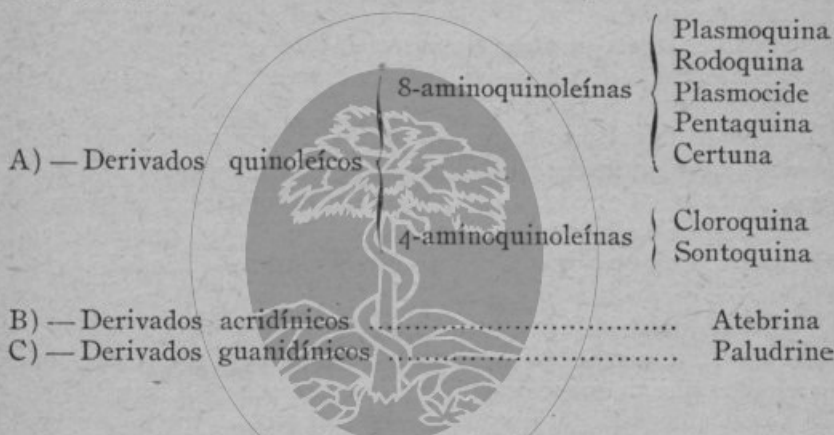


em que R pode ser um hidrocarboneto saturado ou não com substituintes ou sem eles.

Apesar do muito que se tem feito na síntese dos antimaláricos o produto ideal, isto é, aquele que actue sobre as três espécies do plasmódio e em qualquer fase do seu desenvolvimento ainda não está descoberto.

III — CLASSIFICAÇÃO

Citam-se seguidamente os antimaláricos sintéticos mais importantes, que descreveremos adiante, agrupados numa classificação química para a qual se atendeu à natureza do seu núcleo ou cadeia fundamental.



IV — GENERALIDADES SOBRE ANTIMALÁRICOS SINTÉTICOS

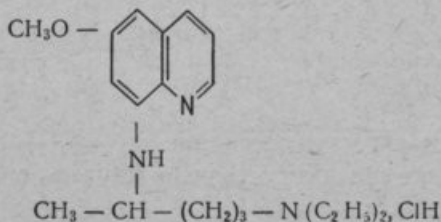
PLASMOQUINA

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

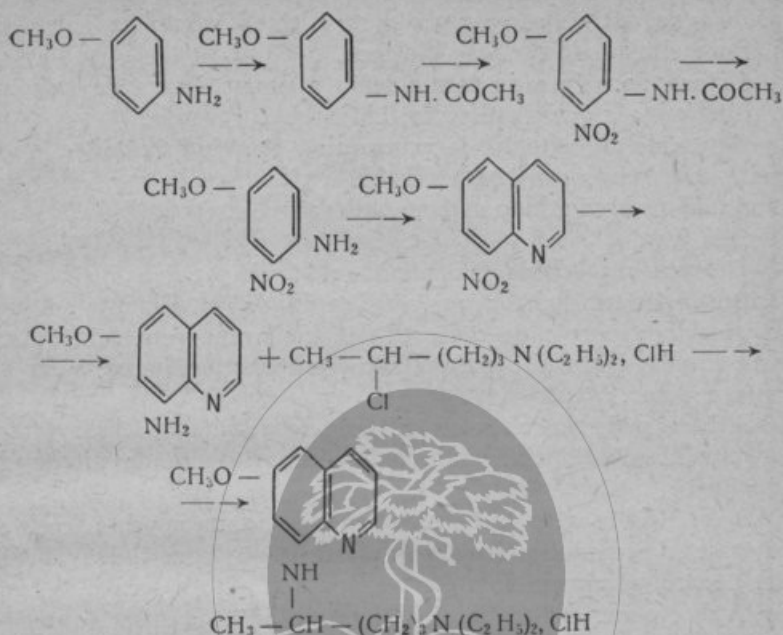
Sin. — Pamaquina, Quipenil, Beproquina, Prequina

É a 6-metoxi-8-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)quinoleína.

Utiliza-se sob a forma de cloridrato de fórmula :



Síntese— Pode realizar-se segundo o esquema seguinte (3) :



Propriedades— (5) — Apresenta-se em pó cristalino, amarelo-avermelhado, solúvel na água e no álcool.

Aquecido em meio acético com cloroanil ou tetraclorobenzoquinona, dá cor azul. Obtém-se a mesma cor substituindo o ácido acético pela epiclorigrina.

Em soluto ligeiramente sulfúrico dá com soluto de ácido iódico, cor azul-violácea.

O cloridrato de plasmoguina e os outras quinoleínas são muito solúveis na água e portanto próprios para a administração parenteral. Mas porque são muito higroscópicos e instáveis não se prestam para a preparação de comprimidos e daí o terem-se preparado sais muito insolúveis. Estes sendo absorvidos lentamente pelo organismo apresentam menor toxicidade e uma acção mais prolongada. Têm-se usado com este objectivo o ácido metileno disalicílico e o ácido metileno-bis-βhidroxinaftoico (4). Assim a F. E. U. oficializou o naftoato de pamaquina no qual a base é salificada pelo ácido metileno-bis-β hidroxinaftoico devendo conter entre 53 e 57 % deste e entre 43 e 45 % de pamaquina base (6).

O naftoato de pamaquina apresenta-se em pó amarelo ou amarelo-alaranjado, sem cheiro, sem ou quase sem gosto, solúvel na acetona e no álcool, insolúvel na água (6).

Pela adição de ácido clorídrico a um soluto de naftoato de pamaquina em acetona obtém-se um precipitado amarelo. Adicionando água, filtrando e juntando ao filtrado soluto de iodeto de potássio, obtém-se coloração violácea.

Adicionando soluto de formaldeído a uma mistura de naftoato de pamaquina e ácido sulfúrico, obtém-se cor verde.

Tratando o naftoato de pamaquina com hidróxido de sódio liberta-se a pamaquina base. Esta é extraída pelo éter este evaporado. O resíduo obtido dá com o cloroanil a reacção corada atrás indicada (6).

Doseamento — Pode determinar-se o ácido metilena-bis- β hidroxinaftoico por um método que consiste fundamentalmente em tratar uma dada porção de naftoato de pamaquina com ácido clorídrico diluído, separar o precipitado por filtração, lavar, secar na estufa e pesar.

A base pode dosear-se no filtrado resultante do ensaio anterior por diazotação utilizando um soluto titulado de nitrito de sódio (6).

A F. Britânica (6) aconselha um método um pouco diferente; liberta-se a pamaquina base por alcalinização com hidróxido de sódio, extrai-se aquela com éter, evapora-se este e seca-se o resíduo que se pesa. O líquido alcalino resultante do ensaio anterior é adicionado de ácido clorídrico. O precipitado obtido (ácido metilena-bis- β hidroxinaftoico) é recolhido num cadinho poroso, lavado e seco até peso constante.

Emprego — A plasmocina é um medicamento especialmente gametocida. Com a sua administração impede-se o ulterior desenvolvimento das formas sexuadas no mosquito e deste modo a propagação da malária.

Utiliza-se geralmente associado à quinina, podendo também sê-lo à paludrine (7) ou à atebrina. Neste último caso não se devem administrar simultaneamente as duas substâncias visto que a atebrina determina uma concentração de plasmocina no plasma sanguíneo muito maior e durante muito mais tempo e daqui um aumento de toxicidade (6).

A sua administração determina por vezes fenómenos tóxicos que se manifestam por cianose, dores abdominais, náuseas, vômitos, dores de cabeça, etc. Aconselha-se que a sua administração se faça sob cuidadosa vigilância médica (6).

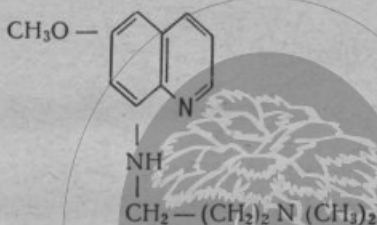
As doses, tanto do cloridrato como do naftoato de pamaquina, indicadas para adultos são de 0,06 gr. por dia durante 3 a 5 dias.

Formas farmacêuticas — «Comprimidos de Plasmocina» doseados a 0,01 gr.; «Comprimidos de Plasmocina composta» (0,01 gr. de plasmocina e 0,125 gr. de sulfato de quinina);

«Comprimidos de Quinoplasmina» (com 0,01 gr. de plasmocina e 0,30 gr. de sulfato de quinina); «Comprimidos de naftoato de pamaquina», doseados a 0,02 gr. e 0,04 gr.; Comprimidos com 0,02 gr. de naftoato de pamaquina e 0,13 gr. de sulfato de quinina.

RODOQUINA (710 F.)

Acerca da constituição deste produto e do Plasmocide (dois dos numerosos compostos preparados por FOURNEAU e colab.) há nas publicações de química discordância de autor para autor. Segundo LEBEAU e COURTOIS (5) a Rodoquina é a 6-metoxi-8(N-dimetilamino-propilamino)quinoleína de fórmula:



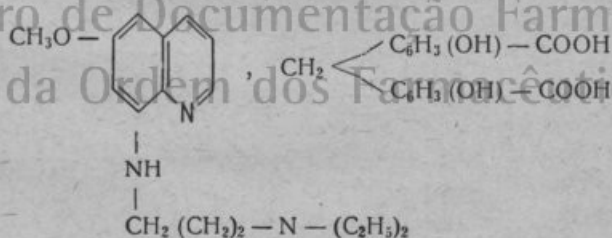
Apresenta-se em pó branco amarelado, solúvel na água.

Emprega-se só ou associado ao estovarsolato de quinina (Stovoquina) sendo mais activo que a plasmocina e parecendo pouco tóxico.

PLASMOCIDE

Sin. — Antimalarine B

É o metileno disalicilato de 6-metoxi-8(N-dietilamino-propilamino)-quinoleína de fórmula:



Apresenta-se em pó amarelo acastanhado, inodoro, solúvel na água (5).

É também um gametocida.

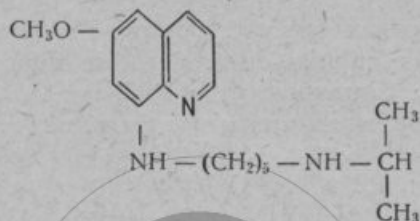
Emprega-se na dose diária de 5 comprimidos de 0,03 gr., três dias por semana, durante um a dois meses.

Utiliza-se também o meconato da mesma base, com o nome de «Antimalarine A» (5).

PENTAQUINA

Sin. — Plaquinol, S. N. 13276

É a 6-metoxi-8(5-isopropilamino-amilamino)quinoleína, de fórmula :



Tem sido utilizada sob a forma de difosfato que se apresenta em cristais aciculares amarelos, fundindo a 188-190°C, pouco solúvel na água e no álcool (10) (6).

A sua toxicidade é qualitativamente idêntica à da plasmocina mas quantitativamente menor. Têm-se observado dores abdominais e por vezes anemia hemolítica aguda após a sua administração.

Dada a sua elevada toxicidade não se aconselha como profilático, nem em tratamentos prolongados.

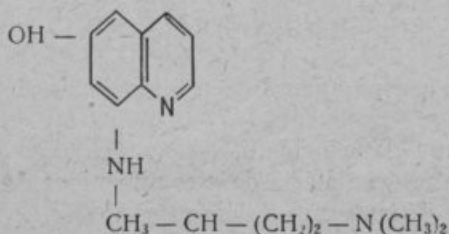
Em casos de terça benigna, a dose diária (para adultos) de 0,06 gr. de pentaquina base (correspondente a 80 mgr. de difosfato) associada com 2 gr. de quinina (divididas por seis porções, uma em cada 4 horas) durante 14 dias curam completamente fortes infecções. Esta associação (Pentaquina com quinina) é talvez o melhor meio terapêutico em casos de terça benigna (7).

Aconselha-se que a administração se faça sob cuidadosa vigilância médica.

Centro de Documentação Farmacêutica
CERTUNÁ
da Ordem dos Farmacêuticos

Sin. — Cifonal, Oproquina

É a 6-hidroxi-8(N-dimetilamino-isobutilamino)quinoleína de fórmula :



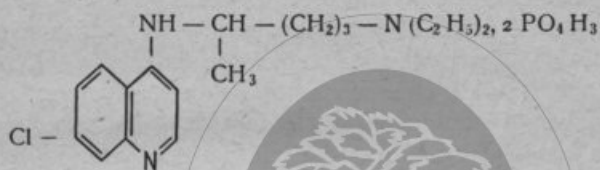
A base é salificada pelo ácido metilena-bis- -hidroxinaftoico. É, como a plasmoguina um gametocida apresentando uma acção electiva contra as formas sexuadas do *Pl. falciparum*.

Utiliza-se na dose diária de 0,02 a 0,08 gr. durante 4 a 7 dias (1).

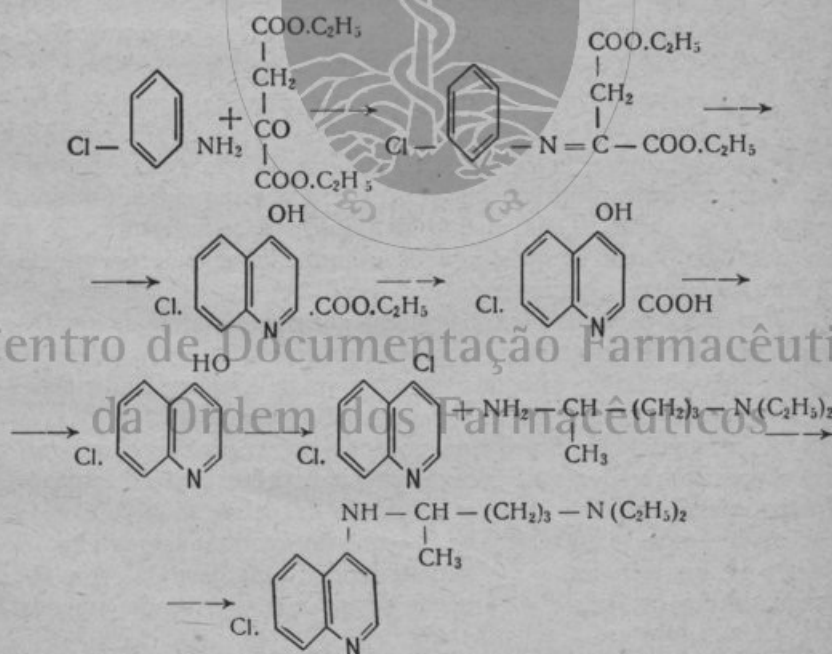
CLOROQUINA

Sin. — Aralen, Resoquina, Nivaquina, S. N. 7618

É a 7-cloro-4-(4-dietilamino-1-metilbutilamino)quinoleína. Utiliza-se sob a forma de difosfato de fórmula :



Síntese — Pode realizar-se segundo o esquema seguinte (4) :



Propriedades — (6) (8) — O difosfato de cloroquina apresenta-se como um pó branco cristalino, de sabor amargo, facilmente

solúvel na água (muito menos solúvel em meio alcalino), insolúvel no álcool, éter, benzeno e clorofórmio. Funde a 193-195°C (obteve-se também uma forma cristalina que funde a 215-218°C).

Um soluto aquoso de difosfato de cloroquina dá: a) — com soluto de molibdato de amónio um precipitado; b) — com soluto aquoso saturado de ácido pícrico um precipitado amarelo de ponto de fusão característico.

Doseamento — Pode fazer-se (8): uma determinação de fósforo e outra do fosfato de cloroquina. A primeira consiste fundamentalmente em dissolver uma certa quantidade de difosfato de cloroquina em água e adicionar-lhe um soluto subazotato de bismuto em ácido azótico diluído. Aquecer. O precipitado obtido (de fosfato de bismuto) é recolhido num cadinho poroso, lavado com ácido azótico diluído, água, álcool e éter e seco na estufa. Do peso do precipitado calcula-se a quantidade de fósforo correspondente. Esta deve estar compreendida entre 11,8 e 12,25 %.

A segunda consiste em libertar a cloroquina base, dum soluto aquoso de difosfato de cloroquina pela adição de amónia. Extrair aquela pelo éter. Evaporar este, secar o resíduo na estufa e pesar. Do peso deste calcular a quantidade de difosfato de cloroquina correspondente. O resultado obtido deve estar compreendido entre 98 e 102 %.

Emprego — (8) (9) — O difosfato de cloroquina é muito activo contra as formas eritocíticas assexuadas (6) (11) do *Pl. vivax* e do *Pl. falciparum*. Em casos de terçã benigna não evita as recaídas nem mostra propriedades profiláticas mesmo quando usado em doses elevadas. Todavia é bastante activo como supressivo e no tratamento dos ataques agudos e aumenta consideravelmente o intervalo entre o tratamento e a recaída.

Em casos de terçã maligna não só suprime os ataques agudos, mas ainda efectua uma cura completa da infecção.

A actividade do difosfato de cloroquina é aproximadamente três vezes maior que a do dicloridrato de atebriina.

A sua toxicidade é pequena podendo por vezes originar ligeiras e passageiras dores de cabeça, prúrido, perturbações visuais e gastro-intestinais. Não origina coloração da pele.

A dose aconselhada (8) no tratamento dos ataques agudos, é de 2,5 gr. em três dias e assim distribuída: uma dose de 1 gr. seguida de 0,5 gr. seis a oito horas depois e 0,5 gr. cada um dos dois dias seguintes.

Formas farmacêuticas — «Comprimidos de difosfato de Aralen» doseados a 0,25 gr.

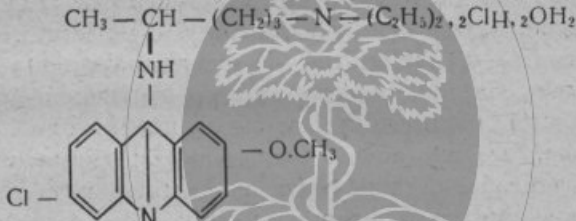
SONTOQUINA

É um homólogo da cloroquina (4) (7) do qual se distingue por ter mais um agrupamento CH_3 ligado ao átomo de C do núcleo quinoléico em posição 3. A sua actividade é idêntica à da cloroquina.

ATEBRINA

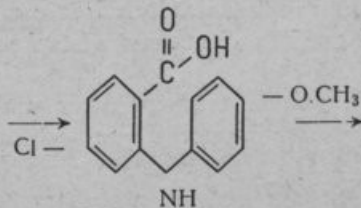
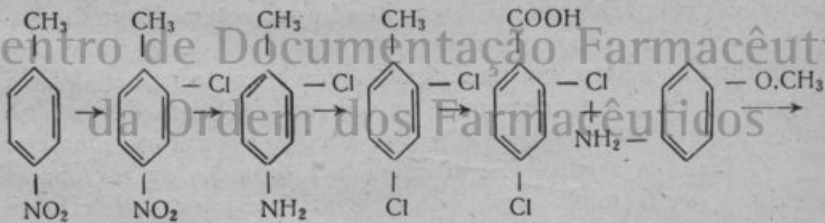
Sin. — Quinacrina, Mepacrina, Metoquina, Atabrina, Acriquina, Erion

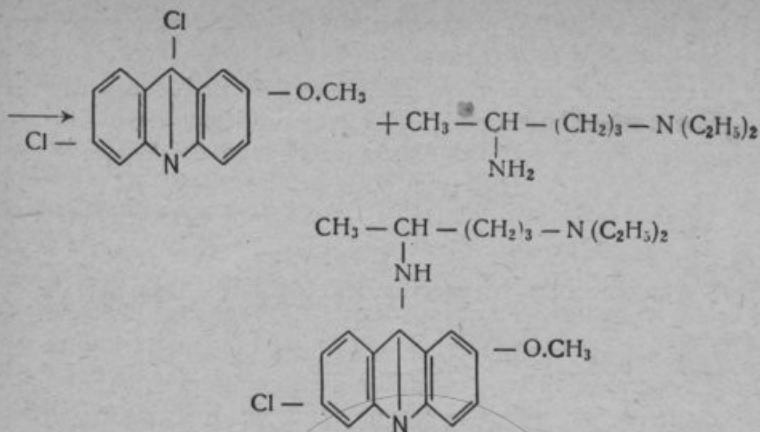
É a 2-metoxi-6-cloro-9(1-metil-4-dietilaminobutilamino)acridina. Encontra-se no mercado sob a forma de dicloridrato, cristalizado com duas moléculas de água de fórmula :



Como a plasmocina tem um agrupamento metoxi e uma cadeia dietilaminopentânica estando esta também ligada ao núcleo por meio de um grupo $-\text{NH}-$.

Síntese — Pode realizar-se segundo o esquema seguinte (3) :





Tem-se também utilizado o metanosulfonato de atebрина que tem a vantagem de ser mais solúvel que o dicloridrato.

Propriedades—O dicloridrato de atebрина apresenta-se como um pó amarelo dourado, inodoro, amargo, solúvel na água (em cerca de 35 partes), pouco solúvel no álcool, insolúvel no éter, benzeno e acetona. O soluto aquoso é amarelo e apresenta uma fluorescência esverdeada. A fluorescência aos raios ultra-violetas é muito intensa e ainda visível com uma diluição de 1:5.000.000 (5). A solução aquosa é pouco estável (3). Funde a 245-255° C. (com decomposição).

Um soluto a 2,5 % de dicloridrato de atebрина dará as seguintes reacções (6): *a*)—Com amónia em ligeiro excesso obtém-se um precipitado oleoso de atebрина base, solúvel no éter e outros dissolventes orgânicos. O filtrado, separado do precipitado oleoso, acidulado pelo ácido azótico e adicionado de azotato de prata produz precipitado branco de cloreto de prata; *b*)—Com ácido azótico diluído obtém-se um precipitado amarelo cristalino; *c*)—Com um soluto de cloreto mercúrico ou com um de iodeto de potássio ou de dicromato de potássio obtém-se também precipitado amarelo.

O facto de a adição de amónia, de hidróxidos ou carbonatos alcalinos, a um soluto aquoso de atebрина determinar a libertação de atebрина base solúvel em éter e outros dissolventes orgânicos é aproveitado para a extracção da atebрина de comprimidos (12) (6), da urina (5), do sangue (13), etc., com vista à sua caracterização e doseamento.

A F. Britânica manda também fazer um ensaio limite da 6-cloro-2-metoxi-acridona, impureza que pode acompanhar a atebрина mal purificada. O ensaio consiste em extrair aquela impureza por agitação com éter anestésico e filtração. A fluorescência

do filtrado não deve ser superior à de um soluto etéreo de cloro-metoxi-acridona de dada concentração (6).

Doseamento—Pode basear-se na fluorescência aos raios ultra-violetas, pode ser nefelométrico (precipitando a atebrina pelo reagente de Tanret, por ex.) (3), colorimétrico (oxidando a atebrina com água de bromo e adicionando cloreto estanoso, obtém-se coloração vermelha de intensidade proporcional à quantidade de atebrina existente) (5) ou ainda cromométrico (3) (6). Consiste este último método em precipitar a atebrina em meio acético por um soluto de dicromato de potássio N/10, em excesso; filtrar e dosear esse excesso iodometricamente. Conhecido o volume de soluto de dicromato de potássio N/10 utilizado na reacção facilmente se calcula a quantidade de atebrina existente na amostra ensaiada.

A F. Britânica manda fazer o doseamento do dicloridrato de atebrina (6) por um método que em linhas gerais consiste em adicionar a um soluto aquoso de dicloridrato de atebrina, hidróxido de sódio. A atebrina base separada é extraída com clorofórmio, este evaporado e o resíduo pesado. Do peso obtido calcula-se a quantidade de $C_{23}H_{30}ON_3Cl_2 \cdot ClH$ presente no soluto ensaiado.

Emprego—Destrói as formas assexuadas eritrocíticas de todos os tipos de malária. Admite-se que a sua acção é pelo menos equivalente à da quinina em casos de terça benigna e nos casos de quartã, e superior em casos de terça maligna. É pouco activa contra as formas sexuadas eritrocíticas e por isso se associou à plasmocina (produto de actividade gametocida) sob o nome de «Ate-pê». Mas porque esta associação aumentava a toxicidade da plasmocina (7) aconsellhou-se (3) o emprego da plasmocina imediatamente a seguir à atebrina e não simultaneamente.

A actividade da atebrina e doutros antimaláricos do mesmo tipo seria devida a um antagonismo entre eles e a riboflavina (cujas estruturas apresentam certas semelhanças). Esta, que é indispensável à vida do plasmódio, seria neutralizada pela atebrina (2).

A atebrina não actua sobre as formas exo-eritrocíticas não sendo portanto um profiláctico causal (e não evitando as recaídas), mas porque tem a propriedade de prolongar o período de incubação e de se eliminar lentamente tem sido aplicada com aquela finalidade na dose diária de 0,1 gr., seis dias por semana, em comprimidos, por via oral.

Quando aplicada convenientemente é relativamente pouco tóxica podendo todavia provocar coloração passageira da pele, ligeira dor de cabeça e ligeiros distúrbios gastro-intestinais.

É aplicada geralmente por via oral em comprimidos de 0,1 gr.

podendo também ser administrada por via intramuscular ou intravenosa. A dose terapeutica para adultos (8) é de dois comprimidos de 0,1 gr. cada, com 1 gr. de bicarbonato de sódio e com 200 a 300 c.c. de água, cada seis horas, cinco vezes e depois 0,1 gr. três vezes por dia, durante seis dias.

Formas farmacêuticas—Comprimidos com 0,05 gr. e 0,1 gr. de dicloridrato de atebрина; Ampolas com 0,2 gr. de dicloridrato de atebрина para dissolver extemporâneamente em água bidestilada esterilizada.

Os comprimidos vêm inscritos na F.E.U. e na F. Britânica indicando esta última que a preparação é feita por granulação húmida e compressão. Pode caracterizar-se a atebрина nos comprimidos (6) tratando alguns prèviamente pulverizados com água quente e filtrando. O filtrado é alcalinizado pela amônia e a atebрина base que se liberta extraída com éter ou clorofórmio. A parte aquosa acidulada pelo ácido azótico e adicionada de azotato de prata dá precipitado de cloreto de prata. A atebрина base extraída, por ex., pelo clorofórmio pode ser levada, após a evaporação do dissolvente, à forma de dicloridrato o qual purificado por cristalização, lavagem e secagem dará as reacções anteriormente indicadas para o dicloridrato de atebрина.

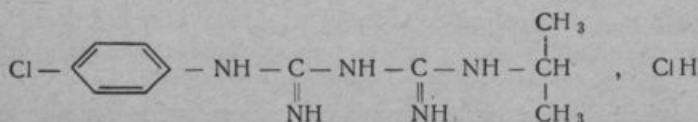
O doseamento do dicloridrato de atebрина nos comprimidos consiste fundamentalmente em tratar uma certa quantidade de comprimidos pulverizados, com ácido clorídrico diluído e clorofórmio (para retirar os lubrificantes, solúveis neste dissolvente, possivelmente existentes, por ex. ácido esteárico). Alcalinizar a suspensão aquosa com amônia, extrair com clorofórmio a atebрина base separada, evaporar o dissolvente e dosear aquela em meio acético com dicromato de potássio titulado ou então pesar a atebрина base obtida e deste peso determinar a quantidade de dicloridrato de atebрина existente na amostra (6).

da Ordem dos Farmacêuticos

PALUDRINE

Sin.—Cloroguanide, Lepadine, Guanatol, M 4888

É a N₁(p-clorofenil)-N₅-isopropil-biguanidina. Utiliza-se sob a forma de cloridrato de fórmula (8):



Síntese — Pode realizar-se como se segue (22): A p-cloroanilina é diazotada. O produto obtido é adicionado de dicianodiamida e o produto resultante transformado em p-clorofenil-dicianodiamida. Esta, reagindo com o cloridrato de isopropilamina origina a paludrine.

Propriedades (8) — O cloridrato de cloroguanide apresenta-se em pequenos cristais ou pó cristalino sem cor e sem cheiro, de gosto amargo, solúvel no álcool pouco solúvel na água e insolúvel no éter e clorofórmio. Funde a $248-252^{\circ}\text{C}$.

Um soluto aquoso saturado dá as seguintes reacções (8):
a) — Com ácido azótico e azotato de prata-precipitado branco;
b) — Com algumas gotas de iodo-precipitado castanho-alaranjado;
c) — Com algumas gotas de soluto de ferrocianeto de potássio ligeiramente acidulado ao tornasol pela adição de ácido azótico diluído-precipitado branco que se dissolve em ácido azótico diluído;
d) — Com algumas gotas de solutos de dicromato de potássio ligeiramente acidulado-precipitado amarelo solúvel em ácido azótico diluído; e) — Com soluto de bromo adicionado gota a gota -precipitado amarelo que se dissolve pela agitação. Pela adição de mais bromo obtém-se precipitado permanente; f) Alcalinizando um soluto aquoso de cloridrato de cloroguanide com hidróxido de sódio separa-se a cloroguanide base que pode ser extraída com éter. Evaporando este e secando na estufa obtém-se como resíduo aquela. Esta propriedade é aproveitada para a caracterização e doseamento da droga. Para a caracterização efectuando o ponto de fusão da base. Para o doseamento porque o resíduo pode ser obtido quantitativamente em determinadas condições; Nas do ensaio indicado no NNR (8) o peso do resíduo deve estar compreendido entre 85,9 e 89,2 % em relação à droga seca.

Além do doseamento da cloroguanide base, indica o NNR (8) um doseamento de cloretos pelo método de VOLHARD (a quantidade de cloretos deve estar compreendida entre 11,5 e 12,3 %) e ainda uma determinação de azoto pelo método de KJELDAHL (a quantidade de azoto deve estar compreendida entre 23,5 e 24,5 % calculado em relação à droga seca.

Emprego — Actua sobre as formas eritrócíticas e exo-eritrócíticas especialmente do *Pl.falciparum* (11) e daí a sua actividade na profilaxia, supressão e tratamento da terçã maligna e na supressão e tratamento da terçã benigna. A paludrine é o produto de escolha para o tratamento e profilaxia da terçã maligna. Para o tratamento da terçã benigna é preferível utilizar a cloroquina ou a atebрина (8).

É pouco tóxica mas pode provocar vômitos, dores abdominais,

diarreia e quando usada em doses excessivas hematúria passageira, células epiteliaes e cilindros na urina. Quando aplicada intramuscularmente pode originar reacções inflamatórias e necrose.

Emprega-se como profiláctico da terçã maligna na dose de 0,1 gr. duas vezes por semana. Contra a terçã benigna esta dose é apenas parcialmente activa. No tratamento da terçã maligna usa-se (curando-a completamente) na dose de 0,1 gr. três vezes por dia ou 0,3 gr. duma só vez diáriamente durante dez dias. Esta mesma dose é apenas parcialmente activa contra a terçã benigna (8).

Formas farmacêuticas — Comprimidos com 0,1 gr. e 0,3 gr. de cloridrato de p-clorofenil-isopropilbiguanidina.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — VELAZQUEZ, L. — *Terapéutica com sus Fundamentos de Farmacologia Experimental*, I, (1945).
- 2 — VELAZQUEZ, L. — *Farm. Actual*, 11, 335, (1945).
- 3 — MINGOJA, Q. — *Medicamentos Quimioterápicos Antimaláricos* — Separata de «Selecta Química», Dez., (1944).
- 4 — BACIGALUPE, J. L. U. — *Anales Real Acad. Farm.* (Madrid), XIV, 4, (1948).
- 5 — LEBEAU, P., COURTOIS, G. — *Traité de Pharm. Chim.* (1946).
- 6 — The Dispensatory of the United States of América, 24 th. Ed. (1947).
- 7 — TICE, L. F. — *El Farmacéutico* — Ont., (1948).
- 8 — *New and Nonofficial Remedies* — 1948.
- 9 — LOEB, R. F. e Colab. — *J. Am. Med. Ass.*, 130, 1069, (1946).
- 10 — Idem, Idem, 132, 321, (1946).
- 11 — CRUZ FERREIRA — *Bot. Cult. Guiné Por.*, Vol. II, 8.
- 12 — HEIM, H. C. — *J. Ass. Of. A. C.* 27, 354 (1944) apud *Gaz. Farm.* 154, 9, (1945).
- 13 — LATASTE, C.; LIEN, N. V.; FARINAUD, M. E. — *C. R. Soc. Biol.* 130, 5 (1939) apud *Gaz. Farm.*, 95, 2, (1940).

Lisboa, Dezembro de 1948.
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

ACTIVIDADE CIENTÍFICA

NACIONAL E ESTRANGEIRA

Das Revistas e dos Jornais



NOVOS REMÉDIOS

Algarina. M. O. Holland: *Farmacêut.* 98 (Jan. 1949).

Este novo anti-coagulante é o sal sódico do ester disulfúrico do ácido algínico, composto que contém 15-17 % de enxofre.

O produto não influi na tensão arterial e seria muito pouco tóxico, quando usado por via endovenosa.

Não é inativado pelo fígado.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Epidon. Ellerman: *J. Nerv. Ment. Dis.* 106,369 (1947) apud *Med. Times* 76,59a (1948).

Este novo produto anti-convulsionante, que é quimicamente a 5,5 difenil-2,4 oxazolidinação, seria mais tóxico que a difenilhidantóina e de actividade sensivelmente igual.

Rufol. Ref. Lab. Dr. Debat: apud *J. Med. Lyon* (8-xi 948).

Com este nome foi recentemente especializado em França o sulfametil-tiodiazol, em comprimidos de 0,10 g.

Destina-se ao tratamento das colibaciloses urinárias e seria usado em pequenas doses (5 comprimidos por dia).

FARMÁCIA GALÉNICA

Algumas formulas de comprimidos de sulfonamidas. Ref. do D. A. K. apud. Arch. Pharm. Chemi 55,773 (1948).

Referem-se fórmulas de comprimidos trissulfonamídicos (I), de sulfadiazina (II) e sulfametazina (III).

	I	II	III
{ Sulfatiazol	185	-	-
{ Sulfadiazina	185	500	-
{ Sulfametazina	130	-	500
{ Amido de Batata	100	100	100
{ Soluto de amido solúvel, a 10% ..	q. b.	q. b.	q. b.
{ Eter	10 cc.	10 cc.	10 cc.
{ Estearato de magnésio	-	6	6
{ Talco	50	-	-

Formula dum bom analgésico auricular. Anon: Manuf. Chem. 19,419 (1948) apud Farmaco 3,616 (1948).

Antipirina	0,26 g.
Clorobutanol	0,33 "
Benzocaina	0,33 "
Glicerina	30 cm ³

Dissolver, a b. m., a benzocaina na glicerina; juntar depois o produto resultante da trituração da antipirina com a cloretona.

Xarope de Joll. W. H. Myers: Pharm. J. 159,413 (1947) apud Rev. Quim. Ind. 17,176 (1948).

Em virtude da fórmula original dar pp. com o tempo, o A. apresenta a seguinte modificação:

Sulfato de morfina	0,5 g.
Sulfato de atropina	0,01 g.
Cloridrato de apomorfina	0,085 g.
Acido clorídrico dil.	XL gotas
Xarope de Tolu } aa.....	q. b. p. 60 cm ³
Clorotórmio }	

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Titulação acidimétrica do barbital e fenobarbital sodicos. H. Baggesgard-Rasmussen e F. Reimers: Dansk. Tids. Farm. 22,116 (1948) apud Schw. Apot. Ztg. 86,826 (1948).

Os AA. recomendam a técnica seguinte:

Dissolver 0,10 g de veronal sódico (ou 0,125 g de fenobarbi-

tal sódico) em 10 cm³ de álcool a 86° e 5 cm³ de OH₂; titular com ClH N/10, em presença de azul de bromofenol, até coloração verde.

Um método rápido de dosagem química da penicilina.

W. S. Wise e G. H. Twigg: Analyst 73,393 (1948) apud C. A. 42, 8239 (1948).

A 10 cm³ de soluto (= 30-60 mg de penicilina) adicionar fenoltaleína, ou vermelho de fenol, e ajustar a pH 8. Depois ajuntar 5,0 cm³ de soda N/20, 10 cm³ de água e 5 cm³ de O₂H₂ a 10 vol.; titular com ClH, N/20.

Os resultados foram concordantes com o método iodométrico.

A. M. L.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA MÉDICA PORTUGUESA

Pelo Dr. Zeferino Paulo (Lisboa, 1948)

Editado pelo Centro de Documentação Científica do Instituto para a Alta Cultura e coordenado pelo Dr. Zeferino Paulo, acaba de ser publicado o volume referente a 1947 — o terceiro da série iniciada em 1945 — deste precioso elemento de documentação científica.

Trata-se duma publicação que, pela orientação seguida e pelo cuidado havido na sua elaboração, honra o seu Autor e o I. A. C. Cada volume compreende o seguinte índice geral:

- Agrupamentos ideográficos (grandes rubricas).
- Publicações periódicas compulsadas (abreviaturas, títulos completos, volumes discriminados).
- Referências bibliográficas (agrupadas por assuntos).
- Índice ideográfico (grandes rubricas e remissões).
- Índice onomástico (autores, colaboradores, tradutores).
- Editores das obras citadas (endereços).
- Publicações periódicas (endereços de redacções e periodicidade).

Não podemos deixar de recomendar a sua consulta a todos os farmacêuticos estudiosos, especialmente na parte referente às seguintes rubricas:

- Alimentação; dietética.
- Análises clínicas.
- Bacteriologia, Parasitologia, Entomologia.
- Farmácia; Farmacologia e terapêutica.
- Fisiologia; Bioquímica; Biologia.
- Hidrologia; Climatologia; Medicina termal.
- Higiene; Sanidade, Medicina preventiva.
- Vitaminologia; doenças por carência.

A. M. LEAL

ÓLEO ESSENCIAL DE
NEROLI
Artificial

FLÔR DE LARANJA

SUBSTITUINDO PERFEITAMENTE O PRODUTO NATURAL



Centro de Organização Farmacêutica
e Outros dos Farmacêuticos
COURAÇA

ORGANIZAÇÃO PORTUGUESA DE PÉRFUMARIAS

PRAÇA D. LUIZ, 7-LISBOA
TELEF. 60158 / 60159 •

ÍNDICE



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

1948

«JORNAL DOS FARMACÊUTICOS»

LISBOA



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

1) ASSUNTOS

	Pág.
Ácido ascórbico (Dosagem clorimétrica do) pelo ácido silico túngstico	72
Antimaláricos sintéticos	108
Cânfora, Mentol e Terpina Hidratada (Reacções diferenciais da)	101
Glucosídeos Cardiotónicos (O emprego da Reacção de Legal no do- seamento fotocolorimétrico dos)	61
Hidrolisados Proteicos	1
Radiologia (Drogas empregadas como visualizadores em)	37
Sulfonamidas (Identificação microquímica das) pela vanilina clo- rídrica	81

2) AUTORES

ALMEIDA BALTAZAR (Joaquim Augusto)	72
ANDRADE (Maria Amélia)	101
CORREIA RALHA (A. J.)	61
MARQUES LEAL (Aluísio)	81
MATTA (Gerardo)	3
MENDES RIBEIRO (J.)	61
PERQUILHAS TELXEIRA (António)	108
RIBEIRO (Maria Rosa C.)	81
SILVEIRA (Carlos)	37

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



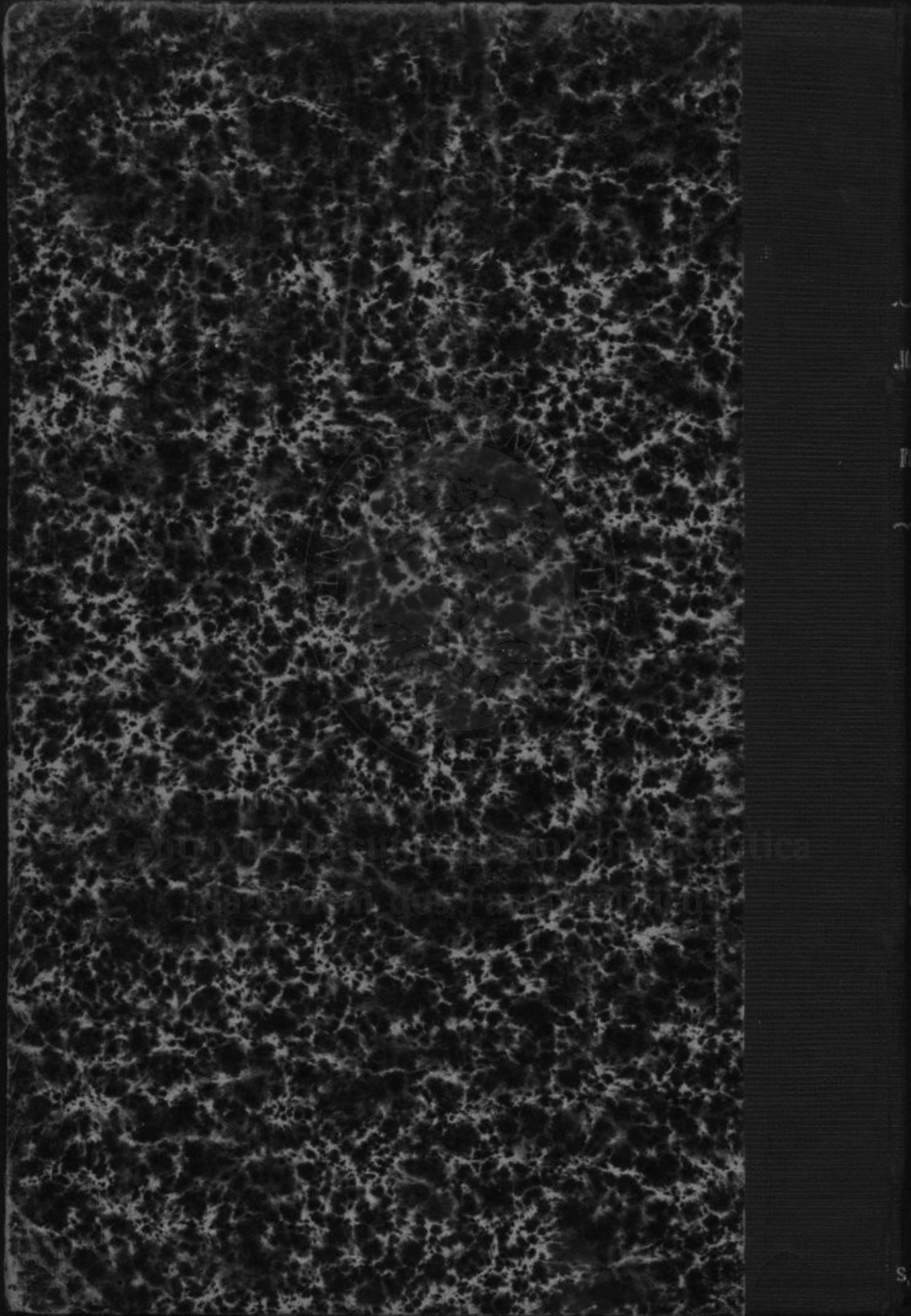
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



ORNAL

DOS

ARMA

1835

1948

S. N. Y.