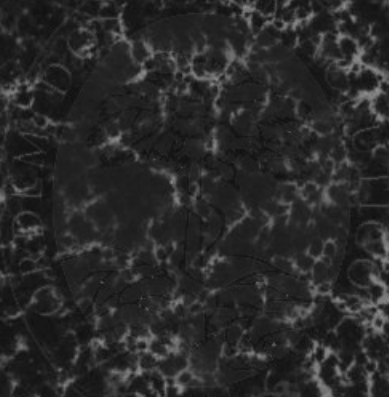


TA  
Z  
CIA

Cent





Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director e Editor : Prof. MANUEL PINHEIRO NUNES

ORGÃO E PROPRIEDADE DE  
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA  
(MEMBRO EFECTIVO DA "FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE")  
SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18—TEL. 41433—LISBOA

## CORPO REDACTORIAL :

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. A. BALTAZAR; M. CRISTIANO; J. D. GUERREIRO; A. MARQUES LEAL;  
A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA; J. OLIVEIRA; E. PAQUETE; A. PEREIRA;  
A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; A. P. TEIXEIRA

VOL. I \* 1951

JANEIRO-MARÇO \* N.º 1

## A abrir

A «REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA», de que hoje se apresenta o primeiro número, embora possa considerar-se uma nova publicação na plena acepção da Bibliografia, não é, contudo, senão uma mudança de designação na seqüência dos órgãos oficiais de Imprensa dos farmacêuticos portugueses, de há mais de um século até o presente.

A «REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA» vem substituir o «Jornal dos Farmacêuticos», como este substituíra (em continuidade) os anteriores órgãos oficiais da Classe Farmacêutica<sup>1</sup>.

A razão dessa substituição explica-se sucintamente:

Um grupo de sócios do nosso organismo sindical, em expo-

## da Ordem dos Farmacêuticos

<sup>1</sup> O primeiro órgão oficial dos farmacêuticos portugueses denominou-se «Jornal da Sociedade Pharmaceutica de Lisboa» e publicou-se de 1836 a 1837 (inclusivé). Em 1838, adoptou o título de «Jornal da Sociedade Pharmaceutica Lusitana» porque a Sociedade Pharmaceutica de Lisboa passou a designar-se em 7 de Maio de 1838, por Sociedade Pharmaceutica Lusitana. Este «Jornal» saiu regularmente até Dezembro de 1933.

Em 1936 saiu um n.º (I Série) do «Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana» o qual voltou a publicar-se (II Série) de Maio de 1940 a Dezembro de 1941.

Em Janeiro de 1942, publicou-se o n.º 1 do «Jornal dos Farmacêuticos» (por mudança de título do «Jornal do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana») o qual terminou com os números 73-74, em Dezembro de 1950, para dar lugar à presente Revista.

sição enviada ao Corpo Directivo, focou a necessidade de promover algumas modificações na orgânica da publicação oficial do Sindicato — «Jornal dos Farmacêuticos» —, no sentido de lhe dar o relevo que no momento actual se impõe. De entre várias razões expostas salientou a Comissão a necessidade de uma selecta e valiosa contribuição científica, de uma regular publicação e de uma mais lata expansão. Assim, uma vez que seja possível admitir a publicação não só nas bibliotecas privativas das revistas com que se permuta (cujo número orça pela centena) mas ainda nas das Universidades e Institutos nacionais e estrangeiros, torna-se mais fácil a divulgação dos trabalhos dos farmacêuticos portugueses e mais notório o nível científico da profissão. Sugeria, ainda, que o nome do «Jornal dos Farmacêuticos» fosse substituído pelo de «REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA», a que corresponderia o início de uma nova série, o que interessaria por certo muito mais as bibliotecas que até agora não recebem o «Jornal», do que no caso de lhes ser oferecida (para permuta) uma publicação já no ano IX.

A par desta premissa julgava, o referido grupo de sócios, também vantajosa a constituição de um Corpo Redactorial (Comissão Permanente), independente das mudanças de Direcção, a fim de lhe permitir estabilidade e, por divisão do trabalho, uma melhoria da Revista — oferecendo-se obsequiosamente todos os signatários da exposição para colaborar na obra de valorização do nosso órgão oficial.

A Direcção do Sindicato estudou devidamente o assunto e verificou, através de uma estimativa, que o dispêndio com a melhoria da publicação era bem comportável pela respectiva verba do orçamento sindical; e, embora reconhecesse as vantagens que adviriam da realização das sugestões feitas, não tomou contudo qualquer resolução, aliás da sua competência, preferindo submeter o caso à Assembleia Geral. Este alto corpo deliberativo do Sindicato, aprovou as propostas apresentadas, em virtude do que o título do «Jornal dos Farmacêuticos» foi modificado para o de «REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA» e criado e constituído o seu Corpo Redactorial — Comissão Permanente. Do respectivo elenco fazem parte sócios já conhecidos por trabalhos científicos e actividades profissionais notórias no meio farmacêutico. Pena é que não possam fazer parte desta Comissão alguns colegas de grande merecimento quer na actividade profissional quer no ensino — e não podem, infelizmente, pelo simples motivo de não serem sócios do Sindicato.

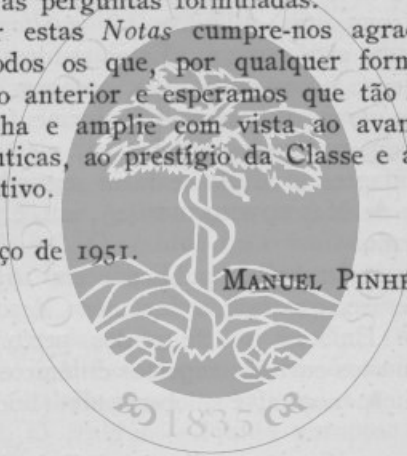
\*  
\* \*

O presente número da «REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA» permite dar já uma ideia exacta dos fins a que se propõe: cuidar com o maior desenvolvimento possível da *parte científica*, incluindo nela além de Trabalhos Originais e Revisões de Conjunto, secções de Resumos (mais completos) e Bibliografia. Na *parte profissional* publicar-se-ão artigos de Doutrina, Registo de noticiário e Disposições oficiais, além de uma secção de Consultas— a desenvolver— em que serão esclarecidos todos os sócios que recorrerem ao Sindicato, o qual submeterá às individualidades competentes as perguntas formuladas.

Ao terminar estas *Notas* cumpre-nos agradecer e prestar homenagem a todos os que, por qualquer forma, trabalharam para a publicação anterior e esperamos que tão preciosa colaboração se mantenha e amplie com vista ao avanço das ciências químico-farmacêuticas, ao prestígio da Classe e ao do seu Organismo representativo.

Lisboa, Março de 1951.

MANUEL PINHEIRO NUNES



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# TRABALHOS ORIGINAIS

## INFLUÊNCIA DOS PERÓXIDOS NA ADIÇÃO DO ÁCIDO HIPOBROMOSO AOS COMPOSTOS ETILÉNICOS \*

A. J. C. RALHA

Assist. da Escola de Farmácia de Lisboa

A. P. TEIXEIRA

2.º Ten. Farm. Naval

A influência do oxigénio e dos peróxidos na adição de ácido bromídrico aos compostos etilénicos foi verificada pela primeira vez por KHARASCH e MAYO (1). Estes autores, utilizando como composto etilénico o brometo de alilo, notaram que, na presença de peróxidos, se obtinha quase exclusivamente 1,3-dibromopropano, enquanto que na ausência deles ou, melhor ainda, na presença de antioxidantes a adição se fazia segundo a maneira prevista pela Regra de MARKOWNIKOFF (2), isto é, com formação de 1,2-dibromopropano.

A este primeiro trabalho, publicado em 1933, muitos outros se seguiram que confirmaram o fenómeno descoberto por KHARASCH e MAYO. Embora o «efeito dos peróxidos» tenha sido observado com muitos outros compostos etilénicos, há alguns casos em que só a adição normal é a observada (ácidos  $\alpha$ - $\beta$  não saturados) (3).

Também se verificou semelhante influência do oxigénio e peróxidos na fixação de outros reagentes, tais como tiois (4, 5, 6, 7) e bissulfitos (8), aos compostos etilénicos.

Normalmente, como também previu MARKOWNIKOFF, na adição do ácido hipobromoso aos compostos etilénicos, a orientação faz-se de modo que o bromo entra no átomo de carbono mais hi-

---

\* Comunicação apresentada ao Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências — Lisboa, Outubro, 1950.

- (1) KHARASCH, M. S. & MAYO, F. R. — *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 2468 (1933).
- (2) MARKOWNIKOFF, V. — *Compt. rend.* **81**, 670 (1875).
- (3) MICHAEL, A. & SHADINGER, G. H. — *J. Org. Chem.* **4**, 128 (1939).
- (4) ASHWORTH, F. & BURKHARDT, G. N. — *J. Chem. Soc.* 1791 (1928).
- (5) BURKHARDT, G. N. — *Trans. Faraday Soc.* **30**, 18 (1934).
- (6) JONES, S. O. & REID, E. E. — *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 2452 (1938).
- (7) KHARASCH, READ & MAYO — *Chemistry & Industry* **57**, 752 (1938).
- (8) KHARASCH, MAY, E. M. & MAYO — *J. Org. Chem.* **3**, 175 (1938).



drogenado. Porém, já em 1922, READ e HURST (9) descreveram a preparação da  $\beta$ -monobromidrina que consistia em fazer actuar vapores de bromo misturados com ar sobre álcool alílico em água.

No presente trabalho, verificamos que, na adição do ácido hipobromoso<sup>1</sup> ao brometo de alilo, os peróxidos catalizam a formação do produto anormal  $\beta$ -dibromidrina. Por outro lado observamos que, na adição do ácido hipobromoso ao ácido cinâmico, o ácido  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -oxi- $\beta$ -fenil propiónico era o único obtido, quer na ausência quer na presença de peróxidos.

## PARTE EXPERIMENTAL

### *Adição de ácido hipobromoso ao brometo de alilo.*

121 mg (1 milimole) de brometo de alilo dissolvidos em 3 cm<sup>3</sup> de álcool butílico terciário foram adicionados de 0,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial e de 2 cm<sup>3</sup> de uma solução aquosa de 164 mg de N-bromoacetamida (\*) e de 170 mg de acetato de sódio trihidrato. A mistura foi deixada à temperatura do laboratório (20°), durante 3 horas, passadas as quais se concentrou no vácuo à temperatura de 35°. O resíduo foi retomado com 40 cm<sup>3</sup> de éter e a solução etérea foi sacudida com um soluto gelado de bicarbonato de potássio a 10% e com água também gelada. As fases aquosas foram agitadas com 10 cm<sup>3</sup> de éter (sempre o mesmo). As fases etéreas reunidas, depois de desidratadas com sulfato de sódio anidro e filtradas, foram evaporadas no vácuo (35°) para eliminar o éter. O resíduo — líquido xaroposo — pesava 196 mg (dibromidrinas).

### *Adição de ácido hipobromoso ao brometo de alilo em presença de um peróxido (ascaridol).*

121 mg de brometo de alilo foram tratados de maneira análoga à indicada anteriormente, com a diferença apenas de que 3 mg de ascaridol foram adicionados antes de se juntar o soluto de N-bromoacetamida. O resíduo obtido, depois de evaporação do éter — líquido xaroposo — pesava 203 mg (dibromidrinas).

<sup>1</sup> Uson-se a N-bromoacetamida, segundo a técnica indicada por REICHS-TEIN, T. & col. — *Helv. Chim. Acta* **30**, 1626 (1947).

(\*) A N-bromoacetamida foi preparada pela técnica indicada por BEHREND & SCHREIBER — *Ann.* **318**, 373 (1901), a partir de acetamida, que se obteve por desidratação do acetato de amónio, e que se purificou por destilação seguida de cristalização em benzol. A N-bromoacetamida, cristalizada do clorofórmio, fundiu a 107°.

(9) READ & HURST — *Soc.* **121**, 989 (1922).

*Determinação das quantidades de  $\alpha$  e  $\beta$  dibromidrininas formadas em cada um dos casos anteriores (na ausência e na presença de ascaridol).*

Para avaliar a composição da mistura —  $\alpha$  e  $\beta$  dibromidrininas — obtida em cada caso, oxidaram-se estas com anidrido crômico, preparando-se respectivamente 1,3-dibromoacetona e ácido 1,2-dibromopropiônico, fáceis de separar, ao contrário das dibromidrininas (com pontos de ebulição praticamente idênticos).

A) — *Oxidação da mistura de dibromidrininas obtida anteriormente (na ausência de peróxidos).*

Os 196 mg da mistura de dibromidrininas foram dissolvidos em 2 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial resistente ao anidrido crômico, adicionados de um soluto de CrO<sub>3</sub> a 2% (1 g de CrO<sub>3</sub> dissolvido em 0,7 cm<sup>3</sup> de água destilada e adicionado de 49 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial resistente ao anidrido crômico) e mantidos na estufa a 40° durante várias horas. A adição do soluto de CrO<sub>3</sub> fez-se, pouco a pouco, até que, passado algum tempo depois da última adição, houvesse ainda CrO<sub>3</sub> em excesso. Gastaram-se 9 cm<sup>3</sup> do soluto de CrO<sub>3</sub>.

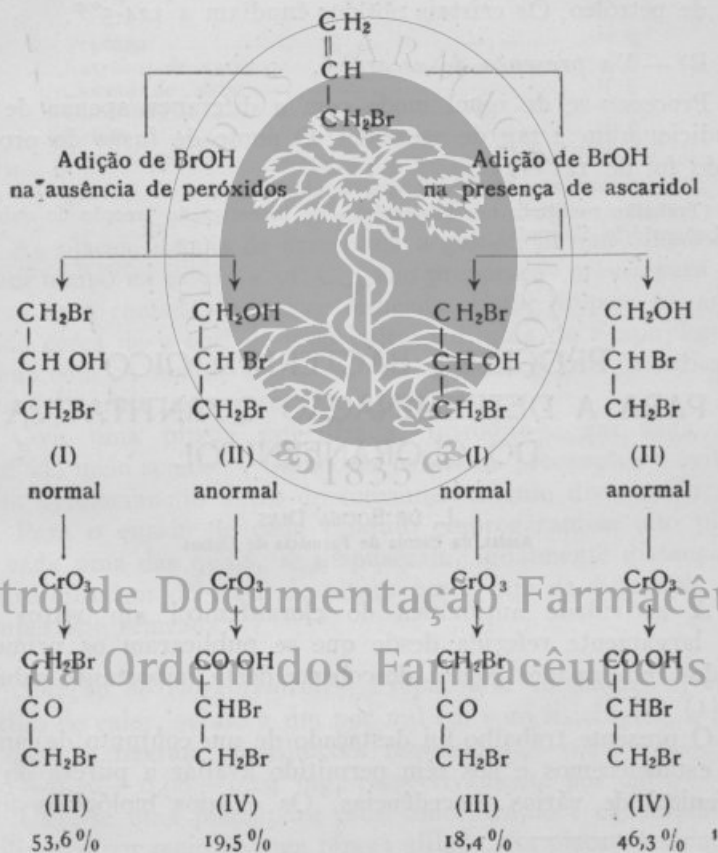
O líquido verde-acastanhado, resultante da operação anterior, foi evaporado no vácuo à temperatura de 35° e o resíduo dissolvido em 40 cm<sup>3</sup> de éter. O soluto etéreo foi sacudido com ácido sulfúrico 2 N gelado. Empregaram-se 2 cm<sup>3</sup> de cada vez e repetiu-se a operação até as fases aquosas virem incolores. Estas foram agitadas, de cada vez, noutra ampola de decantação, com 10 cm<sup>3</sup> de éter, sempre o mesmo. O soluto etéreo foi, então, sacudido com carbonato de sódio 2N gelado; empregou-se 1 cm<sup>3</sup> de cada vez e a operação foi repetida sete vezes. As fases aquosas foram lavadas, em série, com os mesmos 10 cm<sup>3</sup> de éter indicados anteriormente. As fases etéreas reunidas foram desidratadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas à secura. O resíduo (Fracção neutra) líquido viscoso com cheiro aromático irritante pesava 104 mg (1,3-dibromoacetona) (\*). As fases aquosas resultantes da agitação dos líquidos etéreos com carbonato de sódio 2N, foram neutralizadas exactamente com ácido clorídrico 2N gelado, passadas para uma ampola de decantação e sacudidas três vezes com 20 cm<sup>3</sup> de éter de cada vez. As fases etéreas depois de desidratadas com sulfato de sódio anidro foram evaporadas à

(\*) Não foi possível obter cristais com o ponto de fusão descrito atendendo a que a substância fundia a temperatura baixa e durante o tempo que esteve na geleira deve ter-se alterado.

secura. O resíduo (Fracção ácida) líquido viscoso com cheiro irritante, lembrando o do ranço, pesava 41 mg. Cristalizado do éter fundia a 49°-52° (ácido 1,2-dibromopropiônico).

B) — *Oxidação da mistura de dibromidrinas obtida anteriormente* (na presença de ascaridol).

Os 203 mg da mistura de dibromidrinas foram oxidados e separados nas fracções neutra e ácida como se indicou no caso anterior. Obtiveram-se 37 mg da Fracção neutra (1,3-dibromoacetona) e 100 mg da Fracção ácida (ácido 1,2-bromopropiônico).



- (I) — α-dibromidrina  
 (II) — β-dibromidrina  
 (III) — 1,3-dibromopropanona  
 (IV) — ácido 1,2-dibromopropiônico

<sup>1</sup> Rendimentos obtidos (em relação ao teórico).

*Adição de ácido hipobromoso ao ácido cinâmico.*

A) — *Na ausência de peróxidos.*

100 mg de ácido cinâmico foram adicionados de 3 cm<sup>3</sup> de álcool butílico terciário, de 0,5 cm<sup>3</sup> de ácido acético glacial e de 1 cm<sup>3</sup> do soluto de N-bromoacetamida de composição indicada anteriormente. Deixou-se a mistura à temperatura do laboratório (20°) durante 3 horas, passadas as quais se evaporou à secura. O resíduo retomou-se com clorofórmio. Este foi lavado com pouca água, desidratado com sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi cristalizado em éter—éter de petróleo. Os cristais obtidos fundiam a 124-5°\*.

B) — *Na presença de ascaridol.*

Procedeu-se de igual modo com a diferença apenas de que se adicionaram 2 mg de ascaridol. O ponto de fusão do produto obtido foi de 121°-125°.

(Trabalho realizado nos laboratórios de investigação (secção de química) do «Laboratório Normal»).

PROCESSO BACTERIOLÓGICO  
PARA A DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA  
DO CLORANFENICOL

L. DE SOUSA DIAS

Assist. da Escola de Farmácia de Lisboa

A actividade antibiótica do cloranfenicol «in vitro» tem sido largamente referida desde que se publicaram os primeiros estudos relacionados com a descoberta desta importante substância (1) (2).

O presente trabalho foi destacado de um conjunto de ensaios que estabelecemos e nos têm permitido avaliar a pureza do cloranfenicol de várias procedências. Os ensaios biológicos foram

\* O ácido  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -oxi- $\beta$ -fenil propiónico funde a 125° (GLASER — *Ann.* **147**, 84 (1868), enquanto que o ácido  $\alpha$ -oxi- $\beta$ -bromo- $\beta$ -fenilpropiónico tem duas formas cristalinas com pontos de fusão diferentes mas muito superiores ao do anterior: 164-5°, 156-7° dec. (PLÖCHL & MAYER — *Ber.* **30**, 1603-5 (1897).

(1) EHRLICH, BARTZ, SMITH & JOSLYN — *Science* **106**, 417 (1947).

(2) SMITH, JOSLYN, GRUHZIT, MCLEAN, PENNER & EHRLICH — *J. Bact.* **55**, 425 (1948).

sempre precedidos dos exames físico-químicos mais aconselháveis para a identificação do fármaco e que constam agora dos testes aprovados pelo Council of Pharmacy and Chemistry, A.M.A. (3).

A técnica que vamos descrever, simples e rápida, permite com relativa exactidão um doseamento de cloranfenicol, mesmo em formas farmacêuticas.

Emprega-se, com algumas modificações de técnica, o método das placas e cilindros usado no ensaio biológico das penicilinas.

*Preparação das placas.* — Usou-se um meio de cultura com a seguinte composição:

Peptona .....	10 g
Extracto de carne .....	5 g
Cloreto de sódio .....	10 g
Glicerina .....	10 g
Gelose .....	20 g
Água destilada .....	q.s.p. 1000 cm <sup>3</sup>
pH 6,8 — 7. Esterilizado a 120° C durante 15 minutos.	

As placas, depois de arrefecida a gelose, devem conservar-se algum tempo na estufa a 37° C, como preparação prévia para receberem uma camada de gelose semeada. Esta, prepara-se, adicionando cerca de 2 cm<sup>3</sup> de uma cultura diluída de *Staphylococcus aureus* com 24 horas, a 100 cm<sup>3</sup> do meio de gelose já indicado e mantido a uma temperatura de 45-48° C.

Com uma pipeta esterilizada, introduz-se em cada placa 5 cm<sup>3</sup> do meio semeado, usando as habituais precauções e evitando o seu arrefecimento antes de convenientemente distribuído.

Para o ensaio de cada produto empregaram-se oito placas, em cada uma das quais, se dispuseram, igualmente distanciados, quatro cilindros de 1 cm de altura por 8 mm de diâmetro, sobre a superfície semeada.

*Solução do cloranfenicol.* — Preparou-se inicialmente, com o auxílio de calor, soluto a um por mil em soro fisiológico, a partir do qual se fizeram as diluições requeridas: — 0,8 — 0,6 — 0,5 — 0,20 — 0,10 — 0,08 — 0,04 mg, respectivamente por cm<sup>3</sup>.

Usou-se uma placa para cada concentração e encheram-se os 4 cilindros por meio de uma pipeta afilada. As placas devidamente assinaladas foram mantidas na estufa a 37° C, durante 24 horas, procedendo-se, depois, à verificação dos diâmetros das zonas de inibição. Esta pode facilitar-se assentando as placas sobre um

(3) *New and Nonofficial Remedies*; J. Amer. med Ass., 143, 813 (1950).

fundo negro e não haverá dificuldade em delimitar as zonas se as sementeiras forem bem executadas.

Os produtos ensaiados procediam de quatro origens distintas e as médias dos números encontrados podem comparar-se no quadro seguinte:

Concentrações mg/cm <sup>3</sup>	Diâmetros das zonas de inibição dos produtos			
	A	B	C	D
	mm			
0,04	15,0	15,3	15,0	15,0
0,08	16,5	-	16,6	16,5
0,10	16,5	16,9	17,0	17,0
0,20	20,0	19,3	-	19,8
0,50	23,0	23,5	23,4	-
0,60	24,2	24,0	24,0	23,8
0,80	-	24,5	25,0	24,0
1,00	26,6	26,3	27,0	-

### CONCLUSÃO

Pelos resultados apontados verificou-se a existência de proporcionalidade entre as diferentes concentrações de solutos de clo-ranfenicol e as respectivas zonas de inibição, obtidas em meio sólido semeado com *Staphylococcus aureus*, o que torna possível a apreciação quantitativa daquela substância.

(Trabalho realizado nos laboratórios de investigação (secção de Farmácia Galénica) do «Laboratório Normal»).



## ESTUDO ANALÍTICO DE ALGUNS ANTIBIÓTICOS da Ordem dos Farmacêuticos

(NOTA PRÉVIA)

A. LUPI NOGUEIRA  
Lic. em Farmácia

ADÍLIA S. ANTÃO  
Lic. em Farmácia

RAQUEL A. PEREIRA  
Lic. em Farmácia

Tendo sido encarregados do estudo analítico dos três antibióticos recentes — Aureomicina, Cloranfenicol e Terramicina — e dada a exiguidade da bibliografia existente (1, 2,

(1) Methods of Assay and Certif. of Antibiotic Drugs. Food and Drug Administration. Vol. I.

(2) BARTZ, Q. R. — *J. Biol. Chem.* **172**, 445 (1948) apud SILVA CARVALHO, L. — *Notícias farm.* **15**, 317 (1948/9).

3, 4, 5, 6, 7, 8, 9) no referente a reacções de caracterização e métodos de dosagem daquelas substâncias, resolvemos empreender um estudo tão completo quanto possível, visando a possibilidade da sua verificação sistemática, e que será objecto dum nosso trabalho, a publicar oportunamente. Este será orientado segundo um plano que podemos esquematizar como se segue:— estudo das reacções de identificação, dos métodos de determinação da potência e outras características analíticas (humidade, cinzas, poder rotatório, esterilidade, toxicidade, pirogénios, pH, ponto de fusão, coeficientes de extinção).

Além da confirmação das reacções de caracterização descritas, e, sempre que possível, dos métodos de dosagem conhecidos, estudámos algumas reacções originais para a Aureomicina, das quais destacamos particularmente as obtidas com — R. de Carr e Price, (vermelho sanguíneo), com o ácido fosfotungstico (pp. cor de laranja), com o ferricianeto de potássio (coloração azul ou pp. castanho), nitrato de prata amoniacal (redução), mistura magnésiana (pp. amarelo-claro gelatinoso), e percloro de ferro (coloração castanho-avermelhada passando a verde) — por permitirem uma fácil distinção entre os três antibióticos.

Do mesmo modo estudámos novas reacções para o Cloranfenicol. Umás, obtidas por hidrólise alcalina deste composto e subsequente adição de — fenol ordinário e doutros fenois (azul a azul-arroxeadado) de nitroprussiato (de amarelo a verde-escuro)—outras, obtidas por hidrólise ácida do Cloranfenicol e ulterior adição de timol (azul), ou de gaiacol (azul-arroxeadado) — e ainda outras por aquecimento progressivo de solutos sulfúricos de metavanadato de amónio (amarelo-esverdeado a azul-claro), de selenito de sódio (rosa a verde-escuro), de fosfomolibdato de sódio (azul).

Para a Terramicina estudámos, além das reacções já indicadas para a Aureomicina, mais algumas outras. Destacamos particularmente as obtidas com — ácido sulfúrico (vermelho sanguíneo), ácido clorídrico (alaranjado), dicromato de potássio (vermelho), sulfato de cobre (cor vinosa com formação de precipitado), ácido fosfotungstico (pp. e coloração azul) e com o R. de

- (3) LASSANOHO, F. — *Boll. Chim. Farm.* 88 (1949) apud *Mon. Farm. Therap.* 56, 139 (1949).
- (4) FORJAZ, A. P. — *Anais Azevedos* 1, 164 (1949).
- (5) FORJAZ, A. P. — *Anais Azevedos* 2, 137 (1950).
- (6) LEVIN, J., GARLOCK, E. A. & FISCHBACH, H. — *J. Am. Pharm. Assoc.* 38, 473 (1949).
- (7) KERSEY, R. C. — *J. Am. Pharm. Assoc.* 39, 252 (1950).
- (8) Terramycin—A new antibiotic—Protocolo da casa Chas Pfizer & Co.
- (9) Procedures for testing aureomicin — indicados pelos Lab. Lederle.

Carr e Price (cor de tijolo) — pela facilidade com que permitem distinguir este antibiótico da Aureomicina, com a qual apresenta algumas reacções comuns.

Pelo que respeita à avaliação da potência, estamos estudando para a Aureomicina a possibilidade da sua determinação colorimétrica, aproveitando algumas das reacções de coloração por nós indicadas (percloroeto de ferro, ferricianeto de potássio, R. Carr e Price, ácido azótico fumante).

A sua avaliação bacteriológica está sendo estudada empregando o método clássico dos cilindros em placas, utilizando porém como microorganismo de prova o *Staphylococcus aureus* Oxford.

Para o Cloranfenicol estudámos com detalhe a reacção do timol, aplicando-a a determinações quantitativas, quer na substância isolada, quer em preparados galénicos tendo por princípio activo este antibiótico.

Paralelamente executámos ensaios químicos pela dosagem do cloro-total, e fizemos determinações bacteriológicas da potência pelo método clássico dos cilindros em placas usando o mesmo microorganismo de prova (*Staphylococcus aureus* Oxford) empregado nos ensaios com Aureomicina.

No capítulo da Terramicina estamos estudando uma modificação do método de Kersey (7), bem como a possibilidade da sua avaliação bacteriológica por um método semelhante ao indicado para os outros dois antibióticos, após ensaios preliminares com *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Salmonella Typhosa* e *Staph. aureus* Oxford — destinados à escolha do microorganismo de prova.

Presentemente estudamos a possibilidade duma dosagem iodométrica da Terramicina bem como duma determinação colorimétrica utilizando algumas das reacções de coloração por nós indicadas (ácido sulfúrico, ácido fosfotungstico, fosfomolibdato de sódio, dicromato de potássio).

(Trabalho realizado no Laboratório da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos).



## PRESIDENTE DA REPÚBLICA

A Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — Sociedade Farmacêutica Lusitana — associando-se à manifestação nacional de luto pelo falecimento do venerando Chefe do Estado, curva-se respeitosa e comovidamente perante a memória do saudoso Presidente, Senhor Marechal António Oscar de Fragoso Carmona, símbolo das mais altas virtudes nacionais.

Pela memória do que foi grande português inscreve nesta página, a Classe Farmacêutica, o seu modesto, mas profundo, sinal de respeito e gratidão.



PRÉSIDENTE DA REPÚBLICA

A Ordem dos Farmacêuticos do Brasil, entidade de classe, fundada em 1935, tem por finalidade a defesa dos interesses da profissão farmacêutica e a promoção do bem-estar da população. A Ordem dos Farmacêuticos do Brasil é uma entidade de classe, fundada em 1935, com o objetivo de defender os interesses da profissão farmacêutica e promover o bem-estar da população.



# Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

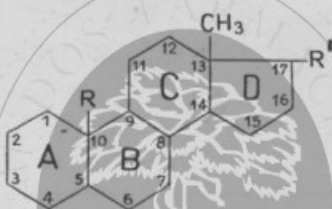
## ESTERÓIDES

### BREVES CONSIDERAÇÕES SOBRE ISOMERIAS

A. J. C. RALHA

Assist. da Escola de Farmácia de Lisboa

O grupo dos esteróides\* abrange uma série de compostos naturais que têm de comum o núcleo do perhidrofenantrenociclopentano, hidrocarboneto hipotético a que FLORKIN deu o nome de *esterano*.



Os componentes deste grupo — esterinas, ácidos biliares, agliconas cardíacas, geninas dos venenos dos sapos, saponinas digitálicas, hormonas sexuais masculinas e femininas (foliculares e do corpo lúteo), hormonas do córtex das cápsulas suprarrenais, etc. —, com acções biológicas tão importantes e diferentes para cada caso, possuem todos o mesmo núcleo fundamental e as suas acções são de atribuir a:

- a) configuração espacial do núcleo;
- b) natureza das cadeias laterais R e R';
- c) existência de grupos oxidrídicos ou carbonílicos — número, localização e disposição espacial;
- d) existência de duplas ligações — número e localização.

No desenvolvimento da questão, trataremos isoladamente a primeira alínea e em conjunto as três restantes.

Os esteróides são compostos alicíclicos formados pela fusão de três núcleos do ciclohexano com um do ciclopentano e, como tal, susceptíveis de apresentarem várias modificações estereoisoméricas.

\* A designação *esteróide* foi dada por CALLOW & YOUNG (6) a todos os compostos derivados do perhidrofenantrenociclopentano, núcleo que existe nas esterinas ou esteróis (álcoois sólidos), (do grego *stereos* = sólido).

Para melhor compreender este ponto, convém relembrar a teoria das tensões de BAEYER (1), segundo a qual os ângulos normais entre as ligações de valência no átomo de carbono seriam de  $109^{\circ} 28'$ . Assim, numa cadeia alifática, os átomos de carbono dispor-se-iam do modo seguinte :

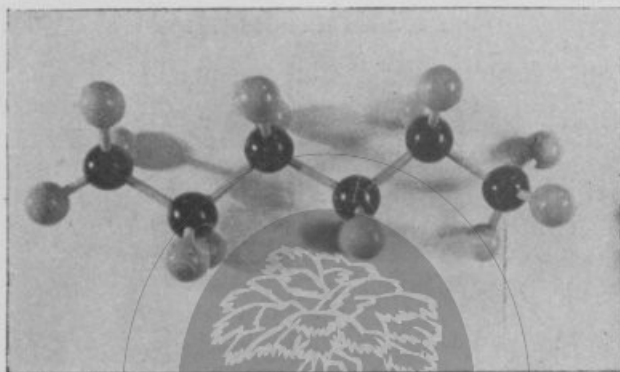


Fig. 1

Porém, esse ângulo poderia ser alterado, quando da formação de ciclos, dependendo então a sua estabilidade do desvio desse ângulo ou seja da tensão (strain).

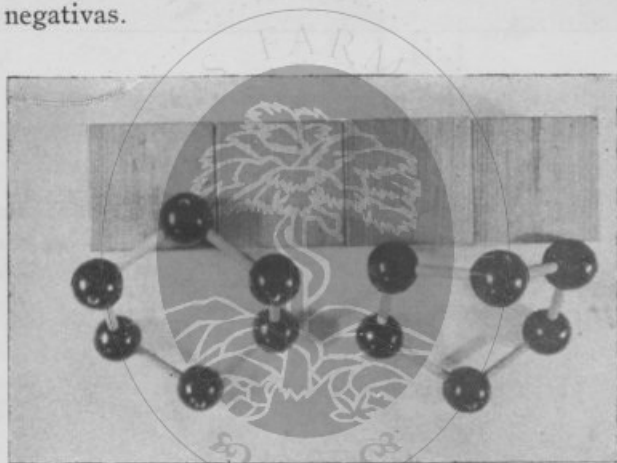
Esta teoria foi confirmada pelo estudo da estabilidade dos vários ciclos :

$\alpha$	$19^{\circ}\alpha$		H, cat.	+ BrH	+ IH	MnO <sub>2</sub> K
0°	109°	H <sub>2</sub> C = CH <sub>2</sub>	Já abaixo de 0°	Já abaixo de 0°	Já abaixo de 0°	+
60°	49°	ciclopropano	0° - 100° +	0° - temp. elevadas lentamente	0° +	-
90°	19°	ciclobutano	100° - 180° +	idem	temp. elev. +	-
108°	1°	ciclopentano	-	-	-	-

Pelo quadro anterior se verifica que, de acordo com a teoria, a estabilidade aumenta à medida que a tensão entre as ligações diminui.

Considerando ciclos superiores a 5, verificava-se, por exemplo, que, para o de 6, existiria uma tensão de  $-11^\circ$  (109-120), para o de 7,  $-19^\circ$  (109-128,5), o que não estava já de acordo com a grande estabilidade que estes ciclos apresentavam.

Deve-se a SACHSE (14) o ter admitido que os ciclos superiores a 5 podiam existir sem as tensões negativas previstas por BAEYER. Essa suposição, dada a conhecer na última década do século passado, foi perfilhada e desenvolvida por MOHR (9) em 1918. Para este autor, nos ciclos com mais de cinco elementos, os átomos estão dispostos em mais do que um plano. Assim, para o ciclohexano, duas estruturas são possíveis, sem que existam tensões negativas.



a

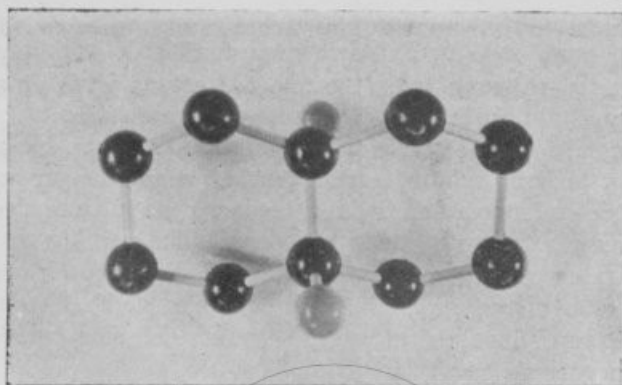
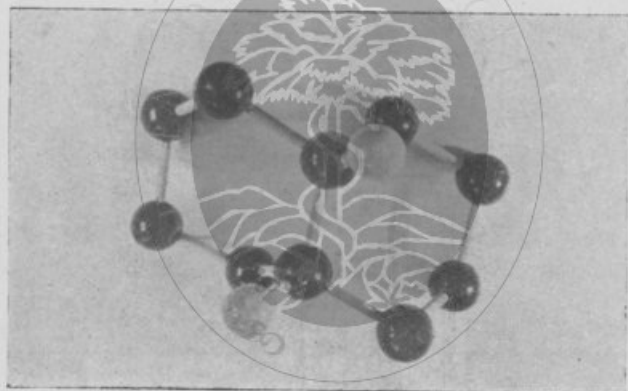
Fig. 2

b

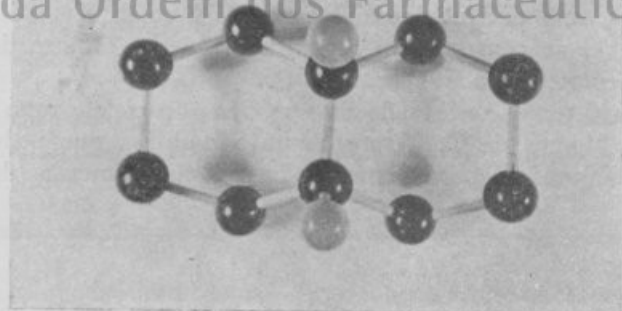
A forma *a* é conhecida por forma Z, forma de cadeira e *a* *b* por forma C, forma de cama, forma de banheira.

A teoria de SACHSE e MOHR recebeu confirmação, nos últimos anos, com os trabalhos de RUZICKA e colab. (11) e de ZIEGLER (22), ao conseguirem, com facilidade, a síntese de ciclos estáveis com muitos átomos.

Consideremos o caso de dois núcleos do ciclohexano ligados por dois átomos de C. Temos assim a decalina que poderá servir-nos de modelo para compreendermos as isomerias dos esteróides.

*Fig. 3 a**Fig. 3 b*

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

*Fig. 3 c*

As formas anteriores das decalinas são designadas *cis* e *trans* consoante a posição relativa dos átomos de hidrogénio ligados aos átomos de carbono terciários (únicos colocados nos modelos acima) e dependem da estrutura dos ciclohexanos ligados. No primeiro caso, são dois ciclohexanos «cadeira», no segundo também, mas ligados de forma diferente e no terceiro caso são dois ciclohexanos «banheira».

## DISPOSIÇÃO NUCLEAR



O núcleo fundamental dos esteróides contém seis átomos de carbono assimétricos donde, só pelo que diz respeito ao núcleo, são possíveis  $2^6$  isómeros ou seja 64 (formas estereoisoméricas).

*Ligação entre os ciclos A/B:*

Do que se viu a propósito das decalinas, os núcleos A e B podem, teoricamente, estar ligados de três maneiras diferentes. A primeira figura 3 (a), ligação em *trans*, corresponde à união de dois ciclohexanos com a configuração «cadeira» de SACHSE-MORH. Quanto às formas *cis*, as duas estruturas indicadas (b) e (c) são teoricamente possíveis, se bem que, segundo BARTON (2), a estrutura (b) seja mais estável que a (c). A existir a disposição geométrica (b) nos esteróides, as moléculas estariam dobradas em L, o que não está de acordo com os dados obtidos por espectrografia com raios X. Daí o admitir-se, de preferência, a estrutura (c) (união de duas moléculas com a configuração «banheira») à estrutura (b), provavelmente mais estável em solução.

Pode-se portanto, teoricamente, considerar para os esteróides, pelo que diz respeito ao conjunto de ciclos A e B, duas séries de compostos correspondendo, respectivamente, às configurações (a) *trans* ou (c) *cis*.

Estudos químicos e físico-químicos realizados por WINDAUS (20) com os ácidos litobiliânicos, por LETTRÉ (8) com o dihidro-

colesterol e o coprosterol e por RUZICKA e colab. (12) com o colestano e o coprostanano, além doutros, mostraram que existem, na natureza, compostos pertencentes às duas séries indicadas anteriormente e previstas pela teoria.

A série cis foi designada também *série normal* (etiocolano, coprostanano) e a série trans *série allo* (androstanano, colestano).

#### Ligação entre os ciclos B/C:

Também aqui seria possível admitir as duas estruturas cis e trans indicadas para o caso anterior, mas os resultados dos espectros de difracção dos raios X em cerca de 80 esteróides de vários tipos (3), (4), (5), (7), mostraram que só a união dos núcleos B/C em trans corresponde aos dados experimentais ( $20 \times 7 \times 4 \text{ \AA}$  — comprimento  $\times$  largura  $\times$  espessura). A esses dados de tipo físico-químico há a acrescentar as observações químicas feitas por WIELAND\* (17) com os ácidos dicetocolânicos. Está hoje praticamente assente que as ligações entre os anéis B/C são do tipo trans em todos os esteróides naturais.

#### Ligação entre os ciclos C/D:

Segundo os trabalhos de WIELAND e colab. (16), (18) e (19), a configuração da união C/D seria do tipo trans para os ácidos biliares. Igual configuração se verificou para a progesterona, a testosterona, a androsterona e as hormonas corticais. Para as hormonas estrogénicas (15), verificou-se a possibilidade da existência dos isómeros cis (isoequilina, isoequilemina).

As agliconas cardíacas, nas quais existe no carbono 14 um oxidrilo orientado em  $\beta^*$ , são também derivados C/D cis.

Das considerações feitas anteriormente resulta que, na prá-

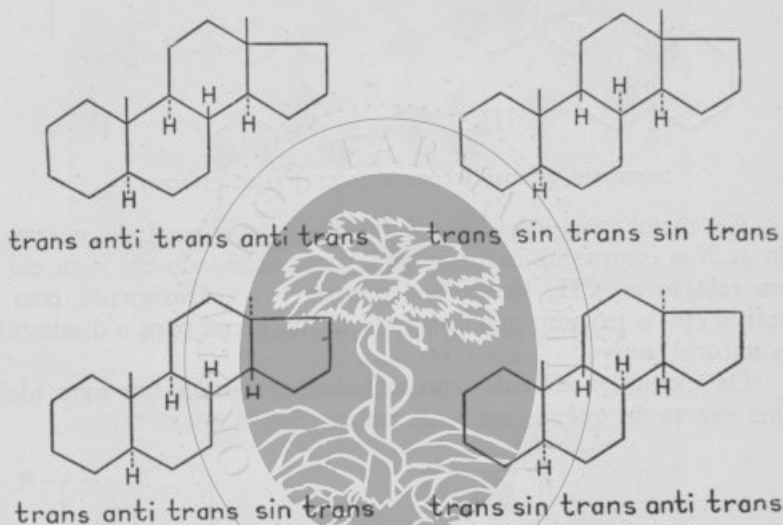
\* Aquecendo o ácido 7-12-dicetocolânico durante várias horas com alcali diluído, não se observou qualquer modificação, o que corresponde à forma trans, por analogia com o que se passa com as cis- e trans-decalonas. (Só as cis se rearranjam em trans quando aquecidas com alcali).

\* Diz-se que um substituinte está orientado em  $\beta$ , quando fica colocado para cima do plano (cis em relação ao  $\text{CH}_2$  ligado ao carbono 10) e representa-se com linha cheia na fórmula projectada num plano. A orientação  $\alpha$  (para baixo do plano) representa-se com linha tracejada.



tica, se conhecem, esteróides com união A/B cis e trans, com união B/C trans e com união C/D trans e, algumas vezes, cis.

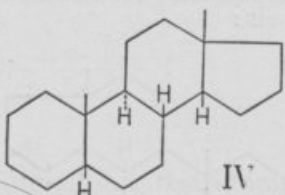
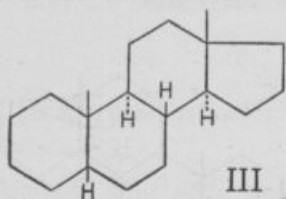
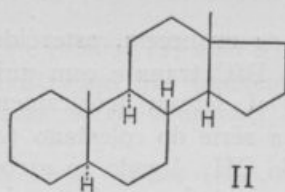
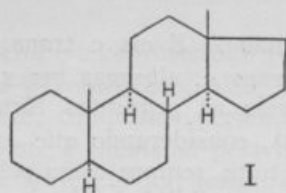
Daí serem, teóricamente, possíveis as seguintes fórmulas para a série do colestano (A/B trans), considerando que a posição do CH<sub>3</sub>, ligado ao carbono 10 se toma sempre como referência (orientado em β) e abstraindo a possibilidade da isomeria C/D cis:



Outros tantos isómeros seriam possíveis na série do coprostano A/B cis.

Não se conhecem na prática todos estes isómeros. Assim, se o átomo de hidrogénio ligado ao carbono 5 pode estar orientado em α ou em β (A/B trans e cis — séries colestano e coprostano respectivamente), outro tanto não se passa com os átomos de hidrogénio ligados aos de carbono 8 e 9 que, nos casos até agora conhecidos, se encontram sempre orientados em α e β respectivamente (13), (10), (21). Por outro lado, o grupo metilo angular ligado ao carbono 13 está sempre orientado em β. Daí ficarem limitados os casos anteriores apenas a quatro:

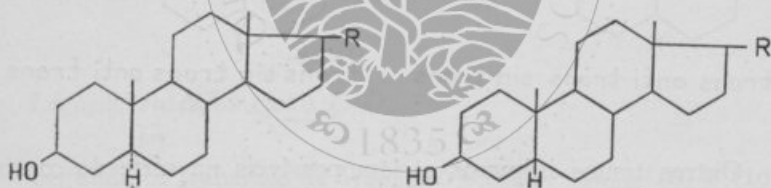
trans	anti	trans	anti	trans	I
»	»	»	sin	cis	II
cis	»	»	anti	trans	III
»	»	»	sin	cis	IV



ISOMERIAS DEVIDAS AO OXIDRILHO LIGADO AO CARBONO 3

Na maior parte dos esteróides existe um oxidrilo na posição 3. Nos compostos naturais pode ficar orientado em  $\alpha$  ou em  $\beta$  (em relação ao  $\text{CH}_3$  ligado ao carbono 10)\*. Designa-se com o prefixo epi- o isómero não existente na natureza para o distinguir do natural activo.

Os exemplos adiante apresentados permitem ter uma ideia mais exacta do que se acaba de indicar:



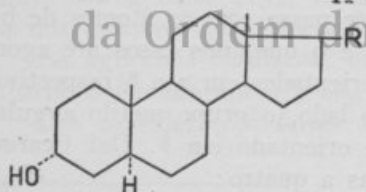
R = I colestanol

R = II epiandrosterona

I =   
 II = 0

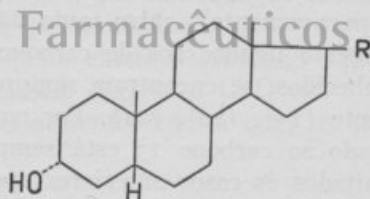
R = I coprostanol

R = II 5-isoepiandrosterona



R = I epicolestanol

R = II androsterona



R = I epicoprostanol

R = II 5-isoandrosterona

\* Pode-se usar como referência o hidrogénio no carbono 5 (RUZICKA), mas a maior parte dos autores prefere o critério indicado acima.

Os compostos naturais são os que estão sublinhados, os outros são os seus isómeros em (5) iso- e em (3) epi-

\* \* \*

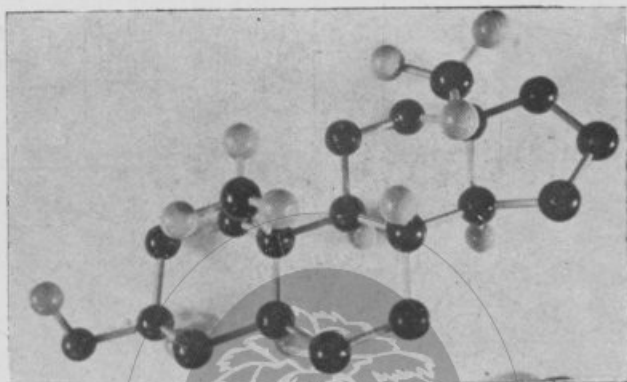


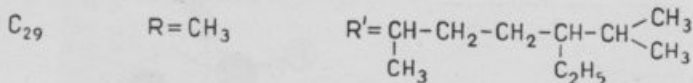
Fig. 4 — Modelo molecular de uma estrutura trans anti trans anti trans



Fig. 5 — Modelo molecular duma estrutura cis anti trans anti trans

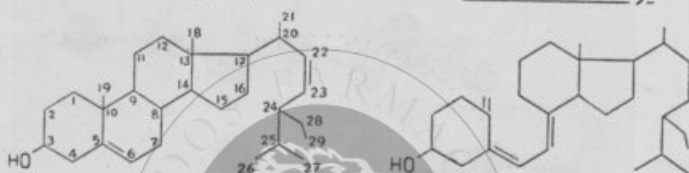
Nas fórmulas que se apresentam a seguir, e que são as dos esteróides mais importantes, indica-se sempre a orientação do átomo de hidrogénio ou do oxidrilo ligados ao carbono 5, omitem-se sempre as posições dos átomos de hidrogénio ligados aos carbonos 8 e 9 (por serem sempre  $\beta$  e  $\alpha$ , respectivamente, como se disse antes) e só se indica a orientação dos substituintes em 14 quando esta é  $\beta$ . Aparte as diferenças devidas à configuração espa-

cial do núcleo, os esteróides citados distinguem-se pela natureza das cadeias laterais R e R', pela existência de duplas ligações, carbonilos e oxidrilos, pela disposição espacial destes últimos, etc.



esterinas vegetais

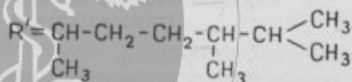
vitaminas D (D<sub>5</sub>)



estigmasterina  
sitosterina = 22 dihidroestigmasterina

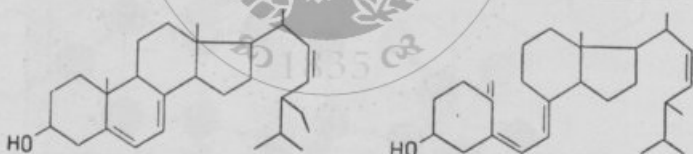
C<sub>28</sub>

R = CH<sub>3</sub>



esterinas de fungos

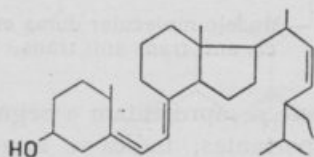
vitaminas D (D<sub>2</sub>, D<sub>4</sub>)



ergosterina

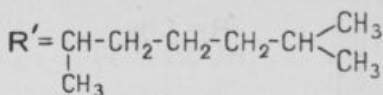
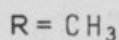
vit. D<sub>2</sub> (D<sub>4</sub> = 22 dihidro D<sub>2</sub>)

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos  
factor antitetânico



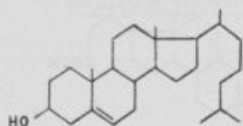
dihidrotaquisterina (AT10)

C<sub>27</sub>

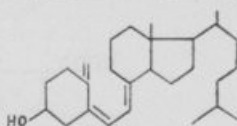


esterinos animais

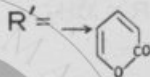
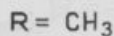
vitamina D. (D<sub>3</sub>)



colesterina

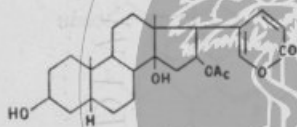


C<sub>24</sub>

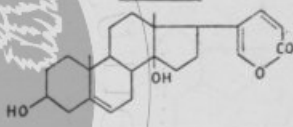


venenos dos sapos

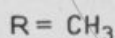
geninas cardiotónicas da cila



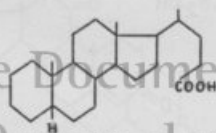
bufotalina



cilaridina



ácidos biliares

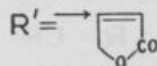
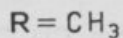


ácido colânico

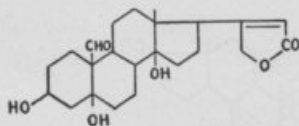
ác. cólico = 3,7,12-trioxicolânico

ác. desoxicólico = 3,12-dioxicolânico

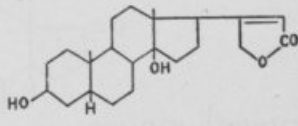
C<sub>23</sub>



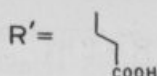
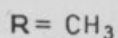
geninas dos glucosidos cardiotónicos



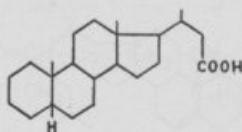
estrofantidina



digitoxigenina

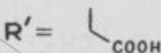
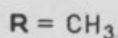


ácidos biliares

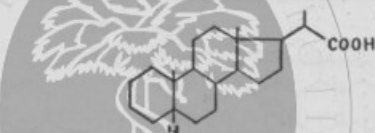


ácido norcolânico

C<sub>22</sub>

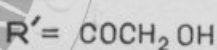
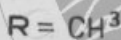


ácidos biliares

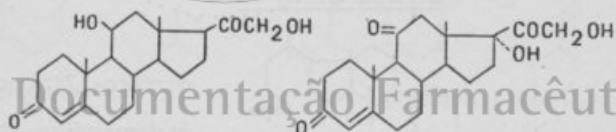


ácido bisnorcolânico

C<sub>21</sub>

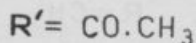
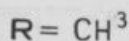


hormonas do córtex das suprarrenais

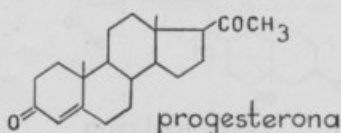


corticosterona

cortisona



hormona do corpo lúteo



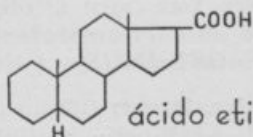
progesterona

C<sub>20</sub>

R = CH<sub>3</sub>

R' = COOH

ácidos biliares



ácido etiocolânico

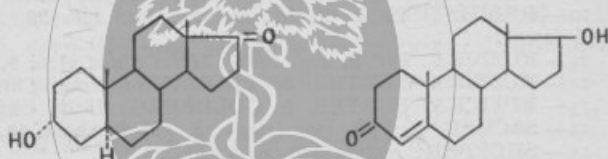
C<sub>19</sub>

R = CH<sup>3</sup>

R' = O

= OH

hormonas masculinas



androsterona

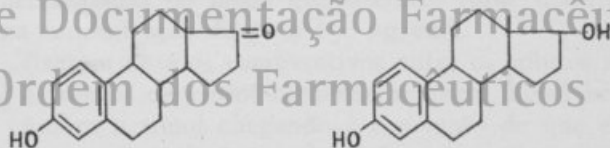
testosterona

C<sub>18</sub>

R NÃO EXISTE

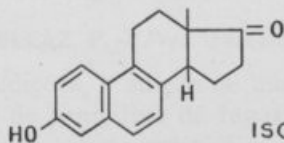
R' = O

= OH



estrone

estradiol



isoequilenina

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## BIBLIOGRAFIA

## REVISÕES E MONOGRAFIAS

- 1 — FIESER, L. & FIESER, M.: *Natural Products Related to Phenanthrene* (A. C. S. Monograph 70). Reinhold Publ. New York (1949) 3.<sup>a</sup> edição  
 2 — STRAIN, W. H.: *The Steroids — Organic chemistry II* — 1341. Gillman — John Wiley, New York (1947) 2.<sup>a</sup> edição.

## TRABALHOS ORIGINAIS

- 1 — BAEYER: *Ber.* **18**, 2277 (1885).  
 2 — BARTON: *J. Chem. Soc.*, 340 (1948).  
 3 — BERNAL: *Nature* **129**, 277 (1932); *Chem. Ind.* **51**, 466 (1932); idem **52**, 11 (1933).  
 4 — BERNAL, CROWFOOT & FANKUCHEN: *Trans. Roy. Soc. (London)*, A **239**, 135 (1940).  
 5 — CAGLIOTI & GIACOMELLO: *Gazz. chim. ital.* **69**, 245 (1939).  
 6 — CALLOW & YOUNG: *Proc. Roy. Soc. (London)* 194 (1936).  
 7 — GIACOMELLO: *Gazz. chim. ital.* **69**, 790 (1939).  
 8 — LETTRÉ: *Z. physiol. chem.* **221**, 73 (1933).  
 9 — MOHR: *J. prakt. Chem.* [2] **98**, 349 (1918); idem **103**, 316 (1922).  
 10 — REICHSTEIN & Colab.: *Helv. Chim. Acta* **26**, 492 (1943); idem **26**, 536 (1943).  
 11 — RUZICKA: *Ber.* **9**, 499 (1926); *Helv. Chim. Acta* **9**, 249 (1926).  
 12 — RUZICKA, FURTER & THOMANN: *Helv. Chim. Acta* **16**, 327  
 13 — RUZICKA, FURTER & GOLDBERG: *Helv. Chim. Acta* **21**, 498  
 14 — SACHSE: *Ber.* **23**, 1363 (1890); *Z. physik. chem.* **10**, 203 (1892).  
 15 — SHOPPEE: *Nature* **160**, 64 (1947).  
 16 — WIELAND & SCHLICHTING: *Z. physiol. chem.* **134**, 276 (1924).  
 17 — WIELAND & WIEDERSHEIM: *Z. physiol. chem.* **186**, 232 (1930).  
 18 — WIELAND & POSTERNAK: *Z. physiol. chem.* **197**, 17 (1931).  
 19 — WIELAND & DANE: *Z. physiol. chem.* **216**, 91 (1933).  
 20 — WINDAUS: *Ann.* **477**, 240 (1926).  
 21 — WINTERSTEINER & MOORE: *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1507 (1943).  
 22 — ZIEGLER & Colab.: *Ann.* **504**, 94 (1933).

Centro de Documentação Farmacêutica  
 da Ordem dos Farmacêuticos



# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### **Determinação espectrofotométrica do eucallptol (cineol).**

MARTIN, E. & HARRISSON, J. — *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **39**, 677 (1950).

Os A.A. descrevem um método colorimétrico simples e rápido para a determinação de pequenas quantidades de cineol em preparações farmacêuticas. O método dá resultados satisfatórios mesmo quando estão presentes vários expectorantes e antissépticos como mentol, álcool benzílico, timol e cânfora.

O reagente utilizado é um soluto a 0,5 % (p.v.) de p-dimetilaminobenzaldeído na mistura de 64 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico conc. e de 40 cm<sup>3</sup> de água destilada.

Este reagente dá com um soluto de cineol em álcool metílico uma coloração vermelha que atinge o seu máximo de intensidade ao fim de seis minutos e que apresenta um máximo de absorção em 555 m $\mu$ .

A curva padrão foi obtida pela seguinte técnica:

Tomar 2 cm<sup>3</sup> de uma solução de cineol em metanol anidro a 50 microgramas por cm<sup>3</sup>, adicionar o soluto reagente até completar o volume de 25 cm<sup>3</sup>, agitar convenientemente e ao fim de seis minutos determinar a densidade óptica em 555 m $\mu$ . Repetir a operação com as concentrações de 100, 150, 200 e 250  $\mu$ g/cm<sup>3</sup> empregando sempre 2 cm<sup>3</sup> destes solutos.

Para determinação do cineol em preparações farmacêuticas devem estas ser tratadas de modo que o cineol fique dissolvido em metanol, na concentração de 50 a 250  $\mu$ g/cm<sup>3</sup>.

Os A.A. fizeram ensaios comparativos entre os solutos simples de cineol e solutos de cineol contendo também álcool benzílico, mentol, cânfora e timol chegando à conclusão de que estes produtos não exercem interferência sensível nos resultados.

J. A. B.

### **Um novo método de dosagem da penicilina — Método de clarificação.**

MEYER, J. & FONTANELLAZ, P. — *Prod. Pharmac.*, **6**, 21 (1951).

Em determinadas condições, a adição de um soluto de perclorato de ferro a um soluto de penicilina dá lugar a um precipitado constituído por um sal férrico deste antibiótico.

Fundando-se nesta reacção os A.A. depois de se referirem a um método indirecto com o qual não obtiveram resultados satisfatórios, propõem um método directo para a dosagem química da penicilina que dizem ser bastante preciso, simples e rápido, não necessitando aparelhagem e reagentes especiais. Chamam-lhe «método de clarificação» por analogia com certas reacções serológicas de floculação.

A técnica consiste em adicionar gota a gota a um soluto de penicilina contendo cerca de 2.000 unidades por  $\text{cm}^3$ , um soluto de  $\text{Fe Cl}_3 + 6\text{H}_2\text{O}$  a 0,1 % rigorosamente titulado (iodometria).

O ensaio é realizado em presença de fenol líquido. (15 partes de água e 85 partes de fenol-cristalizado) que se emprega na proporção de uma gota por cada  $\text{cm}^3$  do volume total dos líquidos em estudo, ficando o soluto com um pH cerca de 5,5. O termo do ensaio é revelado pelo aparecimento da cor característica produzida pelo ião férrico em presença do fenol.

A penicilina deve estar dissolvida de preferência em água destilada e nunca em presença de sais ionisáveis porquanto estes modificam bastante os resultados.

100.000 unidades de sal sódico de penicilina G cristalizada ou sejam 60 miligramas consomem 3,4 miligramas de ferro, equivalentes a 16  $\text{cm}^3$  do soluto de cloreto férrico a 0,1 %. Segundo os A.A. o método permite apreciar o grau de hidrólise duma penicilina desde que este não ultrapasse 50 % da penicilina presente.

J. A. B.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### A estabilidade da Bacitracina.

BOND, G. C., HIMELICK, R. E. & MACDONALD, L. H. — *J. Amer. Pharm. Assn.*, 38, 30 (1949)

A Bacitracina é um antibiótico extraído da estirpe «Tracy I» do *Bacillus subtilis*, por Johnson e colab. em 1945, utilizado ultimamente, sobretudo em quimioterapia local.

Os AA. estudaram a estabilidade dum produto (contendo 25 U. por mg) a várias temperaturas; a influência do pH na actividade das suas soluções aquosas; e a conservação de várias pomadas, umas pastilhas e um pó composto (com cloreto de efedrina) para uso nasal.

Estes ensaios experimentais mostraram que a bacitracina seca, embora alterável pelo calor (temperatura  $> 56^\circ$ ), se manteve sem alteração de actividade, a  $37^\circ$ , durante mais de um ano. As soluções aquosas, a cerca de 10.000 U. por  $\text{cm}^3$  (1 U. = 0,026 mg de produto puro) e de pH entre 5 e 7, mantêm-se estáveis du-

rante alguns meses, no frigorífico; à temperatura ambiente alteram-se rapidamente, baixando a sua actividade cerca de 50 %, em uma semana.

As pomadas, com excipiente anidro, são perfeitamente estáveis durante cerca de 1 ano à temperatura ambiente; a presença de água nestas pomadas diminui rapidamente a actividade da bacitracina.

Umás pastilhas (com lactose, goma adragante e substâncias aromáticas e edulcerantes) mantiveram-se estáveis à temperatura ambiente assim como o pó composto (para diluição extemporânea e uso nasal).

A. M. L.

### **Incompatibilidades do ácido fólico.**

BERGY, G. A. — *Am. Prof. Pharm.*, 16, 523 (1950).

O autor descreve algumas incompatibilidades verificadas nos receituários de ácido fólico com outras drogas e aponta as causas dessas incompatibilidades.

Afirma, baseado em trabalhos de Mitchel e William (*J. Am. Chem. Soc.* 1944) que o ácido fólico é instável em presença de oxidantes, redutores, ácidos, álcalis, calor seco, acilação, esterificação, benzilação, ácido azotoso, hipobromitos, etc., e demonstra com alguns exemplos a importância do factor pH na estabilidade dos solutos em que entra esta vitamina.

Como exemplo de incompatibilidade farmacodinâmica indica a associação do ácido fólico com as sulfamidas, em virtude da reacção do grupo carboxílico daquele com o grupo amínico destas, dando origem a um complexo que é insolúvel e inactivo sob o ponto de vista terapêutico.

Entretanto afirma que este antagonismo deixa de existir nos casos em que o crescimento das bactérias é estimulado pelo ácido fólico.

O Autor termina por apontar divessas alterações que se verificam em fórmulas em que entra o ácido fólico:

Turvação com hidrato de cloral em virtude da decomposição deste em ácido clorídrico e ácido fórmico e que faz baixar o pH de 7,4 para 4,7 em trinta dias; precipitação com o sulfato ferroso devido à formação de hidróxido férrico; precipitação, devido à acidez, com o cloreto de quinino, mucilagem de goma, elixir de pepsina, etc.; precipitação com os sais solúveis de cálcio devido à formação de sais de cálcio do ácido fólico, insolúveis; sedimentação com tinturas de meimendo, estramónio, noz vômica, digitais, etc., em determinadas concentrações, e devidas em parte ao desequilíbrio água-álcool.

J. R. M.

## FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

**O sglucosidos das raízes de *Adenium Honghel A. DC.***  
SCHINDLER, O. & REISCHSTEIN, T. — *Helv. Chim. Acta* **34**, 18 (1951).

Das raízes desta apocinácea, recolhidas em Kano (Nigéria), cujo latex certas tribos africanas usam ainda como veneno de flechas, obtiveram os A.A. os seguintes heterosidos de geninas esteróides, que HUNGER & REICHSTEIN já tinham encontrado nas partes aéreas da mesma planta:

Honghelosido A	( $C_{32}H_{48}O_8$ )	0,015 %
Honghelosido C	( $C_{38}H_{58}O_{14}$ )	0,002 %
Digitalium verum	( $C_{37}H_{58}O_{14}$ )	0,11 %

Além destes, isolaram também, com o rendimento de 0,003 %, um novo glucosido que designaram Honghelosido G ( $C_{30}H_{46}O_7$ ).

As raízes foram finamente fragmentadas e esgotadas com álcool aquoso. O extracto foi purificado com  $(OH)_2 Pb$  e concentrado, no vácuo, até eliminação total do álcool. A suspensão aquosa resultante foi sucessivamente agitada com éter, com clorofórmio e finalmente com clorofórmio-álcool (2:1, em volume). Obtiveram, assim, 3 fracções extractivas que submeteram à cromatografia sobre uma mistura de silicato de magnésio e de terra de infusórios.

A partir do extracto etéreo obtiveram o Honghelosido A e o Honghelosido G.

O extracto clorofórmico forneceu-lhes o Honghelosido C.

Por intermédio da mistura clorofórmio-álcool, e após acetilação, isolaram, em estado cristalino, o Hexa-acetil-digitalinum verum.

Os A.A. não conseguiram encontrar nesta planta, proveniente da Nigéria, a Hongkelina que FRÈREJACQUE & HASENFRATZ tinham obtido em 1949 da mesma espécie, recolhida no Senegal.

Tal diferença sob o ponto de vista químico será devida, provavelmente, ao facto das plantas crescerem em lugares distintos. Comparando-as entre si e com material de herbário, não foram observadas diferenças sensíveis, sob o ponto de vista botânico. No entanto, parece verosímil que se trate de duas variedades que talvez sejam diferenciáveis por directa comparação do material vivo. Mas, até agora, tal comparação não foi possível.

A. P.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS

### **Código de Deontologia Farmacêutica**

pele *Dr. Luis Alonso Moñoyerro*

A Bibliografia farmacêutica foi enriquecida com o «Código de Deontologia Farmacêutica», do Dr. Luís Alonso Muñoyerro, Bispo de Sigüenza, e membro da Real Academia de Farmácia, de Madrid.

A obra tem três partes:

A primeira trata das questões fundamentais da Deontologia Farmacêutica. Nela se mostra a necessidade da deontologia e é formada pelos seguintes capítulos:

- a) — Fundamentos da Deontologia;
- b) — Importância da Deontologia Farmacêutica;
- c) — Fontes da Deontologia Farmacêutica.

A segunda é propriamente o Código dos deveres do Farmacêutico ou melhor a Deontologia da Farmácia e é constituída pelos seguintes títulos:

- I — Condições do Farmacêutico.
- II — Deveres do Farmacêutico em relação com a sua oficina.
- III — Deveres no exercício da arte.
- IV — Deveres para com a Sociedade.
- V — Relações profissionais.
- VI — Benefícios úteis na Farmácia.
- VII — Responsabilidade do Farmacêutico.

A terceira parte é documental e menciona uma série de diplomas importantes para a história da Deontologia Farmacêutica:

- Compêndio de Boticários, do Dr. Saladino.
- Leis de «partido» sobre remédios médicos.
- Das condições do bom Boticário, pelo Dr. Aguilera.
- Normas do Papa Gregório III para os Boticários em Roma.
- Privilégio de nobreza para a Farmácia (1650).
- Lei de sanidade de 1855.
- Ordenanças de Farmácia de 1860.
- Estatuto dos Colégios Farmacêuticos (1934).
- Lei base de sanidade Nacional (1944).
- Lei de 17 de Julho de 1944 (Os médicos nas sociedades anónimas).

—Regulamentação do Trabalho nas Farmácias (30 de Abril de 1948).

—Código de Ética Farmacêutica (Associação Farmacêutica Americana).

—Carta Farmacêutica de Havana (1948).

É um trabalho bem documentado que merece ser lido com atenção e que não deve deixar de fazer parte das bibliotecas dos farmacêuticos que se dediquem aos problemas da história e legislação.

M. G. MATOS JÚNIOR

★

**BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA  
LUSITANA**

Obras entradas durante o 1.º trimestre de 1951:

As plantas medicinais do Gerês (por Américo Pires de Lima).

Código de Deontologia Farmacêutica (por Luís Alonso Muñozerro).

Concurso Científico para 1951 e 52 (da Real Academia de Farmácia).

Falsos e verdadeiros congressos (por J. Coriolano de Carvalho).

Homenagem dos habitantes da Vila do Avelar ao Ex.<sup>mo</sup> Prof. Dr. Egas Moniz (por José Augusto de Medeiros).

Na abertura do ano político (discurso do Presidente do Conselho).

O «Electrodo de Jacto de Mercúrio» na polarografia de soluções muito diluídas (por José Ferreira do Vale Serrano).

Recent advances in virus research (por Wendell M. Stanley).

Região carbonífera do Moinho da Ordem. Estudo por sondagens entre Vale de Figueira e a Cova dos Sobreiros (Direcção Geral de Minas e Serviços Geológicos).

Relatório e Contas da Gerência do Conselho Regional da Ordem dos Médicos do ano de 1950.

Ribeiro Sanches. Dos sítios mais sadios para fundar cidade (Bibliog. do Inst. Pasteur de Lisboa).

Venezuela en las conferencias latinoamericanas de nutricion de 1950.

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I—DOCTRINA

### OS «NÃO FARMACÊUTICOS» E A PROPRIEDADE DAS FARMÁCIAS

Há algumas semanas que corre com insistência a notícia de que vai proceder-se brevemente à remodelação do decreto-lei n.º 23.422 que regula a propriedade da Farmácia.

Como a notícia toma foros de boato quando se propala que aquela propriedade vai ser dada a qualquer indivíduo seja qual for a sua categoria ou posição social, a *Revista Portuguesa de Farmácia* órgão do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, não perde a oportunidade de trazer a público algumas considerações sobre o assunto, tanto mais que o seu silêncio poderia ser tomado, erradamente, como desinteresse e, talvez, até, como acordo com o que se faz correr.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos sabe que o Governo tem tido sempre em vista a defesa da Nação e, neste caso particular, há-de ter, certamente a da Saúde Pública. Por isso espera confiadamente que os boatos se diluam e que o problema se solucione não permitindo que interesses de legitimidade duvidosa se sobreponham aos interesses da Nação. A questão é de capital importância e, como tal, seria, pelo menos, infantil discuti-la usando como argumento em nosso favor, os «direitos» dos farmacêuticos. Perante a gravidade do assunto pomos desde já de parte aqueles direitos aos quais, portanto, nunca nos referiremos, uma vez que eles, para o caso, não constituem argumento de real valor. Quere dizer, por outras palavras, que o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos não vem desta vez, o que aliás seria sempre legítimo—defender os interesses dos farmacêuticos, simplesmente porque muito acima deles paira o supremo interesse da Nação.

Verificou-se (e ainda hoje, infelizmente, se verifica) que o farmacêutico tende, duma maneira geral, a não permanecer na sua oficina. Para o obrigar a cumprir o mais possível com este preceito imprescindível ao bom desempenho da sua missão social, já exigido no artigo 17.º do decreto 17.636 de Novembro de 1929, estabeleceu-se no mesmo diploma (art. 19.º) que a residência do farmacêutico deve ser de modo a não prejudicar a sua permanência na farmácia. Mais tarde, em Dezembro de 1933, e ainda para reforçar as disposições anteriores publicou-se o decreto-lei

n.º 23.422 (propriedade das farmácias) que diz nas suas considerações prévias e justificativas o seguinte:

«...a melhor garantia para essa assiduidade (do farmacêutico na farmácia) é o interesse directo do farmacêutico na propriedade da farmácia... segundo o resultado da aplicação das leis de certos países estrangeiros...

E estabeleceu-se que:

«Art. 1.º — Nenhuma farmácia pode estar aberta ao público sem que o farmacêutico, seu director técnico, seja seu proprietário no todo ou em parte, por associação com outro ou outros farmacêuticos».

Pois é este critério que consequentemente se pretende modificar afastando cada vez mais, o farmacêutico da sua oficina o que, logicamente, é contrário ao interesse da Saúde Pública, que este último decreto, a que nos vimos referindo, tem por finalidade defender.

A actual lei da propriedade de farmácia, em vigor, que determina que os farmacêuticos directores técnicos sejam seus proprietários, não tem sido cumprida de facto, porque outros interesses, que não os da Saúde Pública a isso se têm oposto.

A alínea *d*) do parágrafo único do art. 1.º deste decreto é, por si só, um erro de doutrina que nada justifica (sobre este assunto nos referiremos mais adiante) cujas consequências não tardarão em se fazer sentir. É precisamente por esta porta — e urge fechá-la quanto antes — que os «não farmacêuticos» hão-de fomentar o seu pretenso direito de entrarem neste sector da Saúde Pública, direito que, até hoje, só os diplomados têm podido conquistar.

Pretende-se, por agora, e ao que consta, dar muito simplesmente a propriedade das farmácias a indivíduos não farmacêuticos.

Argumentos a favor? Até agora não chegou ao nosso conhecimento um, sequer, que jeito tenha.

Argumentos contra? Muitos!

Como pode estar defendida a Saúde Pública se um patrão, exclusivamente comerciante, impõe ao seu empregado farmacêutico, a sua vontade que não pode ter outro objectivo senão o lucro?

Que razões poderão modificar dum momento para o outro o critério estabelecido nas considerações prévias e justificativas do decreto n.º 23.422, que são seguidas pelos países mais civilizados do mundo e que têm como finalidade obrigar o farmacêutico a permanecer na sua oficina — fim que, apesar de tudo, ainda se não atingiu completamente?



Admitindo que houvesse o cuidado — e este deve ser uma das promessas dos «não farmacêuticos» — de estabelecer ao mesmo tempo disposições legais mais rígidas que as actualmente em vigor, com o fim de obrigar o farmacêutico a estar permanentemente na farmácia; admitindo por hipótese que a presença do farmacêutico na farmácia era imposta de facto, não podendo, portanto, nenhuma farmácia continuar aberta ao público, nem um minuto, sem a presença daquele profissional — neste caso, como é óbvio, muito melhor remunerado — pergunta-se aos actuais e futuros proprietários de farmácia não farmacêuticos se vale a pena modificar a lei.

Evidentemente que não vale. Valeria sim, se se pudesse continuar a pagar ao farmacêutico testa de ferro, os costumados 300\$00 mensais; mas com a permanência, isso seria impossível.

Só a presença constante do farmacêutico dentro da sua oficina pode dar garantia aos medicamentos preparados — principal justificação do curso de farmácia — e consequentemente estará defendida a Saúde Pública.

A fim de demonstrarmos que não se pretende assegurar a permanência do farmacêutico na farmácia — antes pelo contrário — e que a propriedade de farmácia dada a um qualquer, não é inútil ao interesse da Saúde Pública, não hesitamos em propor o seguinte:

Legisla-se primeiro no sentido de que nenhuma farmácia possa laborar sem que um farmacêutico esteja presente. Se o fim for atingido — o que se poderá verificar dentro de pouco tempo após a publicação das disposições legais necessárias — então verificar-se-ia este facto desconcertante:

Não mais se falaria na propriedade de farmácia para os «não farmacêuticos», porque, para estes, ela já não teria interesse.

Isto provará à luz do dia que está em luta a cubiça momentânea de meia dúzia contra a tranquilidade de 9 milhões.

Como poderá um empregado farmacêutico deixar de obedecer a um patrão não farmacêutico se da conservação do seu lugar depende o seu pão e o dos seus filhos?

Poderá objectar-se que de todas as maneiras, isto é, mesmo que o farmacêutico seja o proprietário, este terá sempre em consideração o seu bem estar e o da sua família. É verdade, mas no entanto existirá sempre uma diferença fundamental entre o puro comerciante que só pensa em lucros e o farmacêutico que, tendo necessariamente a noção de sua responsabilidade, e uma preparação especial adquiridas durante o curso, sente, também, a necessidade imperiosa de defender com honra e com brio o seu

diploma, que os outros não conquistaram. Além disto, cremos que não é por «chinesice» que se exige ao farmacêutico um atestado de bom comportamento moral e civil sem o qual não pode exercer a sua profissão.

A Saúde Pública exige que se dê ao farmacêutico todas as condições indispensáveis para o bom desempenho da sua missão e são elas:

1.º — Liberdade incondicional de acção dentro de sua oficina — que se pretende dificultar;

2.º — Obrigatoriedade de permanência na mesma — que ainda se não conseguiu;

3.º — Desafogo económico — que não tem merecido a atenção devida;

4.º — Fiscalização minuciosa e rigorosa com sanções.

A conjugação destas 4 condições é pela sua projecção no presente e principalmente no futuro o único meio pelo qual se conseguirá fazer através da profissão, e neste sector, alguma coisa de sério e útil na defesa da Saúde Pública e no interesse supremo da Nação.

Apreciemos agora outro aspecto do problema: *Sociedade entre farmacêutico e não farmacêutico.*

A ideia já é velha e os argumentos a favor são mais ou menos os seguintes, que já vimos escritos algures, e que apresentamos em forma de questionário para melhor podermos responder:

a) Como podem montar farmácia os farmacêuticos recém-saídos das escolas e que, não pertencendo a famílias abastadas, não possuem disponibilidades de dinheiro para o fazer?

b) Não será exigir um curso demasiado longo e custoso para concorrer a lugares de vencimento relativamente modestos como talvez ser técnico ajudante do colega Director Técnico proprietário?

c) O Director Técnico duma farmácia é simplesmente o empregado do ajudante-patrão. Se fossem associados não viveriam no mesmo pé de igualdade em que viveriam os sócios de qualquer firma?

d) Não ficaria assim resolvida a situação das viúvas e dos órfãos dos farmacêuticos?

São estes os quatro principais argumentos dos não farmacêuticos no sentido de que se lhes consinta uma sociedade com os farmacêuticos.

Vejamos que nenhum dos argumentos tem qualquer valor.

Dos argumentos que constitui a alínea a) pode concluir-se que os não farmacêuticos se colocam simpaticamente à disposição

desses farmacêuticos inexperientes, arriscando o seu capital numa sociedadezinha...

O problema nunca foi posto pelos farmacêuticos naquelas condições. Pelo menos nunca foi apresentado ao organismo competente. Ora se os próprios farmacêuticos se não queixam como podemos dar crédito ao altruísmo dos «não farmacêuticos»?

O argumento da alínea *b*) nem tem discussão. Nenhum farmacêutico se envergonha ou sente vexado em trabalhar sob a direcção dum colega.

Alínea *c*)—Esta associação (à face da legislação em vigor, que permite ao farmacêutico afastar-se, sempre que isso lhe convenha, da sua oficina, permitindo que ela possa funcionar sem a sua presença) não traria qualquer vantagem à Saúde Pública porque em 90 % dos casos o *não farmacêutico*, senhor do capital, se tornaria de facto o único patrão.

Vejamos em que consistem as sociedades em «pé de igualdade» entre o farmacêutico e o não farmacêutico:

Exemplo:

Quota do não farmacêutico .....	100 contos
Quota do farmacêutico .....	100 contos

Confissão de dívida do farmacêutico ao outro, 99.900 escudos.  
Logo:

Quota do farmacêutico: 100 escudos.

É este o pé de igualdade apregoado?

Se o farmacêutico quiser sair da sociedade ou for forçado a sair dela... procede-se à dissolução da mesma e a farmácia continua aberta ao público até que o outro arranje novo sócio nas mesmas condições. Temos novamente uma farmácia sem farmacêutico o que, não nos cansaremos de insistir, é contrário ao interesse da Saúde Pública.

Se pelo contrário o farmacêutico for obrigado, mercê de nova legislação, a permanecer constantemente na sua oficina, então o problema nem sequer se põe em equação porque ninguém arriscará o seu dinheiro colocando-o à mercê dum profissional do qual se depende inteiramente.

O caso dos herdeiros dos farmacêuticos é diferente, pois esses vêm-se por morte do marido, pai, parente ou amigo, de posse duma farmácia. Não foram eles que quiseram ser proprietários duma farmácia; foram as circunstâncias que os levaram a essa

situação e, como se costuma dizer, *são levados a vender ao desbarato aquilo que herdaram.*

Não é assim. Se hoje é esse o aspecto da questão ela nasce precisamente duma legislação defeituosa e sobretudo do não cumprimento exacto da mesma.

Se as leis que regem o exercício da profissão fossem feitas cumprir, as farmácias nunca teriam o valor que hoje se lhes atribui e ficariam ao alcance de qualquer farmacêutico recém-saído das escolas, sem necessidade, portanto, de sociedades com estranhos à profissão.

Dá-se hoje a uma farmácia o valor do somatório destas 4 rubricas: chave, instalação, drogas e medicamentos e ainda a clientela.

O valor da chave depende do local.

O valor de instalação depende de si própria, isto é, valerá tanto mais, quanto melhor for.

O valor das drogas e medicamentos vale pela sua quantidade, pela sua qualidade, pelo seu número e pela sua variedade.

Estes são valores reais e portanto negociáveis sem desvalorização apreciável.

A clientela não é um valor real, e se hoje assim se considera e negocia é porque, como pretendemos demonstrar, as leis que defendem a Saúde Pública, se não cumprem rigidamente.

Não nos vamos referir às farmácias mais importantes dos grandes centros. Elas constituem excepção e como tal não podem ser consideradas. Referimo-nos, portanto, às centenas e centenas de farmácias espalhadas por todo o país, nas cidades (bairros excêntricos) e seus arredores, vilas e aldeias.

Dizemos que a clientela não é um valor real e no entanto é a ela que se atribui maior valor na transacção duma farmácia, impossibilitando o farmacêutico de a adquirir por aquilo a que chamamos o seu valor real (chave, instalação, drogas e medicamentos).

Uma farmácia que se negocia por 200 contos e que na realidade tem de valor real 50, foi vendida por aquela quantia porque realiza num ano apuros daquela importância, aproximadamente.

Daqui se depreende que ao seu movimento, à sua clientela que é constituída por doentes, foi atribuído o valor de 150 contos.

E porque se lhe atribui esse valor?

Porque, precisamente, podem concorrer à sua aquisição, indivíduos não farmacêuticos acobertos duma lei defeituosa que lhes permite continuarem na posse das mesmas, mesmo que o farmacêutico abandone a sua direcção técnica por não querer concordar

com possíveis métodos comerciais incompatíveis com o seu desempenho da sua profissão.

Se o *não farmacêutico* estivesse na dependência directa e immediata do farmacêutico, nenhum estranho concorreria à compra dum farmácia fazendo assim com que estes estabelecimentos baixassem imediatamente de valor.

De resto não nos parece razoável que a clientela dum farmacêutico, adquirida por este graças à sua competência e que é enfim uma aquisição absolutamente pessoal, se possa transmitir.

Defendemos portanto o critério de que os herdeiros dum farmacêutico, mesmo quando eles sejam as próprias viúvas, não devem poder herdar senão o que de valor material possuía a farmácia.

A clientela do farmacêutico ou se quisermos o movimento da farmácia é um valor variável que depende em absoluto da personalidade, da actividade, da competência e até da simpatia do profissional falecido e, como tal, não é justo que se negocie ou se possa manter fora da posse de outro profissional.

Se assim não for, isto é, se as farmácias puderem continuar na posse dos herdeiros, com todas as regalias — tudo se passará, na prática, como se o pai, marido ou parente não tivesse falecido... o que reputamos ilógico e sobretudo injusto se compararmos esta situação com a dos herdeiros dos profissionais de outras actividades.

E então comparando os herdeiros do farmacêutico com os herdeiros dos outros profissionais (médicos, engenheiros, advogados, marceneiros, motoristas, etc., etc.) verificar-se-á que aqueles teriam a seu favor uma lei de excepção absolutamente inexplicável.

Tudo se passaria do mesmo modo como se, por exemplo, um órfão dum motorista proprietário do respectivo veículo, pudesse continuar a conduzir o automóvel herdado exigindo-se-lhe simplesmente, um testa de ferro devidamente encartado...

Sabemos que com os princípios que defendemos nem todos estão de acordo, porque muitos, segundo este modo de ver, sentiriam os seus interesses immediatos nitidamente prejudicados.

Apesar desta doutrina nos atingir pessoalmente, não temos a menor dúvida em a expor, convencidos, como estamos, de que acima dos nossos interesses pessoais está o interesse do país, a dignidade da profissão e o porvir dos futuros farmacêuticos, aos quais temos o dever de tentar limpar dos escolhos que encontramos, o caminho que terão de percorrer.

MOZ TEIXEIRA

## O PROBLEMA DAS FARMÁCIAS

Com este título foi publicado no jornal *Diário da Manhã*, de 8 de Março um artigo que se refere à situação criada às farmácias pela doutrina do Art. 12.º do Decreto 37.762.

Completamente de acordo com as considerações tecidas em volta do assunto, recomendamos a sua leitura a todos os farmacêuticos uma vez que elas lhe dizem respeito mais do que a ninguém. De acordo também com uma carta do Grémio Nacional das Farmácias que no mesmo jornal e data se publica à guisa de resposta ao referido artigo, assinada pelo nosso colega Joaquim Fernandes Pestana, director daquele organismo.

Com a devida vénia transcrevemos as seguintes passagens:

*Do artigo:*

«Põe-se aqui uma questão de princípio relativa à própria orgânica da previdência. Deverá ela constituir-se sobre a ruína de um ramo de comércio como actividade privada? Não haverá aqui um atentado contra direitos individuais, a favor de uma socialização que não deixa de o ser pelo facto de a absorção se dar pela organização corporativa em vez de o ser pelos serviços do próprio Estado? É um ponto a considerar com atenção.

Há, depois, um outro relacionado com a própria economia dum serviço montado dessa maneira. Será preferível a assistência médica dos serviços de previdência promover a distribuição de medicamentos através de farmácias com as quais tenha feito contrato prévio, ou organizar um serviço próprio com todos os problemas de armazenagem, de inventário, de deterioração, de contabilidade e de controle, com as complexidades e os riscos inerentes?

Por fim, uma ou outra questão há ainda a considerar. A classe dos farmacêuticos deve contar muitas centenas de pessoas, na sua maior parte dispersas pela província, onde exercem, mais do que a função económica do seu comércio, a *função social* de elementos das pequenas elites locais, gente da classe média que tão alto papel desempenha no progresso da província portuguesa. É certo que os farmacêuticos dos grandes meios seriam os primeiros sacrificados, mas os outros fatalmente lhes seguiriam, em obediência a uma espécie de capilaridade económico-social, de que naturalmente não seriam excepção. Pergunta-se: está certo isso, dentro da doutrina do regime?»

### Da carta:

«O desaparecimento gradual das Farmácias nuns casos, e a sua diminuição de capacidade comercial noutros, mercê de extinção ou redução a que as mesmas serão levadas pela execução do referido Art. 12.º, reflectem-se, duma maneira decisiva, na vida daqueles que trabalham na farmácia e que dela dependem, de modo que as garantias contratuais que o Estado homologou, em benefício destes trabalhadores, passarão a letra morta, criando uma classe de desprotegidos, que até agora sempre encontraram a protecção da orgânica corporativa.

Porque pedir, à Farmácia e à Indústria Farmacêutica, uma dupla contribuição, quando a todas as outras indústrias e ao comércio apenas uma se exige?...

...Mas desejámos acentuar que as pretensões das Caixas de Previdência, deslocando o problema, não prejudicam apenas a Farmácia: ofendem o espírito da Organização Corporativa.»



## II—PERGUNTAS E RESPOSTAS

Nesta secção propomo-nos responder a todas as perguntas que nos sejam dirigidas desde que tenham relação directa ou indirecta com a profissão.

As perguntas podem ser enviadas anónimamente mas sempre acompanhadas duma referência que pode ser um pseudónimo ou algumas iniciais.

As perguntas devem ser claras, concretas e redigidas no menor número de palavras possível.

As respostas podem ser, quando urgentes, enviadas directamente pelo correio o que basta solicitá-lo. No entanto reservamo-nos sempre o direito da sua publicação. Os portes de correio são gratuitos para os sócios deste Sindicato.

Para cada consulente e por cada vez, não nos obrigamos a responder a mais de três perguntas.

Reservamo-nos sempre o direito de não responder às perguntas cuja matéria não esteja de acordo com a índole profissional e científica desta Revista.

Toda a correspondência deve ser enviada a *Revista Portuguesa de Farmácia*—Rua Sociedade Farmacêutica, 18—Lisboa.

Para começar e como exemplos, aproveitamos algumas das muitas perguntas que nestes últimos meses foram dirigidas ao consultor técnico deste Sindicato.

1) *Pergunta*—A codeína, a dionina, a cocaína e a morfina, são sempre considerados estupefacientes?

A. J. F.

*Resposta*—Dividiremos esta pergunta em duas partes:

a) São considerados estupefacientes: os preparados da metilmorfina (codeína) e dos seus sais, da etilmorfina, do seu cloridrato (dionina) e de outros sais, que contenham mais de 0,1 grs. de qualquer das substâncias quando se trate de preparados sólidos, tais como comprimidos, pílulas e hóstias, ou mais de 10 % das mesmas substâncias quando se trate de preparados líquidos.

b) São igualmente considerados estupefacientes os preparados officinais e não officinais, incluídos os remédios chamados *antiofium*, que contenham mais de 0,2 por cento de morfina e mais de 0,1 por cento de cocaína.

2) *Pergunta*—Como verificar rapidamente se uma pastilha de sublimado contém de facto sublimado?

R. S.

*Resposta*—Dissolva uma pastilha de sublimado em 10 cc. de água fervente, filtre e no filtrado ajunte umas gotas de soluto de iodeto de potássio (F. P.).

No caso de possuir sublimado forma-se um precipitado vermelho de iodeto mercúrico solúvel em excesso de soluto de iodeto de potássio.

3) *Pergunta*—Poderei usar o extracto fluido iodotânico fosfatado na preparação do respectivo xarope?

A. E. S.

*Resposta*—Não deve usar. Consideramos impossível obter um conc. estável para a preparação do xarope iodotânico fosfatado visto o fosfato biácido de cálcio ser pouco solúvel, e por isso é difícil obter um soluto a 20 % do referido sal.



4) *Pergunta*—O elixir paregórico é sempre considerado estupefaciente?

A. E. S.

*Resposta*—Não é, visto conter cinco centigramas (0,05 g.) por cento de morfina anidra.

5) *Pergunta*—a) Podem os fiscais do horário de trabalho interferir na repressão da injeção de medicamentos praticada nas farmácias?

b) Podem (estes fiscais) fazer-se acompanhar de indivíduos estranhos à mesma fiscalização, tais como enfermeiros?

A. C. de O.

*Resposta*—a) Podem.

b) Não.

**Farmácia** — *Arrenda-se a farmacêutico|a a Farmácia Correia, de Silves, por motivo de falta de saúde do seu proprietário.*

## REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

### ASSINATURAS:

CONTINENTE E ILHAS: Série de 4 Tomos (1 ano) ..... 40\$00

Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto

COLONIAS E ESTRANGEIRO: Série de 4 Tomos (1 ano) 30\$00

Preço avulso..... 10\$00

### 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 Colônias, (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Civis e Militares, Faculdades, e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, Universidades Europeias e Americanas, Bibliotecas, etc.*

### III—NOTICIÁRIO

#### NOVOS CORPOS GERENTES

Na sessão de 20 de Fevereiro de 1951 procedeu-se à eleição dos corpos gerentes do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, os quais ficaram assim constituídos:

##### *Assembleia Geral*

Presidente — Prof. Doutor Ruy Telles Palhinha, 1.º Secretário — Prof. Dr. José de Avelar de Almeida Ribeiro, 2.º Secretário — Dr. Luís de Sousa Dias.

Dr. Carlos Fernando Costa da Silveira, Dr. José Ramos Machado, Dr. Sebastião José Monteiro Rego, Dr. Victor Manuel Alegre Branco.

Efectivos:

Doutor Aluísio da Cruz Marques Leal, Dr. António Augusto Moz Teixeira, Dr. Manuel da Cunha e Silva Ferraz da Costa.

Suplentes:

Dr. Amândio Martins, Dr. Manuel Adriano Ferreira Pinto Basto Mourato Vermelho.

#### Centro de Documentação Farmacêutica

No dia 16 de Março de 1951 foi também eleita na Secção do Porto a sua nova Direcção, que ficou assim composta:

Efectivos:

Presidente — Faustino dos Santos Pereira, Secretário — Dr. Cândido António da Silva, Tesoureiro — Dr. Arnaldo Teixeira de Brito.

Substitutos:

Dr. Hernâni António Tavares Teixeira de Oliveira, Israel da Assunção Feio, Dr.ª D. Benedita Natália Gomes Ferreira.

## ESCOLA SUPERIOR DE FARMÁCIA DE LISBOA

*Novo Director:*

No passado dia 13 de Março tomou posse do lugar de Director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, para o qual fora nomeado interinamente desde o ano passado, o Sr. Dr. Joaquim Mendes Ribeiro.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos apresenta ao novo director daquele estabelecimento de ensino as suas felicitações e está certo de que o Sr. Dr. Mendes Ribeiro comunicará à Escola que vai dirigir, todo o prestígio e saber de que é possuidor.

*Distribuição de prémios:*

Na sala de actos da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, sob a presidência do Prof. Dr. José Gabriel Pinto Coelho, reitor da Universidade Clássica, teve lugar no passado dia 25 de Janeiro uma sessão solene para a distribuição dos prémios «Tenente-coronel Jaime José da Costa» instituídos pela sua viúva, Ex.<sup>ma</sup> Senhora D. Ivone Ribeiro Neto da Costa que assistiu à cerimónia. Após um discurso proferido pelo Director daquele estabelecimento de ensino, Sr. Dr. Joaquim Mendes Ribeiro, no qual historiou a instituição do prémio e exaltou a figura e personalidade do patrono, foram distribuídos os prémios, como se segue, pelos seguintes alunos: 4.000\$00 — Boaventura Paulo Lopes (1947-48, 1948-49 e 1949-50); 2.500\$00 — Maria José Cabrita Estanislau (1948-49, 1949-50); 1.500\$00 — Arlette Júlia da Silva Reis (1949-50).

O contínuo Manuel Marques da Costa, de 81 anos, que manifestou dedicação e zelo no exercício das suas funções, durante os últimos vinte e cinco anos, foi recompensado com a importância de 300\$00.

A sessão que foi muito concorrida, principalmente por ex-alunos, alunos e suas famílias, foi encerrada com uma alocução do Sr. Reitor da Universidade que, manifestando a sua satisfação por assistir àquela festa, pôs em destaque o seu significado e louvou a instituidora dos prémios pela sua iniciativa, bem digna de exemplo.

## VENDA ILEGAL DE MEDICAMENTOS

A firma Crocker, Delaforce & C.<sup>a</sup>, com sede na Rua D. João V, n.º 2, 2.º, Lisboa, vendeu directamente ao público,

contrariamente ao disposto na lei e nos regulamentos oficiais, medicamentos especializados, pelo que lhe foi levantado um auto de transgressão pela Fiscalização privativa deste Sindicato.

## PREÇOS DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

A Direcção do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, foi superiormente encarregada de estudar o alinhamento de preços das especialidades nacionais que têm por base os seguintes produtos: cálcios, cálcios vitaminados, penicilina, bacitricina e tirotricina, bismutos, produtos hormonais, mercuriais e clorofenicol.

### O CENTAVO... DO LABORATÓRIO...

Chamamos a atenção dos leitores para o artigo inserto nos *Anais Azevedos* intitulado *O «Centavo» do Laboratório...* de autoria de P. F. do qual, com a devida vénia, transcreveremos a parte final:

«A economia que se pretenda realizar com um medicamento português tem aspectos antipatrióticos que importa revelar. Que cada qual dê, conscientemente, uns centavos destinados à investigação, não, por enquanto, em peditório público, mas num acto de reflexão privada. Não se apedrejem as vidraças dos laboratórios que já existam. Mas que todos, dentro dos seus recursos, concorram para que se edifiquem vidraças, mais vidraças — muitas mais!»

Centro de Documentação Farmacêutica

### JULGADA À REVELIA. Â

da Ordem dos Farmacêuticos

Trata-se dum caso que merece toda a atenção dos farmacêuticos proprietários... de farmácia e que na sua... farmácia não comparecem.

O director comercial (!) duma farmácia da capital, por motivos de ordem financeira, deixou de pagar as contribuições devidas, por si e pela proprietária directora técnica, à respectiva Caixa Sindical. Esta Caixa, em cumprimento da lei, acabou, após várias diligências para cobrar as importâncias em dívida, por enviar o respectivo auto de transgressão para juízo. Como tudo se passasse sem o conhecimento da proprietária, pois que, por motivos que são

óbvios, nada chegou ao seu conhecimento, o tribunal acabou por julgar à revelia a proprietária da farmácia, condenando-a.

Como fàcilmente se depreende, aquela farmacêutica passou por um vexame cujas consequências podem fazer-se sentir na sua vida futura, — profissional e particular.

Aqui fica o aviso a todos aqueles que, sem a mínima noção de responsabilidade, se prestam a pactuar com indivíduos estranhos à profissão, sem se lembrarem que o diploma que adquiriram não é nem pode ser uma fonte de rendimento mas, sim, uma enxada com a qual, só trabalhando, se pode ganhar a vida honestamente.

...Desta vez ocultamos os nomes...

## FALECIMENTOS

### Miguel Fadon Lizaso

Pelo súbito e inesperado agravamento dum mal de que já vinha sofrendo, faleceu no dia 14 de Fevereiro, Miguel Fadon Lizaso, farmacêutico Director dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cíveis de Lisboa.

O finado que contava 63 anos nasceu em Lisboa e era formado pela Escola de Farmácia de Lisboa.

### Augusto Henriques da Costa Simões

Em Arraiolos, onde dirigia a Farmácia da Misericórdia, faleceu em Março passado o farmacêutico Augusto Henrique da Costa Simões que contava 75 anos e era diplomado pela Escola de Farmácia de Coimbra.

O extinto era irmão do Prof. Bernardo da Costa Simões, Director e proprietário dos Laboratórios «Lab».

### Prof. Dr. Karl Renz-Laubmann

Em Atenas, onde estava a convite do Governo Grego para elaborar um mapa geológico da Grécia, faleceu no dia 16 de Fevereiro último com a idade de 75 anos o Prof. Dr. Karl Renz Laubmann, pai do Doutor Jani Renz, ilustre químico e naturalista suíço, autor de importantes trabalhos e que desenvolve a sua actividade na Secção de Investigações Científicas de Departamento Farmacêutico da Casa Sandoz S.A., de Basileia (Suíça).

As famílias enlutadas apresentamos sentidos pêsames.

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Passaram a exercer a sua profissão nas Farmácias e localidades abaixo mencionadas os seguintes farmacêuticos:

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Maria José de Fontes e Silva dos Santos Calado .....	Nunes Soares	Alcochete Sacavém
Maria de Lourdes Baptista .....		
Maria Adosinda Oliveira de Carvalho .....	E. Matos Martins	Penamacor Samora Correia
Suzana Rodrigues Ferreira .....		
Bernardino António Barbosa da Cunha e Melo Leite .....	Leite	Estarreja
Francisca Maria Ramos Lopes .....	Bom Sucesso	Lisboa
António Ferreira dos Reis .....	Campos Central	Gumieç-Ribafeita S. João da Madeira
Ermezinda Doroteia Pêra .....		
Elvira Francisca Soares Dias Saldanha .....	Falcão	Porto
João Baptista de Almeida .....	Universal	Lisboa
Benvinda Margarida Ferreira da Silva .....	União	Marinhais
Luís Maria Tavares .....	Tavares	Ervedosa do Douro
Dorothy de Melo Reis .....	Araújo Vicente	Troviscal
José da Silva Torres Caldinhas .....	Alvareense	Álvares
Maria da Conceição Freire Correia de Araújo .....	Vitória	Porto
Maria Cecília Alves Queirós Duarte dos Santos .....	St.ª Maria	Funchal
Agripina Margarida Palmilha Moreira Fernandes .....	Ignaldade	Setúbal
Natália Dória Viegas Rodrigues do Paço .....	Nobré Sobrinho	Alvito
Maria Pinto da Cunha .....	Camacho	Sobral de Adiça
Cândido António da Silva .....	Henriques	Porto
Heitor Proença Ferreira .....	Branco Lisboa, L.ª	Caldas da Rainha
Mariana de Oliveira Novais .....	Central de Valongo	Valongo
Manuel Guerreira de Carvalho .....	Moderna	Fazendas Almeirim
Laura Augusta Pereira Rodrigues .....	Central	Cata Sol-Maia
Maria Augusta Viana Guimarães .....	Castro	Poiães-Régua
Vitorino Maria Pinho Canelhas .....	Do Hospital da Misericórdia	Praia da Vitória
Miguel Augusto Gonçalves Pereira .....	Hospital da Ordem Terceira da Santíssima Trindade.	Porto
Maria Fernanda da Silva Gueifão Marques .....	Moura	Aljustrel
Saul Alípio Pereira da Conceição .....	Borges	Santo Tirso
Maria Norberço de Carvalho .....	Cardoso	S. Cosmo-Gondomar
Maria Teresa Alves de Oliveira Simões .....	Central	Caldas da Rainha
Maria Augusta Pacheco Cardoso .....	Costa	Sobral do Monte Agraço
José Maria de Melo .....	Santa Casa da Misericórdia	Velas

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director e Editor: Prof. MANUEL PINHEIRO NUNES

ORGÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EFECTIVO DA "FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE")

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 41433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. A. BALTAZAR; M. CRISTIANO; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA;  
A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA; J. OLIVEIRA;  
E. PAQUETE; A. P. REIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO;  
L. D. RODRIGUES; L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS

VOL. I \* 1951

ABRIL-JUNHO \* N.º 2

## TRABALHOS ORIGINAIS

### SÍNTESES ACETILÉNICAS

#### I — PREPARAÇÃO DO ETILFENILCARBINOL E DO VINILFENILCARBINOL POR HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA PARCIAL DO PRIMEIRO

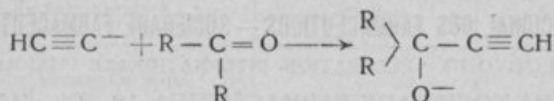
ALBERTO J. C. RALHA

Centro de Documentação Farmacêutica

A condensação do acetileno, sob a forma de acetileto alcalino, com aldeídos e cetonas para formar alcoóis acetilénicos, respectivamente secundários e terciários, pode fazer-se em éter a baixa temperatura ou em amoníaco líquido, usando sodamida, alcooatos ou hidróxidos como agentes condensantes (1), (2), (3) e (4).

- (1) PIGANOL — *Acétylene, homologues et dérivés.* — Dunod, Paris (1945).
- (2) NIEUWLAND, J. A. & VOGT, R. R. — *The Chemistry of Acetylene.* — Reinhold Pub., New York (1945).
- (3) BERGMANN, E. D. — *The Chemistry of Acetylene and Related Compounds.* — Interscience Pub., New York (1948).
- (4) JACOBS, T. L. — *The Syntheses of Acetylenes. Organic Reactions.* — Vol. V — John Wiley, New York (1949).

A reacção é, provavelmente, uma adição do anião acetileto ao átomo de carbono do grupo carbonílico.



Os alcoois formados podem ser isolados por hidrólise cuidadosa dos alcoolatos respectivos. Obtêm-se, por este processo (análogamente à síntese de álcoois por acção dos reagentes de Grignard sobre aldeídos e cetonas) álcoois primários com o formaldeído, secundários com aldeídos superiores e terciários com cetonas.

No presente trabalho, descreve-se a preparação do etinilfenilcarbinol a partir do benzaldeído, com o fim de servir de produto de partida para a preparação do vinilfenilcarbinol.

Vários processos de preparação do vinilfenilcarbinol estão já descritos: a partir do brometo de fenilmagnésio e acroleína em éter (5), (6), (7) e (8), por acção do ácido clorídrico sobre o álcool cinâmico, a quente, e tratamento subsequente com soluto alcoólico de nitrato de prata (9) e também, juntamente com outros produtos por redução da oximetilenoacetofenona (10).

Como pretendíamos obtê-lo por hidrogenação catalítica do etinilfenilcarbinol, preparámos este último, primeiramente pelo processo geral de condensação em amoníaco líquido (entre  $-60^\circ$  e  $-70^\circ$ ) em presença de amideto de sódio (11). Obtivemos assim facilmente o produto desejado. Formou-se, ainda, na destilação, quantidade apreciável de uma substância sólida cristalina, provavelmente um polímero, que, recristalizado do éter-éter de petróleo, fundiu a  $121-3^\circ$ .

Tentámos depois a preparação do etinilfenilcarbinol, por condensação de benzaldeído com acetileno em éter e usando a potassa cáustica como agente condensante (12); obtivemos pequena quantidade do composto desejado, por se ter formado sobretudo álcool

(5) KLAGES & KLENK — *Ber.* **39**, 2553 (1906).

(6) KOHLER — *Ann.* **38**, 525.

(7) MOUREU & GALLAGHER — *Bl.* (4) **29**, 1009 (1921).

(8) MEISENHEIMER & SCHMIDT — *Ann.* **475**, 178 (1929).

(9) DUPONT, LABAUNE — *Chem. Zentr.* 1910, II, 734.

(10) RUPE, MÜLLER — *Helv. Chim. Acta* **4**, 841 (1921).

(11) JONES & MC COMBIE — *J. Chem. Soc.* (1942) 733.

(12) FAWORSKY — *J. Chem. Gen. U.R.S.S.* **32**, 356, 652 (1902) cit. (1) PIGANIOL.



benzílico, o que prova que, nas condições em que actuámos, a reacção de CANNIZZARO teve predominância sobre a outra.

Na preparação com amideto de sódio em amoníaco líquido aconteceu o contrário, visto que não se formaram o álcool benzílico e a benzamida (produtos de transformação do benzaldeído por acção da sodamida (13) mas sim o etinilfenilcarbinol.

## PARTE EXPERIMENTAL

### *Preparação do etinilfenilcarbinol (em NH<sub>3</sub> líquido).*

Num balão de 3 gargalos munido de agitador mecânico com válvula de mercúrio, de tubos de entrada e de saída de acetileno (este último com um tubo com cal sodada) e de uma ampola de decantação, introduziram-se 100 cm<sup>3</sup> de amoníaco líquido (obtido por arrefecimento a -80° C do amoníaco gasoso contido num cilindro metálico) e 2,3 g de sódio dividido em pequenos fragmentos.

Dissolvido o sódio, fez-se borbulhar, durante 30 minutos, uma corrente de acetileno puro (passado previamente por um tubo em U mergulhado numa mistura de neve carbónica e éter), até que a cor azul desapareceu dando lugar a um precipitado branco de acetileno de sódio.

Deixou-se cair da ampola de decantação, gota a gota, 10,6 g (0,1 mole) de aldeído benzóico puro. Terminada a adição, agitou-se a mistura ainda durante 4 horas, mantendo-se a temperatura entre -50° e -70° e uma corrente fraca de acetileno.

Abandonou-se a mistura durante a noite, à temperatura do laboratório, para eliminar todo o amoníaco, após o que se adicionaram 500 cm<sup>3</sup> de água e se acidificou fracamente com ácido acético glacial. Extraiu-se três vezes com éter e os extractos etéreos reunidos foram lavados com um soluto de bissulfito de sódio, com água, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e evaporados a banho de água para eliminar o éter. O resíduo, líquido vermelho-alaranjado que pesava 9 g, deu por destilação, com uma coluna de Vigreu de 12 cm, a 0,02 mm de Hg, uma fracção que passou entre 58-68°. No balão ficou um resíduo que tomou um aspecto cristalino. Recristalizado do éter-éter de petróleo fundiu a 121-3°.

A fracção principal destilada, líquido incolor de cheiro agradável pouco intenso, dava um precipitado branco com nitrato de

(13) HALLER & BAUER — *Ann. Chim. (Phys.)*, **16**, 145 (1909).

prata amoniacal (hidrocarboneto acetilénico verdadeiro) e deu à análise os seguintes resultados:

3,739 mg	deram	11,19 mg	de	CO <sub>2</sub>	e	2,02 mg	de	OH <sub>2</sub>
C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O	(132)	Calc.	81,81 %	C		6,06 %	H	
		Enc.	81,67 %			6,05 %		

*Preparação do vinilfenilcarbinol por hidrogenação parcial do etinilfenilcarbinol.*

3,2 g de etinilfenilcarbinol, dissolvidos em 10 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto (sobre sódio) e adicionados de 0,2 g de níquel de Raney (14), (15) foram postos em contacto com hidrogénio molecular, à pressão normal e com agitação (segundo o processo usual).

Interrompeu-se a admissão de hidrogénio quando se tinham consumido 543 cm<sup>3</sup> (p.t.n.) — (593 cm<sup>3</sup> a 759,4 mm de Hg e a 19°) —, o que corresponde, praticamente, a uma molécula de hidrogénio por molécula de composto a hidrogenar.

Separou-se o catalizador por filtração com as precauções habituais (substituição da atmosfera de hidrogénio por anidrido carbónico, etc.) e destilou-se o filtrado em banho de água para eliminar o álcool. O resíduo destilou, em tubo de bolas, a 105-110° (banho de ar), à pressão de 14,5 mm de Hg. Rendimento praticamente quantitativo.

O destilado, líquido incolor e inodoro, não precipitou com NO<sub>3</sub>Ag amoniacal mas descorou rapidamente a frio o reagente de Bayer (MnO<sub>4</sub>K alcalino). Deu à análise os seguintes resultados:

3,383 mg	deram	0,97 mg	de	CO <sub>2</sub>	e	1,31 mg	de	OH
C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	(134)	Calc.	80,59 %	C		7,46 %	H	
		Enc.	80,43 %			7,64 %		

*Tentativa de preparação do etinilfenilcarbinol (em éter)\*.*

Num balão de 3 gargalos, provido de agitador mecânico com válvula de Hg, de tubos de entrada e saída de acetileno (este úl-

\* Por este processo obtivemos principalmente álcool benzílico em vez do produto desejado.

(14) COVERT & ADKINS — *J. Am. Chem. Soc.* **54**, 4116 (1932).

(15) MOZINGO, ADKINS & RICHARDS — *Org. Synth.* **21**, 15 — John Wiley, New York (1941).

timo munido de um tubo de cal sodada) e de uma ampola de decantação, introduziram-se 150 cm<sup>3</sup> de éter absoluto (sobre sódio). Ao éter, arrefecido com uma mistura frigorífica, adicionou-se, pouco a pouco, 40 g de OHK em pó (recentemente fundido, triturado sob benzol absoluto e lavado com éter absoluto). Fez-se então passar uma corrente de acetileno purificado como se disse anteriormente. Ao fim de 30 minutos, quando o acetileno não era já fixado, juntaram-se, gota a gota, 25 g de benzaldeído puro. Interrompeu-se a adição, de vez em quando, para somente prosseguir quando o acetileno já não era de novo fixado. Continuou-se a admissão de acetileno por mais uma hora e só se interrompeu a agitação duas horas depois de ter cessado a passagem do acetileno. Abandonou-se durante 18 horas, após o que, se verteu a mistura sobre 100 g de gelo triturado, separando-se a fase orgânica formada numa ampola de decantação. Agitou-se ainda duas vezes a fase aquosa com 25 cm<sup>3</sup> de éter. As fases orgânicas reunidas foram em seguida agitadas com 25 cm<sup>3</sup> de uma solução de bissulfito de sódio (a 50 %) e neutralizadas exactamente com CO<sub>2</sub>.

Finalmente, lavaram-se com pouca água e secaram-se com sulfato de sódio anidro.

Eliminado o éter por destilação a banho de água, o resíduo, líquido levemente corado que pesava 15 g, foi destilado no vácuo.

A pressão de 1 mm de Hg destilou praticamente toda a substância entre 62-4° (banho de ar).

Redestilando a 0,07 mm Hg obteve-se uma fracção principal entre 50-5° (banho de ar) que não precipitava o nitrato de prata amoniacal. (O produto da primeira destilação dava esta reacção fracamente positiva e descorava a frio o reagente de Bayer).

A substância obtida na segunda destilação *Peb.* 0,07 = 50-5° (banho de ar) deu à análise os seguintes resultados:

3,524 mg	deram	10,09 mg	de CO <sub>2</sub>	e	2,30 mg	de OH <sub>2</sub>
C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O	* (108)	Calc. *	77,77 %	C	7,40 %	H
		Enc.	77,44 %		7,30 %	

#### *Preparação do acetato de benzilo.*

3 g do álcool benzílico obtido na preparação anterior foram dissolvidos em 10 cm<sup>3</sup> de piridina absoluta e adicionados de 5 g

\* Calculado para álcool benzílico, de acordo com o que se verificou posteriormente com o acetato e o p-nitrobenzoato.

de anidrido acético puro. Passadas 18 horas à temperatura do laboratório aqueceu-se a mistura a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos e eliminou-se depois a piridina por destilação no vácuo. O resíduo foi destilado num balão de Claisen com coluna de Vigreux (15 cm) adaptada. À pressão de 0,035 mm de Hg e a  $35^{\circ}\text{C}$  destilou um líquido incolor de cheiro intenso agradável que não precipitava com o nitrato de prata amoniacal nem descorava a frio o reagente de Bayer. Quantidade obtida 3,6 g.

O produto—Peb. 0,035 =  $35^{\circ}$  deu à análise os seguintes resultados:

3,849 mg deram	10,16 mg de $\text{CO}_2$	e	2,26 mg de $\text{OH}_2$
$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$	(150)	Calc.	72,00 % C      6,66 % H
		Enc.	72,03 %      6,57 %

#### *Preparação do p-nitrobenzoato de benzilo.*

0,15 g de álcool benzílico (preparado anteriormente) foram dissolvidos em 0,45 g de piridina e adicionados de 0,06 g de cloreto de p-nitrobenzoílo. Uma vez iniciada a reacção aqueceu-se a mistura durante um minuto com uma chama fraca e lançou-se em 1  $\text{cm}^3$  de água com agitação enérgica. Depois de sedimentado o precipitado decantou-se o líquido sobrenadante, agitou-se cuidadosamente o resíduo com 0,5  $\text{cm}^3$  de soluto de carbonato de potássio a 5 % e fiiltrou-se. Os cristais foram recrystalizados em acetona. Os cristais—agulhas incolores—fundiram a  $95^{\circ}$ .

(As microanálises foram feitas no Laboratório analítico do Dr. K. Ritter, de Basileia).

## Centro de Documentação Farmacêutica

### RESUMO

Descreve-se a preparação do vinilfenilcarbinol por hidrogenação catalítica (níquel de Raney) do etinilfenilcarbinol à pressão normal.

A preparação do etinilfenilcarbinol foi feita em amoníaco líquido (amideto de sódio) e tentada em éter absoluto (hidróxido de potássio anidro) obtendo-se, no último caso, quase que exclusivamente álcool benzílico em vez do produto desejado.

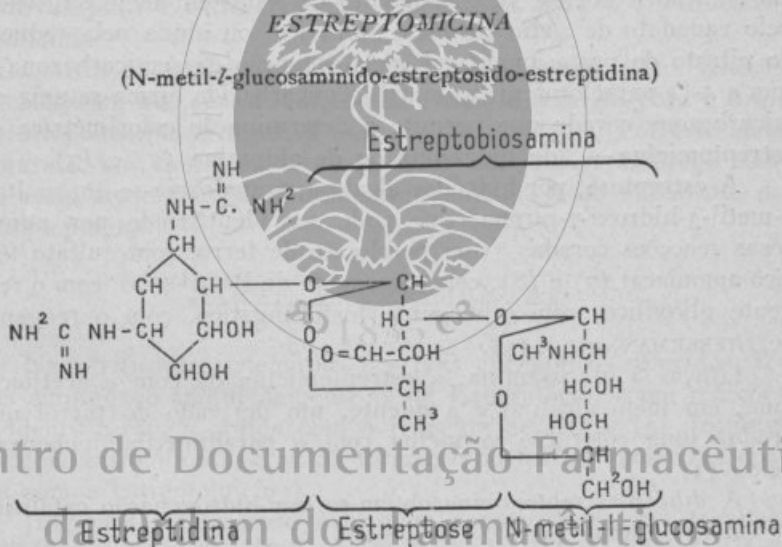
(Trabalho realizado nos laboratórios de investigação (secção de química) do «Laboratório Normal»).

# SOBRE UMA NOVA REACÇÃO DE DIFERENCIAÇÃO ENTRE A ESTREPTOMICINA E A DIHIDROESTREPTOMICINA

A. LUPI NOGUEIRA

Lic. em Farmácia

A estreptomicina é uma base orgânica de composição bastante complexa. É constituída pela união de *estreptidina* (1,3-diguanido-2,4,5,6, — tetrahydro-ciclohexano) com a *estreptobiosamina*, dissacárido azotado, que por sua vez é composto de *estreptose* (dialdeído triálcool em ligação com a N-metil-L-glucosamina. (1), (2), (3) e (4).



Pela multiplicidade de funções químicas existentes na molécula da estreptomicina, este antibiótico adquire um poder reaccional muito grande, o que permite não só a sua identificação por

(1) FOURNEAU, E. — *Ann. pharm. franç.* **6**, 291 (1948).

(2) ROUX, A. — *Ann. pharm. franç.* **7**, 477 (1949).

(3) ROUX, A. — *Ann. pharm. franç.* **8**, 121 (1950).

(4) BOYMOND, P. & ONEYSER, G. — *Pharm. Acta Helv.* **25**, 205 (1950).

numerosas reacções químicas, como também a sua fácil determinação quantitativa.

Assim, devido à existência de 7 átomos de azoto na sua molécula, a estreptomina dá origem à libertação de amoníaco pela cal sodada, e às reacções de LASSAIGNE e de CASTELLANA positivas (3).

A presença de dois radicais guanídicos na molécula de estreptidina, se deve o facto de ser positiva a reacção de SAKAGUCHI, e de se obter uma coloração vermelha com o reagente de ROUX (nitroprussiato de sódio sódico) (3), (5) e (6). O maior número de reacções descritas baseia-se no carácter redutor de que este antibiótico é possuído, e pelo qual é responsável o agrupamento aldeídico livre—CHO existente na molécula da estreptose.

Este poder redutor pode ser evidenciado pelo ácido molíbdico em solução fosfórica, pelo tungstato de sódio em meio sulfúrico, pelo vanadato de sódio em meio sulfúrico, ou ainda pela redução do nitrato de prata amoniacal, pela obtenção de semicarbazona—com a 4-(4-paraclorofenil)azonaftil-semicarbazida forma-se uma semicarbazona corada que permite a determinação colorimétrica da estreptomina—, de hidrazona ou de aldoxima (2) e (3).

A estreptose, por hidrólise alcalina, transforma-se em maltol, 2-metil-3-hidroxi- $\gamma$ -pirona, que pode ser identificado por numerosas reacções coradas (com perclorato de ferro, com sulfato férrico amoniacal (7) e (8), com o reagente de BACOVESCO, com o reagente glioxílico, com o reagente fosfotúngstico, com o reagente de LIEBERMAN, etc.) (3).

Graças à glucosamina, a estreptomina dá com a acetilacetona, em meio alcalino e a quente, um derivado do pirrol que produz uma coloração vermelha com o paradimetilaminobenzaldeído (3).

A dihidroestreptomina obtém-se por hidrogenação catalítica de estreptomina (2).

Estruturalmente difere deste antibiótico por possuir um agrupamento alcoólico primário- $\text{CH}_2\text{OH}$  em vez de agrupamento aldeídico livre-CHO.

Esta diferença de estrutura química confere à dihidroestreptomina um menor poder reaccional que o da estreptomina,

(5) ROUX, A. — *Ann. pharm. franç.* **6**, 107 (1948).

(6) ROUX, A. — *Ann. pharm. franç.* **6**, 567 (1948).

(7) BOXER, G. E.; JELINEK, V. C. & LEGHORN, P. M. — *J. Biol. Chem.* **169**, 153 (1947) apud *J. farm. (Lisbon)* **8**, 102 (1949).

(8) *Farmacopeia dos Estados Unidos da América.* — Edição XIV.

permitindo porém uma fácil distinção entre os dois antibióticos.

De facto, são apenas comuns aos dois compostos, as reacções devidas à estreptidina e possivelmente as atribuídas à N-metil-L-glucosamina. Assim, a dihidroestreptomicina, não manifesta poder redutor, sendo incapaz de formar semicarbazona, hidrazona, aldoxima, etc. Além disso, por hidrólise alcalina não produz maltol, sendo portanto negativas as reacções devidas a este composto (4).

A formação de maltol e a redução do reagente de Nessler, têm sido indicadas para pesquisar pequenas quantidades de estreptomicina que possivelmente existam na dihidroestreptomicina como impureza, devida a deficiência de preparação, ou a alteração (oxidação) (9) e (8).

As reacções descritas que distinguem os dois antibióticos, são positivas para a estreptomicina e negativas para a dihidroestreptomicina.

Constitui objecto do presente trabalho o estudo duma reacção de coloração, que, nas condições de ensaio é positiva para a dihidroestreptomicina e negativa para a estreptomicina. Por este facto afigura-se-nos vantajosa sobre as descritas, dado o emprego cada vez mais frequente da dihidroestreptomicina como substituto da estreptomicina.

## PARTE EXPERIMENTAL

Na verificação sistemática dos dois antibióticos referidos, temos empregado frequentemente neste Laboratório, como reacções de identificação, a obtida com o reagente de ROUX (5) (comum aos dois antibióticos), e as da formação do maltol (positivas apenas com a estreptomicina).

Julgámos interessante averiguar o comportamento dos dois antibióticos frente ao reagente de ROUX (5), após prévia hidrólise alcalina ou ácida.

A técnica utilizada foi a seguinte:—a 0,2 cm<sup>3</sup> dum soluto a 5 % do antibiótico, adicionámos 2 cm<sup>3</sup> de OHNa N/1 e aquecemos a banho de água durante 5 minutos. Após arrefecimento ajuntámos VIII gotas de reagente.

Desenvolve-se coloração vermelha em ambos os casos, ao fim de alguns minutos.

(9) DELABY, R. & STEPHAN, F. — *Ann. pharm. franç.* **8**, 513 (1950).

Por hidrólise ácida, a banho de água fervente durante 5 minutos, alcalinização após arrefecimento, e adição de VIII gotas de reagente, a reacção mantém-se positiva para os dois antibióticos.

Porém evaporando à secura o soluto ácido de qualquer dos antibióticos, obtém-se um resíduo que no caso da estreptomicina é castanho-escuro e com a dihidroestreptomicina é amarelo-acastanhado. Dissolvendo os resíduos em 2 cm<sup>3</sup> de água e adicionando II gotas do reagente indicado, obtém-se reacções negativas com os dois compostos. Contudo, a adição ulterior de algumas gotas de OHNa N/1, conduz à obtenção duma coloração roxa fugaz, no local onde cai a gota, apenas no caso da dihidroestreptomicina.

Substituindo o reagente de ROUX (5), por soluto de nitroprussiato de sódio a 1 %, a coloração é mais viva, mais nítida, e mais estável.

Julgámos oportuno verificar a reacção com o emprego de vários ácidos, quer minerais quer orgânicos, observando também qual a sensibilidade em cada caso.

Foram efectuados ensaios com: ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido ascórbico e ácido tartárico. As máximas sensibilidades e as concentrações dos ácidos com que foram obtidas, figuram no quadro seguinte:

ÁCIDOS	SENSIBILIDADE DA REACÇÃO
Ac. fosfórico a 10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0,020 mg.
Ac. sulfúrico N/2	0,030 mg.
Ac. silicotung. a 10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0,060 mg.
Ac. fosfotung. a 10 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0,070 mg.
Ac. sulfossil. a 20 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>	0,100 mg.
Ac. clorídrico N/1	5,000 mg.

Os ácidos, acético, ascórbico e tartárico deram reacções negativas.

Podemos, portanto, concluir, que as sensibilidades máximas se obtém com ácido fosfórico e com ácido sulfúrico.

Em ensaios posteriores optámos pelo ácido fosfórico que apresenta a vantagem de não carbonizar o resíduo. Verificámos ulteriormente que a concentração do soluto de nitroprussiato de sódio tinha muita influência no resultado da reacção, já que esta pode ser negativa conforme se empregue quantidade insuficiente ou excessiva deste reagente.



Os limites de sensibilidade para as várias concentrações do soluto de nitroprussiato podem observar-se no quadro seguinte :

CONC. DO SOL. DE NITROPRUSSIATO	SENSIBILIDADE DA REACÇÃO
0,01 %	0,020 mg.
0,1 %	0,050 mg.
0,5 %	0,200 mg.
1,0 %	0,200 mg.
2,0 %	0,500 mg.
5,0 %	1 000 mg.
10,0 %	10,000 mg.

Por todas as observações feitas, estabelecemos a seguinte técnica de reacção :

A 1 cm<sup>3</sup> dum soluto a 1 % de dihidroestreptomicina adicionar 0,2 cm<sup>3</sup> de ácido fosfórico a 10 %. Evaporar a banho de água fervente, até consistência xaroposa (o resíduo fica ligeiramente amarelado). Adicionar 0,2 cm<sup>3</sup> de soluto a 0,5 % de nitroprussiato de sódio. Ajuntar gota a gota 0,2 cm<sup>3</sup> de hidróxido de sódio a 15 %.

Desenvolve-se coloração púrpura, passando a azul-arroxeadado, fugaz.

No caso duma reacção negativa, convém repeti-la usando soluto a 0,01 % de nitroprussiato de sódio a fim de pesquisar quantidades mínimas do antibiótico.

A reacção descrita é positiva na presença de penicilina, mesmo que a dihidroestreptomicina exista na mistura apenas na concentração de 7 %.

Do mesmo modo a reacção também é positiva na presença de estreptomicina até uma concentração de 50 %. Deve notar-se que a presença de dihidroestreptomicina na estreptomicina, é pouco provável como impureza.

### CONCLUSÕES

Descreve-se uma reacção de coloração que permite uma fácil distinção entre a dihidroestreptomicina e a estreptomicina, sendo positiva apenas para o primeiro destes antibióticos.

A reacção descrita é sensível a 20 µgs, de dihidroestreptomicina e é positiva em presença de estreptomicina ou de penicilina, dentro dos limites referidos no presente trabalho.

(Trabalho realizado nos laboratórios da C. R. P. Químicos e Farmacêuticos).

## A REACÇÃO DA NICOTINAMIDA E DA NIQUETAMIDA COM O CLORETO FÉRRICO

M. LUÍSA SANTOS

Assistente dos Serv. Farm. do Hosp. Esc. de Lisboa

M. ARMANDA ALVES

Assistente livre

Um grande número de reacções tem sido descritas para a caracterização da nicotinamida, a maioria porém dadas por outros compostos azotados, ou de núcleo piridínico.

São especialmente reacções de precipitação (com o iodobismutato de potássio, ácido fosfotúngstico, nitrato de prata, etc.) e de coloração (com o brometo de cianogénio e uma amina aromática, com o 2,4-dinitroclorobenzeno, etc.) cuja descrição pormenorizada pode ver-se, por exemplo, num trabalho publicado entre nós, por REDONDO DE CARVALHO (1).

Ao contrário do ácido nicotínico, a sua amida não precipita pelo sulfato de cobre; mas dá com este reagente uma coloração azul, que pode utilizar-se no doseamento aproximado dos seus preparados galénicos (2).

Também a niquetamida dá uma série de reacções mais ou menos específicas, descritas pormenorizadamente por SANCHEZ (3), umas de coloração (com brometo de cianogénio e aminas aromáticas; com o clorofórmio e soda, a quente, etc.) outras de precipitação (com o sulfato de cobre e sulfocianato de potássio; com o ácido silicotúngstico; com o ácido pícrico, em meio ácido; com o iodo-iodetado, etc.).

Tal como a nicotinamida, cora de azul pelo sulfato de cobre e a coloração pode utilizar-se com fins quantitativos (2).

Quando há já algum tempo, no Laboratório de verificação de medicamentos deste Hospital, se havia tentado a utilização da técnica de VILLELA (4), para o doseamento da vitamina B<sub>6</sub>, em solutos injectáveis de vitaminas do complexo B, tinha-se constatado que a nicotinamida interferia na reacção do cloreto férrico, pois em concentrações superiores às da piridoxina, corava também de vermelho, ou acastanhado, com aquele reagente (5).

(1) REDONDO DE CARVALHO, R. — *J. farm. (Lisbon)* **6**, 53 (1947).

(2) MARQUES LEAL, A. e colab. — Trabalho em preparação.

(3) SANCHEZ, J. A. — *Curso de Química Analítica funcional de medicamentos orgânicos*. — (Buenos Aires, 1942-47).

(4) VILLELA, G. G. — *Anais assoc. quim. Brasil*, **7**, 169 (1948).

(5) MARQUES LEAL, A. — Comunicação pessoal.

Desta mesma reacção de coloração, também observada então com a niquetamida (5), não encontramos quaisquer referências bibliográficas, à excepção duma citação sumária (sem indicação de técnica, nem de sensibilidade) num trabalho recente de LAUBIE (6).

Por esse motivo resolvemos efectuar alguns ensaios no sentido de tentar as possibilidades da sua utilização com fins quantitativos — assunto que constitui a presente nota.

## PARTE EXPERIMENTAL

Utilizámos nos nossos ensaios, uma nicotinamida e uma niquetamida puras, satisfazendo as características indicadas na Farmacopeia dos E.U.A. (7); e o cloreto férrico empregado, foi um soluto «Schering», p.a., do tipo do soluto oficial da Farm. Port. (cerca de 10 % em Fe).

As nossas primeiras experiências foram efectuadas com o fim de estabelecer a melhor técnica para a reacção em estudo. Para isso, operando sobre 1 cm<sup>3</sup> do soluto a 1 % de nicotinamida, fizemos variar a quantidade de reagente e o volume final de líquido, servindo-nos do colorímetro fotoeléctrico (Collemann, Júnior) para comparar as colorações obtidas.

Como técnica definitiva, usamos então a seguinte: a 1 cm<sup>3</sup> do soluto vitamínico juntar 0,10 cm<sup>3</sup> do soluto oficial de cloreto férrico e água destilada até 20 cm<sup>3</sup>. Nestas condições ainda se obtém coloração amarelada apreciável com um soluto a 0,5 % de nicotinamida.

Os ensaios quantitativos preliminares foram efectuados com solutos contendo desde 1 a 5 % de vitamina PP; e a curva da cor obtida mostrou a preferência do filtro de 450 m $\mu$ . Embora tivéssemos encontrado uma certa proporcionalidade entre as densidades ópticas obtidas e as concentrações, na zona compreendida entre 10 e 30 mg de nicotinamida, não conseguimos fixar umas condições de trabalho que permitissem obter uma linha de calibração satisfatória, em virtude da coloração aumentar progressivamente com o tempo.

Com este intuito ainda efectuámos várias modificações da téc-

(6) LAUBIE, H. A. — *Etude de quelques réactions en vue de la détermination des médicaments organiques.* — (Tese Dout. Farm., Bordeaux, 1950).

(7) *Farmacopeia dos E. U. A.* — (XIV Ed., 1950).

nica inicialmente adoptada, e chegámos a realizar leituras até cerca de 1 hora e 50 minutos após a reacção ter sido iniciada.

Mesmo o emprego conjunto dum padrão de nicotinamida e a leitura colorimétrica imediata, não nos permitiram a obtenção de resultados concordantes e suficientemente satisfatórios.

Os ensaios efectuados com a niquetamida foram orientados do mesmo modo e os resultados obtidos sensivelmente análogos; porém, a sensibilidade da reacção mostrou-se um pouco menor (cerca de 10 mg).

Em virtude dos factos expostos, pode dizer-se que a reacção do cloreto férrico serve apenas como elemento complementar da caracterização da nicotinamida e da niquetamida. E, com fins qualitativos, aconselhamos antes efectua-la da seguinte maneira: a 2 cm<sup>3</sup> do soluto a 5 %, de qualquer dos dois medicamentos, adicionar 3 cm<sup>3</sup> de água destilada e 1 gota do soluto oficial de cloreto férrico; obtém-se assim uma coloração vermelho-acastanhada, que se intensifica com o tempo.

Nas mesmas condições o ácido nicotínico, em solução neutralizada, dá pp. amarelado.

### CONCLUSÕES

1) A nicotinamida e a niquetamida coram de vermelho-acastanhado pelo cloreto férrico.

2) A reacção não pode ser utilizada com fins quantitativos especialmente pela instabilidade da coloração, que aumenta progressivamente com o tempo.

3) Nos preparados injectáveis de complexo vitamínico B, não pode dosear-se a vitamina B<sub>6</sub> pela técnica de VILLELA em virtude da interferência da nicotinamida (que normalmente neles existe em dose cinco a dez vezes superior).

4) Embora não específica, a reacção com o cloreto férrico pode ter interesse como complemento da caracterização daqueles compostos de núcleo piridínico e como reacção diferencial da amida e do ácido nicotínico.

# REVISÕES DE CONJUNTO

## OS «COMPLEXOS ANTIBIÓTICOS DE ADAPTAÇÃO»

L. SILVA CARVALHO  
Lic. em Farmácia

### INTRODUÇÃO

Data de longo tempo o conhecimento da existência de um antagonismo biológico entre vegetais inferiores, traduzindo-se sob diversas formas. As manifestações desta natureza observadas entre alguns fungos e bactérias foram assinaladas já há muitas dezenas de anos.

Vêm-nos, aliás, já também de há bastante tempo as tentativas de utilização terapêutica da ocorrência antagónica verificada entre estes dois grupos de organismos.

A exploração com um sentido terapêutico das possibilidades deste fenómeno natural assumiu, no entanto, um aspecto particular, novo, quando ultimamente se descortinou a possibilidade de o fazer intervir, por forma vantajosa, na produção de preparados antibióticos.

Como se sabe, na forma, digamos, clássica de obter produtos antibióticos, cultivava-se determinado fungo que de si, natural e espontâneamente, havia revelado a propriedade de metabolizar substâncias providas de acção antibiótica, quando ulteriormente postas em presença de dados microrganismos.

Pois parece abrir-se um novo horizonte na técnica preparatória destas drogas medicamentosas, levando à produção forçada ou exaltada de princípios providos de poder antibiótico, obrigando os fungos a desenvolverem-se, e, portanto, a elaborarem os seus produtos metabólicos, não em simples cultura individual, mas em presença do próprio agente patológico bacteriano a enfrentar, terapêuticamente, com as substâncias antibióticas elaboradas.

Existia a compreensível suspeita de que o poder de dado organismo sobre outro poderia ser exaltado, obrigando aquele a viver em presença deste. Aliás, com um carácter accidental, tal princípio havia sido observado num número reduzido de casos.

SCHILLER (1) indicou poder provocar-se o desenvolvimento de antagonismo de certas leveduras sobre a micobactéria da tuberculose, obrigando-as a viver em contacto com esta.

Por DAVIDÉ (2) foi assinalado que o *Proteus vulgaris*, fungo igualmente destituído de poder antibiótico sobre aquele mesmo agente patogénico, o adquiria uma vez que se habituasse a viver

na sua presença. Tornar-se-ia então capaz de se alimentar apenas à sua custa e, em tais condições, os seus caldos adquiririam um acentuado poder curativo na tuberculose experimental da cobaia.

DUBOS (3), obrigando a viver em contacto, por intervalos repetidos, certas bactérias (como o estafilococo) com o *B. Brevis*, provocava o desenvolvimento de uma raça deste bacilo antagonista dos microrganismos com que contactasse.

Utilizando cadáveres de determinadas bactérias como exclusivo meio de cultura de outras, GRATIA (4) observou que, em certas condições, estas adquiriam a propriedade, nova, de as digerir.

Foi, porém, o DR. JACQUES RISLER, Director da Secção de Pesquisas Bacteriológicas do *Institut International de Recherches Scientifiques*, que rasgou, ao cabo de persistente investigação, por vezes entre grandes dificuldades materiais, novos horizontes à terapêutica pela exploração apropriada do fenómeno de antagonismo biológico, marcando novas linhas na produção de antibióticos.

É certo que a ideia do aproveitamento da competição biológica na elaboração de produtos antibióticos pairava no ar, como o próprio DR. RISLER, com significativa modéstia, o aponta, mas a si coube a incontestada virtude de a concretizar pela primeira vez em termos amplamente convincentes: nada menos do que, pelo artifício de tal mecânica, promover a criação dum antibiótico contra um agente possuído de tanto recursos que o subtraem ao ataque de produtos antimicrobianos como é a micobactéria da tuberculose.

RISLER representa, pois, não só o nome do produtor da Flavozina, antibiótico que começa a merecer ser considerado no arsenal terapêutico contra a tuberculose\*, mas o do cientista que em si amassou todas as qualidades do verdadeiro investigador, facultando-lhe abrir novos horizontes que permitirão inscrever o seu nome, ao lado de outros assinalados, na galeria histórica da bacteriologia e da terapêutica, se a nova técnica de preparar antibióticos se vier a revelar fecunda de realizações, como as promessas fazem suspeitar.

---

\* RISLER, em 1948, apresentou, tanto à Academia Nacional de Medicina (5) como à Academia das Ciências (6) francesas, e à própria Academia de Agricultura de França (7), uma comunicação em que se dava conta da modificação do espectro antibacteriano do *Aspergillus Flavus-Oryzae*, quando desenvolvido em cultura associada com a micobactéria de Koch, elaborando uma enzima específica activa sobre esse agente patogénico. Logo em seguida, em Janeiro de 1949, em novas comunicações à Academia das Ciências (8) e à Academia da Agricultura de França (9), se desenvolveram mais os resultados antituberculosos do filtrado obtido naquelas condições de cultura, na experimentação animal (na cobaia).

Por fim, quer em publicações de divulgação (10, 11) quer em artigos em periódicos médicos (12, 13, 14, 17), passa a dar-se conta dos resultados clínicos colhidos pela aplicação terapêutica na tuberculose humana.

## CONCEITO E PREPARAÇÃO

Em que consiste um antibiótico produzido segundo este novo processo preparatório?

Existe uma diferença flagrante no mecanismo de obtenção dos antibióticos correntes até hoje — penicilina, estreptomicina, etc., — e os antibióticos elaborados por coexistência de dois organismos.

O conceito dos primeiros, que se poderão designar por antibióticos simples, corresponde a um princípio ou mistura de princípios terapêuticos obtidos, após processos adequados de separação e purificação, a partir de um filtrado resultante de um meio de cultura, sobre o qual um dado fungo se desenvolveu.

Os antibióticos preparados segundo o novo mecanismo que estamos analisando, e de que o primeiro com projecção de interesse terapêutico foi a Flavorizina, representam princípios activos provenientes de um filtrado cuja elaboração se promoveu pela presença biologicamente concorrente de um fungo e da bactéria que se pretende seja combatida pelo antibiótico elaborado.

RISLER deu a designação de «Complexos Antibióticos de Adaptação» a estes preparados cujo poder antibiótico foi forçado a desenvolver-se devido a uma adaptação à vida de competição biológica entre um fungo e uma bactéria patogénica.

A produção dos Complexos Antibióticos de Adaptação resulta, em termos simples, de se forçar uma modificação dos produtos elaborados por um fungo, por um método adaptativo adequado. Trata-se, pois, da utilização do notável poder de plasticidade de que dispõe a maioria dos fungos. Como se sabe, os fungos são dotados de uma plasticidade verdadeiramente extraordinária, conferindo-lhes uma acentuada faculdade de adaptação. O processo adaptativo determina a elaboração de produtos diferentes daqueles que um mesmo indivíduo metabolizaria noutras circunstâncias. Por exemplo, condições desfavoráveis de manutenção alimentar levam ao recurso de desenvolvimento de fenómenos proteolíticos de adaptação, particulares, com a produção de enzimas especiais, em vista à degradação das matérias azotadas. A adaptação origina modificações nos sistemas bioquímicos, alterações por vezes tão profundas que certos autores consideram tratar-se de verdadeira ocorrência de fenómenos de mutação.

Como se sabe, os métodos que forçam a uma adaptação podem ser outros além das alterações da fracção azotada do meio de cultura, como passagens sucessivas, incubação a temperaturas disgenésicas, por adição aos meios de cultura de elementos radiactivos de vida curta, ou variações dos seus valores de pH e rH, etc. Ora entre os métodos de adaptação conta-se, também, o desenvolvimento concorrente de estirpes ou espécies antagónicas. Aliás, para os complexos antibióticos de adaptação, o método adaptativo

pode ser rubricado apenas como uma modificação do meio de cultura, pela introdução de um substracto microbiano (pois pode deixar de se usar uma bactéria viva em presença do fungo, mas apenas seus componentes como constituintes presentes no meio de cultura).

É num fenómeno desta natureza, portanto de índole geral, que assenta a técnica de produção dos complexos antibióticos de adaptação.

Esta nova técnica de produção de antibióticos consiste, pois, em cultivar associadamente o fungo, dotado de propriedades antibacterianas, em presença da bactéria patogénica que se pretende vir a combater terapêuticamente, incluindo-a como substracto cultural, o que forçará o fungo a uma sistemática adaptação produtiva de enzimas antibióticas novas que reforçam a eficiência da droga antibiótica resultante. Podemos dizer que se trata de explorar, para fins terapêuticos em vista, o problema complexo da nutrição destes organismos inferiores.

Sucedo que, por ventura, os produtos de elaboração do fungo em cultura simples podem ser completamente destituídos de poder de ataque, com significação prática, ao agente bacteriano, mas não o sejam os de produção em cultura associada com o microrganismo patogénico.

Tal facto é observável com a Flavorizina. Este produto, complexo antibiótico de adaptação resultante da cultura associada do *Aspergillus Flavus-Oryzae* com a micobactéria da tuberculose, é eficaz sobre este agente patogénico, enquanto praticamente de tal efeito é destituído o filtrado da simples cultura individual do mesmo fungo.

Na realidade, a cultura de dois microrganismos em conjunto promove a formação de certas enzimas proteolíticas. Estas poderão ser elaboradas na cultura individual de um dos microrganismos, mas em mais reduzida proporção; poderão, porém, não se produzirem nesse caso, e o seu aparecimento ser apenas provocado quando a cultura se promove associativamente.

As proteoses normalmente elaboradas pelo fungo vêm adicionar-se uma ou mais proteoses de adaptação. A produção destas pode ter assumido uma tal culminante importância que a elaboração dos fenómenos proteolíticos verificada normalmente, fora da cultura associativa, pode ter sido sacrificada. A vida de competição pode mobilizar de tal forma os mecanismos biológicos no sentido da produção de enzimas de adaptação que os produtos enzimáticos constitutivos, normais, do fungo deixem de ser elaborados.

O facto vem repercutir-se nas modificações do espectro antibacteriano dos produtos metabolizados pelo fungo, não apenas tra-



duzíveis numa adição de novas actividades microbidas mas, por ventura, numa completa substituição.

Tal circunstância permite descortinar quanto o método poderá ser explorável na procura de uma dirigida especificação antimicrobiana de novos antibióticos.

Parece de aceitar que a eficiência de um complexo antibiótico de adaptação, pelo menos nalguns casos, resulte alargada não apenas por se estimular a elaboração de produtos pela presença estática, passe o termo, de microrganismos patogénicos, mas por essa própria elaboração ser determinada, a partir de certo momento de cultura, pela presença do próprio agente patogénico em defesa ao ser atacado, isto é, pelos próprios produtos reaccionais do microrganismo atacado.

Não se trataria de despertar actividade apenas contra o organismo patogénico, mas ir-se-ia ao ponto de o atacar, de o inibir, nos seus próprios recursos de defesa.

Desta sorte, um antibiótico assim preparado, passaria a ser activo sobre os próprios produtos tóxicos elaborados pelo organismo patogénico em defesa, que poderão ser diferentes dos próprios venenos que elabore noutras circunstâncias.

O termo «Complexo Antibiótico de Adaptação» deixa transparecer em si e cobre esta inter-reacção das enzimas produzidas pelos dois organismos em presença.

Os fenómenos de química biológica que presidem ao aparecimento das enzimas de adaptação são assaz mal conhecidos.

Num complexo antibiótico de adaptação, o seu poder antibacteriano tornou-se vectoriado contra o agente patogénico com que viveu em vida adaptativa. Oferece uma especificidade marcada para esse agente.

Parece que esta especificidade é, verdadeiramente, determinada pelo microrganismo que dado fungo foi forçado a combater, mais do que propriamente pelos recursos particulares bioquímicos de dada espécie de fungo. Daqui resultam duas circunstâncias:

a) — Não é apenas certo fungo que é exclusivamente susceptível de produzir dado complexo antibiótico de adaptação, isto é, determinado produto provido de poder antibiótico sobre certo organismo patogénico, mas toda uma série de seres análogos podem apresentar a faculdade de o elaborar. A especificidade é antes imposta pela natureza e, possivelmente, pela maneira de reagir de dada bactéria combatida, que será atacada por fungos diversos\* pela mesma enzima de adaptação.

---

\* É evidente que não deve ser completamente indiferente a espécie de fungos a usar (que devem já usualmente elaborar fermentos proteolíticos activos), pelo menos no reportável ao grau de actividade antibiótica.

Assim, por exemplo, uma «flavorizina», vocábulo aqui usado para designar complexo antibiótico de adaptação provido do poder da Flavorizina, não é apenas o produto elaborado pelo *Aspergillus Flavus-Oryzae*, em cultura associada com a micobactéria de Koch, mas por outros organismos nas mesmas condições, como, por ordem de actividade, *Penicillium Chrysogenum*, *Actinomyces Griseus*, *Aspergillus Ustus*, *Asp. Niger*, *Asp. Nidulans*, *Asp. Glaucus*, *P. Glaucum*, *Asp. Amstelodami*, *Asp. Effusus*, *Asp. Parasiticus*, *Rhizopus Oryzae*, *Rhiz. Nigricans*.

Todos estes fungos que em condições normais, isto é, ordinárias e naturais, se mostram destituídos de acção, ou apenas a possuem em fraco grau, sobre a micobactéria da tuberculose, tornam-se acentuadamente activos contra ela quando foram forçados a desenvolverem-se em contacto consigo.

Com a circunstância da especificidade da diástase do fungo desenvolvida por adaptação ser ocasionada, fundamentalmente, pela individualidade do agente bacteriano com que o fungo elaborante conviveu relaciona-se a particularidade da sua actividade não ser exclusiva sobre esse microrganismo sob determinada forma de existência.

Não deixa de ser corrente uma variação de intensidade do poder antimicrobiano de certos antibióticos simples, quando a sua apreciação se realize *in vitro* ou *in vivo*. Há, por exemplo, produtos que são microbicidas *in vitro*, mas falham nessa sua actividade quando utilizados *in vivo*. Aqui não teria cabimento esta divergência. Por outro lado, a antibioticorresistência adquirida nos casos de antibióticos de adaptação não seria, por ventura, de se reechar.

Torna-se de assinalar que é tão determinante a natureza individual de dada bactéria na produção dos complexos antibióticos de adaptação, que estes podem ser elaborados quando o fungo se desenvolva já não em presença da bactéria normal, mas desta com virulência atenuada, morta ou, mesmo, já não a bactéria íntegra, mas apenas determinados elementos seus constituintes.

Assim, no caso da produção da diástase de adaptação produzida pela cultura associada do fungo e da micobactéria da tuberculose, ela dá-se quer a sementeira daquele ocorra sobre o agente da tuberculose vivo ou morto, ou de virulência atenuada (B.C.G., etc.) ou, mesmo, apenas sobre certos produtos químicos dele provenientes, como certos ácidos gordos seus constituintes.

Por ventura, poder-se-á vir a reconhecer, nalguns casos, que a natureza da enzima de adaptação ou o seu poder proteolítico sejam determinados apenas por certo constituinte da bactéria cultivada em associação com o fungo.

## VANTAGENS DOS COMPLEXOS ANTIBIÓTICOS DE ADAPTAÇÃO

Notáveis vantagens se poderiam assinalar aos antibióticos obtidos em culturas associadas, em relação aos produzidos em desenvolvimento individual.

Os próprios antibióticos já existentes, quando obtidos segundo a técnica da cultura associada com dado agente bacteriano a combater, poderiam originar novos produtos, mais vantajosos no combate a certas enfermidades.

Basta, na verdade, ponderar que uma tal técnica será susceptível de aumentar, acentuadamente, a actividade bacteriostática para se poder pensar em benefícios tão importantes como asseguramento de real eficiência em presença de microrganismos providos de certo grau de resistência e a redução ou supressão dos efeitos tóxicos verificados no uso de certos antibióticos, por aquele aumento de actividade permitir a redução das doses a usar.

Supunhamos uma «estreptomycina» preparada por este processo, mais eficaz e destituída de toxicidade nas doses a usar, não representaria um produto de assinalada superioridade sobre o antibiótico clássico\*? Se se pudesse acrescentar que um tal produto estaria isento de facultar o desenvolvimento de resistência adquirida, chegaríamos a um novo produto cuja superioridade era manifestamente contrastante com o produto terapêutico obtido pela cultura individual do *Streptomyces Griseus*.

A preparação de antibióticos pela técnica das culturas associadas do fungo com o agente patogénico a combater, parece, pois, ser prometedora na obtenção de produtos possuidores de manifestas vantagens. O facto é reportável não apenas à criação ou desenvolvimento de produtos antibióticos novos, mas como técnica de beneficiação dos próprios antibióticos hoje consagrados. Na composição dos antibióticos assim melhorados passam a figurar enzimas de adaptação, bacteriolismas e anticorpos de que os antibióticos simples são destituídos, valorizando-se, reforçando, pois, notavelmente a sua actividade.

Um complexo antibiótico de adaptação apresentaria a grande vantagem sobre os antibióticos simples, clássicos, de ser, por natureza, activo sobre as diferentes formas patogénicas que o agente microbiano a combater possa assumir. Esta multiplicidade de

---

\* Indique-se, a propósito, que RISLER afirma ter observado que o *Streptomyces Griseus*, cultivado em presença da micobactéria da tuberculose, adquire uma maior agressividade sobre ela, ao mesmo tempo que se dá uma evolução no sentido da especificidade antibacteriana.

possibilidades valoriza evidentemente a eficiência antibiótica em presença de certos agentes microbianos dotados de notória polimorfia. Por outro lado, é possível que o facto se vá reflectir na exclusão de um pormenor de tamanha importância para um agente terapêutico como seja o do aparecimento de formas providas de resistência adquirida. A confirmar-se uma tal suspeita, ter-se-ia que computar aos antibióticos obtidos por cultura associada mais uma apreciável vantagem.

Esta reconhecida variabilidade combativa de um complexo antibiótico de adaptação iria ao ponto de a sua eficiência se exercer sobre as próprias toxinas elaboráveis pelo microrganismo cuja presença originou a elaboração desse complexo antibiótico. Os antibióticos desta natureza exerceriam verdadeiramente uma acção mais antidótica que antibiótica.

Parece de aceitar como vantagem da medicação pelos complexos antibióticos de adaptação, ainda a circunstância de, em virtude das suas actividades antibióticas, a sua actuação terapêutica proporcionar um aumento de resistência do terreno, facultando uma maior expressão da defesa fagocitária em termos de exercer, proveitosamente, a sua benéfica acção bacteriolítica.

A marcha das melhoras e a sua consolidação observadas pela aplicação da Flavorizina, tanto na experimentação animal (co-baia) como na clínica, confirmariam esta suspeição. O mecanismo actuante, de feição antidótica, destes complexos antibióticos conferir-lhes-ia um precioso efeito terapêutico no combate a certas enfermidades (tuberculose, febre tifóide, etc.), para as quais está reconhecido serem as toxinas bacterianas difundidas no organismo que originam as manifestações patológicas de maior gravidade.

Julga-se que, por exemplo, na tuberculose as formas providas de cronicidade resultam do organismo não ser liberto dos elementos tóxicos bacterianos que continuamente nele se difundem, mantendo a micobactéria de Koch ao abrigo de uma fagocitose eficiente. Os fagocitos, mercê desse meio tóxico, encontrar-se-iam inibidos de se poderem desempenhar cabalmente da sua missão.

O organismo tuberculoso só seria capaz de realizar uma fagocitose activa, quando medicado por quimioterapia antidótica.

Aliás, o estado caquético do tuberculoso seria apenas devido à acção tóxica dos polipeptidos e peptonas bacilares (15). A Flavorizina, provida de maior poder antidótico do que actividade antibiótica, possuiria em elevado grau uma acção proteolítica transformadora precisamente desses dois tipos de composto, em ácidos aminados atóxicos. Seria, em grande parte, devido à maior

acção antidótica que antibiótica da Flavorizina que se explicaria ter-se revelado muito mais activa *in vivo* do que *in vitro*\*.

## PERSPECTIVAS DESTE PROCESSO PREPARATÓRIO DE ANTIBIÓTICOS

Até hoje só um complexo antibiótico de adaptação assumiu proporções de grande interesse prático, a Flavorizina, cujo poder antibiótico se exerce, como se referiu, sobre a micobactéria da tuberculose. O facto não se deve a que o método de preparação destes produtos tenha falhado nos seus resultados, quando experimentada a cultura associativa com outras bactérias patogénicas; deve-se, apenas, a que, até ao momento, a produção de outros antibióticos praticada por este processo ainda não foi explorada\*\*.

O campo, porém, está franqueado e razões há para aceitar que tal método, quando explorado em extensão, representará um passo decisivo na conquista da produção de antibióticos valiosos, certamente mais específicos e mais potentes.

Será temerário predizer até que ponto se poderão alargar as fontes terapêuticas de produtos providos de poder antibiótico, quando se proceder a estudo sistematizado de diferentes fungos cultivados com os diversos microrganismos patogénicos. Mostra-se de aceitar, porém, que, pelo menos, em muitos casos, se venham a elaborar princípios antibióticos específicos para a bactéria associada, tal como hoje sucede com a produção da Flavorizina para a micobactéria da tuberculose.

Os fungos são organismos polífagos e possuidores de extraordinária plasticidade, faculdade que sob certas condições de adaptação os torna aptos a adquirirem o poder de atacar certos agentes microbianos sobre os quais normalmente são destituídos de actividade.

Dadas as extraordinárias vantagens susceptíveis para os antibióticos elaborados por este processo e das aceitáveis possibilidades de criação, forçada por esta técnica, de novos produtos de actividade antimicrobiana, parece não ser temerário predizer que tais recursos de processo imprimirão novas linhas de técnica operatória na produção futura de antibióticos.

\* Segundo RISLER, enquanto, pelo seu poder antibiótico, comparada com a estreptomina (segundo o método de diluições de Oxford) seria 2.000 a 4.000 vezes menos activa, *in vivo*, no homem, seria muito mais potente e se considerar que em doses cem vezes menores e em casos patológicos quase idênticos, a curva de melhoras é sensivelmente a mesma.

\*\* RISLER dá-nos a notícia de que, de momento, se encontram em curso experiências para produzir um complexo de adaptação respeitante ao *Escherichia coli*, sendo interessantes os resultados. Estudos idênticos estariam, também, a ser realizados sobre determinados virus e ultravirus.

Aqui neste pormenor, talvez mais do que no próprio estabelecimento de um novo antibiótico prometedor contra a tuberculose, terá que ser focalizada a rasgada projecção do aparecimento da Flavorizina. A descoberta da Penicilina marcou uma época e franqueou um capítulo novo na Terapêutica; a criação da Flavorizina ficará, por ventura, a assinalar também uma data e rasgará também um novo curso no desenvolvimento do arsenal medicamentoso, se tal técnica operatória, como parece aceitável, abrir novas fontes de exploração.

Devemos confessar, sinceramente, que estranhamos, mas mesmo bastante, que tal técnica preparatória de produtos antibióticos, não se houvesse até agora, pelo menos valendo-os de quanto nos é permitido saber, generalizado como método sistemático a praticar nos laboratórios onde se procede a pesquisas sobre obtenção de novos antibióticos.

### BIBLIOGRAFIA

- (1) Apud J. RISLER, in (11).
- (2) *Idem*.
- (3) DUBOS — Bactericidal effect on an extract of a Soil bacillus on Gram-positive cocci. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **40**, 3 (1939).
- (4) GRATIA, A.: Techniques sélectives pour la recherche systématique dans la nature de microorganismes doués, soit de propriétés antibiotiques, soit de propriétés antibactériophages, soit de propriétés antagonistes des antibiotiques. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, **29**, 352 (1947).
- (5) RISLER, J.: Production d'enzymes antibiotiques par la methode des cultures associées (Présentation fait par M. LEMIERRE). *Bull. Acad. Nat. Med.*, 600 (1948).
- (6) RISLER, J.: Sur le pouvoir antibiotique des cultures associées. *C. rend. Acad. Sci.*, **227**, 983 (1948).
- (7) RISLER, J.: *Académie d'Agriculture de France*. (Sessão de 27 de Outubro de 1948).
- (8) RISLER, J.; GERMAN, R. & CLREG, J. W.: Sur le pouvoir antibiotique de cultures associées. *C. rend. Acad. Sc.*, **228**, 345 (1949).
- (9) RISLER, J. & CLREG, J. W.: Cultures associées dans la tuberculose expérimentale du cobaya (Note présentée par M. Pietré). *Académie d'Agriculture de France*. (Sessão de 12 de Janeiro de 1949).
- (10) RISLER, J.: Les complexes antibiotiques d'adaptation. Champignons et bacille tuberculeux em cultures associées. Pacomhy. S.A.R.L. Edit., Paris.
- (11) RISLER, J.: Les complexes antibiotiques d'adaptation. La Flavorizine. *Aspergillus Flavus-Orysae*+B.K. en culture associé (non toxique). Paris, 1951.
- (12) RISLER, J.: Les complexes antibiotiques d'adaptation et le bacille tuberculeux. *Le Toubib*, n.º 1, 7 (1951).
- (13) RISLER, J.: Les complexes antibiotiques d'adaptation par cultures associées. *Bull. Méd.*, **65**, 34 (1951).
- (14) RISLER, J.: Les complexes antibiotiques d'adaptation et la tuberculose. La Flavorizine. *Méd. et Hygiène*, **9**, 199 (1951).
- (15) MAIGNON, F.: Les poisons tuberculeux de la fièvre, de l'amaigrissement et de la lésion. *Bull. Acad. Véter. de France*, **20**, n.º 1 (1947).
- (16) FABRE, A.: A luta contra a tuberculose na França e um novo antibiótico. *Imprensa Méd.*, Rio, **25**, 435 (1950).
- (17) RISLER, J.: Les complexes antibiotiques d'adaptation et le bacille tuberculeux. *La Santé Publique*, Fev. 1951.

## QUÍMICA FARMACÉUTICA

### Determinação colorimétrica da rutina em comprimidos.

DECHENE, E. B. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 40, 93 (1951).

O A. empregou na dosagem da rutina (5,7,3',4',-tetrahidroxiflavonol-3-ramnoglicosido) em comprimidos uma reacção corada de tipo semelhante à que tem lugar entre a morina (5,7,2',4',-tetrahidroxiflavonol) e os sais de alumínio e que tem sido utilizada na determinação quantitativa deste metal.

A rutina com o cloreto de alumínio dá uma coloração amarela que apresenta um máximo de absorção em 415 m $\mu$ .

Os reagentes empregados foram os seguintes:

Soluto aquoso de cloreto de alumínio ( $AlCl_3 \cdot 6H_2O$ ) a 2,41 % (p.v.).

Soluto aquoso de acetato de potássio ( $KC_2H_3O_2$ ) a 9,81 % (p.v.).

Álcool etílico previamente aquecido com refluxo durante 10 horas com hidróxido de sódio e zinco em pó e depois destilado.

Soluto padrão de rutina em álcool etílico a 50  $\mu$ g./cm<sup>3</sup>.

A rutina utilizada foi seca a 125° até peso constante e determinada a sua pureza por espectrofotometria no ultravioleta.

A curva de calibração foi obtida tomando para tubos de ensaio volumes crescentes do soluto padrão, correspondentes a quantidades de rutina de 50  $\mu$ g a 250  $\mu$ g, completando o volume de 5 cm<sup>3</sup> com álcool etílico e adicionando 3 cm<sup>3</sup> e 5 cm<sup>3</sup>, respectivamente dos solutos de cloreto de alumínio e de acetato de potássio. As respectivas transmissões foram determinadas ao fim de 40 minutos em 415 m $\mu$ .

A extracção da rutina a partir duma quantidade conveniente dos comprimidos pulverizados (equivalente a 15-20 mg de rutina) foi feita com álcool etílico num microaparelho de Soxhlet durante 8 a 10 horas. Em comprimidos contendo também outros compostos como aminofilina, fenobarbital, ácido ascórbico e hexanittrato de manitol, o A. obteve resultados variando entre 95 e 105 % dos valores previstos.

Por cromatografia em papel e seguindo uma técnica com a qual é possível identificar 1  $\mu$ g de quercetina, verificou não ter havido hidrólise ou qualquer decomposição da rutina nos comprimidos examinados.

J. A. B.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### **Preparação e estabilidade das injeções de sulfonamidas.** WHITTET, T. D. — *Pharm. J.* 165, 309 (1950).

O A. estuda as soluções injectáveis de sulfacetamida, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfadimidina (*sulfametazina*) e sulfatiazol, abordando o problema da coloração dessas soluções e seu aumento com o tempo; influência de enchimento em atmosfera de azoto; efeito da luz sobre a alteração da cor; as causas do amarelecimento destas soluções; e preparação das soluções injectáveis (especialmente da sulfacetamida e sulfatiazol).

Da sua experiência sobre o assunto e dos ensaios experimentais efectuados neste trabalho o A. apresenta um certo número de conclusões de ordem prática, das quais salientamos as seguintes:

- 1) Existe uma grande diferença de coloração entre os vários produtos industrializados;
- 2) Todas as soluções estudadas escurecem à luz, mesmo difusa, especialmente em presença de oxigénio; o amarelecimento é menor quando na ausência de luz;
- 3) O emprego da atmosfera de azoto nas ampolas evita quase por completo a coloração dos solutos injectáveis das sulfas referidas, à excepção dos de sulfatiazol e sulfacetamida; nestas soluções o enchimento com azoto retarda um pouco o amarelecimento;
- 4) A coloração destas soluções não parece aumentar a toxicidade, nem diminuir a actividade dos produtos;
- 5) As soluções de sulfatiazol sódico não se alteram pela acção do calor, quando autoclavadas segundo as indicações da Farmacopeia Britânica.

### **Desintegração de comprimidos.**

BURLINSON, H. & PICKERING, C. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2, 63 (1950).

Estudam-se alguns factores que directamente parecem influir na desintegração dos comprimidos, sob o ponto de vista de fabricação e de conservação. Comprimidos guardados em condições normais de embalagem foram examinados, periodicamente, durante quatro anos. As substâncias comprimidas são insolúveis ou pouco solúveis (barbital, lactato de cálcio, carbromal, fenacetina comp., fenobarbital, sulfanilamida, sulfatiazol, sulfonal, aspirina, etc.), e em todas as fórmulas se usou o amido como desintegrante. A desintegração foi inicialmente comprovada e uma fór-



mula de compressão comum a todas as substâncias foi experimentada, com o fim de eliminar possíveis factores imprevistos. Os exames físicos usados foram numerosos. Padrão de desintegração — usou-se o aparelho descrito pela B. P. Valor de friabilidade — 20 comprimidos foram pesados e depois agitados durante cinco minutos; o pó produzido foi separado e os comprimidos limpos foram pesados; a diferença, expressa como uma percentagem do peso original, foi chamada o valor de friabilidade. A humidade foi determinada por secagem dos comprimidos a 100° C, até peso constante, com excepção dos comprimidos de substâncias alteráveis pelo calor; para estes, usou-se um exsiccador de vácuo com ácido sulfúrico concentrado. Usaram-se processos de granulação húmida e seca e de granulação com compressão prévia.

Os resultados mostraram que existem pequenas diferenças nos tempos relativos de desintegração dos comprimidos executados por aqueles métodos de granulação. No exame das variedades comuns de amidos, os valores comparados não mostraram diferenças significantes em qualquer dos seis tipos usados e foi decidido empregar amido de milho na relação de 10 %. Esta quantidade foi suficiente para assegurar a desintegração dentro dos limites da B. P. (15 minutos).

A natureza do humedecente, também, foi considerada e os efeitos observados estão reunidos num quadro. A pressão usada na compressão interferiu mais, nos comprimidos das substâncias estudadas, no tempo de desintegração do que no valor de friabilidade (fenobarbital, carbromal, sulfanilamida, fenobarbital e teobromina B. P. C.).

Os resultados finais das experiências mostraram ser insignificante o aumento do tempo de desintegração depois de prolongados períodos de armazenagem dos comprimidos. Os autores referem-se a diversos trabalhos relacionados com o estudo que apresentam.

#### **Colírios com sais de zinco.**

HUSA, W. J. & DALE, J. K. — *J. Amer. Pharm. Ass.*, **37**, 79 (1948).

Soluções diluídas de sais de zinco, adicionadas ou não de outros medicamentos, são largamente usadas como adstringentes em oftalmologia. Para evitar a precipitação do zinco devido à alcalinidade da secreção lacrimal é prática usar solutos tamponados. Os autores estabelecem diversas fórmulas de colírios, dos quais o zinco não é precipitado a pH 7,4, valor aproximado do pH do líquido lacrimal. Apresenta-se uma série de fórmulas de soluções

tamponadas de sulfato de zinco, algumas contendo, também, barbital e barbital sódico. Alguns exemplos:

Barbital .....	0,26 g
Barbital sódico .....	0,12 g
Citrato de sódio .....	3,18 g
Sulfato de zinco .....	0,25 g
Água destilada q.b.p. ....	100,00 g

Fórmula 2. pH 7,4 a 27°. Nenhuma sensação ao usar.

Ácido aminoacético .....	2,12 g
Borato de sódio .....	0,63 g
Ácido bórico .....	0,83 g
Sulfato de zinco .....	0,25 g
Água destilada q.b.p. ....	100,00 g

Fórmula 10. pH 7,44 a 26°. Nenhuma sensação ao usar.

Ambas as fórmulas podem permanecer estáveis durante meses. Citam-se algumas referências bibliográficas.

L. S. D.

## FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

### Os glucosídeos das raízes de *Xysmalobium undulatum*, R. B. R.

HUBER, H.; BLINDENBACHER, F.; MOHR, K.; SPEISER, P. & REICHSTEIN, T. — *Helv. Chim. Acta*, 34, 48 (1951).

Os autores focam o problema da proveniência botânica da droga sul-africana UZARA, empregada pelos indígenas como remédio popular, desde tempos remotos, contra a diarreia, a disenteria, espasmos uterinos e também como tónico cardíaco. Chamam a atenção para o facto de até hoje não ter sido descrita com exactidão a origem dessa droga e apresentam razões que levam a concluir ser a asclepiadácea *Xysmalobium undulatum* R. B. R. a planta, ou uma das plantas, donde ela provém. Fazem a descrição das raízes desta espécie e relatam os trabalhos efectuados para investigar os seus glucosídeos. Para a extracção destes, começaram por esgotar as raízes com metanol quente; mostrou-se, porém, mais conveniente amolecê-las previamente com água e, em seguida, esgotá-las com etanol, primeiro a 50 % e, depois, a 95 %. Concentraram os extractos no vácuo e purificaram-nos com  $(OH)_2 Pb$ ; concentraram-nos novamente no vácuo até solução exclusivamente aquosa e, depois, agitaram esta solução sucessivamente com éter, clorofórmio e clorofórmio-álcool (2:1, em volume). Obtiveram, assim, várias fracções que submeteram ulteriormente à cromatografia.

A fracção principal, cujo rendimento, em relação às raízes secas foi de 2,5 %, é constituída por uma mistura glucosídica bem cristalizada, de que não conseguiram ainda separar completamente os seus componentes, e corresponde à «Xysmalobina» de BREYER & BRANDWIJK. Os resultados da análise e da hidrólise desta fracção indicam uma mistura de di-glucosidos correspondendo, aproximadamente, à fórmula bruta  $C_{35} H_{54} O_{14}$ , com 3 a 4 moléculas de água de cristalização.

Submetida a hidrólise enzimática com o fermento do suco digestivo de *Helix pomatia*, a «Xysmalobina» fragmentou-se em 2 moléculas de d-glucose e uma mistura de geninas. Os A.A. também não conseguiram, até agora, separar completamente os componentes desta mistura. Mas, submetendo-a a desintegração, verificaram que ela contém, como substância principal a Odorigenina B (=Uzarigenina). Sendo assim, o principal componente da «Xysmalobina» deve ser um glucosido formado por uma molécula de Odorigenina B e duas moléculas de d-glucose, e, por consequência, será idêntico ou isómero da Uzarina ( $C_{25} H_{34} O_{14}$ ).

Por hidrólise com ácidos enérgicos, obtiveram da «Xysmalobina», além de d-glucose, uma mistura de anidrogeninas, da qual isolaram uma pequena quantidade de «Anidroxysmalobigenina» ( $C_{23} H_{32} O_3$ ), que não é idêntica nem à  $\alpha$ —, nem à  $\beta$ -anidro-uzarigenina. A «Anidroxysmalobigenina» deve provir, portanto, de um glucosido, cuja genina é diferente da Odorigenina B.

Além da «Xysmalobina», os A.A. isolaram também pequenas quantidades de seis outras diferentes substâncias cristalinas, cinco das quais, provavelmente, correspondem a geninas digitalóides, que eles designaram por substâncias B, C, D, E e F.

## Centro de Documentação Farmacéutica A. P.

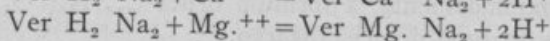
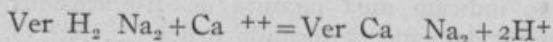
### Novo método hidrotimétrico.

DIEHL, H.; GOETZ, C. A. & HACH, C. C. — *J. Am. Water Works Assoc.*, vol. 42, N.º 1 (1950).

Descrevem os AA. um novo método para a determinação da dureza de uma água, baseado nos trabalhos de investigação de Schwarzenback, G. Biedermann, W. & Ackermann, H. (in *Helvetica Chimica Acta* de 1947 e 1948) em que empregam como soluto titulante um sal dissódico do ácido etilenodiamino tetraacético e um novo indicador, o negro de Eriocromo T.

O sal orgânico é conhecido sob a abreviatura de  $H_4$  Ver e comercialmente com o nome de «versene» donde a designação de «Método Versenate de titulação para a dureza total».

Quimicamente a sua fórmula é representada por :  
 $(\text{HOOC} - \text{CH}_2)_2 - \text{N} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} (\text{CH}_2 - \text{COOH})_2$  formando o sal dissódico: Ver  $\text{H}_2 \text{Na}_2$  (abrev.) que reagindo com os iões alcalino terrosos  $\text{Ca}^{++}$  e  $\text{Mg}^{++}$  forma complexos insolúveis, segundo as seguintes reacções iónicas:



O indicador, negro de Ericromo T, é quimicamente um triácido, comercialmente designado por F 241 sob a abreviatura de  $\text{H}_3 \text{In}$ , mudando de cor consoante o valor da concentração hidrogeniônica, expressa pelo valor do pH de 6,3 a 11,5 — vermelho vinho, azul e laranja, sendo o método conduzido a um pH = 10, com o emprego de um soluto tampão de hidróxido de amónio-cloreto de amónio.

O soluto titulante «Versenate» é primeiramente acertado pelo emprego de um soluto de cloreto de cálcio padrão, de modo a que cada c.c. do soluto titulante corresponda a 1 mg de  $\text{CO}_3\text{Ca}$ , segundo técnica indicada pelos AA.

A preparação do soluto tampão e do indicador — igualmente se encontram descritos no trabalho citado.

As interferências provocadas pelo cobre, manganésio, ferro, alumínio cobalto e níquel, são eliminadas segundo as técnicas apontadas pelos AA.

O fim da reacção é comodamente conduzida e assinalada pela viragem do indicador da cor vermelho-vinho a azul.

Outras indicações de ordem prática são mencionadas pelos AA., tais como volumes de amostra de água a ensaiar consoante a sua dureza, cálculos matemáticos, variantes do método e, ainda discussão dos resultados, determinação separada dos iões cálcio e magnésio e aplicação às águas com dureza inferior a 0,5 grau francês (5 p.p.m. em  $\text{CO}_3\text{Ca}$ ).

Segundo os AA. este método é superior ao clássico método que emprega o soluto de sabão, sendo mais rápido e mais preciso.

N.T. — Efectivamente, somos a confirmar, que em muitos laboratórios americanos se está a empregar este método na determinação da dureza de uma água com bons resultados.

Como complemento deste resumo, e de especial atenção para os técnicos e analistas, é de registar a existência do Catálogo (1951) da «Hach Chemical Company», Ames, Iowa, E.U.A., que se refere ao método descrito, com inclusão dos reagentes necessários, assim como uma lista bastante útil de outros produtos usados em análises de águas.

E. P.

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS

### **O Eléctrodo de jacto de mercúrio na polarografia de soluções muito diluídas**

pelo Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano

O trabalho que o título acima ilustra, constitui a dissertação apresentada à Faculdade de Farmácia do Porto, para concurso ao lugar de professor extraordinário, pelo Doutor José Ferreira do Vale Serrano.

O interessante método polarográfico é apresentado de modo resumido na primeira parte, torneando o Autor com a sua experiência e com o seu profundo conhecimento dos métodos electrométricos, as dificuldades do resumo didáctico.

A segunda parte apresenta o eléctrodo de jacto de mercúrio, modificação do clássico eléctrodo de gotas de mercúrio, constituindo a contribuição pessoal a aplicação deste eléctrodo a doseamentos em soluções muito diluídas.

O Autor descreve os resultados obtidos com soluções diluídíssimas de três ratiões — zinco, cádmio e manganésio —, prometendo-nos a aplicação do método ao doseamento do arsénio como impureza de produtos farmacêuticos e do chumbo nas conservas de peixe, ambos de grande interesse prático.

Os nossos agradecimentos pela valiosa oferta.

C. Silveira

### **«Intus et Extra»**

pelo Prof. Doutor Américo Pires de Lima

O Professor da Universidade do Porto Doutor Américo Pires de Lima, acaba de mandar para o «Mundo das Letras» um volume de 446 páginas, onde reúne discursos, conferências e outros trabalhos que, como se lê no prefácio, são «fruto da actividade para-escolar do autor, dentro e fora da Universidade (*intus et extra...*)».

Prosa sã e elegante, instrutiva e simples, tem o condão de, a cada nova página, despertar a nossa curiosidade e, se paramos ou refeedamos o ritmo inicial, é simplesmente para vincar bem no cérebro bocadinhos como este: «*Quantos charlatães sem fé nem lei, sem probidade nem vergonha, vivem cínica e lentamente a explorar a infinita credulidade das massas!*»

«*Madame Curie — A lição da sua vida*», é um capítulo de verdadeiro e poético altruísmo, hoje tão fora de moda, que lê-lo é quase lembrar os deliciosos contos de ilusão que embalaram a nossa meninice quando as *fadas do bem*, ainda tinham varinhas mágicas que, até, podiam tocar os corações dos homens, aproximando-os de Deus!...

«*Contra o divórcio entre a Medicina e a Botânica*» — São proveitosos conselhos aos médicos, divorciados há muito dos remédios vegetais, que o Autor recalca, a lembrar a sua «*Oração de Sapiencia*», de onde recortamos: «*A Pátria de Garcia da Orta, de flora tão opulenta e variada no continente e colónias, está desonrada pela ignorância em que vive das riquezas terapêuticas que nessa se encerram. Neste, como noutros capítulos, vivemos na mais subserviente e aviltante dependência do estrangeiro*». Pena é que o Ilustre escritor também tenha divorciado neste capítulo a farmácia da medicina, não citando os nomes dos farmacêuticos naturalistas, que ali caberiam, sem deslustre para a «*Nobre Arte*»!...

E é pena, porque o Prof. Pires de Lima reconhece que «a Farmacopeia Portuguesa devia ser a orientadora da terapêutica, devia ser o mais possível nacional». A nós farmacêuticos é que compete, no entanto, não esquecer os nomes de Tomé Pires, Coronel João António Cardoso Júnior, Engénio Diogo Simões, Sisenando Marques, João Herculano Moura, Roberto António Gomes e os de tantos outros que, na luta de dignificação de classes, conseguiram marcar lugar sempre na primeira fila.

*Intus et Extra* é, pois, um livro sempre útil, que ficará bem na biblioteca daqueles farmacêuticos, para quem a cultura não é zero e a Farmácia é Profissão!...

A. Costa Torres



## BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

Obras entradas, por oferta, durante o 2.º trimestre de 1951:

BENGOA (José Maria) — *La Alimentación de las clases obrera y media de Caracas*. — Br. 92 Págs., Caracas, 1950.

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL — *Instruções para o ano académico de 1951*. — Br. 67 Págs., Lisboa, 1951.

TELLES PALHINHA (Ruy) — 1) *Algumas experiências da cultura de plantas em atmosfera confinada*; 2) *Discurso pronunciado na Sessão Plenária de consagração ao eminente académico e historiador Prof. Doutor Queiroz Velloso, em 23 de Novembro de 1950*; 3) *Nota preliminar sobre a distribuição geográfica da flora dos Açores*; 4) *Obra e Vida de Félix de Avellar Brotero*. (Separatas das «Memórias da Academia das Ciências de Lisboa»).

XAVIER (Alberto) — 1) *Lenine/Esfaline*. — Br. 106 Págs., Lisboa 1951; 2) *O Imperialismo da Rússia Czarista e da Rússia Soviética*. — Br. 39 Págs. Lisboa, 1951.

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## PERGUNTAS E RESPOSTAS

6) Pergunta — Pode a Inspeção do Exercício Farmacêutico actuar por sua iniciativa e directamente, isto é, sem ser por denúncia, no sentido de exigir o cumprimento integral das leis sanitárias em vigor, por parte dos estabelecimentos comerciais de vária espécie que as transgridam? — A. M. S.

Resposta — Sim.

7) Pergunta — A Inspeção do Exercício Farmacêutico foi única e exclusivamente criada para fiscalizar os profissionais de Farmácia? — A. M. S.

Resposta — Não. A Inspeção do Exercício Farmacêutico, segundo julgamos, foi criada para proteger a Saúde Pública, e não exclusivamente para fiscalizar os profissionais da arte de curar. A Fiscalização exercida sobre estes últimos é uma consequência da primeira.

8) Pergunta — Como se pode conciliar o antagonismo existente entre o princípio moral estabelecido no artigo da lei que proíbe expressamente aos médicos indicar farmácia ao seu cliente, com a faculdade que lhe é concedida por meio das especialidades farmacêuticas de, embora de uma forma indirecta, indicar o laboratório e concomitantemente o farmacêutico preparador e, até mesmo, o depositário das referidas especialidades? — A. M. S.

Resposta — Não se pode conciliar. Julgamos até que por vezes é possível dar-se a transgressão prevista no artigo 6.º do Decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de 1929, e bem assim a do artigo 100.º do Compromisso Deontológico da Ordem dos Médicos.

Exemplo: um médico accionista duma S.A.R.L. proprietária dum laboratório, duma farmácia ou dum armazém de medicamentos.

— Quando o médico prescreve um produto que seja preparado por vários laboratórios e indique claramente o laboratório que prefere.

9) Pergunta — O que é o virus fímico? — A. A. M. B.

Resposta — Etimologicamente, fímico deriva do grego «phyma» (=tubérculo), pelo que «virus fímico» deveria significar o agente etiológico da tuberculose. Mas, à luz dos conhecimentos actuais, esta expressão não será muito correcta com tal significado, porquanto o agente causador da tuberculose — *Mycobacterium tuberculosis* — é uma micobactéria que, embora apresente um grande polimorfismo, está longe de poder ser considerada um virus, na acepção em que hoje tomamos esta palavra em microbiologia.

Como é sabido, designam-se por virus os agentes patogénicos de ínfimas dimensões, alguns dos quais visíveis somente por meio do microscópio electrónico.

A expressão «virus fímico» deve ser uma reminiscência de tempos anteriores a KOCH, pois que, em 1865, VILLEMEN, numa comunicação à Academia de Medicina de Paris afirmava: «La tuberculose est l'effect d'un agent causal spécifique, d'un virus». Naqueles recuados tempos da microbiologia designava-se por virus todo o agente vivo produtor de doenças. Como se sabe, a descoberta do micróbio causador da tuberculose foi feita por KOCH em 1882.

Por outro lado, é certo que alguns cientistas defenderam a ideia de que, no caso de gravidez de mulheres tuberculosas, a doença se transmitiria ao feto através da placenta. Essa transmissão far-se-ia por meio de finas granulações a que deram o nome de *virus tuberculoso*. Mas, parece que tal ideia está hoje posta de parte.

**10) Pergunta**— Há perigo em tomar «Hemo-antitoxina Ravetllat-Pla», cujo período de actividade (assinalado na embalagem) já tenha caducado? — A. A. M. B.

**Resposta**— Não há perigo algum, embora a sua actividade esteja diminuída ou mesmo totalmente perdida.

**11) Pergunta**— Pode qualquer Farmácia recusar o fornecimento de uma especialidade esgotada de um modo geral, mas que uma ou outra ainda tem, fazendo parte de uma receita aviada noutra farmácia, à excepção da referida especialidade e dizer ao cliente: só lhe forneço essa especialidade aviando aqui a receita toda? — (?).

**Resposta**— Não o pode fazer.

**12) Pergunta**— Se o cliente participar o facto às autoridades não será a farmácia enviada ao Tribunal como autora de um delito anti-económico? — (?).

**Resposta**— Não se trata dum delito anti-económico; a queixa deve ser apresentada na Direcção Geral de Saúde, directamente, ou por intermédio das suas Delegações.

## DISPOSIÇÕES OFICIAIS

### VENDA DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS AO PÚBLICO EM EMBALAGENS DE UMA UNIDADE

Decreto-Lei n.º 381226 (*Diário do Governo*, I Série, de 18 de Abril de 1951):

«Sendo imperioso providenciar para que o público, independentemente de prescrições de ordem médica ou sanitária, possa adquirir simplesmente um comprimido, uma ampola ou apenas uma unidade de fabrico das especialidades farmacêuticas de consumo corrente que actualmente se encontram à venda, mas em embalagens que as contêm em maior quantidade; usando da faculdade conferida pela 1.ª parte do n.º 2.º do art. 109.º da Constituição, o Governo decreta e eu promulgo, para valer como lei, o seguinte:

Art. 1.º— Sem prejuízo das embalagens normais para venda ao público, os preparadores, fabricantes, importadores e acondicionadores de especialidades farmacêuticas são obrigados a fornecê-las às farmácias em embalagens, devidamente seladas, contendo apenas uma unidade das aludidas especialidades, desde que seja aconselhável a sua venda em pequenas quantidades.

Art. 2.º— A Direcção-Geral de Saúde, no prazo de noventa dias, elaborará uma relação das especialidades cuja venda avulsa deva ser feita nos termos do artigo antecedente. § único. A relação será publicada no *Diário do Governo* e revista sempre que for julgado necessário.

Art. 3.º— A falta de cumprimento do disposto no art. 1.º deste diploma será punida com a multa de 500\$ a 5.000\$».

### EXERCÍCIO ILEGAL DE MEDICINA

Voltamos a chamar a atenção para a circular n.º 189 que em 6 de Outubro de 1943 o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos teve ocasião de enviar a todos os farmacêuticos.

Porque o assunto se está revestindo de grande acuidade, achamos oportuno transcrevê-la:

«Ex.º Colega:

A fim de que se observem rigorosamente por parte da classe farmacêutica as disposições do Decreto-Lei n.º 32.171, o Sindicato Nacional dos Far-



macêuticos comunica que incorre nas penas disciplinares estatutárias todo o farmacêutico director técnico de farmácia na qual se pratiquem actos que constituam exercício ilegal de medicina.

Nesta conformidade é motivo bastante para procedimento disciplinar:

- a) — a prática de tratamentos e pensos fora dos casos de absoluta e reconhecida urgência;
- b) — a *injecção de medicamentos*;
- c) — a venda sem receita de medicamentos da lista oficial (pág. 701 da Farmacopeia Portuguesa);
- d) — a falta de carimbo e registo de receitas com o número de ordem do livro do copião.

As penalidades são as constantes dos Estatutos deste Sindicato e podem levar à expulsão.

Este Sindicato enviará a V. Ex.<sup>a</sup> dentro do prazo de um mês, aproximadamente, um cartaz cuja exposição é obrigatória na farmácia que dirige tènicamente, em local bem visível do público, a quem — quando necessário — se chamará a atenção para a impossibilidade de praticar nas farmácias os actos constantes das alíneas a) b) e c) que nesse cartaz virão impressas<sup>1</sup>.

Todo o farmacêutico, director técnico de farmácia ou não, incorre nas penas que lhe couberem (parágrafo 1.<sup>o</sup> do art. 13.<sup>o</sup> do Decreto-Lei n.º 32.171) pelo exercício ilegal de medicina que em caso de reincidência o poderá inibir do exercício da profissão por 3 anos.

O Sindicato começará a actuar com todo o rigor desde a data da distribuição dos cartazes a que acima se allude. Até lá todas aquelas práticas deverão, portanto, ter cessado.

Simultaneamente a Ordem dos Médicos envia a todos os seus associados uma circular com o carácter desta na qual se proibe rigorosamente:

- a) — a solicitação por parte dos médicos ao farmacêutico e seus auxiliares de os substituir na prática de injecções ou quaisquer outros tratamentos;
- b) — a recomendação da preferência a determinados farmacêuticos ou farmácias;

e se chama a atenção para que:

- c) — as amostras de especialidades farmacêuticas devem ser cedidas sempre gratuitamente;
- d) — a redacção de receitas de estupefacientes deve ser completa quanto à indicação do nome e morada do doente, bem como da morada do médico.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, espera confiadamente que as recomendações serão bem acatadas e cumpridas por parte da classe, uma vez que se trata de disposições legais que estando dentro dos bons princípios e da boa doutrina só poderão trazer ao profissional farmacêutico uma pequena parte daquele prestígio de que tanto vem carecendo.

## CAIXA SINDICAL DE PREVIDÊNCIA

A Caixa Sindical de Previdência do Pessoal da Indústria e Comércio de Produtos Químicos e Farmacêuticos distribuiu por todos os seus contribuintes a seguinte circular a que damos a devida publicidade:

«O atraso com que a maior parte dos contribuintes procede ao depósito das contribuições e entrega das respectivas folhas de ordenados e salários, além de contrariar o preceituado no Decreto-Lei n.º 35.410, de 29 de Dezembro

<sup>1</sup> Este cartaz foi distribuído, em seguida, a todos os directores técnicos de farmácias. O Sindicato ainda possui alguns exemplares.

de 1945 e no Regulamento desta Caixa, é motivo para a consequente demora no processamento do abono de família dos beneficiários e de atrasos nos restantes serviços administrativos do Organismo.

Nesta conformidade, leva-se ao conhecimento de V. Ex.<sup>a</sup> de que esta Caixa não pode conceder qualquer tolerância quanto ao cumprimento dos prazos superiormente estabelecidos, devendo por isso os contribuintes proceder à entrega das folhas de ordenados e salários e depósito de contribuições, de 11 a 20 do mês seguinte àquele a que disserem respeito as contribuições.

Chama-se por isso a atenção de V. Ex.<sup>a</sup> para a conveniência de ser rigorosamente respeitado este prazo, a fim de evitar a aplicação das multas cominadas no Decreto-Lei n.º 33-533 de 21/2/944.

Lisboa, 11/5/1951.



## NOTICIÁRIO CONFERÊNCIAS

«**Capacidad humectant y agentes de humectación**». — Subordinada a este título, realizou, no dia 23 de Abril do corrente, uma conferência na sede do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, o Sr. Prof. Dr. D. Henrique Otero Aenlle, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Santiago da Compostela.

Presidiu o Sr. Prof. Doutor Gustavo Cordeiro Ramos, Presidente do Instituto para a Alta Cultura, ladeado pelos Srs. Profs. Doutor Ruy Telles Pahlhina, Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, e Joaquim Mendes Ribeiro, Director da Escola de Farmácia de Lisboa, que fez a apresentação do conferente.

O Sr. Prof. Dr. D. Henrique Otero, começando a sua lição, referiu-se à penetração de líquidos e pequenas partículas nas membranas ou fibras vegetais e animais. Estudou a acção humectante por adesão, indicando as técnicas modernas de medida directa da tensão adesiva dos líquidos.

Referiu-se, depois, à modificação da tensão adesiva dos líquidos pela acção de substâncias dissolvidas que formam uma camada monomolecular na superfície por absorção.

Em seguida tratou do poder dispersivo dum líquido noutro líquido e das acções capilares que têm um papel primordial na acção humectante das fibras vegetais.

Continuando, o conferente descreveu a estrutura das substâncias que têm acção humectante assim como as diferentes classificações das mesmas substâncias, citando vários exemplos.

Referiu-se, ainda, ao poder bactericida e fungicida de tais compostos e suas incompatibilidades, e ao seu emprego no campo farmacêutico e no da indústria em geral.

Ao terminar, o conferente indicou as suas próprias investigações sobre a variação que sobre a acção humectante de tais compostos exerce a adição de electrólitos e de álcool.

«**Acquisitions récents sur la biochimie des Ptérines**». — No passado dia 10 de Abril, a convite da Escola de Farmácia de Lisboa e do Instituto Francês em Portugal, o Prof. Dr. Michel Polonovsky, um dos maiores bioquímicos da actualidade, proferiu, no Instituto de Farmacologia de Lisboa, uma lição sobre os conhecimentos mais recentes da bioquímica das pterinas.

Entre a assistência, contavam-se os directores do Instituto Francês em Portugal, da Faculdade de Medicina e da Escola de Farmácia, professores e alunos de ambos os estabelecimentos universitários e muitos farmacêuticos.

O ilustre conferente, depois de uma introdução em que citou os trabalhos de Purrmann que tornaram conhecida a constituição química das pteri-

nas, referiu-se ao ácido fólico e a outros ácidos pteroilglutâmicos. A maior parte da sua lição versou os trabalhos realizados pelos seus colaboradores, entre os quais salientamos o isolamento das pterinas — fluorescianina e hepa-topterina —, respectivamente das escamas de Ciprinídeos e do hepatopâncreas do Câncer pagurus, a síntese de várias pterinas e tiopterinas e, sobretudo, a verificação do papel que as pterinas podem desempenhar como mediadores das oxidações-reduções celutares ou como substitutos, de certo modo, das vitaminas B1 e B2.

O Prof. Polonovsky, que mostrou possuir, além das qualidades de investigador e cientista, de todos sobejamente conhecidas, excepcionais qualidades de didata, foi muito cumprimentado.

A. R.

## CONGRESSOS

**2.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia.** — A Comissão Organizadora deste Congresso comunicou-nos que deliberou, com aprovação superior, adiar para o mês de Maio de 1952, a reunião do 2.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, mantendo em vigor todas as restantes condições do Regulamento.

**Congresso para o Progresso das Ciências.** — Promovido pela Associação Espanhola para o Progresso das Ciências, realizar-se-á na cidade de Málaga, de 8 a 14 de Dezembro do ano corrente, o próximo Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências.

**XXIV Congresso Internacional de Química Industrial.** — De 25 de Novembro a 1 de Dezembro de 1951, terá lugar em Paris o 24.º Congresso Internacional de Química Industrial, promovido pela «Société de Chimie Industrielle». Conjuntamente realizar-se-á também o *I Salão de Química*, certame que foi integrado no programa das Festas do bennilênario de Paris que se celebra este ano.

**IV Congresso Internacional de Transusão de Sangue.** — Sob os auspícios da Sociedade Internacional de Transusão de Sangue, realizar-se-á nos dias 23 a 29 de Julho do corrente, em Lisboa, o 4.º Congresso Internacional e, conjuntamente, a I Exposição Mundial de Sangue.

**XIV Assembleia Geral da Federação Internacional Farmacêutica.** — Sob o alto patrocínio do Senhor Presidente da República italiana, realizar-se-á em Roma, de 23 a 29 de Setembro do ano corrente a IV Assembleia Geral da Federação Internacional Farmacêutica, de que o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos é membro associado.

Desta importante reunião podem participar os farmacêuticos portugueses, nas condições regulamentares.

Na Secretaria do Sindicato prestam-se informações sobre o assunto.

## Serviços de Fiscalização

**Venda ilegal de medicamentos.** — Por terem vendido directamente ao público medicamentos, contra a letra expressa da lei e o legítimo interesse deste sector da Saúde Pública, que é a Farmácia, foram atuados no 1.º semestre do corrente ano pela fiscalização privativa deste Sindicato, os seguintes estabelecimentos comerciais:

Adelaide Ribeiro — Moita do Ribatejo — em 5/1/951.

Drogaria Rex — Lisboa — em 20/1/951.

João Ramos — Lisboa — em 27/1/951.

Joaquim Augusto — Lisboa — em 3/3/951.

Fernando Calado — Tramagal — em 31/3/951.

João Inácio — Tramagal — em 31/3/951.

José Duarte Luz — Rossio ao Sul do Tejo — em 31/3/951.

António Dias — Rossio ao Sul do Tejo — em 31/3/951.

José Lucas — Pego — em 31/3/951.

Joaquim Barrocas — Pego — em 31/3/951.  
 Agostinho Alves Bernardino — S. Facundo — em 31/3/951.  
 Francisco Martinho — Abrantes — em 31/3/951.  
 Artur Amílcar Brandão Machado — Abrantes — em 31/3/951.  
 Serafim Gaspar Pereira — Abrantes — em 31/3/951.  
 Felismino & Sá, L.<sup>da</sup> — Porto — em 13/4/951.  
 João Marques — Lisboa — em 17/6/951.  
 José Francisco Abreu — Lisboa — em 17/6/951.  
 Domingos A. M. Ferreira — Porto — em 19/6/951.

★

A firma CIBA, L.<sup>da</sup> com sede na Rua Gonçalves Crespo, 35 em Lisboa vendeu, em 5 de Junho de 1951, contrariamente ao disposto na lei e nos regulamentos oficiais e em conflito com os legítimos interesses dos Farmacêuticos portugueses, determinado medicamento especializado, pelo que lhe foi levantado um auto de transgressão pela Fiscalização privativa deste Sindicato.

★

Da firma Crocker, Delaforce & C.<sup>a</sup> L.<sup>da</sup> recebemos uma carta com o pedido de publicação, a qual transcrevemos na íntegra:

«Ex.<sup>mo</sup> Senhor Director da *Revista Portuguesa de Farmácia*:

A publicação da notícia do levantamento do auto de transgressão no n.º 1 da *Revista* que V. Ex.<sup>a</sup> dirige, obriga-nos a solicitar ao abrigo da Lei, a publicação do seguinte esclarecimento:

1.º — Não cometeu a firma Crocker, Delaforce & C.<sup>a</sup> L.<sup>da</sup> qualquer transgressão visto que, na distribuição da nova droga CORTONE, se tem limitado a cumprir as directrizes que lhe são dadas pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.

2.º — A entrega directa ao público, sob receita médica e prévia inscrição dos Ex.<sup>mos</sup> Clínicos, foi feita com o prévio consentimento da Direcção-Geral de Saúde, que por isso mesmo não deu qualquer seguimento ao auto que nos foi levantado pela *fiscalização privativa do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos*.

Julgando assim esclarecida convenientemente a notícia trazida a público na *Revista Portuguesa de Farmácia*, ficamos gratos pela respectiva publicação e entretanto, subscrevemo-nos com a mais elevada consideração.

Centro de Documentação Farmacêutica  
 De V. Ex.<sup>a</sup>  
 5 Atenciosamente  
 P. P. Crocker, Delaforce & C.<sup>a</sup> L.<sup>da</sup>  
 (a) João Santos Júnior.

O levantamento dum auto cria sempre um problema que só pode ter uma destas três soluções:

- a) — pagamento voluntário da multa;
- b) — condenação ao pagamento da multa, pelo Tribunal;
- c) — absolvição pelo Tribunal.

Reputamos, portanto, extemporâneas e sem qualquer significado todas as justificações ou declarações que a firma Crocker, Delaforce & C.<sup>a</sup> L.<sup>da</sup> entenda dever fazer-nos e por isso aguardamos que nos seja comunicada a sua possível absolvição em Tribunal, notícia que desde já prometemos publicar.

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Passaram a exercer a sua profissão nas Farmácias e localidades abaixo mencionadas os seguintes farmacêuticos:

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Fernando Gomes Lemos .....	Pereira	Vila Franca das Naves
António Joaquim Soares .....	Estácio	Lisboa
Maria Adosinda Oliveira de Carvalho	Moderna	Tulosa
Maria Celeste do Rosário Leite Inácio	Martins Herd.º	Lisboa
Maria Elisa da Conceição Duarte Braga Rodrigues .....	Flama Vitae	Santarém
Cristina Hargreaves da Costa Macedo	Barbosa	Relvas-Esmoriz
Mário Augusto Azevedo da Costa Santos .....	Ferreira	Alverca
Adriana Errcina Nunes Gonçalves Loureiro .....	Monte Cativo	Porto
Maria Luísa de Sousa Nunes .....	Neves	Lisboa
Maria Cândida Pires da Graça Calado .....	Guilherme Dias	Portimão
Maria Guilhermina Sampaio Fonseca e Castro .....	Veloso	Delães
Maria Henriqueta de Lourdes de Portugal Ferreira .....	Canidelo	Canidelo
Inácia Eter Cordeira Rosado .....	Torcifalense	Torcifal
José Dias dos Reis .....	Simões	Lisboa
Maria Henriqueta Fonseca dos Santos Eloy .....	Honorato	Funchal
Maria Celeste Pires .....	N.º 4 da Liga das Ass. Socor. Mútuos Martins	Porto
Artur da Silva Nogueira .....		S. Bartolomeu de Messines
António Godinho Nunes .....	Faria	Torrão
Maria Ema de Sequeira de Carvalho Severino Silva .....	do Hospital da St.ª Casa da Misericórdia	Castro Daire
Maria José Dias Tomé .....	Palma	Ervidel
Maria José Dias Moreira Padrão .....	Cameira	Bamalicao
Leão Rodrigues de Almeida Correia	Ripado	Lisboa
Carlos Mendes da Silva .....	Aliança	Arrifana
Zélia Grumicho Pereira Marques .....	Alandroalense	Alandroal
Maria Crisia Dias Correia .....	Senhora Aparecida	Senhora Aparecida
Odefe da Conceição Martins Rivera	Martins	Muge
Manuel dos Santos Pereira Brazão .....	da Misericórdia	Sintra
João Wan-Zeller Pessoa .....	Pessoa, L.ª	Lisboa
Maria Fernanda Gomes Penedones da Fonseca .....	Nova Lisboa	Lisboa
Nazareth Calado Mendes .....	Vaz	Cabeço de Vide
Maria Maximina da Costa Novais Lopes .....	Central	Alvalade-Sado
Cláudio Pedro Brito Pinhol .....	do Hospital Geral de St.º António	Porto
Lídia Ferreira Nunes da Silva Martins .....	Nacional	Porto

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Ema Quinta Lopes .....	Gusmão, Suces.	Alhos Vedros
Manuel Pinto Pereira Júnior .....	Fernandes de Castro	Fafe
Maria Manuela Ferreira Malhou ...	Central de Val Bom	Val Bom
Maria Margarida de Ataíde Fonseca	Anães Maria de Andrade	Seia
Maria Lila Militão de Almeida Lo- pes Gomes .....	Guerra Pedrosa	Vieira de Leiria
Mário Leal da Silva .....	Lourenço	Angra do Heroísmo
Fernando Nunes Garcia Mendes de Abreu .....	Do Bairro	Almoinhos
Maria Barbosa Vaz Martins .....	Almeida	Coruche
Maria Fernanda dos Santos Milheiro	Sá	Porto
José Lameiro Eduardo .....	Confiança	A-dos-Cunhados

N. B. — No N.º 1 desta revista indicamos o nome de Farmácia Campos, de Gumici - Ribatejo, quando deveria ser indicada a sua actual designação: Farmácia António Ferreira dos Reis.

## DIVERSO

**Hospitais Cívicos de Lisboa.** — Foi nomeado Chefe dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa, o farmacêutico Ex.<sup>mo</sup> Sr. Joaquim José da Luz Preto que tomou posse do lugar em 6 de Março do corrente ano.

**Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos.** — Foi nomeado director do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (antiga Farmácia Central do Exército), o Sr. Major Homero Ferreira que tomou posse em 26 de Abril de 1951.

**Dr. José do Souto Teixeira.** — Em virtude de missão oficial, esteve ausente, cerca de dois meses, o Senhor Dr. José do Souto Teixeira, director do Serviço Técnico do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos, da Direcção Geral de Saúde, em visita a laboratórios de produtos farmacêuticos da França, Estados Unidos da América do Norte e do Canadá, tendo regressado no dia 27 de Maio e retomado as suas funções oficiais.

**Consequências da falta de assistência.** — Por não dar a devida assistência à farmácia de que era director técnico, foi condenada pelo Segundo Juízo de Direito da Comarca de Santarém a farmacêutica D. Maria Gertrudes Franco dos Santos, residente em Torres Vedras.

A sentença proferida no dia 2 de Maio do ano corrente, que dá como provada a transgressão aos Arts. 17.º e 23.º do Decreto n.º 17.636, condenou a transgressora na multa de mil escudos e na proibição do exercício de Direcção-técnica de Farmácia por um ano.

Em consequência, foi encerrada a Farmácia de Verdelho, concelho de Santarém.

Aquí fica dada a lição...

**377...** — Lemos no Boletim do Grémio Nacional das Farmácias que já são em número de 377 as entidades autorizadas a adquirir directamente nos fabricantes, importadores e armazenistas os medicamentos especializados destinados ao «seu próprio consumo».

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director : SEBASTIÃO JOSÉ MONTEIRO REGO  
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EFECTIVO DA "FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE")

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18—TEL. 41433—LISBOA

## CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. A. BALTAZAR; M. CRISTIANO; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA;  
A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA; J. OLIVEIRA;  
E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO;  
L. D. RODRIGUES; L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS

VOL. I \* 1951

JULHO-SETEMBRO \* N.º 3

## TRABALHOS ORIGINAIS

### SOBRE A PREPARAÇÃO DAS SOLUÇÕES INJECTÁVEIS DE SULFATIAZOL SÓDICO

ALUÍSIO MARQUES LEAL  
Chefe dos Serv. Farm. do Hosp. Esc.  
de Lisboa

MARIA BEATRIZ RAMOS LOPES  
Assist. dos Serv. Farm. dos Hosp. Civ.  
de Lisboa

Já em 1943 um de nós (Leal) (1), a propósito do soluto injectável de sulfatiazol, havia referido que ele se podia preparar, quer por neutralização da sulfa com quantidade sensivelmente equivalente de hidróxido de sódio, quer por dissolução do sal sódico em água bidestilada, utilizando como técnica de esterilização o aquecimento a vapor fluente, durante 30 m.

Nessas condições obtivemos então solutos estáveis a 20%, quase incolores, de pH vizinho de 11, sensíveis à luz (1).

Posteriormente, vários investigadores têm referido a possibilidade de obtenção de derivados solúveis de sulfonamidas, que não apresentassem os inconvenientes devidos à forte alcalinidade de alguns sais sódicos (como o do sulfatiazol) e que pudessem utilizar-se em injectáveis.

(1) MARQUES LEAL, A. — *Sulfonamidas*: (Tese Dout. Farm., 1943) -

Referimo-nos especialmente aos N-glucosidos das sulfas (2) aos derivados de condensação com oses e bissulfito de sódio (3), (4), com o ácido glioxílico (5), (6), com a glucamina e derivados (7), com as etanolaminas (8), (9), e aos derivados metilenassulfónicos (10), (11), (12). No caso particular do sulfatiazol, foi até industrializado há já algum tempo um derivado neutro, hidrossolúvel, do tipo da *Soluseptazine* que é quimicamente o p. ( $\gamma$ -fenilpropilamino) sulfanilamidotiazol  $\alpha$ ,  $\gamma$ -dissulfonato de sódio, ou *Solutiazol*, nunca usado porém entre nós (13).

Apesar de tudo são ainda hoje os sais sódicos das principais sulfonamidas que entram na preparação dos seus solutos injectáveis; e, de entre eles, especialmente nos nossos serviços hospitalares, o de sulfatiazol ocupa um lugar de destaque, pelo seu largo emprego.

Há alguns anos vínhamos observando que os solutos especializados desta sulfa existentes no mercado apresentavam colorações amarelas, mais ou menos intensas; e, sobretudo, amareleciam nitidamente com o tempo, mesmo na ausência da luz.

Pelo contrário, algumas soluções que havíamos preparado entre 1943 e 1947, com e sem redutores (hipossulfito e sulfito de sódio) mantinham-se praticamente com a cor inicial; e expostas à luz difusa, durante algumas semanas, ficavam só com uma leve coloração amarela. Estas soluções estáveis apresentavam, em relação aos produtos especializados, a particularidade principal de terem um pH mais elevado.

Como técnica de rotina vínhamos utilizando também, desde então, o emprego de 0,2 % de hipossulfito de sódio, referido nos *New and Nonofficial Remedies* (14) para o soluto injectável de sulfadiazina sódica; mas nunca havíamos efectuado ensaios sistematizados que nos permitissem avaliar se era apenas o pH, ou o redutor, ou o conjunto dos dois factores, que contribuíam

(2) LURE, S. I. e SHEMYARIN, M. M. — *J. Gen. Chem. (U.R.S.S.)*, **14**, 935 (1944).

(3) *Pat. Suíça* 246894 e 246896 (1947) : *C. A.* **43**, 4817 (1949).

(4) *Pat. U.S.A.* 2374791 (1945) — *J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.)* **35**, 285 (1946).

(5) *Pat. Suíça* 245836 (1947) — *C. A.* **43**, 6233 (1949).

(6) DRUEY, J. — *Helv. Chim. Acta*, **27**, 1776 (1944).

(7) *Pat. U.S.A.* 2342957 (1944) — *J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.)* **34**, 73 (1945).

(8) *Pat. U.S.A.* 2444602 (1948) — *C. A.* **42**, 5470 (1948).

(9) *Pat. Brit.* 604204 (1948) — *C. A.* **43**, 686 (1949).

(10) *Pat. Suíça* 223164 (1941) — *Farmaco* **1**, 143 (1946).

(11) *Pat. Hung.* 129034 — *C. A.* **42**, 9095 (1948).

(12) *Pat. U.S.A.* 2305260 — *J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.)* **32**, 281 (1943).

(13) *Ref. Lab. May-Baker — Lancet* 6397 (1946).

(14) *New and Nonofficial Remedies* (1947).



para o não amarelecimento das nossas soluções de sulfatiazol sódico—assunto que constitui o presente trabalho.

Efectuando uma revisão bibliográfica dos trabalhos publicados e das citações das modernas Farmacopeias e tratados de Farmácia Galénica, Química Farmacêutica e de medicamentos Injectáveis, sobre as soluções de sulfonamidas sódicas (e em especial do sal sódico do sulfatiazol) encontrámos, como de costume, as opiniões mais diversas.

Dum modo geral, aconselha-se o emprego de água recentemente fervida e resfriada (15), (16), (17) e até arrefecida em atmosfera de azoto (17).

Uns referem a utilização do próprio sal sódico (15), (18), outros a sulfa e quantidade equivalente de hidróxido de sódio (16), (19).

A solução deve ser imediatamente metida em ampolas (15) de vidro corado, de preferência (15), aconselhando MÖRCH (19) e a Farm. Brit. (15) o enchimento em atmosfera de azoto.

Quanto à técnica de esterilização, cita-se desde o método asséptico (16), (20), a tindalização a 80° (17), o aquecimento a vapor fluente (17), (18), (21) e até a autoclavação a 115°, 30 m. (15) ou a 120°, 20 m. (19).

Pròpriamente quanto ao pH do soluto injectável de sulfatiazol a 20 %, LEBEAU e COURTOIS (22) citam valores vizinhos de 10,3, WHITTET (23), recentemente, 9,5 e a última edição da Farm. Amer. (24) valores entre 8,5 e 10,5; nos produtos especializados que ensaiámos (suíços, belgas e nacionais) encontrámos também valores vizinhos de 10,0 (entre 9,7 e 10,3).

A coloração amarela com que ficam as soluções após esterilização pelo calor, não traz qualquer inconveniente de ordem clínica (23), como temos observado também no Hospital Escolar e nos Hospitais Civis de Lisboa; e MÖRCH, (19) que estudou pormenorizadamente estas alterações, fala apenas numa decomposição de cerca de 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub> do sulfatiazol presente na solução, mesmo após autoclavação a 120°.

(15) OSOL, A. & FARRAR, G. E. — *U. S. Dispensary* (24 Ed., 1947).

(16) Anon — *Bull. Am. Soc. Hosp. Pharm.* **3**, 21 (1946).

(17) CAZANNI, H. — *Ipodermoterapia* (Ed. 1949).

(18) BIANCHI, V. — *Boll. Chim. Farm.* **87**, 20 (1948).

(19) MÖRCH, P. — *Arch. Pharm. Chemi* **55**, 575 (1948).

(20) *Modern Drug Encyclopedie* (4.<sup>a</sup> Ed., 1949).

(21) *Farmacopeia Sueca* (Ed. 1946).

(22) LEBEAU, P. e COURTOIS, G. — *Traité de Pharmacie Chimique* (Ed. 1946).

(23) WHITTET, T. D. — *Pharm. J.* **165**, 309 (1950).

(24) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. XIV, 1950).

Porém, sob o ponto de vista galénico, o aumento de coloração inicial, com o tempo, representa uma imperfeição técnica que convinha remediar, especialmente pela irregularidade de aspecto que o produto pode apresentar quando utilizado em períodos de tempo variáveis, após a preparação.

Talvez por este facto, a preparação extemporânea dos injectáveis de sulfatiazol — a partir do sal sódico, em pó, esterilizado — aconselhada desde início pelos investigadores americanos (25), é ainda hoje recomendada também nalguns tratados (17), (26).

Mais ou menos um ano depois de termos iniciado os ensaios que constituem este trabalho, publicaram autores ingleses algumas considerações sobre a preparação e conservação de alguns solutos injectáveis de sulfas, em especial sobre o de sulfatiazol sódico.

MARKWELL (27) refere que não conseguiu obter soluções estáveis usando a técnica da Farm. Brit. (15), aconselhando antes o emprego da solução extemporânea; e WHITTET, no trabalho já citado (23), fala na grande diversidade de coloração dos produtos comerciais, na influência da luz, no amarelecimento dos solutos e na pouca eficácia do azoto e de redutores, com o fim de evitar o amarelecimento com o tempo.

As experiências que efectuámos, e que são descritas na parte experimental, constituem um estudo comparativo de várias técnicas de preparação, tendo em vista a obtenção dum soluto estável e incolor de sulfatiazol sódico, de tolerância análoga aos normalmente utilizados na clínica.

## PARTE EXPERIMENTAL

Utilizámos nos nossos ensaios um sulfatiazol, que satisfazia às características de pureza referidas nas Farm. Port. (28) e dos E. U. A. (24), e um sulfatiazol sódico, com uma e meia molécula de água de cristalização, também muito puro e de harmonia com esta última Farmacopeia.

Prepararam-se 200 cm<sup>3</sup> de catorze soluções diferentes de sulfatiazol, contendo todas 20 % desta sulfonamida, utilizando água para injeções, recentemente fervida e resfriada; e os solutos, após filtração por papel, foram imediatamente metidos em am-

(25) TURNBULL, F. M. — *J. Am. Med. Assoc.* **116**, 900 (1941).

(26) *Formulário Esp. Farm. Militar* (7.<sup>a</sup> Ed., 1948).

(27) MARKWELL, W. A. N. — *Pharm. J.* **164**, 159 (1950).

(28) *Farmacopeia Portuguesa* (Ed. 1946).

polas de 5 cm<sup>3</sup>, de vidro branco, que satisfazia ao ensaio de alcalinidade da Farm. Port. (28).

As ampolas de cada fórmula foram esterilizadas a 100°, 30 m. (excepto as da fórmula 14), arrefecidas rapidamente e guardadas depois ao abrigo da luz.

As fórmulas 1 a 9 prepararam-se a partir do sal sódico, em quantidade equivalente (23,8 g %). Destas, as n.º 1, 2 e 3 não tiveram qualquer correcção de pH, diferindo a n.º 2 por conter 0,2 % de hipossulfito de sódio e a n.º 3 por ter sido enchida em atmosfera de azoto. As fórmulas 4, 5 e 6 foram corrigidas com soda a 30 %, recente (cerca de 0,1 a 0,6 cm<sup>3</sup> %) de modo a subir-se o pH a cerca de 11, 11,5 e 12, respectivamente; as fórmulas 7, 8, e 9 diferem destas três últimas por terem a mais 0,2 % de hipossulfito.

Os outros cinco solutos injectáveis de sulfatiazol foram preparados por dissolução da sulfa com soda. Na fórmula 14 seguimos exactamente as indicações de MÖRCH (19), utilizando 20,3 g % da sulfonamida e 78,35 cm<sup>3</sup> % de soda N/1, e esterilizando as ampolas a 120°, 20 m. Nas fórmulas 10, 11 e 12 usámos o soluto de soda a 30 % em quantidades crescentes (cerca de 10,9 a 11,4 cm<sup>3</sup> %), sensivelmente vizinhas da teórica (20 g de sulfatiazol equivale a 3,13 g de hidróxido de sódio) e ainda 0,2 % de hipossulfito de sódio. A fórmula n.º 13 difere apenas da 10 por não conter o redutor.

Os ensaios que efectuámos sobre as soluções assim preparadas consistiam na observação comparativa das respectivas colorações e na determinação electrométrica do seu pH. Esta foi efectuada, a temperatura vizinha de 20°, num potenciómetro Beckmann, mod. G, com eléctrodo de vidro; e os valores corrigidos em virtude da excessiva alcalinidade da solução.

Estes ensaios foram feitos antes e após a esterilização das ampolas, e decorridos 6 meses, 1 ano e 2 anos após a preparação; a coloração foi também observada ao fim de 3 meses. Durante o tempo em que duraram as nossas experiências, todos os solutos foram inspeccionados, periódicamente, a fim de averiguar se havia qualquer alteração no seu aspecto inicial. Só raras ampolas, de pH vizinho de 12 (fórmulas 6 e 9) apresentavam, ao fim de 2 anos, uma leve poeira cristalina.

Os resultados obtidos por nós acham-se resumidos no quadro seguinte, que permite apreciar as variações de pH e de coloração dos diferentes solutos, com a esterilização e o tempo.

QUADRO I

Fórmulas	p H					Coloração					
	antes est.	depois est.	6 meses	12 meses	24 meses	antes est.	depois est.	3 meses	6 meses	12 meses	meses 24
1	10,1	10,1	10,15	9,8	9,8	o	o	+	++	++	++
2(*)	10,05	10,0	10,05	9,85	9,8	o	o	+	++	++	++
3(**)	10,15	9,9	10,0	10,0	9,9	o	o	+	++	++	++
4	11,05	10,9	10,5	10,5	10,45	o	o	+	+	+	+
5	11,35	11,2	11,25	10,95	10,65	o	o	+	+	+	+
6	12,1	12,05	12,0	11,5	11,35	o	o	o	o	o	o
7(*)	11,1	10,9	10,9	10,5	10,45	o	o	+	+	+	+
8*	11,25	11,2	11,15	10,75	10,55	o	o	+	+	+	+
9(*)	12,1	12,05	12,05	11,5	11,35	o	o	o	o	o	o
10(*)	9,4	9,4	9,45	9,35	9,3	o	+	++	+++	+++	+++
11(*)	10,4	10,35	10,4	10,1	10,0	o	o	+	+	++	++
12(*)	11,6	11,5	11,55	11,0	10,9	o	o	o	o	o	o
13	9,55	9,55	9,6	9,55	9,45	o	+	++	+++	+++	+++
14(**)	9,5	9,45	9,45	9,4	9,35	o	++	+++	+++	+++	+++

(\*) Ampolas com hipossulfito; (\*\*) ampolas com atmosfera de N; o — praticamente incolor; + coloração leve; ++ coloração nítida; +++ coloração muito intensa.

O exame deste quadro mostra-nos, em primeiro lugar, que o pH praticamente não se modifica após esterilização (mesmo a 120°); ao fim de um ano apresenta, geralmente, pequena diminuição, mais nítida nos solutos de pH mais alto, diminuição essa que se acentua ao fim de 2 anos. Quanto à coloração das soluções, exceptuando os casos das ampolas n.º 10 e 13 (que têm um pH mais baixo), a esterilização a 100° praticamente não a modifica; mas o aquecimento a 120°, mesmo em atmosfera de azoto, é nitidamente desfavorável.

O tempo faz, dum modo geral, acentuar a coloração inicial, não influnido muito, para as soluções com pH sensivelmente análogo, a presença de hipossulfito de sódico (na quantidade ensaiada) nem o enchimento em atmosfera de azoto — observação que está de acordo com os trabalhos de MARKWELL (27) e WHITTET (23), já citados.

O factor mais importante para o não amarelecimento das soluções injectáveis de sulfatiazol sódico, com o tempo, parece ser sobretudo o seu pH. De facto, as soluções com pH superior a 11,0 e, especialmente, compreendido entre 11,5 e 12 — quer as preparadas a partir do sal sódico, quer as obtidas partindo do sulfatiazol — ou permaneceram praticamente incolores, ou só apresentaram uma coloração muito leve, com o tempo.

Para se avaliar melhor a coloração final destas diferentes soluções, apresentamos seguidamente as transmissões obtidas, num espectrofotómetro Collemann Jr., com o filtro 440 e tubo de 19 mm, comparativamente com três produtos especializados (E) (nacionais e estrangeiros), preparados sensivelmente na mesma data e conservados nas mesmas condições:

QUADRO II

Produtos	T %	Produtos	T %
E <sub>1</sub>	28	6	69
E <sub>2</sub>	27	7	54
E <sub>3</sub>	19	8	57
1	27	9	74
2	24	10	15
3	28	11	38
4	46,5	12	73,5
5	60,5	13	8
		14	8,5

O exame comparativo dos quadros I e II mostra bem que, praticamente, as colorações aumentam na razão inversa do pH. Por outro lado, podemos apreciar a influência, embora pequena, do hipossulfito de sódio comparando as transmissões das soluções 1 e 2, 4 e 7, 10 e 13 e 6 e 12, que têm, respectivamente, pH aproximadamente igual.

A fim de podermos ajuizar da tolerância destas soluções fortemente alcalinas, foram injectadas por via intramuscular profunda, como é hábito, nos mesmos doentes, ampolas das fórmulas 1, 4, 6, 7, 9 e 12, sem quaisquer fenómenos irritativos. Além disso preparámos depois, especialmente, cerca de 100 ampolas com pH vizinho de 11,5 e injectaram-se com elas diferentes doentes\*; a tolerância local foi praticamente análoga a dum produto especializado de pH cerca de 10,0, injectado em dias alternados, nos mesmos doentes.

### CONCLUSÕES

1) As soluções injectáveis de sulfatiazol sódico aumentam de coloração com o tempo, especialmente quando expostas à luz, mesmo quando preparadas em atmosfera de azoto.

\* Agradecemos aos Drs. A. Sousa Dias e A. Matos Coito, assistentes da 1.ª Clínica Cirúrgica do H. E. L., a colaboração prestada nestes ensaios.

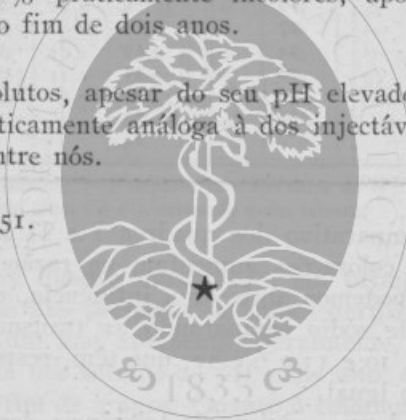
2) A esterilização a temperatura superior a  $100^{\circ}$  favorece o amarelecimento dessas soluções, obtendo-se produtos de pior conservação quando se esterilizam de acordo com a Farmacopeia Britânica, ou as indicações de MÖRCH.

3) O principal factor de amarelecimento parece ser o pH; mas a presença de hipossulfito de sódio favorece, embora moderadamente, a conservação destas soluções.

4) A partir do sulfatiazol sódico, ou por neutralização da sulfa com hidróxido de sódio, acertando o pH a cerca de 11,2-11,5 e usando ainda 0,2 % de hipossulfito de sódio, obtêm-se soluções injectáveis a 20 % praticamente incolores, após esterilização a  $100^{\circ}$  e mesmo ao fim de dois anos.

5) Estes solutos, apesar do seu pH elevado, têm uma tolerância local praticamente análoga à dos injectáveis até agora industrializados entre nós.

Julho de 1951.



## MÉTODO COLORIMÉTRICO PARA A DOSAGEM DA QUELINA QUANDO EM PRESENÇA DA VISNAGINA OU DO QUELOLGLUCOSIDO

NOTA PRÉVIA

ALBERTO J. C. RALHA

A quelina é das furanocromonas da *Ammi visnaga* L. (Lam.) a que existe em maior quantidade, e, também, a que apresenta maior actividade farmacológica. Além dela, encontram-se ainda na planta duas outras furanocromonas — a visnagina e o quelolglucosido.

O estudo da constituição química destas substâncias, iniciado há muito (1), (2), (3), (4), (5), (6), ficou praticamente concluído com os trabalhos de SPÄTH e GRUBER (7), (8), (9) que tornaram possível reconhecer-se a quelina como a 2-metil-5,8-dimetoxi-[3',2':6,7]-furanocromona, a visnagina como a 2-metil-5-metoxi-[3',2':6,7]-furanocromona e o quelolglucosido como o 2-oximetil-5-metoxi-[3',2':6,7]-furanocromona- $\beta$ -d-glucosido-2.

Para o doseamento fotocolorimétrico da quelina foram já propostos três métodos. O primeiro, de FAHMY e EL-KEIY (4), (10), (11), (12), que utiliza a coloração avermelhada produzida pelos hidróxidos alcalinos, tem o inconveniente de não ser suficientemente específico (13), (14), (15), pois naquele método interferem outras 2-metil- $\gamma$ -pironas, e, portanto, também a visnagina. O segundo, de FAHMY, BADRAN e MESSEID (15), (16), baseia-se na formação dum sal de oxónio, com ácido sulfúrico. O último, de BAISSÉ (17), difere do anterior por empregar ácido fosfórico em substituição do ácido sulfúrico.

Qualquer destes processos não permite a determinação exacta da quelina, porque a visnagina\* em presença dos reagentes citados produz colorações idênticas, embora de menor intensidade.

Entre outros métodos, utilizados para o doseamento da quelina, o ponderal (17) e o polarográfico (18) também não permitem o doseamento específico da quelina em presença da visnagina.

\* O quelolglucosido separa-se facilmente por ter solubilidades diferentes.

- (1) MUSTAFA — *Compt. Rend. Acad. Sci. Paris* **89**, 442 (1879).  
 (2) MALOSSE — *Tèse Univ. Montpellier* (1881).  
 (3) FANTE & SALEM — *Biochem. Z.* **226**, 116 (1930).  
 (4) FAHMY & EL-KEIY — *Rep. Pharm. Soc. Egypt.* **3**, 36 (1931).  
 (5) SAMAAAN — *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 14 (1931).  
 (6) SAMAAAN — *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **5**, 183 (1932).  
 (7) SPÄTH & GRUBER — *Ber.* **71 B**, 106 (1938).  
 (8) SPÄTH & GRUBER — *Ber.* **71 B**, 1492 (1941).  
 (9) SPÄTH & GRUBER — *Ber.* **71 B**, 1549 (1941).  
 (10) ANREP, KENAWY, BARSOUM & FAHMY — *Gaz. Fac. Med. Cairo* **14**, (1947).  
 (11) RAHMAN — *Tèse da Univ. de Fuad I* (1943).  
 (12) ELLENBOGEN, RUMP, GEARY & BURKE — *J. Am. Pharm. Ass.* **40**, 287 (1951).  
 (13) SCHÖNBERG & SINA — *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 1611 (1950).  
 (14) SCHÖNBERG & SINA — *J. Chem. Soc.* 3344 (1950).  
 (15) FAHMY, BADRAN & MESSEID — *J. Pharm. Pharmacol.* **1**, 529 (1949).  
 (16) FAHMY, BADRAN & MESSEID — *J. Pharm. Pharmacol.* **1**, 535 (1949).  
 (17) BAISSÉ — *Bull. Soc. Chim. France* 1280 (1950).  
 (18) BAILEY, GEARY & WALD — *J. Am. Pharm. Ass.* **40**, 280 (1951).

Para a determinação exacta da quelina, em tais condições, apenas foi descrito um método (18), (12), que consiste na determinação do coeficiente de extinção, nos comprimentos de onda de 278 e 271  $\mu$ , e no cálculo das concentrações da quelina e da visnagina pelo emprego de uma fórmula matemática.

Também por um processo baseado nas diferenças de absorção em determinados comprimentos de onda na região do infravermelho (18), (12), se pode estabelecer a relação, em que se encontram as duas substâncias indicadas, embora não seja possível o doseamento rigoroso de cada uma delas.

Havia pois a necessidade de estudar um método, simultaneamente sensível e prático, que permitisse dosear a quelina em presença da visnagina, porque, conforme se tem verificado ultimamente (19), (20), as acções acessórias (náuseas, anoréxia, cefaleia e vertigens) que se registam, com grande frequência, sobretudo quando se utiliza a via digestiva, parecem ser de atribuir a várias impurezas entre as quais, possivelmente, estará incluída a própria visnagina.

Das três substâncias indicadas—quelina, visnagina e quelolglucosido—a primeira é a única que possui grupos metoxílicos nas posições 5 e 8, e, portanto, também a única capaz de originar por desmetilação oxidativa uma p-quinona (2-metil-5,8-diceto-[3',2':6,7]-furanocromona)\*.

Como se obteve esta quinona—quelinquinona—com um oxidante incolor ( $\text{NO}_3\text{H}$ ), e como os sais de oxónio formados (nitratos) com qualquer das três substâncias indicadas puderam ser facilmente destruídos por diluição conveniente com água, verificámos que, uma vez resolvidas certas dificuldades e estudados os factores que influem na formação e estabilidade da quinona indicada, é possível usar esta técnica para o doseamento da quelina em presença da visnagina ou do quelolglucosido.

(Trabalho realizado nos laboratórios de investigação (secção de química) do «Laboratório Normal»).

---

\* Rao, Rao e Seshadri (21) verificaram, no grupo das flavonas, que a desmetilação e a produção de quinonas pela acção do ácido azótico, só se dava quando existiam grupos oxidrílicos ou metoxílicos nas posições 5 e 8. A 7,8-dimetoxiflavona, por exemplo, era estável nessas condições.

(19) OSHER, KATZ & WAGNER—*New Engl. J. Med.* **244**, 315 (1951).

(20) ROSENMAN e col.—*J. Am. Med. Assoc.* **143**, 160 (1950).

(21) RAO, RAO & SESHADRI—*Proc. Indian Acad. Sci.* **27 A**, 245 (1948).



## NOTA SOBRE O LIMITE DE ALCALINIDADE DA PRATA COLOIDAL

JACQUELINE COSTA SANTOS  
Assist. livre dos Serv. Farm. do Hosp. Esc.  
de Lisboa

M. ARMANDA ALVES  
Assist. livre dos Serv. Farm. do Hosp. Esc.  
de Lisboa

No trabalho de rotina do laboratório de verificação de medicamentos deste Hospital, algumas vezes já se havia verificado (1) que as amostras de prata coloidal («colargol») normalmente à venda entre nós, embora satisfazendo às outras características de pureza, apresentavam um limite de alcalinidade superior ao da Farm. Port. (2), mas dentro dos limites estabelecidos pela Farm. Franc. (3).

Este facto levou-nos a iniciar um estudo teórico comparativo das técnicas e limites adoptados nas Farmacopeias que incluem a prata coloidal, com o fim de verificar a exactidão do limite estabelecido pela Farm. Port.

Não encontramos a droga inscrita na maioria das velhas e novas Farmacopeias (4), (5), (6), (7), que tivemos possibilidade de consultar; noutras, apenas se faz referência ao seu doseamento, sem indicação de qualquer ensaio de alcalinidade (8), (9), (10).

Refere este ensaio, além da Farm. Port. e da Farm. Franc., a Farm. Helvética (11) sendo a técnica de doseamento e a determinação da alcalinidade semelhantes aos da nossa Farmacopeia.

Todos estes factos nos levaram a efectuar alguns ensaios de alcalinidade da prata coloidal, no intuito de contribuir para a revisão da Farmacopeia Portuguesa, no que respeita àquele limite.

### Centro de Documentação Farmacêutica PARTE EXPERIMENTAL da Ordem dos Farmacêuticos

Neste trabalho usaram-se duas amostras de prata coloidal, das mais frequentemente encontradas à venda entre nós: uma de

- 
- (1) MARQUES LEAL, A. — Comunicação pessoal.
  - (2) *Farmacopeia Portuguesa* — (Ed. 1946).
  - (3) *Farmacopeia Francesa* — (Ed. 1937).
  - (4) *Farmacopeia Francesa* — (Ed. 1908).
  - (5) *Farmacopeia Helvética* — (Ed. 1907).
  - (6) *Farmacopeia dos E.U.A.* — (Ed. 1950).
  - (7) *Farmacopeia Britânica* — (Ed. 1932).
  - (8) *Farmacopeia Espanhola* — (Ed. 1930).
  - (9) *Farmacopeia Brasileira* — (Ed. 1909).
  - (10) *Farmacopeia Japonesa* — (Ed. 1922).
  - (11) *Farmacopeia Helvética* — (Ed. 1934).

origem alemã (considerada normalmente como o produto original), incompletamente solúvel na água e com uma percentagem de prata levemente inferior aos limites estabelecidos (70-80 %); e outra de origem francesa, satisfazendo ao ensaio de solubilidade da Farm. Port. e com uma percentagem de prata satisfatória.

Esta dosagem foi efectuada pelas técnicas da Farm. Port. (calcinação do produto, tratamento do resíduo com  $\text{NO}_3\text{H}$ , evaporação, dissolução do resíduo em água e titulação com  $\text{SCN.NH}_4$ ) e da Farm. Franc. (dissolução do produto em água, destruição da matéria orgânica com  $\text{SO}_4\text{H}_2$  e  $\text{MnO}_4\text{K}$ , eliminação do excesso de  $\text{MnO}_4\text{K}$  com  $\text{SO}_4\text{Fe}$ , adição de  $\text{NO}_3\text{H}$  e titulação com  $\text{SCN.NH}_4$ ) e os resultados obtidos acham-se no quadro seguinte:

AMOSTRAS	PERCENTAGEM DE PRATA	
	Método da F. P.	Método da F. F.
alemã	66,9	67,4
francesa	71,6	70,2

Para a determinação da alcalinidade utilizámos as técnicas da Farm. Port. (2) e da Farm. Franc. (3), que transcrevemos a seguir:

*Técnica da Farm. Port.:* calcinar 1 g da prata coloidal, tratar o resíduo, depois de frio, por 3 vezes, com 10  $\text{cm}^3$  de água fervente de cada vez; reunir as águas de lavagem, ajuntar 2 gotas de soluto de fenolftaleína e  $\text{SO}_4\text{H}_2\text{N}/10$  até à descoloração; o volume de soluto gasto não deve exceder 1  $\text{cm}^3$ .

*Técnica da Farm. Franc.:* pesar exactamente cerca de 1 g de colargol, previamente pulverizado, dissolver a frio em 40  $\text{cm}^3$  de água. Depois da dissolução juntar 10  $\text{cm}^3$  de  $\text{SO}_4\text{H}_2\text{N}/10$ , filtrar por filtro seco. Tomar 25  $\text{cm}^3$  do filtrado e titular a acidez em excesso com  $\text{OHNa}/10$ , em presença da fenolftaleína. A alcalinidade, expressa em hidróxido de sódio, não deve ser superior a 2,8 %.

Pelo simples exame destas técnicas verifica-se que o limite estabelecido pela Farm. Franc. é sete vezes maior que o da nossa Farmacopeia.

Os resultados que obtivemos vêm-se no quadro seguinte:

AMOSTRAS	ENSAIOS	ALCALINIDADE	
		Método da F. P.	Método da F. F.
alemã	1	2,0 cm <sup>3</sup>	1,80 <sup>0/0</sup>
	2	2,0	2,08
	3	2,05	1,99
	4	1,95	1,92
francesa	1	2,1 cm <sup>3</sup>	2,24 <sup>0/0</sup>
	2	2,4	2,32
	3	2,2	2,20
	4	2,4	2,36

Pelo exame dos resultados obtidos, vê-se que ambas as amostras de prata coloidal ensaiadas, embora satisfazendo ao limite de alcalinidade estabelecido pela Farm. Franc., ultrapassam bastante o limite máximo da Farm. Port.

### CONCLUSÕES

Em face dos números expostos, entendemos que o limite de alcalinidade da prata coloidal na Farm. Port. deve ser alargado (p. ex., para 4 ou 5 cm<sup>3</sup> de SO<sub>4</sub> H<sub>2</sub> N/10); ou o método mesmo ser substituído pelo da Farm. Franc., mais cómodo e mais rápido, visto não necessitar calcinação.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## NOVOS ASPECTOS DA CLORAGEM NO TRATAMENTO DAS ÁGUAS DE ABASTECIMENTO

### PROCESSO DO «BREAK-POINT» (B. P.)

EDUARDO PAQUETE

Dos Serviços Técnicos da Direcção Geral de Saúde

O emprego do cloro como agente bactericida, algicida e, de um modo geral, destruidor da matéria orgânica, mundialmente empregado na desinfecção (purificação ou depuração) das águas de abastecimento, teve a partir dos fins do século XIX e mais acentuadamente a partir da 1.<sup>a</sup> década do século XX um largo emprego, sobretudo devido às suas excelentes características como agente químico — prático, económico e eficiente.

Todavia subsistem certos inconvenientes, sobejamente conhecidos, e que se traduzem principalmente por uma série de gostos e cheiros desagradáveis, em especial para certas águas, onde a microflora e microfauna (plâncton) ou ainda a presença de compostos químicos lhes comunicam características organolépticas mais ou menos acentuadas\*.

Para obviar estes inconvenientes têm-se experimentado vários processos complementares da simples cloragem, tais como, *cloro-amonização* (prévia junção de um sal amoniacal antes do cloro, donde a formação das denominadas *cloramínas*) *decloragem* (neutralização do cloro empregado em excesso pelo hipossulfito, sulfito, metabissulfito de sódio ou ainda gás sulfuroso, sob determinadas condições), *filtragem através de carvão activado*, ou ainda emprego do cloro sob a forma de *bióxido de cloro* (ClO<sub>2</sub>).

Os resultados mais ou menos satisfatórios que se têm obtido com estes processos complementares, nem sempre têm as devidas aceitação e aplicação, quer por razões de ordem técnica, quer por razões de ordem económica, permanecendo a preocupação dos técnicos em fornecer uma água para abastecimento isenta desses inconvenientes.

Com muita voga nos Estados Unidos\*\* pratica-se em muitas

\* Em Lisboa vulgarmente conhecidos sob a designação de «gosto a fénico»; quimicamente trata-se de clorofenóis.

\*\* A vulgarização deste processo tem inúmeros defensores e adeptos nos E. U. A. onde se procura aperfeiçoar cada vez mais a técnica.

Na Europa, segundo amável comunicação do Eng.º JOHN YALIRAKIS, chefe do Serviço de Águas de Abastecimento de Atenas, Grécia, o processo do B. P. está a empregar-se naquela cidade com óptimos resultados, a partir dos fins do ano de 1950.

instalações o denominado processo do *Break-point chlorination*, em que se pretende igualmente eliminar gostos e cheiros pelo emprego de suficientes doses de cloro de modo a provocar uma completa oxidação de todos os compostos presentes na água e ávidos de cloro.

FABRE, em 1939, demonstrou que usando doses elevadas de cloro (*supercloragem*), a relação entre o cloro empregado e o consumido não apresentava inicialmente proporcionalidade, mas sim dependia primeiramente de um período de oxidação, variável em qualidade e quantidade com os compostos existentes numa água.

Gràficamente o fenómeno é assim representado:



- 1 — Concentração máxima dos produtos clorados de substituição (cloraminas)
- 2 — Completa oxidação a partir da qual o residuo é só de cloro livre (E. S. Hopkins)

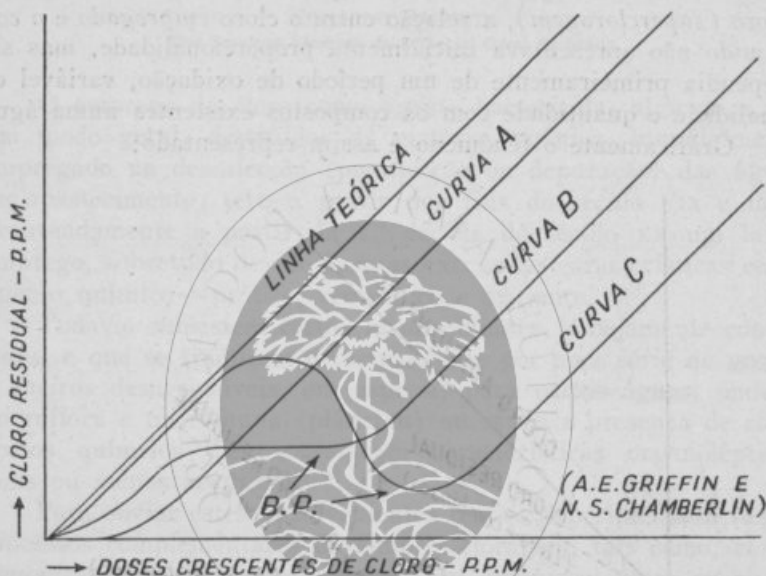
O processo é conduzido pelos «tests» laboratoriais que se fundamentam na adição de doses crescentes e sucessivas de cloro, até se produzir e manter cloro residual livre, com exclusão ou quase exclusão das *cloraminas* formadas, donde o admitir-se um «ponto» em que se dá a *quebra* das moléculas das mono e dicloraminas.

De acordo com esses «tests» evidencia-se o aumento de cloro residual em relação às doses crescentes de cloro adicionadas até que a partir dum certo «ponto» — onde se dá a *quebra* das cloraminas — se verifica uma descida de cloro residual seguida de uma nova subida constante e proporcional.

Este segundo ponto é denominado «ponto de quebra» (break-point) e só se produz após saturação de todos os compostos pelo cloro (orgânicos ou minerais).

Desde já importa salientar que nem todas as águas, dada a sua composição, evidenciam esse «ponto de quebra» pelas diminutas quantidades de compostos nitrogenados que contêm, como adiante faremos referência.

Gráficamente o processo é representado do seguinte modo:



A *linha teórica*—representa a proporcionalidade entre as doses de cloro empregadas e o respectivo resíduo, admitindo este comportamento teórico numa água praticamente isenta de matéria orgânica e sais minerais.

A *curva A*—indica um coeficiente de absorção inicial, seguido de um comportamento análogo ao anterior, ou seja: mantêm-se paralelas as duas linhas.

É o caso das águas claras, praticamente isentas de matéria orgânica e compostos nitrogenados.

A *curva B*—dá ideia de uma maior absorção do cloro, donde a possibilidade de se encontrar uma «zona» de *B. P.* não havendo ainda definido um «ponto de quebra».

Trata-se das curvas encontradas nas águas ricas em compostos albuminóides e matérias orgânicas em suspensão.

A *curva C*—representa uma curva típica com um nítido «ponto de quebra». As águas altamente poluídas por resíduos industriais, onde existe amónia livre ou em combinação sob outras formas, dão curvas deste tipo. Estas curvas são consideradas as

mais típicas, existindo inúmeras variantes; e, para a mesma água, é de considerar o tempo de contacto, a temperatura e o pH.

É igualmente de considerar que nem todas as águas se definem por evidentes «pontos de quebra» (*B. P.*)—como o exemplo dado pela *curva B*—havendo por vezes necessidade de «provo-car» esses pontos pela adição de ligeiras doses de amoníaco.

\*

Se bem que o assunto mereça um melhor estudo da nossa parte, o que levará possivelmente a considerá-lo sob o ponto de vista prático em águas portuguesas, não queremos deixar de sintetizar e realçar algumas considerações de grande interesse para o estabelecimento de um paralelismo entre este processo e o vulgarmente utilizado na cloragem simples, de um modo geral.

Em primeiro lugar ressalta o fundamento em que se baseiam os dois métodos, ou seja, na cloragem simples (conduzida pelo «test gama cloro» ou pelo «test da ortotolidina») pretende-se um resíduo de cloro sem se atender especificamente à sua qualidade (*livre* ou *combinado*); no processo *B. P.*, interessa a obtenção de cloro residual *livre*, só conseguido após a completa combinação do cloro com todas as substâncias presentes numa dada água.

Em segundo lugar ressalta a diferença do tempo de contacto, pois na execução do processo corrente (cloragem dum modo geral) a técnica é satisfeita pela presença de resíduos de cloro ao fim de um dado tempo (geralmente 30 minutos), previamente fixado consoante os fins em vista e condições da cloragem; no *B. P.* o tempo é indeterminado, isto é, esse «ponto de quebra» é obtido após um contacto do cloro com a água por períodos que podem oscilar de uma hora a um dia, ou mais, excepcionalmente.

Por outras palavras, esse tempo de contacto é sucessivamente aumentado até se verificar a estabilização gráfica do processo, ou seja até que haja uma completa saturação de todos os compostos, orgânicos e azotados, com existência final, e manutenção de resíduos de cloro *livre*.

Como consequência imediata, temos que as doses de cloro são também diferentes.

Assim na prática corrente da cloragem simples e vulgar, utilizam-se doses iniciais de cloro (ou seja uma permilagem) compreendidas entre 0,1 a 1 p.p.m.; na generalidade quando aplicada em águas claras e pobres em matéria orgânica—essas doses oscilam entre 0,1 e 0,5 p.p.m.

Em igualdade de circunstâncias e praticando-se o *B. P.* são necessárias doses superiores a 1 p.p.m., chegando a empregar-se 20 e 30 p.p.m., conseguindo-se em média com doses de 7 p.p.m.

\*

Como inicialmente foi apontado, este novo processo aplica-se com o fim de eliminar gostos e cheiros\* sobretudo nas águas de superfície contaminadas e poluídas por resíduos industriais, o que nestas condições oferece vantagem sobre os outros processos. É, se na prática não podemos inteiramente constatar esses resultados\*\*, conseguem-se todavia remover esses gostos e cheiros (especialmente os clorofenóis), pela aplicação da cloragem com *B. P.* e posterior utilização dos carvões activados. Entretanto, não é de esquecer que à saída da estação de tratamento se deixam resíduos de cloro livre (como margem de segurança) imperceptíveis nessa altura, mas que podem formar clorofenóis com os indutos e juntas das condutas\*\*\*

O problema, no actual conhecimento da ciência e de modo a satisfazer essa margem de segurança, não encontrou ainda solução, motivando da parte do público consumidor comportamentos diferentes consoante se trata da América do Norte ou da Europa. Ali talvez com mais resignação se suportem essas anomalias adentro de um espírito mais *compreensivo* enquanto que na Europa — segundo os informes pessoalmente collidos e outros — as queixas não são acompanhadas de *resignação* mas sim de *reclamação formal* e outras manifestações que chegam à suspensão temporária dos tratamentos!...

Injustamente se atribuem culpas aos Serviços responsáveis por esses tratamentos, quando muitas vezes operando adentro dos mesmos cuidados e técnicas, variações da composição química, do plâncton, temperatura, pressão e uma multiplicidade de factores, são de um momento para o outro responsáveis por essas alterações organolépticas da água.

A prática do «break-point» exige técnicos e aparelhagem\*\*\*\* mais especializada, o que é de considerar, e, sobretudo, a necessidade de se procederem a frequentes ensaios, pois de contrário um erro por excesso ou diferença na dose de cloro, pode resultar

\* Referência Relatório (em preparação) «Saneamento das Águas de Abastecimento e Processos de Tratamento nos Estados Unidos da América» — 1950 — da missão técnica de estudos patrocinada pela E. C. A. (Plano Marshal), com programas elaborados pelo Serviço de Saúde Pública dos E. U. A.

\*\* Outras vantagens lhe são atribuídas, tais como facilitar a oxidação do ferro e manganésio, eliminação da turvação, etc.

\*\*\* É frequente o emprego de alcatrões nos indutos e juntas das condutas.

\*\*\*\* Para a distinção entre cloro residual, combinado e livre, existe entre outros, o comparador da Casa Wallace & Tiernan, N. Y. — E. U. A. — que emprega os reagentes ortotolidina e arsenito de sódio, sob certa técnica. Outros reagentes se empregam com o mesmo fim, como a p-amino-dimetil-anilina.



num terrível «desiquilíbrio organoléptico» com todos os seus inconvenientes!

Não sendo este processo do B. P. pròpriamente iniciado com o fim de assegurar uma melhor desinfecção das águas, apresenta no entanto — segundo demonstração experimental de diversos autores — a importante vantagem de comunicar à água em tratamento (e depois de tratada) um resíduo de cloro livre, com acção bactericida rápida e persistente, sobre os bacilos coliformes e outros microrganismos, inclusivé com acção sobre o vírus da poliomyelite, persistindo esse «potencial» enquanto a água está nas condutas.

O «test gama cloro» ou o «test da ortotolidina» (também denominado «índice de cloro»), conduzidos na técnica corrente de 30 minutos de contacto, dão igualmente uma margem de segurança, se bem que os resultados secundários não sejam tão brilhantes.

Os trabalhos que se têm realizado e estão em realização sobre o assunto, prometem conclusões de possível valor prático e importante conceito sanitário.

Em conclusão, o *break-point* é um processo de incontestável mérito científico com aplicação prática demonstrada (método empírico com base teórica por definir completamente) em especial nas águas de superfície poluídas por resíduos industriais, merecendo atenção o seu estudo prático para o alargamento da sua utilização.

## BIBLIOGRAFIA

- HOPKINS, E. S. — *Water purification Control*, 1948.  
 TAYLOR, B. W. — *The examination of waters & water supplies*, 1949.  
 GRIFFIN, A. E. — *J. New Engl. Water Works Assoc.* **55**, 3, 1949.  
 MOORE, W. A., MEGREGIAN, S. & RUCHHOFT, C. C. — *J. Am. Water Works Assoc.* **35**, 10, 1943.  
 GRIFFIN, A. E. — *Technical Publication n.º 215*, Ed. de Wallace & Tiernan Co. N. J., 1950.  
 COX, C. R. — *Laboratory Control of Water Purification*, 1946.  
 WALLACE & TIERNAN C. — Inc. Public. n.º TP, 14-C.  
 McCULLOCH, ERNEST C. — *Desinfection and Sterilization*, 1945.  
 MOORE, W. A. — U. S. Public Health Service, Cincinnati, Ohio.  
 GRIFIN, A. E. & CHAMBERLIN, N. S. — *Am. J. Pub. Health*, **35**, 3, 1945.  
 RIDENOUR, G. M. e INGOLS, R. S. — *Am. J. Pub. Health*, **36**, 6, 1946.  
*Manual of Recommended Water* — Public Health Bulletin, n.º 296, 1946.  
 BAYLIS, J. R. — *Taste Odor Control I.*, **115**, 5, 1949.  
 INGOLS, R. S. & RIDENOUR, G. M. — *J. Am. Water Works Assoc.* **40**, 11, 1948.  
 CHANDLER, E. E. — *Water Works & Sewerage*, Maio, 1945.  
 HICOVER, C. P. — *Water Supply and Treatment*, 1946.

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### **O Piramido como reagente em química analítica.**

VILLANÚA FUNGAIRIÑO, L. — *Anales Real Acad. Farm.*, 3, 211 (1950).

Refere-se o autor, detalhadamente, à preparação do piramido a partir da antipirina, apontando seguidamente as numerosas aplicações daquele composto à química analítica.

Assim, ele pode caracterizar tanto aniões como catiões, servindo algumas das reacções de caracterização para investigação quantitativa, isto no que respeita à química mineral.

*Cobre:* com o sulfocianato de potássio ou de amónio, o piramido dá, em presença dos sais cúpricos, um precipitado cinzento azulado ou violeta. Esta reacção permite dosear o cobre quantitativamente. Sensibilidade 1:1.000.000.

*Ferro:* os sais férricos, com uma solução saturada de sulfocianato de amónio e outra de piramido a 1 %, dão um precipitado ou uma coloração vermelho-violeta. Interferem na reacção os iões Cd, Co, Cu e Zn. Sensibilidade 1:10.000.000.

O piramido reage com o Cl<sub>2</sub>, Fe, em solução ácida, dando intensa coloração azul-violeta que pode ser utilizada para doseamento colorimétrico de pequenas quantidades de ferro.

*Sílica:* o ácido sílico-molibdico é precipitado quantitativamente pelo piramido em solução ácida. O precipitado amarelo, muito volumoso, deposita-se rapidamente permitindo dosagem gravimétrica que é aconselhada por King & Watson para determinação da sílica nos tecidos animais, segundo uma técnica descrita.

Com o sulfocianato de amónio em solução saturada e o piramido em soluto a 1 %, podem caracterizar-se os catiões: Co, Zn e Cd, Ni e Pb.

*Cobalto:* uma coloração azul-esverdeada. Esta reacção torna possível a identificação de 1 γ de cobalto em presença de quantidade cem vezes superior de níquel.

*Zinco e Cádmio:* precipitado branco. Reacção muito sensível.

*Níquel e Chumbo:* precipitado violeta e precipitado abundante respectivamente.

*Fósforo e Molibdénio:* o piramido foi sugerido como agente redutor para a formação da coloração azul com os ácidos fosfo-molibdicos complexos.

*Bismuto e antimônio:* estes catiões dão com o iodeto de potássio e o piramido um precipitado amarelo ou alaranjado.

*Prata e ácido azótico:* os sais de prata são reduzidos pelas soluções aquosas de piramido. Pelo aquecimento, forma-se prata coloidal cuja solução tem intensa cor azul ou vermelho-violeta; um grande excesso de ácido azótico não destrói a cor, mas pequenas quantidades dissolvem a prata e a cor desaparece.

Sòmente com ácido azótico, o piramido dá coloração azul que desaparece em presença de excesso de ácido.

*Metais do grupo da platina:* para a investigação dos metais deste grupo, pode usar-se o piramido em reacções de gota. Assim, conseguem caracterizar-se: Pd, Os, Ir, Pt e Au.

*Cianetos:* misturar 1 cm<sup>3</sup> do soluto a 10 % de piramido com 1 cm<sup>3</sup> do soluto de sulfato de cobre a 0,25 %. Juntar X gotas de ácido acético glacial e, gota a gota, a solução de cianeto. Produz-se coloração azul seguida de turvação.

*Oxidantes:* com o ácido azótico, o piramido dá uma cor azul como acima foi dito. O nitrato de mercúrio, o nitrato de prata e o ácido azótico fumante dão reacção idêntica, enquanto que o nitrato de chumbo, o de potássio e o de sódio têm reacção negativa.

Logo que se põem em contacto os agentes oxidantes e o pó de piramido, todos, excepto o ácido azótico puro, dão uma zona amarela envolvida por um anel azul escuro, que se torna rapidamente azul pálido.

Pode caracterizar-se a presença de cloro, bromo ou de óxidos de azoto no ar, fazendo borbulhar o ar suspeito de os conter no soluto alcoólico de piramido a 10 % ligeiramente acidulado pelo ácido acético. Dão coloração violeta todos os gases mencionados.

Pode fazer-se a pesquisa com papéis de filtro impregnados com a solução indicadora e deixando-os secar na atmosfera onde se supõe existirem aqueles gases. Esta reacção é ligeiramente menos sensível do que a do papel de iodeto de potássio amido-nado preparado recentemente.

Outros agentes oxidantes, como o ácido iódico e o nitrato de sódio em meio acético, dão coloração violeta. Aquele pode ser doseado por este processo: cada átomo de oxigénio reage com uma molécula de piramido.

Em química biológica tem também o piramido as suas aplicações.

*Oxidases:* se a uma solução diluída de sangue, acidulada pelo ácido acético, se juntam algumas gotas de soluto alcoólico a 5 % de piramido e igual número de gotas de O<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, obtém-se uma colo-

ração azul-violácea. A sensibilidade é de 1:60.000. Interferem certos sais como os de Cu, etc.

Esta reacção serve também para diferenciar o leite cru do fervido.

J. D. G.

#### **Um método colorimétrico para a determinação da riboflavina.**

BARAKAT, M. Z. & BADRAN, N. — *J. Pharm. Pharmacol.* — **3**, 501 (1951).

A riboflavina reage prontamente com o sulfato mercúrico ou com o nitrato de prata para formar os respectivos derivados mercurial e argéntico.

Os AA. descrevem o processo de preparação destes derivados metálicos e aproveitam a coloração desenvolvida com o reagente de Denigés para a determinação quantitativa da riboflavina.

O referido reagente é preparado dissolvendo 5 g de óxido amarelo de mercúrio na solução quente, obtida quando se adicionam 20 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico concentrado a 100 cm<sup>3</sup> de água destilada.

Os AA. fazem o ensaio medindo 5 cm<sup>3</sup> do soluto de riboflavina para um tubo do colorímetro, adicionando 3 cm<sup>3</sup> do reagente, misturando bem, e fazendo a leitura da percentagem de transmissão 3 minutos depois, num colorímetro fotoeléctrico Lumetron modelo 400-A, usando o filtro amarelo-verde 530, e empregando como ensaio a branco água destilada para acerto de 100 % T.

Seguindo esta técnica estabeleceram uma tabela de calibração do seguinte modo: — Dum soluto mãe de riboflavina padrão — preparado por dissolução de 0,1 g de riboflavina pura (préviamente seca sobre ácido sulfúrico) em etanol, completando o volume de 500 cm<sup>3</sup> — fazer diluições com água de modo que 5 cm<sup>3</sup> de cada diluição contenham quantidades crescentes de 100 a 1.000 µg de riboflavina variando de 100 em 100 µg.

Os AA. aplicam o método à determinação da riboflavina em solutos injectáveis fazendo diluições de modo que cada 5 cm<sup>3</sup> contenham entre 400 e 600 µg. Apresentam uma fórmula de soluto injectável em que a lactoflavina está associada ao 2-oxi-4-metoxibenzoato de sódio. Para este caso particular, precipita-se o ácido 2-oxi-4-metoxibenzóico com ácido sulfúrico a 20 %. O precipitado é lavado várias vezes e o filtrado é levado a um volume de 50 cm<sup>3</sup>. A partir deste soluto se fazem as diluições convenientes.

O método é também aplicável à determinação da riboflavina em comprimidos, para o que se pulverizam 15 comprimidos e se pesa da mistura, para dentro dum matraz graduado de 25 cm<sup>3</sup>, o

correspondente a 2 mg de lactoflavina, adicionando então pequenas quantidades de etanol a 50 %, agitando vigorosamente e completando o volume com etanol a 50 %. A mistura é agitada de 15 em 15 minutos e filtrada. O ensaio é feito sobre 5 cm<sup>3</sup> do filtrado.

A. L. N.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### **Estudo da estabilidade do ácido fólico nas soluções de vitaminas no complexo B.**

BIAMONTE, A. R. & SCHNELLER, G. H. — *J. Am. Pharm. Assoc.* 40, 313 (1951).

Os AA. estudaram a estabilidade do ácido fólico, entre pH 3 e 7, em preparados líquidos das principais vitaminas do grupo B, só aquosos, ou açucarados, ou com propilenoglicol e água.

O estudo da conservação do produto foi feito à temperatura ambiente e a 45°; e as principais conclusões deste trabalho, — que são de grande interesse para quem tem de preparar medicamentos líquidos destas vitaminas — são as seguintes:

1.º) Em soluções aquosas tamponadas (pH 6,0 a 9,8) o ácido fólico apresenta boa estabilidade; pelo contrário, decompõe-se rapidamente a partir de pH 5,0, na zona mais ácida.

2.º) As soluções contendo riboflavina, ou cloridrato de tiamina, favorecem a decomposição do ácido fólico dissolvido; pelo contrário, a nicotinamida, a piridoxina e o pantenol não apresentam qualquer incompatibilidade.

3.º) As suspensões aquosas de ácido fólico, de pH 3 a 4, mesmo em presença de todas as principais vitaminas do complexo B, são perfeitamente estáveis.

A. M. L.

### **As preparações farmacêuticas dermatológicas do futuro.**

ZOPF, LOUIS C. — *Drug Standards*, 19, 98 (1951).

Os farmacêuticos interessados na manipulação de produtos para aplicação cutânea estão notando um aumento considerável no número de substâncias que isoladamente ou misturadas entre si, se estão recomendando como veículos dermatológicos.

Revendo as fórmulas das pomadas e loções dos formulários oficiais nota-se que os excipientes recomendados são a vaselina, a lanolina e os óleos. Parece isto significar que o progresso neste capítulo tem sido quase nulo e em desacordo com as exigências da terapêutica moderna.

A lanolina, produto inscrito na U. S. P., há já 60 anos, tem ultimamente sido submetida a diversas críticas. Algumas manifestações alérgicas lhe têm sido atribuídas, bem como a outros excipientes que o farmacêutico prático inadvertidamente emprega quando convém à manipulação.

Igualmente se necessita estudar a definição destas formas galénicas, de modo a poder precisar-se quando uma mistura desta classe adicionada de uma substância activa, deva ser classificada de medicamento ou de cosmético.

Estabelecer a importância de certos agentes modernos, como sejam, derivados de celulose, glicóis polietilénicos e outros, derivados do ácido algínico, gelatina, silicatos coloidais, etc. Também merecem ser estudados alguns pós anidros capazes de se dispersarem na água fria produzindo bases hidrófilas de fácil uso e de boa conservação.

Resumindo o A. assinala as principais características a estabelecer para os preparados dermatológicos.

1. Regras mais fixas de padronização.
2. Possuírem uma aparência estética e cosmética.
3. Serem hipo-alérgicos.
4. Serem classificados sob o ponto de vista da cedência do medicamento incorporado.
5. Designados segundo a facilidade de aplicação e a conveniência de remoção.
6. Serem estáveis e possuírem as qualidades desejadas de consistência, lubrificação e coesão.
7. Que não sejam, portanto, de natureza oclusiva.
8. Devem ser compatíveis com a epiderme, interferindo no mínimo com o seu normal funcionamento.

L. S. D.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

#### **Método rápido de determinação da água incorporada na manteiga.**

POZZI, E. & ESCOT. — *Lait*, 30, 225 (1950).

Colocam-se 10 a 20 grs. de manteiga em tubo graduado de centrífuga, junta-se um dissolvente de gorduras (éter de petróleo) e centrifuga-se. A água separa-se na parte inferior do tubo, onde facilmente se pode ler a quantidade existente na manteiga empregada no ensaio.

J. O.

**A existência de certos ácidos voláteis no atum em conserva, é um índice da sua decomposição.**

HILLIG, F.; PATERSON, W. I. & MAC-LEAN. — *Assoc. Offic. Agr. Chemists*, **33**, 834 (1950).

A conserva de atum, preparada com peixe em boas condições, contém normalmente uma pequena quantidade de ácido acético. À medida que a decomposição do peixe progride, vai-se verificando um aumento constante de ácido acético e de ácido fórmico. Numa decomposição mais avançada podem aparecer os ácidos propiónico e butírico.

Os A.A. concluem que a existência de certos ácidos voláteis nas conservas de atum é uma indicação de que foram preparadas com peixe que já tinha experimentado uma progressiva decomposição.

J. O.

**Novos glucosidos cardioactivos da cebola albarrã branca.**

STOLL, A. & KREIS, W. — *Helv. Chim. Acta.* **34**, 1431 (1951).

Partindo dum preparado glucosídico total dos bolbos frescos da cebola albarrã branca — *Scilla Maritima* L. —, os AA., depois de separado o glucosido principal (Scillareno A), obtiveram da parte hidrossolúvel, por fraccionamento em colunas de desperdícios de algodão ou de terra de infusórios, oito novos heterosidos com forte actividade cardiotoxica, que designaram respectivamente: *Glucocilareno A*, *Cilifeosido*, *Glucocilifeosido*, *Cilicriptosido*, *Ciliglaucosido*, *Cilicianosido*, *Cilicoelosido* e *Ciliazurosido*.

No quadro estão reunidas algumas das principais características apresentadas pelos AA.

Glucosido	Fórmula	Toxicidade, mg/kg (método de HAT- CHER)	Rendimento aproxima- do em relação aos bolbos frescos 0/00
Glucocilareno A	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>18</sub>	0,172	0,05
Cilifeosido (*)	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>9</sub>	9,087	0,025
Glucocilifeosido (*)	C <sub>36</sub> H <sub>52</sub> O <sub>14</sub>	0,111	0,04
Cilicriptosido	—	0,197	0,03
Ciliglaucosido	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>10</sub>	0,099	0,07
Cilicianosido (*)	C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> O <sub>12</sub>	0,100	0,05
Cilicoelosido	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>11</sub>	0,073	0,025
Ciliazurosido (*)	C <sub>70</sub> H <sub>40</sub> O <sub>11</sub>	0,081	0,01

Todos estes heterosidos foram caracterizados pela análise elementar, titulação lactónica, poder rotatório, solubilidade, reacção corada de LIEBERMANN, etc. e obtidos em boa forma cristalina, com excepção do *Cilicriptosido*.

Os AA. apresentam a fórmula de constituição de todos, menos a daquele, mas aconselham reserva quanto às dos marcados com asterisco (\*).

O *Glucocilareno A* difere do há muito conhecido *Cillareno A* por conter a mais que este uma molécula de glucose. De igual modo difere o *Glucoscilliphäosido* do *Cilifeosido*.

O *Cilicianosido* contém um grupo acetilo.

Com o *Cillareno A* e *Procillaridina A*, já há muito encontrados, fica sendo de 10 o número de glucosidos da *Scilla Maritima L.* (branca) isolados pelos AA., que admitem a hipótese de ali existirem ainda outras substâncias cardioactivas.

Como se vê, é grande o número de glucosidos cardioactivos desta planta, cujas propriedades terapêuticas já eram conhecidas e aproveitadas no tempo dos Paraós!

A. P.

## Licença para venda

Oferece-se licença para produzir novos medicamentos biológicos para distúrbios de circulação e glândulas, artrite e bronquite asmática, assim como para preparados modernos contra doenças da boca, febre intermitente e anemia.

Experimentados clinicamente.

Pedem-se respostas urgentes para: Caixa Postal F. G. 21083 — CARL GABLER GMBH, Munchen — I/Germany.



# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I—DOCTRINA

### SOBRE LICENÇAS DE TABLETAS

Com este título publicou a revista «Notícias Farmacêuticas» um bem elaborado artigo da autoria do seu Director, o ilustre professor de Legislação Farmacêutica da Escola Superior de Farmácia da Universidade de Coimbra, Prof. Dr. Guilherme de Barros e Cunha, versando o problema em epígrafe, cuja leitura recomendamos aos nossos leitores por se tratar de um assunto muito discutido e que tem dado lugar a inúmeras questões entre as farmácias e as Câmaras Municipais.

O problema está longe de ser resolvido e quanto a nós ele só poderá ter solução definitiva quando for modificado o Art. 21.º do Decreto n.º 17.636.

E já agora, permitam-nos que aivitemos:

O artigo 21.º passaria a ter a seguinte redação:

«Os carimbos, rótulos, requisições e outros documentos de farmácias e laboratórios de produtos farmacêuticos devem ter o nome do farmacêutico director técnico e a sua qualidade, nome e qualidade que deve também inscrever-se em letreiros suficientemente visíveis postos à vista do público e no interior e exterior das Farmácias.

§ 1.º—O primeiro e o último nome do Farmacêutico director técnico a inscrever nos letreiros a que se faz referência neste artigo serão obrigatoriamente escritos por extenso, só se permitindo o emprego de iniciais nos nomes intermédios.

§ 2.º—É obrigatória também a inscrição da palavra: *Farmácia* no exterior do estabelecimento e no mesmo letreiro, a qual pode preceder o nome do director técnico.

§ 3.º—Para efeito de isenção dos impostos camarários estabelece-se como medida máxima para a tableta exterior a superfície de um metro quadrado.»

Entretanto o ilustre articulista apreciando o assunto em face da legislação em vigor conclui em sua douta opinião que devem estar isentos dos impostos camarários as tabletas que apresentem os seguintes dizeres:

Director técnico	Farmácia	Farmácia F.....
F.....	Director técnico	(quando F seja o nome do director técnico).
	F.....	

Mas assim não o entendem muitas Câmaras Municipais do País e por isso, no nosso entender, só a modificação da lei evitará tantos aborrecimentos e dissabores.

MOZ TEIXEIRA

### O ACONDICIONAMENTO DE PRODUTOS QUÍMICOS MEDICINAIS PELOS ARMAZENISTAS-IMPORTADORES

O Grémio dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Sul, com a data de 5 de Setembro do corrente ano, publicou a circular n.º 43/51, que a seguir se transcreve:

Ex.<sup>mo</sup> Senhor

Da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos recebemos o officio que a seguir transcrevemos:

*«Tem-se verificado, por vezes, que as características de certos productos químicos medicinaes, contidos em embalagens próprias e com rótulos de origem estrangeira, não correspondem aos dizeres dos referidos rótulos.*

*Ora, succedendo que grande número de armazenistas importam os mesmos productos a granel, fraccionando-os nos seus armazéns para embalagens próprias para os apresentarem à venda rotulados com marcas estrangeiras, cuja aposição é frequentemente falha de critério, conforme já se constatou, concluiu-se que tal prática constitui perigo para a saúde pública.*

*Nestas circunstâncias, este Organismo propõe-se estudar o assunto, para elaboração das normas a que tal comércio deve obedecer; entretanto muito se desejaria conhecer a opinião desse Grémio sobre esta matéria e ainda a apresentação de quaisquer sugestões que V. entenda conveniente apresentar».*

Solicitamos de V. Ex.<sup>a</sup> o obséquio de nos dizer o que se lhe oferece sobre o conteúdo do officio acima transcrito, para, por nossa vez, podermos atender os desejos manifestados pela Comissão Reguladora.

Aguardando as breves notícias de V. Ex.<sup>a</sup> subscrevemo-nos,

Atenciosamente  
O Presidente da Direcção  
(a) Raúl Vieira.

De facto, por vezes, apparecem no mercado productos rotulados com marcas estrangeiras. Do simples exame destas embalagens concluiu-se immediatamente que as mesmas foram feitas em Portugal. Os rótulos são destituídos das mais elementares referências. Na grande maioria as embalagens são feitas por pessoas que desconhecem os meiores elementos da conservação dos productos que acondicionaram, e como tal estes apresentam-se imprópriamente acondicionados.

No entanto surpreende-nos que a Comissão Reguladora dos Productos Químicos e Farmacêuticos se proponha estudar o assunto, para a elaboração das normas a que tal comércio deve obedecer, com o fim de evitar que tal prática constitua perigo para a saúde pública.

Parece-nos que compete à Direcção Geral de Saúde e, aos profissionais da arte de curar, a defesa da saúde pública.

Pela circular acima referida se verifica que a Comissão Reguladora dos Productos Químicos e Farmacêuticos ao pretender por em prática o seu desideratum não toma em conta a Farmacopeia Portuguesa nem a função dos farmacêuticos dentro da sua officina.

É a estes, e só a estes, que compete no interesse da saúde pública e também no seu próprio interesse verificar a natureza dos productos que adquirir para a manipulação das suas preparações. Não precisa, portanto, deste novo auxilio, que até à data de hoje têm dispensado.

Somos de parecer que se alguma coisa há que fazer-se, o deve ser pela Direcção Geral de Saúde, dada a competência e o zelo das pessoas que dirigem aquele importante departamento. Estamos certos de que se as mesmas estivessem convencidas do perigo acima referido já teriam notificado os empacotadores de productos químicos para deixarem de usar tal prática, e passarem a declarar que o producto tinha sido acondicionado nos armazéns dos mesmos.

Nós, farmacêuticos, não podemos estar de acordo neste ponto com a Comissão Reguladora dos Productos Químicos e Farmacêuticos, e não achamos curial que outro organismo, à excepção da Direcção Geral de Saúde, procure sobrepor-se às atribuições dos directores-técnicos das Farmácias.

## EMBALAGENS UNITÁRIAS DE MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS

Começam a aparecer ao público críticas ao Decreto-Lei n.º 38.226 que obriga os preparadores, fabricantes, importadores e acondicionadores de especialidades farmacêuticas a fornecer às farmácias determinados medicamentos em embalagens unitárias e sobretudo à relação dos mesmos publicada pela Direcção Geral de Saúde.

Para nós não constituem surpresa, pois elas foram previstas em officio que a Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos teve ocasião de enviar oportunamente à Direcção Geral de Saúde como resposta a um convite de colaboração na elaboração da referida lista.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos viu de antemão a inutilidade e a sem razão do Decreto-Lei n.º 38.226 e previu as dificuldades criadas, por este diploma, à execução da relação que ele impõe.

Se não deu publicidade à sua opinião, isso foi devido ao facto de este Organismo, legítimo defensor dos interesses profissionais dos farmacêuticos portugueses, poder ser tomado como suspeito: de facto, em alguns casos, o farmacêutico, cedendo avulso um comprimido numa embalagem com maior número, para «arredondar» o preço, aumentava, por vezes, o seu lucro nalguns centavos...

Com a devida vénia pedimos licença para transcrever um artigo inserto no n.º 26—II Ano—do jornal «O Médico», de 5 de Setembro de 1951, assinado pelo médico Sr. Dr. Andresen Leitão, sob o título:

### CONSIDERAÇÕES À VOLTA DE UM DECRETO-LEI

«Com data de 18 de Abril de 1951, foi publicado o Decreto-Lei n.º 38.226:

Sendo imperioso providenciar para que o público, independentemente de prescrições de ordem médica ou sanitária, possa adquirir simplesmente um comprimido, uma ampola ou apenas uma unidade de fabrico das especialidades farmacêuticas de consumo corrente que actualmente se encontram à venda, mas em embalagens que as contêm em maior quantidade.

Usando da faculdade conferida pela 1.ª parte do n.º 2.º do artigo 109.º da Constituição, o Governo decreta e eu promulgo, para valer como lei, o seguinte:

Artigo 1.º—Sem prejuízo das embalagens normais para venda ao público, os preparadores, fabricantes, importadores e acondicionadores de especialidades farmacêuticas são obrigados a fornecê-las às farmácias em embalagens, devidamente seladas, contendo apenas uma unidade das aludidas especialidades, desde que seja aconselhável a sua venda em pequenas quantidades.

Art. 2.º—A Direcção Geral de Saúde, no prazo de noventa dias, elaborará uma relação das especialidades cuja venda avulsa deva ser feita nos termos do artigo antecedente.

§ único.—A relação será publicada no *Diário do Governo* e revista sempre que for julgado necessário.

Art. 3.º—A falta de cumprimento do disposto no artigo 1.º deste diploma será punida com multa de 500\$00 a 5.000\$000.

Todos nós, médicos, compreendemos o intuito da presente lei, e mais que uma vez na nossa vida clínica sentimos a necessidade de existência de embalagens unitárias. A finalidade só pode ser de ordem económica para o doente, que precisando por vezes de um comprimido ou de uma ampola é obrigado a comprar um tubo de vinte comprimidos ou uma caixa de 6 ampolas.

Situações deste tipo são situações de urgência, pois que dificilmente, fora destas condições, poderemos conceber um tratamento só com um com-

primido ou uma ampola. E se é de prever a utilização de várias unidades do medicamento, já a embalagem unitária não tem razão económica de ser, pois que, como é óbvio, será proporcionalmente mais cara.

Há portanto motivos para se alterar o estado de coisas existentes. Com tudo, não nos parece que o problema tenha sido satisfatoriamente resolvido.

Em primeiro lugar, a redacção do presente Decreto-Lei começa pelas palavras:

«Sendo imperioso providenciar para que o público, independentemente de prescrições de ordem médica ou sanitária, possa adquirir...».

Pelas leis n.º 12.210 sobre estupefacientes e 17.636 no § 2.º do artigo 2.º que diz respeito a medicamentos e substâncias empregadas como antigenésicos ou abortivos e tóxicos, completada pela tabela discriminativa destas substâncias, foi estabelecida a orientação respeitante à limitação da automedicação.

Estas leis correspondem a leis semelhantes existentes em todos os países civilizados e tendentes a proteger o público da habitação e viciação com drogas, do crime e do suicídio, do aborto e ainda de todos os perigos da administração de medicamentos por leigos encobrimdo diagnósticos ou evitando a boa altura de intervenção terapêutica eficaz.

São numerosas as reuniões que se efectuaram, sob a égide da Sociedade das Nações e da Organização Mundial de Saúde, em que este problema foi encarado como grave problema de saúde pública, e de que saíram em algumas, acordos que Portugal subscreveu.

Portanto e em virtude das leis vigentes, a tabela a organizar ficaria muito reduzida. Nem estupefacientes, nem barbitúricos, alcalóides activos, glicosídeos cardiotónicos, sais de metais pesados, nem muitos outros princípios activos poderiam ser tomados em consideração para a elaboração da referida tabela.

Ora, é especialmente na medicina de urgência que estas drogas muito activas são úteis e é na medicina de urgência que, como vimos, tem utilidade a embalagem unitária.

Publicou a Direcção Geral de Saúde a relação das especialidades a que se refere o artigo 2.º da presente lei.

Nessa relação foram divididos os produtos em:

Pastilhas (comprimidos ou não) ou grajeias:

a) Produtos contendo como princípio activo o ácido acetil-salicílico, seus sais ou ésteres, simples ou associados à cafeína, às vitaminas C ou B, aos barbitúricos, aos antipiréticos ou aos antihistamínicos. Compreende 40 especialidades nacionais e 13 estrangeiras;

b) Produtos contendo como princípios activos analgésicos, barbitúricos ou antipiréticos simples ou associados. Compreende 9 especialidades nacionais e 16 estrangeiras.

Solutos injectáveis:

a) Contendo estupefacientes como princípios activos proteicos ou lipóides não específicos para a terapêutica imunizante (compreende 4 especialidades nacionais e 2 estrangeiras);

c) Produtos coagulantes. Compreende 4 especialidades nacionais e 2 estrangeiras.

Acrescenta a relação:

«Os medicamentos citados cujos princípios constem da relação a que se refere o § 2.º do artigo 2.º do Decreto n.º 17.636, de 21 de Novembro de 1929 e os estupefacientes sujeitos às disposições do Decreto n.º 12.210, de 27 de Agosto de 1926, e Decretos ministeriais ao abrigo do § 1.º do artigo 2.º do mesmo Decreto só podem ser dispensados ao público mediante receita médica».

A Direcção Geral de Saúde tenta assim limitar a significação do Decreto, mas é do conhecimento elementar de jurisprudência que um despacho não tira valor a um decreto-lei; pelo que as drogas referidas na relação ficam legalmente na disposição de poderem ser utilizadas sem receita médica, o que é contra toda a legislação anterior e contra o senso comum.

Eliminando da referida relação os estupefacientes e os barbitúricos o número de especialidades reduz-se a cerca de metade.

Mas dos restantes ainda há que dizer.

Eu vejo com dificuldade que haja situações de hemorragia obrigando ao emprego dos coagulantes referidos (Coagulante, Zimema, Clauden e Coaguleno) sem a necessidade de chamar o médico. A hemoptise, a hematemese, a hemorragia por ferida, a epistaxis e situações semelhantes, se são suficientemente graves para obrigar a uma terapêutica coagulante, certamente que não podem dispensar a presença do clínico, pelo que não se compreende que estas drogas estejam na lista das substâncias a utilizar independentemente de prescrição.

Também me parece arriscada a terapêutica imunizante independente de prescrição médico-sanitária. Não são tão claras as situações que a requerem que um leigo as possa dominar.

Bem sei que num caso ou noutro pode não haver presente um médico para conduzir o tratamento, mas a lei prevê isso mesmo no caso de estupefacientes, em que o farmacêutico pode tomar a responsabilidade da venda de pequenas quantidades e até à chamada do médico.

Ainda referirei o caso dos antihistamínicos. De forma alguma são drogas inócuas. Quase todos dão sonolência e alguns tonturas e vertigens. São especialmente perigosos para quem conduz automóveis, tendo dado lugar a acidentes, como nos Estados Unidos, em que os colocaram na lista de tóxicos. O perigo aumenta pelo indevido recíame que deles se faz para o tratamento da constipação, o que sem estar demonstrado, teve uma certa voga. É perigoso oficializar a ideia de que são inofensivos.

Feitas todas estas limitações a relação podia reduzir-se aos analgésicos e antipiréticos derivados do ácido acetilossalicílico, do fenol e da pirazolona, suas associações ligadas ou não às vitaminas ou à cafeína.

Todo o exposto leva a pensar que o problema tem que ser revisto, o que certamente estará no espírito dos Senhores Deputados Médicos, que serão chamados a rectificar a lei.

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

Centro de Documentação Farmacêutica

13) *Pergunta* — O despacho publicado, recentemente, sobre a montagem de postos de medicamentos, instalação ou transferência de farmácia, desde quando entra em vigor? — J. E. S.

*Resposta* — Na data da respectiva publicação no *Diário do Governo*.

14) *Pergunta* — No caso de haver autorização para instalação ou transferência de uma farmácia, antes da data da publicação do referido despacho — mas se esta ainda se não tiver efectuado — essa autorização terá que obedecer à letra do despacho? Quer dizer, se a instalação ou transferência não estiver de acordo com o despacho, entende-se por nula? — J. E. S.

*Resposta* — As farmácias autorizadas a ser montadas ou transferidas antes da data do despacho a que se alude na Consulta n.º 13, não têm que obedecer à letra desse despacho, e há dois anos de prazo para realizar a sua instalação, a não ser que a Direcção Geral de Saúde marque data mais curta.

15) *Pergunta* — No caso de a instalação ou transferência parecer ilegal, qual a entidade a quem deve apresentar-se a reclamação? — J. E. S.

*Resposta*—Aos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos, da Direcção Geral de Saúde, a este Sindicato ou às duas entidades conjuntamente.

**16) Pergunta**—Na fórmula:

Arseniato de sódio—0,15 g  
Tintura de noz vómica—2 g  
Tintura de cola—10 g  
Tintura de coca—10 g  
Tintura de quina—15 g  
Tintura de condurango—3 g  
Tintura de genciana—3 g

(Para tomar L gotas de cada vez antes das refeições)

há precipitação dos princípios das tinturas de concentração alcoólica diferente.

a) Como proceder para a evitar?

b) A dose do arseniato de sódio não é elevada?—M. L. J.

*Resposta*—a) As tinturas turvam quando misturadas, mesmo por ordem variável, precipitando mais intensamente com o tempo; pela adição de cerca de IV gotas de CIH conc. obtém-se um líquido límpido e suficientemente estável.

Introduzindo na fórmula o arseniato (que se dissolve na mistura das tinturas) obtém-se também por acidulação um líquido límpido inicialmente, mas que pp. abundantemente, já às 24 horas.

Não conseguimos melhorar sensivelmente a fórmula, quer por acidulação exagerada, quer pela adição de cerca de 10% de álcool ou de glicerina (com, ou sem acidulação).

O arseniato origina, pois, uma incompatibilidade química, que não parece possível remover. A sua substituição por quantidade sensivelmente equivalente (sob o ponto de vista terapêutico) de arrenal (1,5 g) permite obter uma fórmula magistral satisfatória, desde que se leve, com CIH, a pH sensivelmente análogo (2 a 3).

Em nosso entender seria essa a sugestão a fazer ao médico, a fim de evitar a apresentação dum produto de aspecto desagradável, cuja composição não conhecemos com precisão.

b) A quantidade de arseniato não é exagerada; cinquenta gotas de líquido (sensivelmente 1 g) corresponde a menos de 4 mg do composto arsenical; e a sua dose máxima total, nas 24 h., (tabela da Farm. Port.) é 30 mg.

**17) Pergunta** Poderia publicar as fórmulas:

- 1.<sup>a</sup>—Poção de Bourget,
- 2.<sup>a</sup>—Pós cinzentos canforados, e
- 3.<sup>a</sup>—Pó de Vincent?—M. L.

*Resposta*—1.<sup>a</sup> fórmula, melhor denominada *Solutio de Bourget* (encontra-se já corrigida na última edição do Codex):

Bicarbonato de sódio .....	6 g
Fosfato de sódio .....	4 g
Sulfato de sódio .....	2 g
Água destilada q.b.p. ....	1.000 g
Dissolver a frio.	

Groris & Liot em *Pharmacie Galenique*, edição de 1949, transcrevem a fórmula original de Bourget, em que as quantidades dos sais aparecem ligeiramente aumentadas.

A 2.<sup>a</sup> fórmula, *pós cinzentos* (Dorvault, pg. 1172, Ed. 1945) ou mercúrio com sal, etc., é um produto que contém:

Mercúrio .....	75 g
Cré preparado .....	150 g

(Extinguir o mercúrio por trituração)

Com o nome de *Pós cinzentos* canforados não se encontra qualquer referência, mesmo nos velhos formulários, hoje em desuso. Entendemos que o farmacêutico deve esclarecer o médico nesse sentido indagando o que pretende; e se de facto quer uma mistura de pós cinzentos e cânfora indicar a percentagem desta, formulando.

Quanto à 3.<sup>a</sup>, o formulário Astier de 1940, dá ao *pó de H. Vincent* a seguinte composição:

Cal clorada .....	10 g
Acido bórico pulverizado .....	90 g

Em um formulário de medicina veterinária encontrou-se a referida fórmula com 20 % de cal clorada.

**18) Pergunta**—Pode o Grémio Nacional das Farmácias impor a uma farmácia, única no bairro da cidade, que entre nos turnos das farmácias de serviço, s/prévia consulta, e até agora considerada de serviço permanente com abertura às 9 e encerramento às 19 horas? — S. M.

**Resposta**—O Grémio não pode fazer, por si só, a imposição a que se refere uma vez que a organização do mapa dos turnos das farmácias de serviço não depende só daquele Organismo.

Na cidade onde V. Ex.<sup>a</sup> possui a sua farmácia, aquele mapa foi organizado de acordo com as farmácias, Delegado de Saúde, Polícia Administrativa e Delegado do Grémio Nacional das Farmácias.

**19) Pergunta**—Pode uma farmácia, que hoje seja vendida por escritura ao farmacêutico X, ser por este vendida a outro farmacêutico, no mesmo dia ou seguintes, sem que tenha primeiro feito registo de sua propriedade no Grémio, Direcção Geral de Saúde e inscrição no Sindicato e ainda na Secção de Finanças? — M. O. N. M.

**Resposta**—Pode. O proprietário definitivo é que tem que regularizar a situação da farmácia junto dos organismos a que faz referência.

**20) Pergunta**—Em 1944 instalei dentro da Farmácia de meu Pai, numa divisão da casa, um pequeno laboratório onde faço análises clínicas, bromatológicas, etc.

Desde aquela data que pago o meu Imposto Profissional (Profissões Liberais) e agora fui informado pelo Director de Finanças de que tenho de pagar Contribuição Industrial sobre o laboratório. Tenho ou não de pagar? — A. S. R. P.

**Resposta**—Nas condições em que V. Ex.<sup>a</sup> possui o laboratório, deve, efectivamente, ser colectado em Contribuição Industrial (Grupo C) — deixando, por consequência, de pagar o Imposto Profissional porque se encontra actualmente colectado. No entanto, se V. Ex.<sup>a</sup> exercer actividade estranha ao laboratório pela qual este Imposto seja devido, neste caso fica obrigado também ao respectivo pagamento.

### III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

#### ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

#### DE VENDA AVULSA

Relação das especialidades farmacêuticas cuja venda avulsa deve ser feita nos termos do artigo 1.º do Decreto-Lei n.º 38:226, de 18 de Abril último, elaborada nos termos do artigo 2.º do mesmo diploma:

#### PASTILHAS (COMPRIMIDOS OU NÃO) OU GRAJEIAS

a) Produtos contendo como princípio activo o ácido acetilossalicílico, seus sais ou ésteres, simples ou associados à cafeína, às vitaminas C ou B, aos barbitúricos, aos antipiréticos ou anti-histamínicos, tais como:

##### Medicamentos de marca nacional:

Acetilcafeína.	Aspiquinina.	Higifeína.
Actilfedrina.	Aspirofeína.	Histinal.
Acilicafeína.	Aspirolina.	Isifedrina.
Agripilina.	Aspirosina.	Laurofeína.
Algicina.	Beprol.	Neobeprol.
Algicina cafeinada.	Bialfeína.	Nervidor.
Algidon.	Bialgina.	Panspiril.
Algifedrina.	Bialpirina.	Rodifedrina.
Antigripal.	Caripanspiril.	Salicilcafeína.
Argol.	Coridrol.	Salicilina.
Asfedrina.	Diaspirina.	Siclapirina.
Asfensal.	Ginetrál.	Tonipirina.
Aspifeína.	Gripetral.	
Aspim.	Gripsil.	

##### Medicamentos de marca estrangeira:

Almedine.	Diplosal.	Togal.
Aspirina.	Empin composto.	Treupel.
Aspro.	Rhodine.	Veganine.
Cafiaspirina.	Rhofeína.	
Corifedrina.	Tapal.	

b) Produtos contendo como princípios activos analgésicos, barbitúricos ou antipiréticos simples ou associados, tais como:

##### Medicamentos de marca nacional:

Atrialidon.	Sanamon.	Somiferil.
Denerval.	Sanophan.	Tofagil.
Prontamon.	Seiloril.	

##### Medicamentos de marca estrangeira:

Atophan.	Ganol.	Saridon.
Atoquinol.	Luminal.	Sedalmerck.
Cibalgina.	Novatophan.	Soneril.
Compral.	Optalidon.	Veramon.
Dial.	Phanodórmio.	
Didial.	Prominal.	

#### SOLUTOS INJECTÁVEIS

a) Produtos contendo estupefacientes como princípios, tais como:

##### Medicamentos de marca nacional:

Biopon.	Codeinona.	Narcotil.
Codeinan.	Mitizan.	Neopon.
		Tebodal.



## Medicamentos de marca estrangeira:

Cardiazol-dicodide.	Dolvanol.	Permonide.
Demerol.	Eucodal.	Pethidina.
Dolantina.	Pantopon.	Spasmalgina.

b) Produtos contendo como princípios activos proteicos ou lipóides não especificados para a terapêutica imunizante, tais como:

## Medicamentos de marca nacional:

Imunadol.  
Leucocitogéneo.  
Leucosan.  
Proteinol.

## Medicamentos de marca estrangeira:

Omnadina.  
Ricolon.

c) Produtos coagulantes, tais como:

## Medicamentos de marca nacional

Coagulante.  
Coagulante K C.  
Zimema.  
Zimema K.

## Medicamentos de marca estrangeira:

Clauden.  
Coaguleno.

Os medicamentos citados cujos princípios activos constem da relação a que se refere o § 2.º do artigo 2.º do Decreto n.º 17:636, de 19 de Novembro de 1929, e os estupefacientes sujeitos às disposições do Decreto n.º 12:210, de 24 de Agosto de 1926, e decretos ministeriais ao abrigo do § 1.º do artigo 2.º do mesmo decreto, só podem ser dispensados ao público mediante receita médica.

Direcção-Geral de Saúde, 4 de Julho de 1951. — O Director-Geral de Saúde, Augusto da Silva Travassos.

(Diário do Governo, I Série, n.º 142, de 10-7-951).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

### NORMAS PARA O ESTABELECIMENTO DE POSTOS DE MEDICAMENTOS DE URGÊNCIA E LICENCIAMENTO DE NOVAS FARMACIAS

Para os devidos efeitos se publica o seguinte, que foi aprovado por despacho de 13 do corrente mês de S. Ex.ª o Subsecretário da Assistência Social:

Atendendo à necessidade de facilitar a aquisição de medicamentos pelas populações rurais;

Reconhecendo-se que é possível, sem prejuízo da legislação sanitária, estabelecer postos de medicamentos de urgência nos pequenos aglomerados populacionais, em subordinação técnica às farmácias legalmente estabelecidas;

Competindo à Direcção-Geral de Saúde elaborar as normas convenientes para a execução do disposto na base XVI da Lei n.º 1:998, que estabelece as bases reguladoras dos serviços de assistência social:

1.º Com o fim de abastecer de medicamentos as povoações rurais, o Serviço Técnico do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos

promoverá, a pedido de entidades locais ou por sua iniciativa, a montagem de postos de medicamentos de urgência onde não houver farmácia estabelecida a menos de 10 quilómetros.

2.º Os postos de medicamentos deverão funcionar como delegações de uma das farmácias mais próximas da localidade de que se tratar e as condições do seu funcionamento serão determinadas, de acordo com as circunstâncias de cada caso, por despacho do Ministro do Interior, sob proposta do Serviço Técnico do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos.

3.º O funcionamento dos postos só poderá ter lugar enquanto se mantiver o cumprimento rigoroso das determinações aludidas no número anterior e não existir no local, ou a uma distância de 10 quilómetros, farmácia legalmente estabelecida.

4.º Para efeito do licenciamento de novas farmácias ao abrigo do artigo 15.º do Decreto n.º 17.636 e primeira parte da base XVI da Lei n.º 1.998 seguir-se-ão as seguintes disposições:

a) É de autorizar a instalação de novas farmácias sempre que distem, no mínimo, 5 quilómetros da mais próxima;

b) É de autorizar a instalação de novas farmácias em qualquer local dum aglomerado concelhio, de modo a corresponder cada farmácia a um mínimo de 5.000 habitantes;

c) Poder-se-á instalar farmácia na sede de um partido médico que a não possua; neste caso não há que atender à distância da farmácia mais próxima ou à população;

d) Nas sedes dos distritos ou nos aglomerados populacionais de mais de 10.000 habitantes não poderá instalar-se farmácia a uma distância de 300 metros da mais próxima, medidos pela mais curta via pública, que as separa;

e) As disposições anteriores não se aplicam às farmácias que sejam propriedade de estabelecimentos de assistência ou de associação de socorros mútuos e não se destinem a vender directamente ao público;

f) A transferência de uma farmácia de um local para outro é sempre considerada como uma nova instalação e, quando dentro da mesma localidade, será de autorizar, desde que possa considerar-se susceptível de contribuir para uma melhor distribuição e abastecimento público;

g) Fora das condições atrás expressas só poderá autorizar-se a instalação de novas farmácias ou de postos de medicamentos em casos especiais devidamente justificados, depois de ouvidas as entidades corporativas da classe farmacêutica e as autoridades administrativas e sanitárias locais.

Direcção-Geral de Saúde, 10 de Julho de 1951.—O Director-Geral, Augusto da Silva Travassos.

(Diário do Governo, I Série, n.º 160, de 31-7-1951).

N. da R. — Sobre este diploma, o ilustre Prof. Doutor Barros e Cunha, Consultor Jurídico deste Sindicato, elaborou um parecer em resposta a uma consulta da Direcção, na qual se pedia que esclarecesse se a doutrina deste despacho estaria inteiramente de acordo com o disposto no Art. 15.º e seus §§ do decreto n.º 17.636. Esse parecer é do seguinte teor:

«A Lei 1.998, de 15 de Maio de 1944, dispõe na sua base XVI, o seguinte:

1) Será facilitada a aquisição de medicamentos pelas populações, e, para esse efeito, condicionada a abertura de novas farmácias à falta de assistência farmacêutica nas regiões onde pretendam instalar-se.

2) Onde não houver farmácia estabelecida a menos de 10 quilómetros, poderá ser autorizado o funcionamento de postos de medicamentos de urgência, assegurando-se pela melhor forma, a sua fiscalização técnica.

Assim, e por se dispor na referida Lei (Base XVI) ser da competência do Ministro do Interior a conveniente execução desta Lei para o que fará publicar Regulamentos e Instruções, foi dentro da legalidade que se publicou o Despacho aprovador das Instruções que constam do *Diário do Governo* n.º 160, 1.ª Série, de 31-7-1951. É certo que há colisão entre o que nelas se dispõe e o existente no Decreto 17.636 mas como a lei é posterior, revoga pura e simplesmente o que naquele ponto estava legislado.

Esta a minha opinião respeitando outra, porventura melhor, que a contrarie».

## IV — NOTICIÁRIO

### CONGRESSOS

**2.º Congresso Panamericano de Farmácia.** — Terá lugar de 1 a 8 de Dezembro de 1951, em Lima, capital da República do Perú, o 2.º Congresso Panamericano de Farmácia, que compreenderá 16 secções. Uma das finalidades deste Congresso é a organização da *Farmacopeia Panamericana*.

**21.º Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências.** — Em Malaga deverá efectuar-se, de 9 a 15 de Dezembro deste ano, o 21.º Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências, conforme já foi noticiado no n.º 2 desta Revista.

Este Congresso será inaugurado no dia 9 no Teatro de Cervantes daquela cidade, seguindo-se sessões de trabalhos nos dias 10, 11 e 12. No dia 13, haverá uma Festa em Alcazaba, dedicada aos congressistas; diversos espectáculos de teatro, sessões de gala e excursos preencherão o programa nos dias 14 e 15, encerrando-se neste último dia o Congresso.

### FALECIMENTOS

Com os nossos votos de pesar registamos os nomes dos nossos colegas, sócios deste Sindicato, falecidos ultimamente:

Artur A. da Silva Nobreza — Quiatos.  
 João C. Cerqueira Afonso — Cova da Piedade.  
 José Rodrigues Pablo — Grândola.  
 Aires Marques Simões — Lisboa.  
 José Inácio — Cabaços.  
 António Joaquim Moreira J.º — Brividel.  
 António Alves de Oliveira — V. Franca das Naves.  
 Jaime da Costa Tavares — Lisboa.  
 Manuel C. Oliveira Gomes — Braga.  
 Arnaldo da Silveira Franciscão — Silvaes.  
 Alexandrino C. Jesus Conceição — Alverca do Ribatejo.  
 D. Maria Dolores R. Cristiano — Lisboa.  
 Joaquim Higino F. Veloso — Delães.  
 Francisco Marques da Naia — Aveiro.  
 Adriano de Almeida Melo — Seia.  
 José A. Segurado e Silva — Lisboa.  
 João Baptista Mendes — V. Praia da Vitória.  
 Luís Augusto da Gama — Lisboa.  
 Urbano Lino de Freitas — Lisboa.  
 António Inácio Moreira — Lisboa.  
 Sebastião Avelino Ramos — Almodóvar.



### «REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA»

O *Boletim do Grémio Nacional das Farmácias* no seu número 73, de Junho do corrente ano, refere-se elogiosamente ao N.º 1 da *Revista Portuguesa de Farmácia* registando o seu aparecimento e recomendando-a aos seus leitores. Pela atenção, que nos sensibilizou e que demonstra bem o bom entendimento entre os dois Organismos Corporativos, apresentamos desvanecidamente ao seu director e presidente da Direcção do Grémio Sr. António Augusto Duarte da Silveira, ilustre farmacêutico, os nossos melhores agradecimentos.

O *Jornal dos Farmacêuticos do Ultramar*, dirigido pelo nosso colega Róldolfo Paixão, também fez lisonjeiras referências à nossa Revista. Agradecemos muito penhoradamente.

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Passaram a exercer a sua profissão nas Farmácias e localidades abaixo mencionadas os seguintes farmacêuticos:

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Manuel Ferreira Madeira .....	Higiene	Verdelho
Fernando Alberto dos Santos Veríssimo .....	Cerqueira	Cova da Piedade
Francisco da Silva e Sousa .....	Mannel Vicente de Jesus & Filho Suc.	Lisboa
Maria Fernanda Pires Correia Mourão .....	Garcia Secades	Cadima
Laura Carolina Sereno Fernandes .....	Perdigão	Olhalvo
Joaquim da Costa Miçael .....	Lima Ribeiro	Ericeira
Ana Alexandrina Machado Cardoso Costa .....	Matos	Vila Real
António dos Reis Delicado .....	Meira Suc.	Portalegre
Maria Ivone da Silva Carvalho .....	Simões	Casa Branca
António Augusto dos Santos .....	Nova	Venda Nova
Maria José da Natividade de Abreu Martinho .....	Varela Martins	Ponta do Sol
Maria Manuela Simões Martins .....		Reguengos de Monsarás
Maria Raquel Andrade Leitão .....	Neves	Lagos
Gavorine Judas Travanca .....	Marques	Monte Real
Idalina Marques Jordão .....	Confiança	Sernancelhe
Marina Pinto Teixeira d'Almeida .....	Invicta	Porto
Mário Augusto Azevedo da Costa Santos .....	Oliveira	Lisboa
Alda Emília Tavares Coelho Marinho .....	Invicta	Porto
Ivone da Conceição Casimiro .....	Da Serra	Serra de El Rei
Francisco Augusto Martins .....	Estefânia	Lisboa
Maria Isaura de Oliveira .....	Curado da Gama	Maçãs de D. Maria
Mary José Clemente Radelet .....	Do Hospital Geral de S. <sup>to</sup> António de Nave	Porto
António de Almeida Nave .....		Cerdeira do Coa
Carlos Júlio Nunes da Fonseca .....	Da Misericórdia	Ribeira Grande
Julietta Semedo Esteves de Abreu .....	Elias da Silva	Crato
Cecília da Apresentação Simões .....	Silmar	Lisboa
Maria Margarida de Ataíde Fonseca .....	Central	Cabeçais
Maria Alexandrina Fernandes .....	Costa	Abrantes
Maria da Conceição Baptista Gomes .....	Canavarro	Porto
Ana Amaral Madeira Antunes .....	Arrochela	Vilarinho do Bairro
Maria da Graça Santos de Matos David .....	Higiénica	Lisboa
Joaquim de Lima Ribeiro .....	Medeiros	Mafra
Maria de Lourdes Matos Fernandes .....	Associação de S. Mútuos Protectora dos Artistas	Faro

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Maria Virgínia Fátima de Azevedo Pereira .....	Paiva & Parente	Lisboa
Maria Flor Pires Gomes da Silva	Higiene	Setúbal
Sílvia Baptista Vaz .....	Lopes da Silva	Vinhais
Maria da Encarnação Ferreira Mendes .....	Carmo	Vila Real de S. <sup>to</sup>
Ilda Prazeres Coelho .....	Rainha Santa	António Coimbra
José Horta de Mendonça .....	Central	Ponta Delgada
João Alves da Silva .....	Silva	Rio de Moínhos
José Dias Pires Teixeira .....	Teixeira	Alte — Loulé
Maria Adélia de Almeida Castiço Santos .....	Cardoso	Lisboa
António Borges .....	Borges	Fermentales
Maria Júlia Leite Linhares Duarte Carrilho .....	Mota	Atães
Maria Amélia de Azevedo Balsa .....	Higiene	Carrapichana
João Artur do Cruzeiro Seixas .....	Ramos	Almodóvar
Alice da Conceição Sampaio .....	Fátima	Cova da Iria
Maria Joaquina Monteiro Simões .....	Antides Maria An- drade	Seia
Maria Isabel Nobre de Figueiredo .....	E. Matos	Penamacor
Maria Fernanda Mesquita de Paiva .....	De Jugueiros	Jugueiros
Maria Manuela Sanches Brito .....	Piedade	Albufeira
Maria Hermínia Baptista Trigo .....	Trigo	Alfândega da Fé
Maria Fernandes Alves André .....	Ferreira	Alverca do Riba- batejo
Maria Manuela da Silva Cunha .....	Baptista	Leiria
Ermelinda de Oliveira Brandão .....	Garantia	Porto
Berta Augusta Simões .....	Central	Samora Correia



## Centro de Documentação Farmacêutica

### SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

**Venda ilegal de medicamentos.** — Por terem vendido directamente ao público medicamentos, contra a letra expressa da lei e o legítimo interesse deste sector da Saúde Pública, que é a Farmácia, foram autuados no 3.º trimestre do corrente ano pela fiscalização privativa deste Sindicato, os seguintes estabelecimentos comerciais:

Drogaria Gaspar	— Barreiro (5/9/951)
» Oriental	— » »
» J. J. Gonçalves Abreu	— » »
» Triunfo	— » »
» António Xavier, L. <sup>da</sup>	— » »

#### FARMÁCIA

Arrenda-se a *Farmácia Correia*, de Silves, por motivo de falta de saúde do farmacêutico seu proprietário.

## BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÉUTICA LUSITANA

Obras entradas, por oferta dos seus Autores e Editores, durante o 3.º trimestre de 1951:

COLLECTANEA PHARMACEUTICA SUECICA — Cart. 686 págs., Stockholm, 1951.

PIEIDADE NORONHA (António V.) — 1) *A Profissão do Farmacêutico*. — Broch. 38 págs., Goa, 1950; 2) *Certos fármacos vegetais de Goa e sua importância na terapêutica*. — Broch. 24 págs., Goa, 1951.

RAMOS BANDEIRA (José) — 1) *As incompatibilidades medicamentosas na arte de curar*. Broch. 32 págs., Coimbra, 1947; 2) *Soares Poças e Silva Guardado, dois heróis de Africa*. Broch. 30 págs., Coimbra, 1946; 3) *João António Cardoso Júnior, grande herborizador de Cabo Verde*. Broch. 92 págs., Coimbra, 1948; 4) *Alguns Factos da Farmácia Brasileira*. Broch. 32 págs., Coimbra, 1948; 5) *Alguns comentários à Farmacopeia Portuguesa (1936)*. Broch. 50 págs., Coimbra 1949.

### PESTANA & FERNANDES, LDA.

DROGAS, PRODUTOS QUÍMICOS E ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Telefones : 2 4286 \* 2 4287 \* 31753

Telegramas : PEBRANDES

Reagentes puros, «pro-analysis», e para microanálises \* Indicadores e indicadores de PH \* Matérias corantes e soluções de matérias corantes \* Preparações diversas para microscopia \* Preparados para fins científicos \* Papéis reagentes e papéis de filtro

ACESSÓRIOS DE FARMÁCIA E DE LABORATÓRIO

FORNECIMENTOS COMPLETOS PARA FARMÁCIAS E DROGARIAS

Fornecedores dos Hospitais e Laboratórios Oficiais

Rua dos Sapateiros, 59

LISBOA

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: SEBASTIÃO JOSÉ MONTEIRO REGO  
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE  
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA  
(MEMBRO EFECTIVO DA "FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE")  
SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 41433 — LISBOA

## CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. A. BALTAZAR; M. CRISTIANO; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA;  
A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA; J. OLIVEIRA;  
E. PAQUETE; A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO;  
L. D. RODRIGUES; L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS

VOL. I \* 1951

OUTUBRO-DEZEMBRO \* N.º 4

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ENSAIOS SOBRE A ALCALINIDADE DOS VIDROS DAS AMPOLAS

L. DE SOUSA DIAS  
Assist. da Escola de Farmácia de Lisboa

A verificação de resultados invariavelmente favoráveis nos exames da alcalinidade dos vidros de ampolas de vários fornecedores, pelo ensaio da Farmacopeia Portuguesa (1), levou-nos a determinar até que ponto esta prova nos permitiria uma apreciação relativa das amostras ensaiadas. Ora, tratando-se de um processo qualitativo de avaliação, pareceu-nos que seria da máxima conveniência para o fim a alcançar, adoptar como padrão ou método de comparação, um processo analítico em que os resultados se exprimissem quantitativamente.

O exame atento da bibliografia recente e de outra que a seguir resumimos (2), na medida do que convém ao presente trabalho, acompanhado da experiência pessoal de alguns métodos oficiais estrangeiros mais modernos que referiremos, possibilitou-nos a escolha dos processos quantitativos a empregar.

Entre as características principais dos vidros das ampolas e

(1) *Farmacopeia Portuguesa* IV, 508 (1946).

(2) CAZZANI, U. — *Ipodermoterapia*, 82 (1939).

frascos, destinados ao acondicionamento das preparações para uso parenteral, destaca-se a fraca alcalinidade. Esta, provém da solubilização na água dos constituintes normais dos vidros-silicatos alcalinos e alcalino-terrosos, e quando é mínima, os vidros denominam-se neutros.

Os métodos que têm sido propostos para a determinação da alcalinidade dos vidros das ampolas, podem agrupar-se do seguinte modo:

Qualitativos	{	Ensaio com soluções de sais inorgânicos ou orgânicos;
	{	Ensaio com indicadores de pH.
Quantitativos	{	Por gravimetria do resíduo do ataque pela água;
	{	Por volumetria do álcali cedido à água.

Muitos processos de exame de alcalinidade têm sido rejeitados devido à sua fraca sensibilidade, outros, ainda são mantidos, talvez mais pela comodidade das suas técnicas do que pela expressão dos seus resultados.

Os solutos de cloridrato de morfina, azotato de estriçnina, cloridrato de narcotina e cloreto mercúrico quando postos em contacto com a quase totalidade dos actuais vidros neutros não permitem uma desejada selecção.

A Farmacopeia Alemã VI prescreve, todavia, o emprego do soluto de cloridrato de narcotina a 1% na determinação da resistência hidrolítica de frascos para medicamentos.

O ensaio com soluto a 1% de fenolftaleína (3), que é bastante recomendado em livros didácticos, só, dificilmente, servirá para distinguir os vidros muito alcalinos, dos de média alcalinidade. SNYDER e GATHERCOAL (4) determinando a alcalinidade livre nos vidros de ampolas classificaram o método de insuficiente e optaram pelo método de Kimble modificado que se baseia na titulação do álcali cedido à água, com ácido clorídrico 0,02 N.

O uso de solução de azul de bromotimol (5) simples ou com adição de vermelho de metilo e de fenolftaleína (6) (7), constituindo o corante B. R. P., também não nos tornou possível a

(3) *National Formulary* (VII Edition).

(4) SNYDER, R. K. & GATHERCOAL, E. N. — *J. Am. Pharm. Assoc.*, **26**, 321 (1937).

(5) BERL, LUNGE & D'ANS — *Metodos de Analisis Químico Industrial*, **3**, 512 (1946).

(6) GORIS & LIOT — *Pharmacie Galénique*, 822 (1949).

(7) VOLCKRINGER, J. — *Ann. Pharm. Franç.*, **6**, 54 (1948).



apreciação relativa dos vidros de ampolas. As cores observadas eram muito semelhantes nas diferentes amostras, contudo, os resultados quantitativos observados na apreciação da alcalinidade livre diferiam bastante entre si. Não se efectuaram outras determinações que interessariam ao método descrito, mas que pouco ou nada beneficiariam o trabalho em curso.

Também, DOMANGE (8) pretendendo apreciar a alcalinidade titulável pela avaliação do álcali livre e dos sais alcalinos ou alcalino-terrosos, estabeleceu um processo para a determinação colorimétrica do álcali cedido pelos vidros, usando soluções tamponadas muito diluídas. O autor é, no entanto, o primeiro a reconhecer que os resultados obtidos com o seu método podem ser considerados anormais. Na verdade, não se pode afirmar que um soluto fosfatado, mesmo diluído, exerça a mesma acção sobre o vidro que a água destilada ligeiramente acidificada.

KNAPP (9) efectuando um estudo dos métodos recomendados pelas principais farmacopeias concluiu ser impossível a comparação dos vidros de ampolas de várias capacidades por um mesmo processo em virtude de não ser constante a relação entre as superfícies internas daquelas e as respectivas capacidades. Também não encontrou igualdade de sensibilidade nos indicadores propostos, considerando como mais selectivo o vermelho de metilo. Sugere que os ensaios sejam executados utilizando o vidro pulverizado em contacto com soluções ácidas, a quente, e titulando o excesso com uma base.

A Farmacopeia Suíça V (10) considerando a relação entre a capacidade das ampolas de vidro e a respectiva superfície interna, especifica entender-se por vidro de fraca alcalinidade o que não decora completamente uma solução de vermelho de metilo, preparada com água neutralizada, a que se adicionou 0,2 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico 0,01 N por cada 100 cm<sup>2</sup> de superfície interna do recipiente a ensaiar, mantendo o mergulhado em água a 80°C durante meia hora. Dos exames a que procedemos, empregando ampolas dos mesmos lotes donde foram retiradas as que serviram para os ensaios finais, não pudemos fazer uma distinção dos vidros respectivos, visto as colorações obtidas serem sensivelmente idênticas.

Em outros trabalhos publicados recentemente (11) (12), os

(8) DOMANGE, L. — *Ann. pharm. franç.*, **7**, 259 (1949).

(9) KNAPP, O. — *Glass. Ind.*, **22**, 17 (1941).

(10) *Pharmacopoeia Helvetica V*, 36 (1949).

(11) DARTEV, ZVEREV & KHVILITSKII — *Zhur. Priklad Khim.* **22**,

235 (1949).

(12) SIMMINGSKÖLD, BO — *Chalmers Univ. Technol.* 97 (1950).

seus autores ocupam-se com detalhe dos processos quantitativos de apreciação da alcalinidade dos vidros e procuram estabelecer índices de resistência hidrolítica.

O método oficial francês (13) para a determinação da resistência hidrolítica de ampolas e frascos, compreende dois ensaios: um gravimétrico, outro volumétrico. Enchem-se dois grupos de recipientes com água destilada neutra e aquecem-se a 144°C durante uma hora. Um volume de 100 cm<sup>3</sup> de líquido de um dos grupos é evaporado em cápsula de porcelana de bordos verticais, primeiramente a B. M. e, depois, na estufa a 105°C durante uma hora. Executa-se da mesma forma outro ensaio com água destilada igual e determinam-se por pesagem os resíduos obtidos. A diferença entre os pesos destes, correspondendo às substâncias fixas cedidas pelas ampolas, não deverá exceder 0,005 g. Para o outro ensaio, a um volume de 100 cm<sup>3</sup> de líquido retirado do segundo grupo determina-se a alcalinidade livre usando soluto de ácido sulfúrico 0,01 N e azul de bromotimol como indicador. Não deve empregar-se mais de 1,5 cm<sup>3</sup> de soluto ácido.

A dificuldade destes processos já foi focada por VERSTRAETE (14) a propósito da apreciação que fez ao ensaio recomendado pela Farmacopeia Belga IV. Com efeito, uma temperatura de 144°C que deve ter por fim, certamente, um envelhecimento rápido do vidro, exige instalação especial de pressão, que não se encontra, facilmente, fora de um laboratório de ensaios. O citado autor pretende que se opere com um aquecimento de 120°C durante duas horas e se modifique a tolerância de substâncias fixas.

#### PARTE EXPERIMENTAL

De todos os métodos de ensaio estudados, os que julgámos mais ajustados aos fins que pretendíamos, foram os da Farmacopeia dos Estados Unidos (15). Estes processos foram estabelecidos pela «American Society for Testing Materials» (16) e compreendem três modalidades de exames a que correspondem segundo o seu uso quatro tipos de vidros: ensaio do vidro pulverizado, ataque pela água a 121°C e ataque ácido a 121°C. Usámos neste trabalho os dois primeiros a que correspondem os vidros do tipo I e tipo II, respectivamente.

O motivo da escolha baseou-se no desejo de confirmarmos

(13) *Codex Medicamentarius Gallicus*, 54 (1949).

(14) VERSTRAETE, E. — *J. pharm. Belg.* 5, 129 (1950).

(15) «*United States Pharmacopeia*» (XIV Revision), 727, (1950).

(16) *A. S. T. M. Standards*: 3, 354 (1949).

se os vidros que tinham sido examinados favoravelmente segundo a Farmacopeia Portuguesa se encontravam dentro do limite tolerado pela Farmacopeia dos Estados Unidos para o vidro do tipo I, visto ser o recomendado para todas as preparações injectáveis. Por outro lado o Ataque ácido a  $121^{\circ}\text{C}$  é um exame idêntico ao da nossa farmacopeia, mas quantitativo, permitindo, pois uma apreciação relativa dos vidros ensaiados.

Para o ensaio do vidro pulverizado, as ampolas, lavadas e secas, são quebradas grosseiramente, em fragmentos de cerca de 25 mm, empregando-se aproximadamente 100 g de vidro por cada amostra. Para a pulverização usa-se um almofariz especial de aço, cujas características são descritas pormenorizadamente no original. Coloca-se no almofariz, de cada vez, cerca de 40 g de amostra; insere-se o pilão e aplicam-se 3 ou 4 pancadas com um martelo que deve pesar aproximadamente um quilo. Passa-se o produto assim obtido através de peneiras N.º 20 e 40 e reserva-se para o ensaio o que fica retido pela peneira N.º 50. Repetem-se estas operações um número determinado de vezes, devendo no fim recolher-se mais de 10 g de vidro pulverizado que se agita com um ímã para lhe retirar qualquer partícula metálica deslocada do almofariz. Lava-se o vidro pulverizado várias vezes com acetona pura a fim de o desprover de poeiras e partículas finas. Seca-se a  $140^{\circ}\text{C}$  e guarda-se a amostra em frasco de pesagem mantido no exsiccador com cloreto de cálcio para ser submetido a ensaio dentro de 48 horas após a secagem. Para o ensaio introduz-se 10 g da amostra num balão que tenha sido previamente tratado com água destilada especial\* por 1 hora a  $121^{\circ}\text{C}$  e adiciona-se, exactamente 50 cm<sup>3</sup> da mesma água. Prepara-se um balão idêntico apenas com água e tapam-se ambos com folha de estanho lavada com acetona. Aquecem-se em autoclave à temperatura de  $121^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}$  durante 30 minutos, regulando-se de tal forma a operação que até atingir aquela temperatura deve demorar-se 19 a 23 minutos e o arrefecimento fazer-se entre 38 a 46 minutos. Finalmente, titula-se a alcalinidade com soluto de ácido sulfúrico 0,02 N na presença de solução de vermelho de metilo, usando uma microbureta e deduzindo-se do resultado a quantidade de ácido consumido no ensaio testemunha.

No ataque ácido a  $121^{\circ}\text{C}$  usam-se ampolas lavadas duas vezes com água destilada especial e duas vezes com acetona, secam-se e preenche-se 90 % das suas capacidades com soluto de ácido sul-

\* Obtida por redistilação em aparelho de vidro na presença de pequena quantidade de ácido fosfórico, devendo estar isenta de metais pesados e possuir condutividade específica inferior a  $2 \times 10^{-6}$  ohms.

fúrico 0,0005 N. Aquecem-se em autoclave, como no ensaio anterior, porém, durante uma hora e deixam-se arrefecer à temperatura ambiente. Retiram-se exactamente 100 cm<sup>3</sup> do líquido ácido de cada ampola, ou no caso de pequenas ampolas agrupando-as, para um balão de vidro resistente. Adiciona-se soluto de vermelho de metilo e titula-se com soluto de hidróxido de sódio 0,02 N. Os resultados da titulação referem-se em cm<sup>3</sup> de ácido 0,02 N consumido no ensaio.

A Farmacopeia Portuguesa determina que as ampolas cheias com soluto de vermelho de metilo ácido\*, sejam aquecidas durante 30 minutos a 120°. Examinada a coloração do soluto, após o arrefecimento, não deve ser mais amarela do que a de uma mistura de 0,1 cm<sup>3</sup> de soluto de hidróxido de potássio 0,1 N com 10 cm<sup>3</sup> do soluto de vermelho de metilo ácido.

Os ensaios foram efectuados com ampolas de 1,5 a 5 cm<sup>3</sup> de capacidade, para melhor comparação dos resultados, sendo os vidros de origem diferentes. As observações resultantes do emprego dos processos da Farmacopeia dos Estados Unidos são apresentados no quadro A.

QUADRO A

Número da amostra	I— Ataque da água a 121° (vidro pulverizado) cm <sup>3</sup> de SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> 0,02 N	II— Ataque ácido a 121° (su e. ficie interna) cm <sup>3</sup> de SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> 0,02 N
1	0,57	0,41
2	0,56	0,48
3	0,95	<b>0,93</b>
4	0,39	<b>0,76</b>
5	0,27	0,23
6	0,84	<b>0,94</b>
7	0,32	0,36
8	0,61	0,51
9	0,53	0,35
10	0,56	0,61
11	0,62	0,52
12	0,56	0,39

São de aceitar todas as amostras submetidas ao ensaio dos vidros do tipo I, pois não ultrapassaram o limite de alcalinidade

\* Sugere-se a modificação da técnica de preparação deste soluto, em virtude da fraca solubilidade do vermelho de metilo em água. A 500 cm<sup>3</sup> de água destilada com pH próximo de 5,2, adicionar 4 cm<sup>3</sup> de soluto de vermelho de metilo (F.P.), 8,3 cm<sup>3</sup> de soluto quinquagesimal de ácido clorídrico e completar 1.000 cm<sup>3</sup> com a mesma água.

que é o correspondente a 1 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico 0,02 N para 10 g de vidro pulverizado.

Já o mesmo não se verifica no segundo ensaio em que o limite máximo de ácido a consumir é de 0,7 cm<sup>3</sup>. As amostras N.<sup>os</sup> 3, 4 e 6 estão fora das condições exigidas para este tipo de vidro.

Passemos agora a analisar os resultados obtidos com o emprego do processo da Farmacopeia Portuguesa, ligeiramente modificado de forma a torná-lo meio selectivo. Para isso formámos duas séries de amostras retiradas dos mesmos lotes das que foram usadas anteriormente, sendo examinadas nas condições expressas pela F. P. depois de aquecidas a 121°C, uma série durante 30 minutos e a outra durante uma hora.

Classificam-se no quadro B, as amostras, por comparação com as colorações obtidas pelas misturas de 10 cm<sup>3</sup> de soluto de vermelho de metilo, ácido com quantidades proporcionalmente crescentes de soluto de hidróxido de potássio 0,1 N até atingir a concentração preceituada pela F. P. (0,1 cm<sup>3</sup>).

QUADRO B

Aquecimento	Amostras que não modificaram a cor da mistura ácida	Amostras que igualaram as colorações das misturas de 10 cm <sup>3</sup> de sol. de vermelho de metilo, ácido, com K OH 0,1 N, em cm <sup>3</sup>								
		0,02	0,04	0,06	0,08	0,10				
30 min. a 120°C. (F. P.)	1	8	3							
	2									
	4	6								
	5									
	7									
	9									
	10									
	11									
	12									
	60 min. a 120°C.	2	9					1	3	6
		5								
		7						11		
12		12		8						

Do exame do quadro B deduz-se que o aquecimento durante 60 minutos foi o mais eficiente para a selecção relativa das amostras, encontrando-se, ainda, os vidros ensaiados, dentro do limite de alcalinidade estabelecido pela nossa farmacopeia. Regista-se,

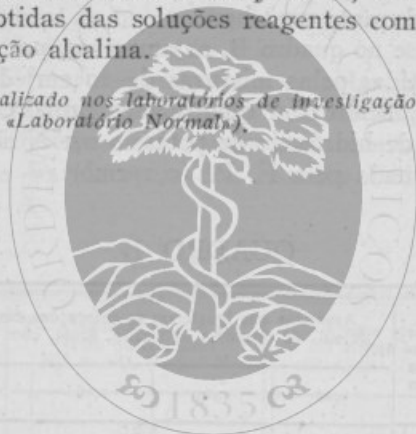
também, que as amostras N.<sup>os</sup> 3, 4 e 6, anteriormente apontadas, se situam por esta forma dentro da zona correspondente à maior alcalinidade.

### CONCLUSÕES

A apreciação da alcalinidade dos vidros das ampolas pelo processo da Farmacopeia Portuguesa resultou tão satisfatório como o ensaio efectuado sobre o vidro pulverizado recomendado pela Farmacopeia dos Estados Unidos.

O método da Farmacopeia Portuguesa permitirá uma apreciação relativa das amostras em estudo, prolongando o tempo de aquecimento para uma hora e comparando, em tubos de ensaio, as colorações obtidas das soluções reagentes com padrões de diferente concentração alcalina.

*(Trabalho realizado nos laboratórios de investigação — secção de Farmácia Galénica — do «Laboratório Normal»).*



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# REVISÕES DE CONJUNTO

## DRAGEIFICAÇÃO

CARLOS SILVEIRA  
Licenciado em Farmácia  
Primeiro-tenente farmacêutico naval

### INTRODUÇÃO

A ideia do revestimento de pílulas com o fim determinado de encobrir o seu sabor ocorreu em primeiro lugar a RHAZES, farmacêutico persa, que viveu nos anos 865-925 da nossa era e que usou para isso uma mucilagem de sementes de psílio; AVICENNA, farmacêutico, médico e filósofo que viveu entre 980-1035, introduziu o revestimento em prata e ouro e mais recentemente GAROT (1838) e WARNER (1866) empregaram respectivamente a gelatina e o açúcar nos seus revestimentos. Data de 1867 o aparecimento da primeira publicação fazendo referência à insolubilização de pílulas no estômago; é o colódio a substância insolubilizante, tentando-se com o seu emprego fazer chegar os fármacos directamente ao intestino sem exercerem a sua acção, ou sem serem destruídos, no estômago. Depois do colódio aparece a queratina, introduzida por UNNA em 1884, e em seguida uma série de substâncias que enumeraremos na devida altura (1) (2).

Eis em traços muito largos a história cronológica desta forma farmacêutica sobre a qual não há em tão longa evolução mais do que uma escassa dezena de artigos importantes, dada talvez a natureza essencialmente prática do assunto.

Propomo-nos nesta revisão reunir os dados dispersos por esses poucos artigos e pelas monografias que os livros da especialidade dedicam ao assunto\*, procurando completar esses dados teóricos com alguns ensinamentos práticos que adquirimos.

Começaremos por nos referirmos à designação desta forma farmacêutica por ser a sua origem curiosa e também pelo facto de existir entre nós uma certa confusão quanto ao termo a empregar. Com efeito empregam-se vulgarmente os termos gragea, grageia, grangeia, grajeia, granjeia, drágea, drageia, confeito e comprimido confeitado, o que dá uma nota desagradável de falta de uniformidade. A origem deste vocábulo está no grego tragē-

\* Quando havíamos já elaborado esta revisão tivemos oportunidade de consultar a excelente monografia de R. CLARKSON «Tablet Coating», editada já em 1951, livro essencialmente prático cuja leitura aconselhamos.

mata que significava guloseima e que deu origem ao latim *tragemāta* que por sua vez passa ao francês como *dragée*. O termo «*dragée*» mantém a significação original pois os franceses designam assim a amêndoa coberta com açúcar. Em 1832 é o vocábulo introduzido na nomenclatura farmacêutica, em França, logo com o seu significado actual — pílula coberta com açúcar —, por analogia com as referidas amêndoas. É esta palavra com pequenas alterações adoptada como termo técnico em vários países, graças certamente à grande expansão do livro didáctico francês, e assim os suíços e belgas empregam *dragée*, os alemães e holandeses *dragee*, os suecos *dragé*, os dinamarqueses *dr ber*, os polacos *drazetki*, os brasileiros *drágea*\* e os espanhóis assim como os países que falam a sua língua *gragea*\*\* ; os americanos e ingleses preferem a expressão «*tablet coated*» embora admitam o termo *dragee* (3), os italianos usam «*confetti*» admitindo todavia a operação como «*drageizzazione*» (4), e os próprios espanhóis que usam correntemente *gragea*, aceitam a operação como *drageificação* (5). Nós empregamos *drágea* e *drageia* por tradução directa do francês «*dragée*»; *gragea*, *grajeia* e *grangeia* vêm-nos do espanhol *gragea*, por sua vez derivado do mesmo «*dragée*»; *grajeia* e *granjeia* por ter GONÇALVES VIANA mudado os gg para jj no seu Vocabulário passando depois a grafia a outros vocabulários; confeito por tradição pois é a designação mais antiga encontrando-se em todos os livros de farmacotecnia do século passado (6) (7), tendo sido o nome aceite pela Farmacopeia de 1876 e mantido nas edições ulteriores.

Os nossos dicionários mais categorizados citam *grajeia* e *grangeia* referindo alguns também *drageia*\*\*\* ; o Vocabulário

## Centro de Documentação Farmacêutica

\* RENATO DE ALENCAR numas notas sobre termos médicos e farmacêuticos em *Gazeta de Farmácia* (Junho de 1950, pág. 4) comenta a inscrição de *grajeia* no *Vocabulário de Língua Portuguesa em termos que denotam o absoluto desconhecimento deste termo no Brasil*.

\*\* Se bem que nos livros e revistas de países onde se fala a língua espanhola se encontre quase que exclusivamente o termo *gragea*, achámos em «*La Elaboración de Especialidades Farmacéuticas*» de MANUEL DENIEL, edição de 1936 (Barcelona) um capítulo dedicado a «*grageas o drageas*».

\*\*\* Dicionários de CÂNDIDO DE FIGUEIREDO, DOMINGOS VIEIRA e ADOLFO COELHO;

— GONÇALVES VIANA inscreve *grajeia* e *granjeia*;

— AUGUSTO MORENO cita *grajeia*: o mesmo que *drageia*;

— A *Grande Enciclopédia Portuguesa e Brasileira* refere todos os termos descrevendo *drageia* como galicismo desnecessário;

— O Prof. VASCO BOTELHO DO AMARAL referiu-se ao assunto nas suas palestras de Língua Portuguesa, preferindo *grajeias* ou *grangeias* com a alegação de que é essa a velha forma portuguesa.

— JOSÉ AUGUSTO FERNANDES, no *Dicionário de Termos Farmacêuticos* cita *drageia*, *grajeia* e *granjeia*.



Ortográfico da Língua Portuguesa de 1940 inscreve grageia e granjeia.

Parece que, de facto, grageia e grangeia foram os primeiros termos empregados na nossa língua para designar esta forma farmacêutica, chegando-nos assim a palavra através do espanhol. É isso que se depreende da sua inscrição nos dicionários e de aparecer no livro de SACADURA BOTTE já citado, em 1899, uma nota referindo aquelas duas palavras em aditamento à designação confeito.

Passe embora apenas como opinião pessoal, nós preferimos o termo drageia. Não vemos na verdade vantagem, uma vez que importámos o vocábulo, em adoptar uma forma que vem da mesma raiz mas adulterada por passagem por outra língua, podendo traduzir directamente esse mesmo termo. Por outro lado achamos mais vantajoso usar uma palavra que é conhecida nas principais línguas do que outra apenas empregada nos países de língua espanhola; tratando-se dum termo técnico este facto tem alguma importância. Também apresentamos como razão o facto da derivação se fazer a partir da palavra drageia e não de grageia, pois como mostrámos o emprego de drageificação é quase universal.

Somos de opinião que o vocábulo confeito deve ser abandonado por estar intimamente ligado a outra ideia proveniente do seu emprego na indústria de docaria.

Nos livros oficiais fala-se geralmente no assunto embora se evite empregar um termo próprio, excepção feita para a Farmacopeia Portuguesa onde se fala em confeitos, como dissemos, e para a Mexicana (1904) que fala em grageas. Outras como a Brasileira (1929) e a Americana (XIV) dizem apenas que se podem cobrir pílulas, comprimidos ou cápsulas com ingredientes inoffensivos.

A importância desta forma farmacêutica tem vindo sempre aumentando, principalmente desde o advento dos comprimidos que abriram novas possibilidades ao fabrico das drageias, pois passou-se da cobertura dum as dezenas de pílulas ao revestimento de dezenas de milhares de comprimidos. Não foi porém só na quantidade de drageias fabricadas que se deu o progresso; também os motivos da sua preparação passaram a ser múltiplos, não se tratando agora de encobrir apenas o mau gosto dos medicamentos.

Esquemáticamente podemos apresentar assim as razões que levam a drageificar um comprimido (8):

- 1) Para evitar a alteração dos princípios activos.
- 2) Para evitar o sabor desagradável.
- 3) Para evitar a acção corrosiva sobre as mucosas.

- 4) Para evitar a absorção de humidade e consequente aderência dos comprimidos entre si.
- 5) Para melhorar o aspecto.
- 6) Para tornar os comprimidos insolúveis no estômago mas solúveis no intestino.
- 7) Para evitar náuseas e vômitos causados pela droga, como por exemplo com a emetina, estilbestrol, sulfamidas, etc.
- 8) Para evitar a diluição da droga antes de chegar aos intestinos, como por exemplo com os anti-sépticos intestinais e anti-helmínticos.

Temos pois, em resumo, que a cobertura do comprimido é feita umas vezes por exigências de técnica farmacêutica (beneficiação do aspecto, correcção do sabor e do efeito corrosivo, perservação da humidade, conservação de princípios activos) e temos então a drageificação simples, outras vezes por razões de ordem farmacodinâmica, visto que se destina a obrigar o comprimido a desagregar-se no local onde vai exercer a sua acção, evitando-se que o princípio activo tenha efeito nocivo sobre o estômago ou seja nele destruído, e temos então a drageificação vulgarmente chamada entérica.

Ainda que hoje esta forma farmacêutica seja essencialmente industrial, só muito raramente aparecendo na Farmácia uma receita pedindo pílulas drageificadas, não quisemos deixar de incluir no nosso trabalho uma referência à sua manipulação, uma vez que como veremos há oportunidade nas poucas pílulas que aparecem de melhorar técnica e terapêuticamente a fórmula, contribuindo para uma valorização profissional que nunca se deve desprezar.

Passemos pois à parte propriamente técnica deste artigo que ficará orientada como se segue:

- 1) — A drageificação na Farmácia
- 2) — A drageificação na indústria
- 3) — Os ensaios

a aparelhagem  
o comprimido  
drageificação simples  
drageificação entérica

#### 1) — A DRAGEIFICAÇÃO NA FARMÁCIA

A drageificação na Farmácia faz-se sempre a partir de pílulas e em muitos casos trata-se apenas dum envolvimento de queratina ou de qualquer outra substância, não se podendo assim chamar com propriedade drageificação, visto que esta pressupõe a existência de capas açucaradas. Como porém, por um lado a ope-

ração decorre de modo semelhante e por outro o facto de se darem umas camadas de açúcar sobre a capa indicada pelo médico não só não tem qualquer inconveniente como também melhora o aspecto do produto, justifica-se a sua inclusão neste trabalho.

Não falaremos neste capítulo nas técnicas da drageificação porquanto o facto de se tratar de fabricação em pequena escala não obriga à adopção de técnicas especiais. No capítulo próprio encontrar-se-ão pois todas as indicações referentes à preparação de comprimidos ou pílulas drageificadas.

O primeiro problema para o farmacêutico é o equipamento que neste caso é bem simples e reduzido; uma pequena caixa esférica da madeira, metálica ou mesmo de vidro, seccionada em duas metades, satisfaz plenamente. Aliás o que se pretende é um recipiente de pequena capacidade— 50 pílulas será na melhor das hipóteses o número máximo a executar de cada vez—, onde as pílulas possam rolar. Será portanto um problema que o engenheiro, o bom gosto e, por que não, a fantasia de cada um, resolverá a contento.

O método de rolar as pílulas numa caixa do formato aconselhado, que facilmente se abre para deitar algumas gotas das soluções indicadas adiante, parece-nos melhor do que o método dos alfinetes, que consiste em espetar cada pílula num alfinete bastante fino e mergulhá-la então nos banhos protectores; este método, indicado por alguns Autores, terá sempre o inconveniente do local onde se espeta o alfinete ficar um ponto de menor resistência por onde a pílula estalará com facilidade.

Usando aquele método pode proceder-se do seguinte modo: feitas as pílulas deitam-se na caixa, fecha-se esta enroscando-a ou simplesmente ajustando as duas partes e fazem-se rolar durante uns minutos para terem o mais possível a forma esférica, abre-se a caixa e deitam-se umas gotas da solução de modo que as pílulas fiquem inteiramente molhadas e folga-se novamente até secarem. Na maior parte das vezes as soluções resumem-se no soluto de queratina que se deita por 5 ou 6 vezes até a pílula estar uniformemente coberta e depois xarope simples bem quente sobre a pílula queratinizada. Depois de ter a pílula coberta com açúcar pode-se tentar dar brilho por um dos processos aconselhados. É evidente que o aspecto nunca poderá ser o das preparações industriais.

As indicações são variadas: assim nas pílulas com valeriana a drageificação será útil para encobrir o cheiro desagradável; nas que contêm sais de quinino será o sabor que ficará mascarado; nas que contêm sais mercuriais, arsenicais ou creosota será con-

veniente para proteger a mucosa estomacal; se o princípio activo é a pancreatina — e aqui o caso é mais importante pois trata-se da própria acção do medicamento —, a drageificação evitará que se dê a destruição do fermento pelo suco gástrico; se finalmente se trata dum vermifugo a drageificação permitirá que actui no local próprio, pois a desagregação no estômago só terá como resultado a diluição do produto e fenómenos de toxicidade causados pela absorção demasiado rápida, como é vulgar com estas substâncias (9).

## 2) — A DRAGEIFICAÇÃO NA INDÚSTRIA

### a) A aparelhagem

A parte essencial da aparelhagem consiste num motor que faz girar um eixo no qual podem ser enroscadas as diversas bacias ou caldeiras de drageificar. Estas bacias podem ser de cobre, de ferro galvanizado, de aço inoxidável ou de vidro e têm capacidade variável conforme as necessidades de fabrico. Numa casa com bastante produção deve haver um jogo de drageificadores de várias capacidades, desde 10 até 50 kg. ou mesmo mais, uma vez que cada uma só trabalha bem com o peso que lhe é próprio; quer dizer, não podemos pensar em drageificar 10 kg. de comprimidos numa bacia de capacidade para 30 ou 40. Quando se carrega uma bacia deve ficar quase cheia, tendo em conta evidentemente o aumento de volume resultante da adição de líquidos xaroposos e pós. Isto tem importância porque o próprio peso dos comprimidos é factor determinante do modo como se vão comportar; assim, se o peso for insuficiente não chegarão a rolar, deslizando apenas e tornando deficiente a distribuição de líquidos e pós que se lhes juntem. Não devemos esquecer uma bacia para ensaio para 1 ou 2 kg. apenas, sempre indispensável e uma outra própria para dar o polimento que tanto contribui para a boa apresentação do produto. Esta última é forrada com um tecido que segundo o gosto e até segundo os países é de camurça, feltro ou lona, sendo geralmente facetada, feitio este que facilita a colagem do pano às suas paredes, fazendo-se assim por secções e não por inteiro.

Excluindo este formato especial as bacias de drageificar são geralmente quase esféricas ou de aspecto piriforme. Preferimos este último pois os comprimidos distribuem-se por uma superfície maior, dando origem a uma mais homogénea repartição de líquidos e pós e também a uma secagem mais rápida e igual. Deve-se ter sempre o cuidado de escolher uma bacia sem saliências, especialmente no fundo onde têm forçosamente de existir uns rebiques que a ligam ao prato onde está o eixo de ligação ao motor. Estes

rebiques devem estar no mesmo plano do resto do aparelho, ou num plano inferior, mas nunca num plano superior pois constituem assim um obstáculo ao rolar dos comprimidos originando quebras desnecessárias.

Em relação à bacia de drageificar temos a considerar a sua inclinação, a velocidade de rotação e o seu aquecimento.

O eixo em que se apoiam as bacias de drageificar faz geralmente com a horizontal um ângulo de 20-25°. Este eixo é em geral fixo, mas aparelhos mais aperfeiçoados têm-no deslocável de 0 a 45°. Isto traz bastantes vantagens, pois fazendo variar o ângulo de inclinação do eixo conseguimos modificar o modo de rolar das drageias, ou fazê-las deslizar apenas como por vezes convém — caso do polimento, por exemplo.

Quanto à velocidade de rotação depende evidentemente da potência do motor e da desmultiplicação do movimento. Duma maneira geral a velocidade acerta-se para umas 30 rotações por minuto. A faculdade de poder variar a velocidade de rotação facilita a obtenção de bons resultados; assim, durante a secagem das drageias se a velocidade for mais lenta estas ficarão mais homogêneas; no caso de comprimidos que se quebram com facilidade, o andamento lento reduz essa possibilidade; pelo contrário na fase em que se dá o polimento temos toda a vantagem numa velocidade maior que obrigará as drageias a chocarem-se violentamente umas com as outras adquirindo assim o brilho desejado. Quando não há outro recurso podem conseguir-se diferentes velocidades de rotação, embora pouco praticamente, substituindo as polês transmissoras do movimento ao eixo onde está enroscada a bacia. O processo ideal seria poder regular a velocidade com um cursor, no género das centrifugadoras, de modo a conseguir-se rapidamente o seu aumento ou diminuição.

Finalmente, em relação à bacia de drageificar, temos o aquecimento que podemos considerar directo ou indirecto. Directo aquele em que o foco calorífico se faz incidir sobre a própria bacia; indirecto aquele em que o calor é dado por ar quente que se faz soprar sobre as drageias. O primeiro tem como fim aquecer as paredes da bacia fazendo assim com que se forme rapidamente uma fina crosta de açúcar que fica ligeiramente áspera e que vai actuar sobre as drageias como se fosse uma lixa contribuindo para o seu alisamento; além disso evita que as drageias depois de humedecidas se colem às paredes da bacia. O aquecimento indirecto vai acelerar a secagem das drageias ou no início quando tenham tendência a aderir às paredes da bacia ou depois quando quase secas para evitar uma demora excessiva.

O aquecimento feito directamente sobre a bacia de drageificar deve ser sempre suave e pode ser feito de diversas maneiras. É essencial que a intensidade do aquecimento seja facilmente regulável pois temos de contar com a diversidade de pontos de fusão uma vez que aparecem para drageificar desde substâncias que podem ser livremente aquecidas até outras que apenas podem suportar um leve calor e mesmo algumas que têm de ser manipuladas a frio.

Creemos que, entre nós, o aquecimento se faz na maioria dos casos com um ou mais bicos de gás, conforme as dimensões da bacia de drageificar. Com o gás consegue-se o fim em vista pois pode-se aumentar ou diminuir a sua intensidade facilmente. Entre outros métodos temos o simples fogareiro de carvão usado por alguns fabricantes de amêndoas—cuja técnica é de certo modo semelhante à da drageificação farmacêutica—; não é evidentemente um método prático, ou mesmo higiénico, mas é um recurso apreciável quando por qualquer razão não se pode lançar mão doutro meio. Para casas onde exista caldeira geradora de vapor pode-se adoptar em volta da bacia drageificadora uma serpentina por onde circule o vapor. Tem a vantagem de ser económico e homogéneo, pois o aquecimento exerce-se sobre uma superfície grande e sempre com a mesma intensidade; tem o inconveniente evidente de não ser facilmente regulável. O aquecimento eléctrico é talvez o processo do futuro. Idealizámos, embora não tivéssemos ainda posto em prática, uma bacia drageificadora de parede dupla, pensando assim num aquecimento do género das estufas de ar quente ou de água, que traria a vantagem duma temperatura absolutamente uniforme em todo o interior do aparelho. Seria ideal o aquecimento eléctrico com termoregulador, como existe nas estufas eléctricas, conseguindo-se assim num momento e sem qualquer dificuldade fazer variar a temperatura como fosse necessário.

O aquecimento indirecto faz-se, como dissemos, com uma corrente de ar quente. Nas pequenas instalações consegue-se esta corrente de ar com um simples secador de cabelo, usando-se na grande indústria um tubo ao longo de todo o compartimento partindo depois desse tubo ramificações várias e conseguindo-se assim fornecer ar a uma bateria de drageificadores. De qualquer modo, em grande ou pequena escala, trata-se fundamentalmente duma ventoinha que impulsiona o ar através duma resistência eléctrica; conforme a resistência está ou não ligada à corrente temos evidentemente ar quente ou frio. O diâmetro do tubo condutor de ar tem de ser estudado em relação à capacidade da bacia para que o ar incida quanto possível sobre toda a superfície das drageias.

Há técnicos que utilizam apenas o aquecimento indirecto, desprezando o directo. Somos partidários da conjugação de ambos, uma vez que convém sempre manter as drageias ligeiramente aquecidas o que só com a corrente de ar quente exige uma boa instalação para a produção deste. Se se tiver em conta que se usam geralmente xaropes gelatinosos, pelo menos nas primeiras fases do processo, compreende-se a necessidade de não deitar estes xaropes sobre as drageias absolutamente frias, o que causaria o seu esfriamento prematuro e portanto desigualdade de distribuição. Casos há em que somos porém obrigados a proceder inteiramente a frio, como seja a drageificação de comprimidos em cuja composição entram substâncias de baixo ponto de fusão. A secagem consegue-se então com a corrente de ar frio, tendo a operação de ser conduzida com redobrada atenção para evitar que as drageias adiram entre si e às paredes da bacia.

Relacionado com o ar que se faz soprar sobre as drageias é aconselhável o uso dum sistema de aspiração, de potência superior ao do ventilador, procurando conseguir-se com a aplicação dos dois uma verdadeira corrente de ar que atravessa toda a massa das drageias enquanto estas vão rolando. Para isso faz-se incidir o ar sobre o fundo da bacia collocando-se o aspirador à entrada desta e uns centímetros acima da superfície das drageias.

Para evitar a humidade, uma das principais causas de insuccesso desta operação, intercala-se no tubo de passagem de ar que vem do ventilador, um outro tubo contendo cloreto de cálcio ou qualquer outra substância higroscópica. Quando os recursos o permitem trabalha-se em compartimentos com ar condicionado.

Descrevem-se ainda para facilitar e aperfeiçoar o trabalho um aspergidor, no género dos usados para os insecticidas, para que as soluções xaroposas sejam deitadas o mais homogeneamente possível, usando-se, no caso das muito viscosas ar comprimido para as obrigar a passar. Com o mesmo fim usa-se também um pulverizador para os pós (1) (10).

É indispensável a existência de jogos de painéis de várias capacidades com banho-maria adaptado, muito úteis dado o carácter das soluções a aquecer, gelatinosas e açucaradas. Acompanhando estas deve haver conchas, colheres de madeira e outros acessórios que a experiência for indicando.

Sendo possível é muito vantajosa a existência na mesma casa duma estufa com capacidade para bastantes tabuleiros de modo a permitir estender as drageias numa única camada, o que facilita muito a sua secagem.

### b) O comprimido

O comprimido que vai ser drageificado tem que ser objecto de cuidados especiais principalmente no que diz respeito ao seu formato e à sua dureza. Quanto ao formato é aconselhável o feito mais ou menos convexo que vai facilitar muito o trabalho por ser mais apropriado ao acto de rolar. Deve-se estudar o punção de modo que se consiga o peso desejado ficando o comprimido sem um grande rebordo separando as duas faces convexas. Esse rebordo não é conveniente que tenha mais de 1 mm de largura, pois se for maior levará muito tempo para arredondar, ficando a drageia enorme.

Quanto à dureza, o comprimido tem que ter maior resistência do que o habitual em virtude da manipulação a que vai ser submetido. Temos portanto de preparar um comprimido com bastante compressão e em vista disso há que estudar a fórmula de modo que a desagregação seja satisfatória.

Os comprimidos depois de feitos devem ser guardados numa estufa o tempo suficiente para serem submetidos à drageificação absolutamente secos.

Para quem começa aconselhamos comprimidos de lactose feitos nas condições indicadas.

### c) Drageificação simples

Entramos agora propriamente no trabalho de drageificar. Preparados os comprimidos, escolhem-se cuidadosamente para retirar os defeituosos, sacodem-se num peneiro para lhes tirar o pó e pesa-se a quantidade que sabemos ser a apropriada para a bacia que usamos.

A bacia deve ser limpa no momento; se é de cobre, o que é o mais vulgar, o melhor processo é esfregá-la com limão, passá-la depois por álcool e em seguida secá-la.

O soluto e o pó a usar na primeira fase devem estar preparados e o soluto aquecido à temperatura conveniente.

Quando na composição dos comprimidos entram substâncias (vitaminas, por exemplo) susceptíveis de serem alteradas ou reagir com o cobre, devemos deitar primeiro na bacia, depois de limpa, umas poucas camadas de xarope comum e deixar secar. A bacia fica assim coberta com uma fina camada de açúcar que a isola por completo. Com o aço inoxidável ou com o vidro este risco não existe.

Antes de descrever o processo temos agora que proceder à classificação das operações. Baseados no que está descrito (10)



(II) e na própria sequência lógica do trabalho, dividimo-lo em três fases absolutamente distintas e independentes umas das outras, que são as seguintes:

- |               |   |   |
|---------------|---|---|
| 1.ª fase..... | } | camada isolante (facultativa)                 |
|               |   | camada elástica                               |
|               |   | camada alisante                               |
| 2.ª fase..... |   | camada de xarope simples (com ou sem corante) |
| 3.ª fase..... |   | polimento*                                    |

Não fazemos na descrição destas fases qualquer tentativa de padronização de quantidades de solutos ou pós, número de aplicações, temperaturas ou tempos, embora tenhamos apreciado devidamente a tentativa feita nesse sentido (10). Achamos porém que na drageificação como aliás em quase todas as operações farmacêuticas, a própria natureza das substâncias assim como as quantidades manipuladas nos obrigam a mudar constantemente as condições de trabalho. Podemos e devemos padronizar sim a drageificação de cada produto de per si, tomando cuidadosamente nota das quantidades gastas, tempos, etc., mas nunca a operação no seu conjunto.

Não pretendemos ser o processo que aconselhamos o melhor; é um método escolhido entre os que encontrámos na literatura existente e que tem a virtude de uma vez experimentado nos ter dado bons resultados. Estamos convencidos aliás de que todos os processos são bons desde que o técnico siga as normas fundamentais e adquira uma certa prática da operação.

As fórmulas que usamos são por assim dizer intermédias entre as correntes teóricas da drageificação. São duas essas correntes e ambas têm os seus defensores, ou seja, os dois processos diferentes são seguidos por técnicos que conseguem obter com eles bons resultados. Um dos processos usa xaropes e pós, isto é, depois de se aplicar o xarope sobre os comprimidos deita-se uma certa quantidade de pó que por um lado vai ajudar a formar a capa e por outro contribui para uma mais rápida secagem. No outro processo os pós são incorporados no próprio xarope preparando-se suspensões homogêneas. Para quem começa aconselhamos o primeiro processo visto que o pó é de fácil aplicação e permite de facto conduzir melhor o trabalho. As suspensões têm por vezes demasiada adesividade fazendo com que os comprimidos se peguem facilmente, sendo preciso usar com oportunidade o ar

\* Nos livros de língua inglesa costumam dividir-se as fases da drageificação deste modo: cobertura («subcoating»), drageificação propriamente dita (coating), alisamento («smoothing coat»), coloração e polimento («polishing»).

quente. O processo que seguimos usa simultâneamente um xarope e pó e uma suspensão sendo raro notar-se demasiada aderência entre os comprimidos.

Passemos então à descrição da primeira fase. Limpa a bacia, deitam-se os comprimidos dentro e põe-se em movimento. Aquecemos ligeiramente a bacia por fora e fazemos incidir a corrente de ar quente sobre os comprimidos deixando-os rolar nestas condições durante uns minutos. Conseguimos assim que os comprimidos aqueçam um pouco e por outro lado que fiquem com as arestas limadas o que vai facilitar o arredondamento que pretendemos.

A primeira fase começa como indicamos no esquema por uma camada isolante que como dizemos é facultativa. Com efeito esta camada isolante só é necessária nos comprimidos de substâncias higroscópicas ou naqueles a que por qualquer razão não se conseguiu dar a dureza necessária e convenha então tornar mais firmes. No caso das substâncias higroscópicas a razão está no facto de estas absorverem os líquidos das soluções xaroposas e mais tarde, depois da drageia pronta, a humidade vindo de dentro para fora acaba por estragar o produto.

Damos a seguir algumas fórmulas usadas com este fim. Nestas fórmulas, como nas outras que a propósito das fases seguintes irão aparecendo, as quantidades mencionadas terão apenas o interesse de fixar proporções.

Fórmulas:

1) Goma sandaraca .....	200 gramas
Goma laca .....	100    "
Alcool de 95° .....	750 c.c.

2) Goma laca .....	180 gramas
Alcool de 95° q.b.p. ....	450 c.c.

3) Alcool absoluto saturado de bálsamo de tolu q.b.

A goma laca dissolve-se no alcool a quente. A applicação destas soluções tem de ser feita com muita prudência pois dado o carácter das substâncias que nelas entram o comprimido pode ficar insolúvel.

Uma vez pois que tenhamos os comprimidos a rolar e que a temperatura seja satisfatória, deita-se uma pequena porção da fórmula escolhida—quantidade variável com o tamanho e número de comprimidos, mas de qualquer modo apenas o suficiente para os humedecer.

Podemos ver se a quantidade é suficiente deitando uma pequena porção, agitando os comprimidos com a mão para que a distribuição se faça uniformemente e tirando uns poucos para ver se estão bem molhados. Caso não estejam deita-se mais um pouco e

repete-se a operação até que estejam de facto humedecidos por inteiro. Isto é preferível a deitar líquido demasiado o que é sempre uma das causas perturbadoras da boa marcha do trabalho. Deixamos os comprimidos rolares um pouco e quando começam a secar podemos acelerar a operação com um pouco de ar quente. Antes não se deve aplicar o ar quente visto que assim deixamos que o líquido se distribua com toda a homogeneidade. Um dos princípios fundamentais da drageificação é justamente que se devem deixar as drageias o maior espaço de tempo possível em condições plásticas de se poderem moldar. Assim, em qualquer das fases, o ar quente só deve ser aplicado quando se note ao deitar o líquido demasiada tendência para as drageias se colarem, em virtude por vezes dum pequeno excesso de soluto que se deitou, ou no fim quando já começam a secar.

Quando os comprimidos estão bem secos, o que pode levar 10-15 minutos, deitamos nova porção de soluto e procedemos exactamente do mesmo modo que da primeira vez. Esta camada está terminada quando o comprimido está completamente coberto por uma fina capa de goma laca ou de bálsamo de Tolu. Podem ser precisas 4 a 5 aplicações para que a cobertura seja bem feita.

Depois dos comprimidos cobertos com a camada isolante tiram-se da bacia de drageificar para tabuleiros, espalham-se em camada fina e levam-se para a estufa onde se deixam estar pelo menos 24 horas a uma temperatura condicionada pela natureza da composição do comprimido mas que geralmente não precisa ultrapassar os 37°.

Só se retoma o trabalho 24 horas depois se os comprimidos estiverem completamente secos. Eis aqui outro dos princípios fundamentais da drageificação: esta operação é necessariamente um trabalho lento que demorará na melhor das hipóteses — tempo seco ou boa instalação — 4 a 5 dias. Tentar abreviar o tempo gasto retomando o trabalho numa altura imprópria e sujeitar-se pela certa ao insucesso.

Secos os comprimidos e limpo o drageificador começa-se com a camada elástica; se o comprimido não levou a capa isolante por não haver necessidade disso, começa-se nas mesmas condições que indicámos pela capa elástica. Esta camada elástica deve a sua elasticidade à gelatina que entra na composição das fórmulas usadas e tem como vantagem o facto de contribuir para a boa conservação futura da drageia, uma vez que não estalará sob a influência de alterações bruscas de temperatura como sucederia se na composição das várias camadas entrassem apenas pós. São muitas as fórmulas de xaropes gelatinosos descritas; limitar-nos-emos a dar a

que usamos (11) e indicar a bibliografia das que conhecemos (2), (10), (12).

Fórmula:

Gelatina .....	60 gramas
Goma arábica .....	60 »
Açúcar .....	1.500 »
Água destilada .....	1.000 c.c.

Deitam-se a goma arábica e a gelatina na água, a frio, e deixa-se ficar um pouco em maceração para que a gelatina amoleça; dissolve-se depois a banho-maria bem quente; junta-se o açúcar e continua-se a aquecer até dissolução completa; coa-se, mesmo por um pedaço de gaze dobrada.

Este xarope gelatinoso usa-se em conjunto com um pó, como dissemos. Também há inúmeras fórmulas de pós que se podem ver nos artigos que indicámos a propósito dos xaropes gelatinosos; limitar-nos-emos igualmente a indicar apenas a que usamos.

Fórmula:

Açúcar .....	540 gramas
Carbonato de cálcio .....	135 »
Talco .....	48 »
Goma arábica .....	3 »

Deve misturar-se bem e passar depois por um peneiro de 2.500 malhas.

As quantidades das duas fórmulas dão para uns 25 quilos de comprimidos. Para economizar tempo podem-se fazer 10 fórmulas do pó e guardá-lo em frascos ou latas. Do xarope gelatinoso convém fazer a quantidade mais ou menos certa para cada vez, visto a sua conservação ser mais difícil.

A fórmula do pó tinha originalmente amido. Por princípio substituímos o amido sempre que faz parte de fórmulas para drageificar por carbonato de cálcio (3 partes) e talco (1 parte), dado o seu conhecido comportamento em face da humidade (2).

Voltam pois os comprimidos à caldeira de drageificar. Aquecemos ligeiramente como já foi indicado atrás. O xarope gelatinoso é aquecido a banho-maria devendo a temperatura manter-se entre 70-80° durante toda a operação evitando sempre a fervura para que se não dê demasiada concentração e consequente aumento de viscosidade. Quando a temperatura tanto dos comprimidos como do xarope está em condições, deita-se este com uma concha em fio muito fino que se vai espalhando por toda a superfície dos comprimidos de modo que se deite apenas a quantidade suficiente para os humedecer. Os comprimidos não devem deixar de rolar como anteriormente; se isto acontecer é sinal de que se deitou quantidade demasiada de xarope.

Agitam-se os comprimidos com a mão para que a distribuição

seja o mais homogénea possível. Depois dos comprimidos rolem durante uns 2 minutos e do xarope estar portanto bem distribuído, aplicamos um pouco de pó, mesmo com a mão e deixamos rolar mais uns 2 minutos. Se houver necessidade, isto é, se continuarem muito molhados e pegajosos, aplicamos mais um pouco de pó. Se já não se agarram deixamo-los rolar livremente até secarem. Devemos evitar deitar pó em quantidade excessiva, visto que se isso suceder em vez de se formar uma delgada película em volta do comprimido, formar-se-ão granulações que tornarão a superfície irremediavelmente irregular.

Quando esta primeira camada secou — serão necessários 15-20 minutos —, repetimos o processo, e assim tantas vezes até que cortando uma ao meio se veja uma camada contínua que se distingue perfeitamente. Podem ser necessárias 6 ou 7 vezes para que fiquem boas.

Terminou assim a camada elástica e novamente os comprimidos voltam para a estufa por 24 horas ou mais.

Passamos agora à camada alisante. Como o próprio nome diz esta camada deve ficar absolutamente lisa, estando o comprimido nessa altura, mas só então, pronto a receber as outras capas, coradas ou não. Usamos como dissemos uma suspensão. A fórmula, da mesma proveniência que as anteriores, é a seguinte:

Carbonato de cálcio .....	120 gramas
Talco .....	18 »
Açúcar .....	570 »
Água destilada .....	300 c.c.

Fazer o xarope e juntar os pós depois de peneirados; coar por uma gaze dobrada.

Ha também evidentemente muitas fórmulas de suspensões. Aconselhamos para o seu estudo o artigo de J. A. KOREN já citado, em que a relação entre pós e líquidos é criteriosamente analisada.

A fórmula que indicamos dá aproximadamente para 20 quilos.

Para tratar os comprimidos com esta fórmula, põem-se a rolar e aquecem-se como anteriormente. Quando se está prático no assunto basta pôr a mão no interior da caldeira para ver se a temperatura está boa ou não. Para dar uma indicação diremos que um termómetro posto no fundo da bacia, um pouco acima da superfície dos comprimidos e ali mantido, por uns 5 minutos, seguro com a mão, deve marcar perto de 30°, não mais. A suspensão aquece-se do mesmo modo a banho-maria a 70-80°.

O modo de deitar esta fórmula é o mesmo da anterior, não sendo demais insistir em pequenas porções de cada vez e em deixar secar bem os comprimidos depois de cada adição. Serão pre-

cisas 7 a 8 camadas não sendo estes números mais do que uma indicação. Dar-se-ão as camadas que forem necessárias para que os comprimidos se apresentem completamente cobertos, sem qualquer aresta visível e com a superfície muito branca e lisa. Nova secagem por 24 horas ou mais, como de costume.

\*  
\*   \*  
\*

Terminou aqui a primeira fase do trabalho sendo oportuna uma cuidadosa escolha para remover alguns comprimidos partidos ou demasiado defeituosos. Não quer dizer que alguns que ainda apresentem pequenas rugosidades ou falhas não possam ser recuperados na fase seguinte. A escolha não é portanto ainda definitiva, mas apenas de precaução para evitar que quaisquer fragmentos se vão agarrar aos comprimidos bons estragando-os.

Entramos depois na segunda fase do trabalho, havendo agora que distinguir as drageias brancas das coradas. De qualquer modo só se deve continuar se as drageias se apresentam de superfície uniformemente branca e lisa. Caso contrário, por muito bem que se dê o corante, ficarão sempre manchadas.

Se as drageias vão ser brancas preparamos 1 ou 2 quilos de xarope comum, põmo-lo na panela a banho-maria e aquecêmo-lo a 70-80°, como de costume. A bacia deve já estar limpa, deitam-se os comprimidos dentro, deixam-se rolar aquecendo, para preparar para o banho de xarope. Assim que a temperatura é boa deita-se com a concha a primeira porção de xarope, como sempre em fio muito fino tendo o cuidado de o distribuir por toda a superfície dos comprimidos e de não os molhar demasiado. Agitamos com a mão e deixamos rolar até começarem a secar o que se nota facilmente por nessa altura largarem pó. Aplica-se ar quente para terminar por completo a secagem. Repete-se o trabalho o número de vezes suficiente para que as drageias atinjam o tamanho desejado. Nesta altura damos o último banho. Há vários métodos para terminar o trabalho; pode-se dar nesta altura uma ou duas camadas de xarope mais diluído—partes iguais de xarope e de água—e, sem deixar secar por completo, na altura em que começa a desaparecer o brilho húmido, mas antes que comece a aparecer pó, pára-se a bacia e tapa-se com um pano, deixando ficar por umas 2 horas, tendo o cuidado de dar um quarto de volta de vez em quando mesmo à mão para evitar que se agarrem. Com o xarope na concentração costumada isto é muito mais difícil visto que se dá a rápida cristalização do açúcar formando peque-

nas pintas que tiram a desejada uniformidade à drageia. Isto verifica-se facilmente tirando numa das últimas camadas, antes da final, três ou quatro comprimidos e pondo-os ao ar. Vê-se que rapidamente adquirem o aspecto acima descrito. Sendo secas assim lentamente as drageias apresentam-se com a superfície lisa e uniforme, prontas a receberem o polimento.

Se as drageias vão ser coradas há que em primeiro lugar usar um certo critério na escolha da cor. Dum modo geral as cores mais fáceis, isto é, as que menos vezes dão origem a manchas são os vários tons de vermelho e de amarelo. Das outras cores aconselhamos sempre escolher tons claros; pensar-se que carregando o tom se vão encobrir manchas adquiridas anteriormente não é ver bem o problema; geralmente quanto mais corante se vai deitando tanto mais manchadas vão aparecendo as drageias. Conseguem-se assim bonitos tons de creme, alaranjado, esverdeado, etc., com mais facilidade do que castanho ou verde-escuros. Acentamos como princípio não ultrapassar a quantidade de 1 grama de corante por 1 quilo de xarope comum. O corante deve ser dissolvido à parte num pouco de água com muito cuidado, pois trata-se geralmente de cores compostas que vão depois, se não ficam bem dissolvidas, dar origem a pintas de cores diferentes na drageia.

E chega-se à altura de dar outro dos princípios fundamentais da drageificação, este de capital importância para a questão da cor final: seja qual for a cor escolhida esta tem de ser sempre dada de modo progressivo. Aconselhamos começar por usar 0,25 g. de corante por quilo de xarope comum. Já se consegue muitas vezes com esta pequena quantidade um bonito tom.

Dissolvido o corante junta-se ao xarope e aquece-se, sendo as condições de temperatura idênticas ao processo anterior. Quando tudo está em condições deitamos a primeira porção evitando o ar quente para que a secagem seja lenta e o mais igual possível o que agora toma um aspecto particularmente importante pois isso vai dar origem a manchas.

Deixamos pois secar à vontade e quando começam a largar pó deitamos nova porção. Se depois de 4 a 5 vezes achamos a tonalidade demasiado clara dobramos a quantidade de corante para 0,5 grama por mil. Continua-se com o trabalho nas mesmas condições e se ainda não nos satisfaz a cor podemos ir até 1 grama. Mais, raras vezes é necessário. Depois de vários banhos com a última concentração de corante a cor vai-se acentuando. Quando atingir o ponto satisfatório pára-se procedendo-se ao último banho nas mesmas condições que se aconselharam para a drageificação branca, isto é, diluindo o xarope com uma parte igual de água,

mas mantendo a concentração do corante. O inconveniente da secagem rápida que referimos a propósito da drageificação branca faz aqui mais diferença pois os pequenos cristais de açúcar que ficam na superfície da drageia fazem violento contraste com a cor que lhe pretendemos dar. Devemos então deixar que a secagem se faça lentamente dentro da caldeira, cuidadosamente tapada.

Um outro processo que temos usado com bons resultados, e talvez com mais segurança do que o anterior é o seguinte: deixar a secagem fazer-se até ao fim, sempre com o mesmo xarope, isto é, sem diluição. As drageias ficam assim pulverulentas podendo-se ver o seu aspecto final bafejando 1 ou 2 que depois desprezamos por o processo ser pouco higiénico. Pomos então as drageias num peneiro sujeitando-as ao vapor de água proveniente duma panela que se aquece quase até à fervura. Ficam assim as drageias com o brilho húmido, próprias para se lhe dar o polimento. Isto evita que manchem pois depois de estarem pulverulentas quer dizer que a secagem é completa, não havendo então perigo de mancharem. Usando este processo deve-se dar o polimento imediatamente.

Quando se retiram 3 ou 4 e se verifica que estão uniformes ou já não mancham, o processo está terminado. Limpa-se a bacia e entra-se na terceira e última fase, a do polimento.

Para polir as drageias temos primeiro que cobri-las com uma substância susceptível de pelo atrito se tornar brilhante e que esse brilho seja duradouro. Usam-se para isso pós ou emulsões gordurosas, misturas de ceras dissolvidas ou não dissolvidas, parafina, espermacete, etc. Podem consultar-se as fórmulas mais variadas nos artigos já referenciados (13), (14). As soluções de ceras têm a vantagem de se poderem deitar sobre os comprimidos pulverulentos, pois o dissolvente das ceras tira-lhes o pó dando-lhes o brilho húmido de que necessitam nesta altura. Para nós há a dificuldade de conseguir dissolventes suficientemente puros para poderem ser usados, visto estas soluções só ficarem boas com derivados do petróleo ou tetracloreto de carbono. Para se fazerem com os dissolventes que habitualmente usamos temos que levar os líquidos quase à ebulição; isto tem como consequência que quando a solução chega ao contacto com as drageias muito mais frias, visto que o polimento é dado sem qualquer aquecimento, a cera precipita rapidamente formando pequenos pontos na superfície da drageia em vez duma película homogénea. Sucede assim com o álcool ou com o éter. Com os dissolventes mais próprios a solução consegue-se apenas ligeiramente quente, isto é, mais ou menos à temperatura a que se encontram as drageias não dando portanto origem à precipitação das ceras.



Eis uma fórmula deste tipo:

Cera branca .....	3 gramas
Cera de carnaúba .....	6 »
Solvente apropriado .....	400 c.c.

Fundem-se as ceras, aquece-se o solvente quase à ebulição e dissolvem-se então. Deixa-se arrefecer até que se chegue a uma temperatura suficiente para que a solução se mantenha mas sem estar demasiado quente para não se dar o contraste com a temperatura das drageias.

Não se podendo dispor de um destes dissolventes teremos que usar as ceras no estado sólido. Podem-se fazer pequenas bolas com as ceras ligeiramente aquecidas e pô-las a rolar com as drageias as quais vão cobrindo pouco a pouco. Pode-se usar assim 1 parte de cera branca e 2 de carnaúba.

Temos usado com bons resultados o seguinte processo: uma mistura constituída por:

Cera de carnaúba .....	3 partes
Cera branca .....	} ãa 2 »
Parafina sólida .....	

funde-se e pondo-se a bacia em movimento, bastante aquecida, vamos deitando de modo que as suas paredes fiquem forradas de cera. Depois desta estar completamente fria e solidificada pomos na bacia as drageias a que demos o brilho húmido com o vapor de água, em quantidade que deslizem sobre a mistura de ceras sem rolares — não pode ser grande quantidade porque senão o próprio peso obriga-as a rolar —. Depois dum certo tempo — uma meia hora —, as drageias cobrem-se duma fina capa de ceras e começam mesmo a adquirir um certo brilho. Substituímos então o drageificador pela bacia forrada de camurça, passamos as drageias para esta e deixamo-las deslizar por 1 ou 2 horas, ou evidentemente o tempo suficiente para adquirirem brilho.

Há quem prefira fazer um envernizamento a seguir à aplicação das ceras ou mesmo em vez do uso destas. Pode-se usar com este fim um verniz à base de benjoim ou goma-laca, mesmo simples soluções alcoólicas duma destas substâncias, com as quais se humedecem as drageias; deixam-se secar e rolar no polidor por algum tempo até adquirirem brilho.

Terminada a drageificação faz-se agora a escolha definitiva; deve fazer-se também um ensaio de desagregação semelhante ao que se faz para os comprimidos, excepto nas drageias que levaram camada isolante visto que, dada a insolubilidade das substâncias que entram nessa camada convém que seja mais rigoroso. Aprovadas as drageias deve-se proceder logo à sua embalagem, especialmente se o tempo está húmido.

O peso final da drageia depende evidentemente do número de camadas de revestimento que se dê ao comprimido. Duma maneira geral podemos estabelecer como limites ao peso da cobertura total como sendo entre 35 a 75 % do peso do comprimido.

\*  
\*   \*  
\*

Queremos ainda referirmo-nos a formas especiais de drageificação se bem que hoje menos usadas: a cobertura em prata, ouro ou alumínio e a de chocolate. As coberturas de prata e ouro, como vimos na parte histórica, foram introduzidas há séculos, sendo a de alumínio mais recente. Nestas coberturas especiais usa-se geralmente um drageificador de vidro. Em vez de xaropes convém usar aqui antes das coberturas finais uma pasta de talco com a fórmula seguinte:

Talco .....	100 gramas
Goma adraganta .....	3    »
Água destilada, q.b. para formar uma pasta espessa.	

Isto faz-se uma vez que a aderência da prata ou do ouro sobre o açúcar é imperfeita (5).

Parte-se duma pequena quantidade de drageias que se humedecem com um pouco da seguinte solução:

Gelatina .....	20 gramas
Ácido acético .....	50    »

deixam-se rolar aquecendo ligeiramente para auxiliar a evaporação do ácido acético. Quando começam a ficar pegajosas juntam-se 4 a 5 gramas de lâminas muito finas de prata ou ouro que vão sendo trituradas pelas drageias as quais acabam por ficar homogêaneamente cobertas (5).

Na cobertura de chocolate substitui-se o xarope com o corante por um xarope de chocolate de que apresentamos fórmulas, embora sem experiência.

#### Fórmulas:

##### Xarope chocolatado:

Chocolate em pasta .....	500 gramas
Xarope simples .....	3.800 c.c.

ou esta mais concentrada:

Cacau em pó .....	910 gramas
Açúcar em pó .....	2.070    »
Xarope simples .....	2.280    »

## d) drageificação entérica

A drageificação vulgarmente chamada entérica (do grego enteron-intestino), tem como dissemos a finalidade de fazer com que a drageia atravessasse intacta o esófago e o estômago e, apenas se desagregue no intestino. Para que isto suceda tem que se revestir o comprimido com uma substância que resista às condições estomacais pelo menos durante 5 horas e que se desintegre no intestino dentro de 1 hora (1). Isto exige da parte do técnico um critério seguro na escolha dessa substância e um ensaio rigoroso que prove que a drageia satisfaz às condições apontadas.

São inúmeras as substâncias apontadas, havendo alguns trabalhos comparando a sua eficiência. Vimos já que a primeira empregada foi o colódio, depois reprovado com a alegação da sua insolubilidade no suco intestinal (20). Vem depois a caseína em solução amoniacal e em seguida a queratina usada em solução acética ou amoniacal a 7%. Faz-se a solução a quente ficando sempre um certo resíduo, filtra-se, aconselhando alguns Autores o revestimento prévio do comprimido com uma capa de manteiga de cacau para que a aderência da queratina seja maior (15). A queratina, complexo polipeptídico resultante do tratamento de matérias córneas de origem animal, tem sido muito usada, lendo-se opiniões muito diversas a seu respeito, devidas certamente ao facto de se tratar duma substância cuja composição não é constante e também aos diferentes métodos usados na sua aplicação. A seguir à queratina aparece o salol, empregado isoladamente fundido ou associado ao tanino em fórmulas como esta:

Salol .....	4 gramas
Tanino .....	1 3
Éter .....	20 3

A goma-laca, um dos revestimentos mais aconselhados, emprega-se só ou associada ao óleo de rícino ou lanolina:

Goma laca .....	25 gramas		Goma laca .....	20 gramas
Óleo de rícino...	5 3	ou	Lanolina .....	5 3
Alcool de 96°...	95 3		Alcool de 96°...	75 3

Sem a preocupação da ordem cronológica ou do valor prático e também sem a pretensão de esgotar o assunto, citamos ainda as seguintes substâncias: bálsamo de Tolu, benjoim, sebo de carneiro, ésteres da celulose, ácido esteárico, ácido palmítico, cera de carnaúba, o complexo gelatina-formaldeído, glúten, álcool cetílico, óleo de rícino hidrogenado, parafina, esperacete, zeína, mástica, sandaraca, ácido abiético e abietado de metilo, numerosos

polímeros sintéticos dotados de propriedades resinosas, estearato de magnésio, estearato de butilo, aceto-ftalato de celulose (16), etc.

Estas substâncias são por vezes combinadas encontrando-se descritas muitas fórmulas (17), (18), sendo outras objecto de patentes. Entre os envoltimentos mais aconselhados temos o da zeína em solução alcoólica (3 gramas em 15 cc. de álcool a 60°) cuja técnica o Autor descreve em pormenor (19), e o moderno método americano do aceto-ftalato de celulose. Este produto é aplicado segundo a fórmula seguinte:

Aceto-ftalato de celulose .....	5	gramas
Acetato de etilo .....	47,5	"
Alcool de 95° .....	47,5	"

parecendo ser a sua desagregação devida a uma acção enzimática por servir de substrato às esterasas pancreáticas (20).

Escolhida a substância que vai servir de revestimento entérico e feita a sua solução, procede-se como ficou dito ao referirmo-nos à camada isolante. Depois dos comprimidos estarem completamente cobertos tiram-se alguns e sujeitam-se a ensaio que vai demonstrar se o comprimido está pronto a receber as camadas seguintes. Esta fase deve ser cuidadosamente anotada para, uma vez que se acerte com o número de camadas necessárias para satisfazer às condições referidas, seguir sempre a mesma técnica evitando assim insucessos. Camadas a mais podem tornar a drageia absolutamente insolúvel, assim como a menos podem não a tornar suficientemente resistente ao succo gástrico.

Depois de ter o resultado do ensaio satisfatório passa-se às camadas seguintes sendo a técnica absolutamente a mesma que ficou descrita, fazendo a capa entérica o papel de camada isolante.

Queremos ainda citar uma espécie de drageificação dupla que consiste essencialmente em dispor as substâncias medicamentosas em camadas concêntricas separadas umas das outras por capas entéricas ou de açúcar apenas e que tem por finalidade evitar incompatibilidades ou obter acções medicamentosas sucessivas. Temos por exemplo um comprimido ou pílula de pancreatina que seria queratinizado para evitar a sua destruição no estômago. Cobria-se depois este núcleo com pepsina que por sua vez levaria por fora a camada de açúcar como qualquer drageia. A pepsina seria assim libertada no estômago e a pancreatina apenas no intestino (9). Outro exemplo, pretende conseguir um efeito sedativo simultaneamente rápido e prolongado fazendo comprimidos de pentotal sódico cobertos com capa entérica e sobre este núcleo

uma camada de fenobarbital por sua vez coberta com capas apenas de açúcar (21). Não nos parece que este processo seja de aconselhar, não por não trazer vantagens, mas porque não vemos método rigoroso de aplicar a segunda substância sobre o comprimido da primeira.

### 3) OS ENSAIOS

Não há ainda nenhum ensaio oficialmente adoptado para a apreciação das drageias; isto não admira pois para os próprios comprimidos que tão grande importância adquiriram na prática farmacêutica contemporânea, só agora nas modernas edições das farmacopeias vão aparecendo normas rigorosas para a sua apreciação.

É evidente que não havendo uma base uniforme para a apreciação das drageias entéricas esta forma farmacêutica perde parte do seu valor, como se depreende do que ficou escrito. Existem descritos vários ensaios (22) tanto «in vitro» como «in vivo». Referir-nos-emos primeiramente aos ensaios «in vitro».

Os primeiros ensaios que apareceram, requeriam que a drageia resistisse 4 ½ horas em ácido clorídrico a 0,3 % e se desintegrasse completamente numa solução de bicarbonato de sódio a 0,5 % em 1 hora. Depressa se verificou não ser este ensaio eficiente pois principalmente o soluto de bicarbonato de sódio a 0,5 % não tem evidentemente qualquer semelhança com o suco intestinal.

Começaram a aparecer então diversas fórmulas em que se procuravam criar sucos artificiais e por outro lado vários aparelhos, tentando-se assim criar um conjunto de condições que se aproximassem quanto possível do meio natural.

Começa a entrar-se em conta depois com os factores fisiológicos do estômago e intestinos e assim assiste-se a uma evolução de fórmulas acompanhando novas teorias que vamos procurar sintetizar.

A seguir à fórmula demasiado simples que acima apresentámos para o suco gástrico outras surgem, sendo geralmente adoptada uma apresentada por Toplis (23) :

Suco gástrico artificial:

Cloreto de sódio .....	1,4 grama
Cloreto de potássio .....	0,5 »
Cloreto de cálcio .....	0,06 »
Ácido clorídrico a 33 % .....	6,944 grammas
Pepsina .....	3,2 »
Água destilada q.b.p. ....	1.000 c.c.

Esta fórmula tem o pH de 1,6 correspondente ao pH do suco gástrico antes das refeições que é de 1,67. Para a completar ainda se lhe juntou mucina gástrica na dose de 1,3 gramas.

O rigor com que este ensaio é olhado evidencia-se na citação duma fórmula de saliva artificial onde o comprimido ou a drageia se mergulha (em 2 cc.) antes de ser submetido à acção do suco gástrico artificial.

Saliva artificial:

Cloreto de cálcio .....	0,06 grama
Cloreto de sódio .....	0,45 »
Fosfato de sódio cristalizado .....	0,175 »
Carbonato de cálcio leve .....	1 »
Mucina gástrica .....	2,5 gramas
Taka-díastase .....	16 »
Colesterol .....	0,06 grama
Água destilada q.b.p. ....	1.000 c.c.

O pH desta fórmula é ajustado para 6,7. Este mesmo Autor (24) apresenta igualmente uma variante para as fórmulas do suco gástrico artificial citando uma de pH acertado para 1,4 para simular o estômago vazio e outra de pH 4 em que 300 cc. de água são substituídos por igual quantidade de mucilagem de goma arábica, para imitar o conteúdo do estômago cheio. Estas fórmulas serão para usar conforme o comprimido ou a drageia se destinam a ser tomados antes ou depois das refeições. As fórmulas baseiam-se na de Toplis que apresentámos atrás, diferindo apenas na quantidade de ácido clorídrico visto o pH ser diferente.

É nas fórmulas dos sucos intestinais artificiais que as divergências são maiores. Assim, a fórmula inicialmente descrita do soluto de bicarbonato de sódio a 0,5% baseava-se na teoria de que o que interessava para a desagregação da drageia era essencialmente um jogo de pH. Teríamos assim no estômago um pH sempre baixo (1,4-1,6), e no intestino pelo contrário um pH sempre acima de 7 e daí os solutos de ácido clorídrico e de bicarbonato. Reconheceu-se depois a importância dos respectivos fermentos na desagregação e introduziram-se nas fórmulas a pepsina, como já vimos, e a pancreatina. Surgiu por isso outra fórmula:

Suco intestinal artificial:

Pancreatina .....	0,1 grama
Bicarbonato de sódio .....	1 »
Água destilada .....	100 c.c.

Depois, novos conhecimentos de fisiologia mostraram que o conteúdo intestinal não é necessariamente alcalino, havendo pelo

contrário nas diferentes porções do intestino uma certa diferença de reacção. Criam-se então 3 tipos de sucos artificiais de reacções diferentes para acompanhar quanto possível o que sucedia «in vivo»:

Sucos intestinais artificiais:

a) alcalino		b) neutro	
Pancreatina .....	2,8 gramas	Pancreatina .....	2,8 gramas
Bicarbonato de sódio	15 »	Água destilada q.b.p.	1.000 c. c.
Água destilada q.b.p.	1.000 c. c.		
c) ácido			
Pancreatina .....	2,8 gramas		
Ácido clorídrico q.b.p.	pH 6,8		
Água destilada q.b.p.	1.000 c. c.		

Estes solutos são mantidos à temperatura de 37° e submetidos a uma certa agitação de modo a simular os movimentos estomacais e intestinais. Isto consegue-se em aparelhos de tipo muito variado dos quais aconselhamos o estudo do mais perfeito e completo (24). Este aparelho originalmente concebido para o estudo da desagregação de comprimidos serve perfeitamente para o mesmo fim, mas para drageias. Não o reproduzimos dada a grandeza das gravuras. É talvez um aparelho demasiado complexo em que todos os pormenores foram considerados mas servirá para quem se queira orientar em tal assunto.

Os ensaios «in vivo» baseiam-se na cobertura entérica duma substância cuja presença no organismo, ou mais precisamente no estômago e intestinos, possa ser facilmente determinada. Essa substância poderá ser posta em evidência por reacções características, por fenómenos especiais que provoque no organismo, pela sua opacidade aos raios X e mais modernamente pela sua radioactividade.

Assim, o salicilato de sódio é facilmente revelado na urina pela coloração violácea que dá com o cloreto férrico. Se drageificarmos um comprimido de salicilato de sódio poderemos verificar a resistência da capa entérica a ensaiar aos sucos gástrico e intestinal fazendo reacções com intervalos de tempo pequenos; se a reacção na urina é positiva em menos de 4 horas, isso provará que a drageia se desagregou no estômago e que portanto a capa é insuficiente; se pelo contrário a reacção só é positiva 5 ou 6 horas após se ter engolido a drageia isso provará que a desagregação só se deu no intestino e a capa satisfaz portanto plenamente podendo ser aplicada na prática; se finalmente não se verificar qualquer resultado positivo a drageia passou intacta através do tubo digestivo e assim será encontrada nas fezes. Eis pois um

método fácil de estudar comparativamente diversas fórmulas de capas entéricas.

Baseado no mesmo princípio é o emprego do iodeto de potássio em comprimidos drageificados entéricamente. Também o azul de metileno pode ser usado, pois na altura da sua desagregação a urina aparecerá corada de azul.

Outro método consiste no emprego de comprimidos de ipecacuanha ou de sulfureto de cálcio. Se as drageias se desagregarem no estômago teremos no primeiro caso vômitos e no segundo eructações de ácido sulfídrico. Empregam-se também estas substâncias associadas: assim, combinando o sulfureto de cálcio com o azul de metileno poderemos saber, caso não haja eructações sulfídricas que provem que a drageia se desagregou no estômago, a altura em que se desagregou no intestino, pela coloração das urinas. Pode-se do mesmo modo associar o salicilato de sódio com essência de hortelã-pimenta, bebendo frequentes golos de água carbonatada depois de engolir a drageia. Se esta se desagregar no estômago teremos eructações de hortelã-pimenta sem dúvida menos desagradáveis do que as de sulfídrico, e se a desagregação se der no intestino a reacção revelará o salicilato.

Aproveitando a propriedade que têm de ser opacos aos raios X surgiu a ideia de drageificar comprimidos de sais de ferro, de bismuto, ou mais vulgarmente de sulfato de bário. Este método é bastante interessante pois pode com ele saber-se o local exacto da desagregação da drageia e também o tempo de permanência da substância medicamentosa nas diferentes partes do estômago e intestinos, seguindo o seu curso com os raios X ou com o fluoroscópico.

Finalmente, com o aparecimento dos sais radioactivos artificiais, surgiu uma nova técnica que consiste em drageificar entéricamente pílulas de cloreto de sódio radioactivo artificial ( $\text{Na}^{24}$ ), conseguindo-se com o contador de Geiger determinar o momento exacto da sua desagregação. Há dois métodos: no primeiro procura-se saber o tempo de desagregação pelo aparecimento da radioactividade na circulação da mão, medida por um contador isolado do resto do corpo; no segundo dão-se as pílulas feitas do mesmo material e de violeta de genciana a ratos, determina-se o aparecimento de radioactividade na cauda e nesse momento sacrifica-se o animal. As manchas de violeta de genciana mostram o local exacto da desagregação (25).

Vê-se assim que existem muitos métodos tanto «in vitro» como «in vivo», alguns de bastante valor prático, sendo possível escolher um adaptável ao ensaio de comprimidos e drageias e harmo-



nizando-o com as nossas condições de trabalho increvê-lo na Farmacopeia contribuindo assim para que formas farmacêuticas hoje correntemente usadas e de comprovado valor terapêutico possam ser mais cientificamente executadas.

Creemos pois ser de ponderar numa futura edição da nossa Farmacopeia a escolha definitiva do termo para designar esta forma farmacêutica, a sua definição e a inscrição dum método de ensaio para as drageias entéricas.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) THOMPSON, H. O. & LEE, C. O. — *J. Am. Pharm. Assoc.* **34**, 135 (1945).
- (2) COOK-MARTIN — *Remington's Practice of Pharmacy* (9.<sup>a</sup> edição, 1948).
- (3) SCOVILLE — *The art of compounding*.
- (4) *Medicamenta* — Edição italiana (1933).
- (5) DENIEL — *La elaboración de Especialidades Farmacéuticas* (1936).
- (6) SACADURA BOTTE — *Elementos de Farmacotecnia* (1899).
- (7) XAVIER CORDEIRO — *Elementos de Farmácia* (1859).
- (8) COOK-MARTIN — *Remington's Practice of Pharmacy* (9.<sup>a</sup> edição, 1948).
- (9) ASTRUC — *Les opérations et les formes pharmaceutiques*.
- (10) KOREN, J. A. & BENTON, B. E. — *J. Am. Pharm. Assoc.* **38**, 267 (1949).
- (11) *American Pharmacy* (Vol. II, 1947).
- (12) GUNDERSEN, G., GUNDERSEN, F. O. & MUNZEL, K. — *Schw. Apoth. Zeit.* **85**, 965 (1947); **85**, 981 (1947); **85**, 1003 (1947).
- (13) KELLEY, C. — *J. Am. Pharm. Assoc.* **37**, 253 (1948).
- (14) KELLEY, C. — *J. Am. Pharm. Assoc.* **37**, 332 (1948).
- (15) HAGER — *Tratado de Farmácia Prática* (3.<sup>a</sup> edição — 1942).
- (16) CIMIRO, José Sílvia — *Publicações Farmacéuticas*. Ano XII, n.º 45.
- (17) KUEVER, R. A. & MANEY, P. V. — *Patente U. S. A.* **2**, 373, 763 apud *J. Am. Pharm. Assoc.* (Abst.) **35**, 95 (1945).
- (18) JUNAGER, S. A. — *Arch. Pharm. Chem.* **53**, 425 (1946) apud *J. Am. Pharm. Assoc.* (Abst.) **36**, 51 (1947).
- (19) CLOBUS, Jacques — *J. Ph. Belg.* Ano IV n.ºs 3-6 (1949).
- (20) BAUER, C. W. & MASUCCI, P. E. — *J. Am. Pharm. Assoc.* **37**, Março (1948).
- (21) MODERN DRUGS — Julho 1950, pág. 497.
- (22) HOWARD, W. R. — *The J. of Pharm. and Pharmacol.* **3**, 777 (1951).
- (23) TOPLIS, W. G. — *Am. J. Pharm.* **87**, 518 (1915).
- (24) FILLEBORN, V. M. — *Am. J. Pharm.* **120**, 233 (1948).
- (25) PETERSON, C. F., LEE, C. O. & CHRISTIAN, J. E. — *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 607 (1950).

Lisboa, Outubro de 1951.

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### **Progressos na síntese da penicilina — Síntese total da 5-fenilpenicilina.**

SHEEHAN, J. C. E COL. — *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3829 (1950).

Recentemente, — Abril de 1951 — o Dr. John C. Sheehan recebeu, durante uma reunião da «American Chemical Society», em Boston, o prêmio atribuído ao melhor trabalho de Química pura realizado nesse ano.

Esse prêmio foi-lhe conferido pelos seus trabalhos sobre novos processos de síntese de peptídeos,  $\beta$ -lactamas, penicilamina, ácido penicílico e compostos com estrutura análoga à da penicilina. O processo empregado é o mais importante dos estudados até hoje para a síntese de compostos com as características estruturais da penicilina (estrutura condensada tiazolidina- $\beta$ -lactâmica).

O autor espera que o método, convenientemente desenvolvido, possa vir a constituir o caminho para a síntese industrial da penicilina.

Embora a estrutura da penicilina fosse conhecida desde há muito não fora possível até então encontrar um processo suficientemente eficiente para a preparar devido a que as ligações dos átomos nos ciclos unidos são extremamente instáveis. O aquecimento ou o tratamento com reagentes suaves (mesmo ácidos muito diluídos) provocam rearranjo dos átomos que conduz a uma outra estrutura diferente e inactiva sob o ponto de vista biológico.

Para conseguir esta síntese, foi preciso estudar reacções novas que se passam quase instantaneamente a baixas temperaturas e em solventes inertes e, além disso, proteger as porções mais sensíveis da molécula para que resistissem à destruição nas condições da síntese.

A. J. C. R.

### **Doseamento de sulfito, hipossulfito e vitamina C.**

MOSQUEIRA TORIBIO, A. — *Anales real acad. farm.*, **4**, 365 (1951).

O A. descreve um método que permite dosear isoladamente sulfitos, hipossulfitos e ácido ascórbico numa mistura destes produtos segundo uma técnica que em linhas gerais consiste em: a) determinar a quantidade de iodo consumido por uma amostra do produto; b) determinar o S total (procedente do sulfito e hipos-

sulfito) por oxidação com água de bromo e precipitação do ião  $\text{SO}_4^{--}$  com cloreto de bário; *c*) determinar a quantidade de sulfito por oxidação deste com iodo e precipitação do ião  $\text{SO}_4^{--}$  obtido, com cloreto de bário.

O A. descreve pormenorizadamente as técnicas seguidas.

A. P. T.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### **Clorofila — suas aplicações médicas e farmacêuticas.**

SPRANDIO, G. J. — *Bull. Am. Soc. Hosp. Pharm.* 8, 292 (1951).

Trata-se duma revisão sobre o assunto, com quarenta referências bibliográficas, em que o A. aborda os seguintes capítulos: química, farmacologia, aplicações terapêuticas e preparados galénicos.

A clorofila é um ester duma porfirina metálica e do fitol, que se encontra na natureza sob a forma de uma mistura de vários isómeros.

Nos últimos anos têm sido publicados vários trabalhos sobre o emprego local da clorofila, especialmente como cicatrizante e desodorante; e, recentemente têm-se exaltado as suas virtudes terapêuticas como desodorante, de uso interno.

De facto, apesar de vários trabalhos publicados sobre os efeitos benéficos da clorofila, o relatório do Conselho de Farmácia e Química da Assoc. Med. Amer. refere que, embora não haja motivos para acreditar que o produto retarde a cicatrização, também não há dados suficientes para garantir que a clorofila favoreça a epitelização das feridas.

Nada se sabe também de concreto sobre o modo como este medicamento actua como desodorante, quando administrado por via oral, e é provável que se tenha exagerado os seus efeitos benéficos nestes casos.

Os preparados galénicos de clorofila utilizados em dermatologia têm sido sobretudo pós, soluções e pomadas; em estomatologia, pastas dentífricas e dentífricos líquidos. Por via oral utilizam-se pós e comprimidos; e também se refere o emprego de supositórios e óvulos, especialmente como desodorante.

A clorofila natural, lipo-solúvel, não tem sido normalmente usada nestes preparados galénicos, mas sobretudo os preparados hidrossolúveis, obtidos por hidrólise alcalina.

Os produtos comerciais de clorofilina hidrossolúvel são geralmente líquidos, com percentagem variável de matéria corante;

um deles é a clorofila-magnésica-sódica, contendo 25 % de produto activo.

Neste trabalho, o A. refere especialmente duas fórmulas: uns supositórios (a 10 %, em óleo de cacau, preparados com clorofila oleosa, à maneira habitual) e uma pomada, em excipiente hidrófilo, que é o preparado galénico mais frequentemente utilizado.

A fórmula aconselhada para a pomada de clorofila é a seguinte:

Ácido esteárico .....	15 g
Parafina líquida .....	5 cm <sup>3</sup>
Glicol polietilénico, 4.000 .....	10 g
Trietanolamina .....	1 g
Benzoato de sódio .....	1 g
Clorofila hidrossolúvel (25 %) .....	4 g
Água destilada q.b.p. ....	100 cm <sup>3</sup>

A. M. L.

## FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

### **Cromatografia em papel e doseamento da morfina no ópio.**

ANDERS BAERHEIM SVENDSEN. — *Pharm. Acta Helv.*, 26 (10), 323 (1951).

As aplicações da cromatografia em papel vão sendo cada vez mais numerosas, porque este método analítico, permitindo trabalhar com pequenas quantidades, conduz a uma boa separação de substâncias.

Sob o ponto de vista quantitativo, ela tem sido largamente aplicada sobretudo na separação e dosagem de ácidos aminados e açúcares.

O A. vem realizando uma série de trabalhos de aplicação da cromatografia em papel à análise fitoquímica.

Na presente memória relata a separação da morfina dos outros componentes do ópio e o seu ulterior doseamento por colorimetria.

O método é, sucintamente, o seguinte:

Uma pequena quantidade de ópio é esgotado com ácido fórmico aquoso. Com o extracto obtido é realizada a cromatografia. A morfina é depois retirada totalmente do cromatograma e doseada colorimètricamente, por meio da reacção com nitrito de sódio e amónia, em espectrofotómetro COLEMAN UNIVERSAL, com filtro PC 4 e tina de 13 mm. Prèviamente é construída uma curva-padrão com morfina pura anidra.

A. P.

# BIBLIOGRAFIA

## Codex Medicamentarius Gallicus

(Pharmacopée Française — VII<sup>e</sup> Ed.)

O aparecimento duma nova edição do Codex — neste caso a 7.<sup>a</sup> — é uma boa notícia para os farmacêuticos portugueses que muito apreciam a sempre valiosa Farmacopeia Francesa. Ao lermos esta nova edição com data de 1949 e tornada oficial a partir de 1 de Novembro de 1950, verificámos antes de mais nada a esplêndida organização da Farmácia francesa com a sua Ordem, pela primeira vez encarregada da edição e publicação da Farmacopeia, uma regulamentação de especialidades farmacêuticas, uma pre-farmacopeia, (R. M. N.)<sup>\*</sup>, anunciada para breve e uma comissão permanente do Codex nomeada por decreto de 1943 com 52 membros titulares e 88 correspondentes, que têm por obrigação rever a Farmacopeia, pelo menos de 12 em 12 anos, segundo conselho governamental.

Esta 7.<sup>a</sup> edição segue a orientação das anteriores procurando ser essencialmente o conselheiro do farmacêutico que trabalha na sua pequena oficina proporcionando-lhe ensaios facilmente realizáveis.

Em relação à edição anterior foram suprimidos 290 artigos e introduzidos 62, 21 dos quais já publicados em suplementos à 6.<sup>a</sup> edição.

Entre as novas monografias são particularmente interessantes as dedicadas aos Aerosóis medicamentosos e aos Isótopos radioactivos.

Nas novas substâncias inscritas sobressaem as 6 sulfamidas mais usadas, as penicilinas sódica e potássica, e o sulfato de diidroestreptomicina.

Entre os novos ensaios avultam um rigorosíssimo para o vidro das ampolas, que tem a particularidade de passar a ser obrigatoriamente incolor com o fim de se poder ajuizar com segurança da boa conservação dos solutos, e o da pesquisa de substâncias pirogênicas em ampolas de capacidade superior a 125 c. c.

Na parte de técnica farmacêutica a 7.<sup>a</sup> edição do Codex entre outras inovações admite o emprego nos supositórios de substâncias além da manteiga de cacau e da glicerina gelatinada, permitindo assim que se faça uso dos modernos excipientes hidrossolúveis. Nas pomadas também se sai da vulgaridade integrando na sua definição aquelas que têm como excipiente as emulsões do tipo óleo em água.

Quanto à nomenclatura segue as normas internacionalmente adoptadas e generaliza o emprego de nomes comuns para designar as substâncias de fórmula complexa, existindo no fim do livro um desenvolvido quadro com as denominações comuns mais usadas e as respectivas correspondências.

Existe também no fim do livro uma relação de doses usuais e máximas para o adulto e para as crianças, discriminando para estas em duas colunas as doses até aos 30 meses e dos 30 meses aos 15 anos, e indicação da via de administração dos medicamentos, relação esta de grande utilidade prática.

Eis em traços muito largos alguns aspectos da nova Farmacopeia que muito honra os nossos colegas franceses.

C. SILVEIRA

\* R. M. N. — Recueil des Médicaments Nouveaux.

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I—DOCTRINA

### O ENSAIO DE PUREZA DOS MEDICAMENTOS OFICINAIS NA FARMÁCIA

Algumas farmácias têm deficiente material para análise e este facto levou-nos a admitir que os farmacêuticos vêm depositando a máxima confiança nas drogas que adquirem.

O desaparecimento, com a última guerra, de certas casas de renome mundialmente conhecido, as dificuldades na obtenção de certos e determinados produtos, o aparecimento de um grande número de novos comerciantes de remédios, chamaram a nossa atenção, e perguntámos se o farmacêutico terá razão para ser assim tão confiante nos seus fornecedores.

Das investigações e análises realizadas por nós chegámos à conclusão de que o farmacêutico tem uma necessidade imperiosa de verificar a pureza dos produtos antes da sua utilização.

Alguns exemplos de substâncias que não satisfaziam ao preceituado na Farmacopeia Portuguesa:

a) *Por conter impurezas:*

Ácido bórico em palhetas;  
Calomelanos;  
Linhaça moída;  
Licopódio;  
Sulfureto de bário.

b) *Por baixo teor em princípio activo.*

Água oxigenada;  
Algodão iodado;  
Água de louro cerejo;  
Comprimidos de sulfato de quinino;  
Pastilhas de sublimado;  
Pó de folhas de beladona.

c) *Por outras causas:*

Criogenina;  
Eucaliptol;  
Óleo de ricino;  
Glicerina;  
Mostarda em pó;  
Linhaça moída.

No laboratório duma farmácia não é possível realizar todos os ensaios que a Farmacopeia Portuguesa prescreve para todos os fármacos, mas é grande o número dos casos em que um ou dois ensaios, de fácil execução, bastam para que o farmacêutico com uma segurança relativa possa caracterizar e avaliar a pureza daqueles, sem precisar de muitos reagentes e aparelhos de difícil obtenção ficando assim com uma maior consciência do grau de pureza dos produtos que adquire e que fornece.

Em virtude da enorme vantagem que há em se conhecer o valor dos produtos com que o farmacêutico deverá preparar os remédios, tentámos reunir uma série de reacções que num modesto laboratório duma farmácia de aldeia, permitam fazer uma rápida apreciação das drogas que tenham chegado até lá.

Era intenção nossa publicar todas as reacções que seleccionámos, para os produtos inscritos na Farmacopeia Portuguesa, mas como o espaço de que podemos dispor, num jornal desta natureza, é reduzido, citaremos apenas alguns exemplos:

**Ácido acético:**

Densidade 1,060.  
Ferve a 118°.  
Solidifica abaixo de 15°.  
Miscível com o sulfureto de carbono.

**Ácido salicílico:**

Solúvel em cerca de 3 partes de álcool.  
Fusível a 158°.  
Dissolva 0,5 gr. de ácido em 3 c.c. de ácido sulfúrico; o soluto, que deve ficar incolor, pode corar-se levemente de amarelo no fim de 20 minutos.

**Essência de Niauli:**

Densidade 0,919 a 0,922.  
A mistura de volumes iguais da essência e de álcool de 80°, fica límpida.

**Fenol:**

Deve ser incolor ou só levemente rosado.  
Fusível entre 40° e 41°.  
Ferve a 182°.  
Agite 2 gramas do fenol com 5 c.c. de soluto a 10 % de hidróxido de sódio; o líquido não deve ficar turvo.

**Licopódio:**

Projectado contra uma chama deflagra sem fumo e sem cheiro.  
Agite 0,5 grs. de licopódio com 10 c.c. de água; não dá pelo repouso depósito pulverulento.

Pelos exemplos apresentados verifica-se que em qualquer rudimentar laboratório, se pode fazer uma ideia bastante aproximada do valor real da droga ensaiada, pois basta fazer determinações simples como o ponto de fusão, de ebulição, as provas de solubilidade, etc., para na maioria dos casos podermos reprovar um produto com toda a segurança.

M. G. MATOS JÚNIOR

## da Ordem dos Farmacêuticos

### REPARANDO UMA INJUSTIÇA

Só agora tomei conhecimento da exposição enviada à Ordem dos Médicos, em que se aprecia a competência dos farmacêuticos para as chamadas análises clínicas. Por se tratar de um assunto da maior importância, em que não só estão em jogo os interesses de duas classes, mas principalmente os direitos de uma, não posso deixar de vir a público para dizer aberta e sinceramente o que sobre o assunto penso.

Parece impossível que os grandes mestres da teoria dos espaços vitais, que tão grandes injustiças e violências causou antes da última guerra, tenham deixado tão brilhantes discípulos. Digo isto porque na realidade, para os autores da referida exposição, as análises clínicas são o espaço vital que a pletera médica, agravada por atentados de vária ordem cometidos contra a nobre profissão médica, obriga a ocupar. É a velha história de sempre — os objectivos são estes, os argumentos foram arrançados depois. Os mestres da teoria dos espaços vitais procediam exactamente assim. Não creio porém,

mesmo admitindo que o atentado triunfe nos seus objectivos, que a profissão médica saia engrandecida desta pugna, em que ameaça vibrar mais um golpe na modesta, prestante e sacrificada profissão farmacêutica.

Tenho alguma autoridade para falar — sou formado em Farmácia e professor da Faculdade de Farmácia do Porto; sou formado em Medicina e fui-me reconhecido pela Ordem dos Médicos direito ao título de especialista em análises clínicas.

Sei o que devo à minha formação médica e o que devo à minha formação farmacêutica. Embora não passe na verdade de um modesto analista, tenho porém suficientes luzes do que são as análises e do que deve ser um analista, para julgar das razões apresentadas neste singular e apunhalante documento com que os autores da exposição pretendem aniquilar uma das mais legítimas actividades do farmacêutico. Sinto um desgosto íntimo — porque me orgulho de ser médico — ao ter que desvendar as mistificações a que, na elaboração dessa exposição, se recorreu. Os homens só se enobrecem, só se valorizam, na medida em que são fiéis à verdade. Quando o orgulho e a ambição nos cegam, não pode resultar daí nada de grande ou de nobre. O que é preciso é obedecer à verdade e nunca tentar construir a verdade. A lamentável exposição que tenho diante dos olhos não contém senão uma verdade construída, uma verdade forjada.

Não vou entrar na análise minuciosa da exposição, mas apenas tocar alguns pontos que aos seus autores devem ter parecido de primacial importância para o objectivo a atingir. Começa a exposição por pretender estabelecer a não legalidade do exercício da profissão de analista pelos farmacêuticos, apenas porque nos regulamentos de uma série de estabelecimentos do Estado, que devem ter sido elaborados por médicos, não se menciona o diploma de licenciado em Farmácia como habilitação legal para o exercício das chamadas análises clínicas, embora nas considerações que antecedem a reforma do ensino farmacêutico de 1932 se diga que os licenciados poderiam aspirar ao provimento nos cargos de chefes de laboratório e de químicos analistas nos Hospitais Cívics, Institutos Câmara Pestana e Central de Higiene, etc.

Em face disto parece que se podia prever logicamente que o autor ou autores da exposição deviam concluir que a situação criada pelos regulamentos que regem os Hospitais Cívics, etc. devia ser modificada no sentido de permitir o acesso do licenciado em Farmácia a tais lugares. Dá-se porém o contrário — a exposição conclui daqui que aos farmacêuticos não é legalmente admitido o exercício das análises.

Mas os autores da exposição não param aqui nas suas argúcias. Procuram depois afinadamente provar que o exercício das análises clínicas (será por se chamarem assim?) representa nem mais nem menos do que o exercício ilegal da medicina, pois, por exemplo, como se compreende perfeitamente, na pesquisa de albumina numa urina, no dosar da ureia num sangue ou na execução de qualquer reacção serológica, pratica-se a observação de pessoas por métodos especiais e cometem-se actos próprios da profissão médica. É claro que, pela mesma peregrina razão, quando no laboratório dum médico se apresenta um cliente com uma amostra de leite de vaca para verificar se, por exemplo, tem a percentagem normal de gordura, o médico não deve tocar-lhe pois isso equivaleria à observação de animais por métodos especiais, o que é próprio da actividade do veterinário.

Exímios na arte dos passes rápidos, os autores da exposição levam-nos vertiginosamente às conclusões necessárias à sua tese. É para melhor mostrarem as suas generosas intenções, põem no prato da balança o segredo profissional, preocupados com o doente, «completamente desprevenido, confiante, supondo os seus interesses morais ou outros perfeitamente defendidos por esse mesmo segredo profissional». Compreende-se o especial melindre e a absoluta impossibilidade de o evitar, pois não é fácil enviar ao laboratório, fora de toda a identificação denunciadora, alguns centímetros cúbicos de sangue ou de urina!...

Chegamos assim, depois destas exorbitantes razões, ao ponto mais ousado



e chocante da exposição. Tendo «provado» que a licenciatura em Farmácia não era reconhecida como habilitação legal para o exercício das análises clínicas, os autores da exposição prepararam-se para a parte mais sensacional e aparatosa do seu devastador programa, pretendendo provar que os licenciados em Farmácia não possuem preparação profissional para exercer a actividade de analistas. Depois de mencionar as ciências que, em seu entender, são indispensáveis para as análises e que compreendem todas as matérias estudadas nos três primeiros anos do curso de medicina, os autores incluem o programa do curso de Farmácia, com a lista de todas as cadeiras e cursos professados na Faculdade de Farmácia, concluindo em face disso, com a mais mirabolante desfaçatez, que não possuem «aquela mesma preparação que é própria do curso de medicina». O que se pretendia porém discutir não era na realidade nada disso, mas apenas se os licenciados em Farmácia possuíam na verdade preparação para o exercício das análises. Ora uma apreciação imparcial permite concluir que os farmacêuticos recebem durante o curso uma preparação muito melhor até que a dos próprios médicos. Basta verificar que do plano de estudos fazem parte as seguintes cadeiras, todas elas importantíssimas para a prática laboratorial: Curso de Análise Química (1.ª e 2.ª parte), Cadeiras de Criptogamia e Fermentações, Química Biológica e Análises Bioquímicas, Toxicologia e Análises Toxicológicas, Análises Físicas e Físico-Químicas, Microbiologia Aplicada, sem falar em outras cadeiras como Bromatologia e Análises Bromatológicas e Farmacodinamia Experimental, cuja prática nos laboratórios lhes confere notável desenvoltura na execução de muitas técnicas da Química, da Físico-Química, da Bacteriologia, da Serologia e da Biologia.

Para quem sabe o que são análises e não tem o propósito de especular a respeito de análises, sabe também que estas são as ciências basilares para a sua prática. Se exceptuarmos alguns casos especiais, que a seguir se mencionam, importa muito mais a um analista a posse de uma técnica laboratorial perfeita, alicerçada no conhecimento teórico das ciências físico-químicas e biológicas acima mencionadas, do que o conhecimento de algumas das ciências basilares do curso médico, que na exposição tão retumbantemente são citadas com o ar de quem faz ver ao farmacêutico a sua profunda e miserável ignorância.

Se deixarmos de lado os exames histo-patológicos (que nenhum farmacêutico aliás tentaria praticar e que de resto poucos médicos também estão à altura de fazer) as determinações especiais da Fisiologia Clínica e, vamos lá, certos exames citológicos, o licenciado em Farmácia está perfeitamente habilitado pela sua preparação Universitária a fazer as chamadas análises clínicas. Por minha experiência pessoal direi até que a prática dessas análises apresenta para ele menos dificuldade do que para o médico, o que se explica facilmente desde que se considere o facto de no seu curso ter tomado demorado contacto com as técnicas da Análise química e físico-química, bem assim como da Bacteriologia e Biologia.

Sei o que devo aos dois cursos quanto à minha preparação laboratorial e por isso falo com absoluta consciência da razão que me assiste.

Na Faculdade a que pertenço é de tradição trabalhar bem e alguns médicos analistas que conheço passaram pelos seus laboratórios que, senão servem, a dar crédito à exposição, para formar farmacêuticos analistas, serviram pelo menos para ajudar a fazer alguns distintos analistas médicos.

Em contra partida, sei a falta de preparação laboratorial com que o médico sai, terminado o seu curso, o que aliás não espanta nada pois as Faculdades esforçam-se, e muito bem, por fazer bons clínicos e não homens de laboratório. Algumas das tais ciências, enfaticamente citadas pelos expositores, são estudadas mais teórica que praticamente e os trabalhos práticos são orientados apenas no sentido de ilustrar e objectivar o estudo teórico, como acontece em Química Fisiológica, pois é isso que sobretudo interessa.

Há hoje, espalhados tanto nas cidades como na provincia, numerosos farmacêuticos a exercerem a actividade de analistas. O serviço por eles prestado à saúde pública não pode deixar de merecer uma consideração e um

tratamento bem diferentes da insólita pedrada que representa a exposição apresentada à Ordem dos Médicos. Se a voz da consciência e da justiça se fizer ouvir, estou certo de que esses serviços não podem deixar de ser justamente apreciados. Os clínicos da província poderão a muitos títulos dizer alguma coisa a esse respeito, pois representa por vezes grande comodidade e conveniência dispor de um pequeno laboratório de análises numa farmácia, em qualquer recanto afastado, onde por certo os autores da exposição não queriam montar o seu.

E porque se insinua habilidosamente, nas linhas que antecedem a publicação da exposição, que o exclusivo das análises para o médico virá beneficiar o doente? Será isso «não deixar na sombra» nenhuma faceta do problema, ou será a nuvem de fumo que a tática da luta muitas vezes aconselha? Ah! A velha teoria dos espaços vitais a quanta subtilidade nos obriga!...

Por tudo isto considero a exposição enviada à Ordem dos Médicos como verdadeira monstruosidade, não só pelo que nela se contém de falso, mas por constituir lamentabilíssima tentativa para diminuir o prestígio da Farmácia.

Não se pensa assim noutros países onde ao farmacêutico é permitido exercer a actividade de analista. Em França, por exemplo, o farmacêutico exerce no seu laboratório particular ou nos laboratórios hospitalares a função de analista, embora esse exercício seja condicionado, tanto para ele como para o médico, por regulamento especial. E nem por isso se pode dizer que nesse país o nível dos especialistas tenha baixado, antes a Farmácia contribuiu com algumas grandes figuras para o prestígio desse importante ramo das ciências médicas que é comum à Farmácia e à Medicina, ciências que por sua vez, ao contrário do que os expositores dizem, tem muita coisa de comum nos seus fundamentos. Não conhecem por acaso os autores da exposição nenhuns livros de análises clínicas da autoria de farmacêuticos? Pois há muitos e posso dizer que alguns, publicados por exemplo em França e em Espanha, tiveram e têm grande voga e divulgação.

Compreendia perfeitamente que os expositores preconizassem a regulamentação do exercício das funções de analista pelos licenciados em Farmácia, já que os médicos o fizeram também. Compreendia que se delimitasse o campo de acção dos analistas farmacêuticos, aliás já por mim reconhecido, que se exigisse ao licenciado em Farmácia uma especialização ou um estágio completado por provas, mas privar pura e simplesmente o farmacêutico desse direito que lhe é concedido pelo próprio diploma que regula o ensino de Farmácia, que lhe é prometido pelo Estado no limiar da Faculdade em que ele vai frequentar um longo e trabalhoso curso de cinco anos, não é outra coisa senão esbulhá-lo de um direito fundamental.

Se os médicos falam em interesses de classe é uma coisa, mas na sociedade e no Mundo o grande mal tem sido sempre esse de encerrar mais o interesse das classes do que os seus próprios direitos ou deveres.

Se quisesse seguir o mesmo método dos autores da lamentável exposição, não me seria muito difícil provar com grande copia de argumentos e de factos que, se aos licenciados em Farmácia se devia proibir o exercício das análises, porque o seu curso os não habilita suficientemente nas «ciências consideradas basilares do curso médico», também aos médicos se podia proibir o exercício dessa actividade por o seu curso ser quase omisso no estudo da Química analítica, Física e Físico-química, ciências consideradas basilares para todo aquele que se dedica ao laboratório.

Longe de mim porém essa ideia. Em minha opinião, devidamente regulamentadas, depois de um atento e sensato estudo feito de comum acordo, as análises de aplicação à clínica deviam ser feitas tanto por médicos como por licenciados em Farmácia. Proibir estes de exercer essa actividade seria não só profundamente injusto como altamente inconveniente para a saúde pública, dado que em muitas zonas do nosso país é o farmacêutico que, no seu laboratório, presta ao médico e ao doente apreciáveis serviços dessa índole.

Da leitura da exposição se conclui também que aquilo que se impõe fazer é acabar com a inadmissível anomalia, em tão boa hora revelada pelos

autores da exposição, que consiste em não ser reconhecido aos licenciados em Farmácia, no regulamento dos Hospitais e de outros estabelecimentos públicos, o direito de serem providos nos lugares de analistas, direito que lhes continua a ser reconhecido pelo próprio diploma oficial que regula o ensino de Farmácia no nosso País e cuja efectivação deve constituir ponto de honra para o Estado.

A. C. CORREIA DA SILVA

(«Jornal do Médico», XVIII (458) 756-758, 1951).

## PORQUE SE NÃO VENDE ESTREPTOMICINA NAS FARMÁCIAS?

No jornal *Diário de Lisboa* de 28 de Dezembro do corrente vinha publicada a seguinte local:

«Em todas as zonas da cidade se encontram, a toda a hora, farmácias de serviço, para aviar qualquer medicamento formulado ou especialidades farmacêuticas. Os jornais publicam diariamente a lista dessas farmácias, até com a indicação dos respectivos telefones, ao mesmo tempo que, nas portas das que estão fechadas, se indicam as que estão de serviço permanente, nessa noite, na respectiva área. Se isto é assim, é porque se reconheceu que um medicamento aplicado a tempo pode atalhar a doença e até salvar uma vida.

Por sua vez, os médicos, quer chova, quer faça frio, acorrem, sempre que pedem a sua comparência, para a prestação dos seus serviços; mas, por vezes, a sua situação é idêntica à dos bombeiros chamados para apagar um incêndio, a quem falta a água para combater o fogo. Acontece isso, por exemplo, quando a chamada é feita de noite e o remédio a aplicar é estreptomicina. É que a Cruz Vermelha, a entidade distribuidora daquele produto, está fechada de noite.

Além disso, durante o dia, quem morar em certos bairros e necessitar de estreptomicina, tem de perder horas para ir à Cruz Vermelha e voltar, às vezes, para aviar uma receita duma quantidade infima daquele remédio.

Porque não se vende tal produto em todas as farmácias — que são os estabelecimentos próprios para isso? Não se diga que é por dificuldade de fiscalização, pois esta exerce-se, eficazmente, sobre a venda dos alcalóides que só podem ser distribuídos contra receita médica.»

Se bem que as razões que levaram a conceder à Cruz Vermelha Portuguesa o privilégio de, em determinada altura, usufruir do direito que só aos farmacêuticos é por lei concedido a venda dos medicamentos ao público, pudessem ser susceptíveis de discussão, hoje esses argumentos não têm, a nosso ver, qualquer justificação.

Ao tempo, e porque se tratava de evitar que aquele medicamento fosse motivo de especulações em prejuízo dos doentes, um despacho entregava em mãos da Cruz Vermelha Portuguesa a distribuição (e sua fiscalização) da estreptomicina como se outra solução não pudesse ser dada através dos organismos oficiais — Direcção Geral de Saúde e Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos — sem contrariar o art. 2.º do decreto-lei n.º 17.636, disposição legal de cujo cumprimento está dependente a assistência farmacêutica em todo o país.

Esta assistência que, estamos certos, é mais útil, mais completa, mais rápida e mais necessária ao público doente do que a acção sem dúvida humanitária da Cruz Vermelha, não tem, para ser mantida, outros recursos senão aqueles que lhe vêm do cumprimento das leis que a instituem e a regem, e sofreu assim um golpe que a repetir-se ou a multiplicar-se virá abalar, senão a destruir, a organização farmacêutica no país.

Apesar disto o privilégio dado à Cruz Vermelha foi acatado pelos organismos representativos da actividade farmacêutica. Mais tarde, tendo deixado de existir o *statu quo* que deu origem àquela concessão, foram feitas diligên-

cias no sentido de ser retirada aquela prerrogativa; mas ainda nessa altura se entendeu superiormente que ela era de manter-se.

Hoje, em face da reclamação do público através do *Diário de Lisboa* e atendendo a que o preço do produto pode ser estabelecido e sempre modificado pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, julgamos que a fiscalização da distribuição do produto deveria ser feita pela Direcção Geral de Saúde, único organismo com competência oficial para o fazer, tal como sucede em relação aos tóxicos, abortivos e estupefacientes. A Farmácia Portuguesa vem atravessando uma crise bem patente — que não lhe permite alienar a mais pequena parte dos seus magríssimos proventos — e os Organismos que a representam entendem ser seu dever aproveitar qualquer oportunidade para patentear as razões que julgam assistir-lhes.

M. T.

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

**21) Pergunta** — Que se entende por «Medicamentos de Urgência»? — A.

*Resposta* — Se o consulente se quer referir aos medicamentos que constituirão a existência dos Postos Farmacêuticos recentemente criados, responderemos que «Medicamentos de Urgência» serão aqueles que farão parte duma lista a elaborar pela Direcção Geral de Saúde. — M. T.

**22) Pergunta** — Podem legalmente as parteiras requisitar das Farmácias, ampolas de Pituitrina? — A.

*Resposta* — Não podem fazê-lo legalmente. — M. T.

**23) Pergunta** — As Farmácias podem dispensar ao público, sem dependência de receita clínica, especialidades como Luminal, Allonal, Sedormido, Digitalina, Bialminal, Adalina e outras desta classe, mesmo que seja «repetições», isto é, tendo o cliente já feito uso, por indicação do médico dos referidos produtos? — A.

*Resposta* — Não podem nem devem fazê-lo. — M. T.

**24) Pergunta** — Os médicos podem ter postos de medicamentos de urgência? — C. B.

*Resposta* — Se se quer aludir aos postos farmacêuticos a que se refere o despacho de S. Ex.<sup>a</sup> o Subsecretário de Estado da Assistência Social publicado no *Diário do Governo* de 31 de Julho de 1951 — não podem. — M. T.

**25) Pergunta** — Já foi publicada qualquer disposição legal que estabeleça as condições de funcionamento dos Postos Farmacêuticos, recém-criados? Sobre esta nova modalidade de actividade farmacêutica foram ouvidas as classes médica e farmacêutica, por intermédio dos seus organismos representativos, ou os Conselhos escolares das faculdades de Medicina e de Farmácia? — C. B.

*Resposta* — A primeira parte da pergunta respondemos que não, à data em que escrevemos. A segunda parte informamos também que não. — M. T.

**26) Pergunta** — De que serve o Diploma de Farmacêutico a um indivíduo que exerce a profissão numa Farmácia?!! (Repara-se que a pergunta é sobre o Diploma e não sobre a utilidade do Curso de Farmácia e implica a ideia das vantagens ou regalias económicas ou morais que os Diplomados auferem relativamente a qualquer comerciante vulgar). — C. B.

*Resposta* — Deduzimos que o consulente se refere aos farmacêuticos proprietários, uma vez que quer que os ponhamos em paralelo com os *comerciantes vulgares*.

Assim, responderemos que neste caso o Diploma só serve para que o farmacêutico possa legalmente ser proprietário de farmácia e seu Director-técnico, o que, nesta última qualidade, lhe confere a regalia que a mais ninguém é conferida de estar incurso no disposto no art. 249.º do Código Penal Português e no art. 17.º do decreto n.º 32.171 que transcrevemos:

*Art. 249.º do Código Penal Português:*

«A prisão correcional, nunca inferior a 1 mês e multa correspondente, será imposta ao boticário ou farmacêutico que, vendendo ou subministrando qualquer medicamento, substituir ou de qualquer modo alterar o que se achar prescrito na receita competentemente assinada, ou vender ou subministrar medicamentos deteriorados».

*Art. 17.º do decreto n.º 32.171:*

«Os farmacêuticos que fornecerem substâncias medicinais em desacordo com a receita médica serão condenados na pena de prisão até dois anos e na multa de 1.000 a 5.000 escudos».

Económicamente não vemos que tenha qualquer vantagem sobre os *comerciantes vulgares* e em muitos aspectos, antes pelo contrário.

**27) Pergunta** — Se a Inspeção do Exercício Farmacêutico tiver conhecimento por informação dada por profissionais médicos ou farmacêuticos — directamente, embora sem quaisquer provas testemunhais ou instrumentais, mas apenas por factos que constam publicamente — de que, por exemplo, na Farmácia X se pratica enfermagem ou actos de natureza médica, podem os Delegados daquela Inspeção proceder a levantamentos de auto por transgressão ao parágrafo I do artigo XIII do decreto n.º 32.171? — *A. M. S.*

*Resposta* — Podem. — *M. T.*

**28) Pergunta** — Se realmente a Inspeção do Exercício Farmacêutico não foi criada única e exclusivamente para fiscalizar os profissionais de farmácia como se justifica que a mesma não tome providências ou procure fiscalizar as mercearias, drogarias, cafés ou outros estabelecimentos que se «habituarão» a vender algumas especialidades e produtos químico-farmacêuticos que se ingerem «per os» em substância? — *A. M. S.*

*Resposta* — A Direcção Geral de Saúde e até o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, através da sua fiscalização privativa, exercem a sua acção fiscalizadora em todos os casos apontados desde que sejam levados ao seu conhecimento. — *M. T.*

**29) Pergunta** — Como se compreende, pois a não intervenção em tais actos de manifesto desfalque à Fazenda Nacional e que, por outro lado, não seja permitido às farmácias a venda de artigos que não sejam estritamente de natureza farmacêutica? — *A. M. S.*

*Resposta* — Se existe qualquer desfalque à Fazenda Nacional, como parece ser a opinião do consulente, não é à Direcção Geral de Saúde que compete reprimi-lo mas sim aos fiscais da Fazenda. As farmácias, além dos produtos medicinais, podem vender também produtos de higiene, perfumaria, profilaxia e acessórios de farmácia. — *M. T.*



### III — NOTICIÁRIO

**XII Congresso Internacional de Química.** — Realizou-se em Nova Iorque, durante a segunda semana de Setembro de 1951, o 12.º Congresso Interna-

cional de Química Pura e Aplicada. Este congresso, um dos mais importantes que se realizam e que se repete todos os quatro anos, reuniu desta vez 16.058 membros distribuídos por 16 secções técnicas, entre as quais uma de grande interesse para a Farmácia, a da Química dos Produtos Medicinais. Nesta secção foram apresentadas 100 comunicações.

Estiveram presentes delegados de todos os países membros da União Internacional da Química Pura e Aplicada, com excepção da Rússia e países satélites, do Uruguai e, infelizmente, de Portugal.

Estabeleceu-se, em princípio, que o próximo congresso se efectue na Suíça.

Na semana anterior realizou-se, na mesma cidade, o Jubileu de Diamante da «American Chemical Society».

A. J. C. R.

## SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

**Venda ilegal de medicamentos.** — Por terem vendido directamente ao público medicamentos, contra a letra expressa da lei e o legítimo interesse deste sector da Saúde Pública, que é a Farmácia, foram autuados no 4.º trimestre do corrente ano pela fiscalização privativa deste Sindicato, os seguintes estabelecimentos comerciais:

- Drogaria — José Nunes da Mata — Lisboa — 8/10/951.
- » — José A. Monteiro — Póvoa do Varzim — 16/10/951.
- » — Amílcar Nunes — Entroncamento — 18/10/951.
- » — Bento Alves Brito — Viana do Castelo — 20/12/951.
- » — João Martins Manso — Viana do Castelo — 20/12/951.
- » — Henrique G. Cerqueira — Viana do Castelo — 20/12/951.
- » — Vitorino Afonso — Viana do Castelo — 20/12/951.
- » — David Afonso — Viana do Castelo — 20/12/951.
- » — José A. C. Lopes Costa — Vila do Conde — 21/12/951.

## FALECIMENTOS

Durante o último trimestre deste ano, ocorreu o falecimento dos seguintes sócios deste Sindicato:

- Bernardino de Melo Leite — Estarreja.
- Artur Zuzarte Pita — Sines.
- Arnaldo José Miranda de Barros — Cabeceiras de Basto.
- António Maria Simões Ferreira — Tábua.
- Joaquim Lopes da Mota Capitão — Évora.
- Joaquim Mendes Salgueiro — Lisboa.

As famílias enlutadas apresentamos sentidos pêsames.

— Encontra-se de luto, pelo falecimento de sua Mãe, a nossa colega Sr.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> D. Silvina Fontoura de Carvalho, ilustre directora da revista «Eco Farmacêutico». Endereçamos-lhe os nossos sentimentos.

---

**Farmacêutica.** — Deseja colocação em Farmácia ou Laboratório. Referências. Informa-se na Secretaria do Sindicato (A. P.).

**Farmacêutica.** — Para direcção técnica de farmácia, oferece-se. Informa-se na Secretaria do Sindicato. (C. T.).

---

# ÍNDICE



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

1951

«REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA»

LISBOA

ÍNDICE



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

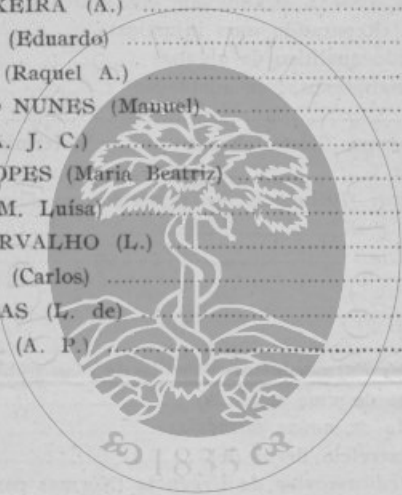


## 1) ASSUNTOS

	Pág.
<i>A Abrir</i> (Editorial) .....	1
<i>Acetilénicas</i> (Sínteses) .....	49
<i>Águas de Abastecimento</i> (Novos aspectos da cloragem no tratamento das) .....	102
<i>Ampolas</i> (Ensaio sobre a alcalinidade dos vidros das) .....	129
<i>Análises clínicas</i> («Reparando uma injustiça») .....	169
<i>Antibióticos</i> (Estudo analítico de alguns) .....	10
<i>Antibióticos</i> (Os complexos... de adaptação) .....	63
<i>Bibliografia</i> .....	31, 79, 167
<i>Cloranfenicol</i> (Processo Bacteriológico para a determinação quantitativa do) .....	8
<i>Compostos etilénicos</i> (Influência dos peróxidos na adição do ácido hipobromoso aos) .....	4
<i>Drageificação</i> .....	137
<i>Disposições oficiais:</i>	
<i>Especialidades Farmacêuticas</i> (Venda de... ao público em embalagens de uma unidade) .....	82
<i>Licenciamento de novas farmácias</i> .....	123
<i>Medicina</i> (Exercício ilegal de) .....	82
<i>Postos de Medicamentos de Urgência</i> (Normas para o estabelecimento de) .....	123
<i>Previdência</i> (Caixa Sindical de) .....	83
<i>Esteroídes</i> — Brevés considerações sobre isomerias .....	13
<i>Estreptomícina</i> (Porque não se vende... nas Farmácias?) .....	173
<i>Estreptomícina e a dihidroestreptomícina</i> (Sobre uma nova reacção de diferenciação entre a) .....	55
<i>Medicamentos especializados</i> (Embalagens unitárias de) .....	117
<i>Medicamentos officinais</i> (O ensaio de pureza dos... na Farmácia) ...	168
<i>Nicotinamida e níquetamida</i> (A reacção da... com o cloreto férrico)	60
<i>Perguntas e respostas</i> .....	41, 81, 119, 174
<i>Prata coloidal</i> (Nota sobre o limite de alcalinidade da) .....	99
<i>Produtos Químicos Medicinais</i> (O acondicionamento de... pelos armazenistas-importadores) .....	115
<i>Propriedade das Farmácias</i> (Os «não farmacêuticos» e a) .....	33
<i>Queliná</i> (Método colorimétrico para a dosagem da... quando em presença da visnagina ou do quelolglucosido) .....	96
<i>Resumos</i> .....	27, 73, 108, 164
<i>Sulfaliazol sódico</i> (Sobre a preparação das soluções injectáveis de)	89
<i>Tabletas</i> (Sobre licenças de) .....	115

## 2) AUTORES

	Pág.
ALVES (M. Armanda) .....	60, 99
ANTÃO (Adília S.) .....	10
CORREIA DA SILVA (A. A.) .....	169
COSTA SANTOS (Jacqueline) .....	99
LUPI NOGUEIRA (A.) .....	10, 55
MARQUES LEAL (A.) .....	89
MATOS JÚNIOR (M. G.) .....	168
MOZ TEIXEIRA (A.) .....	33, 115, 173
PAQUETE (Eduardo) .....	102
PEREIRA (Raquel A.) .....	10
PINHEIRO NUNES (Manuel) .....	1
RALHA (A. J. C.) .....	4, 13, 49, 96
RAMOS LOPES (Maria Beatriz) .....	89
SANTOS (M. Luísa) .....	60
SILVA CARVALHO (L.) .....	63
SILVEIRA (Carlos) .....	137
SOUSA DIAS (L. de) .....	8, 129
TEIXEIRA (A. P.) .....	4



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



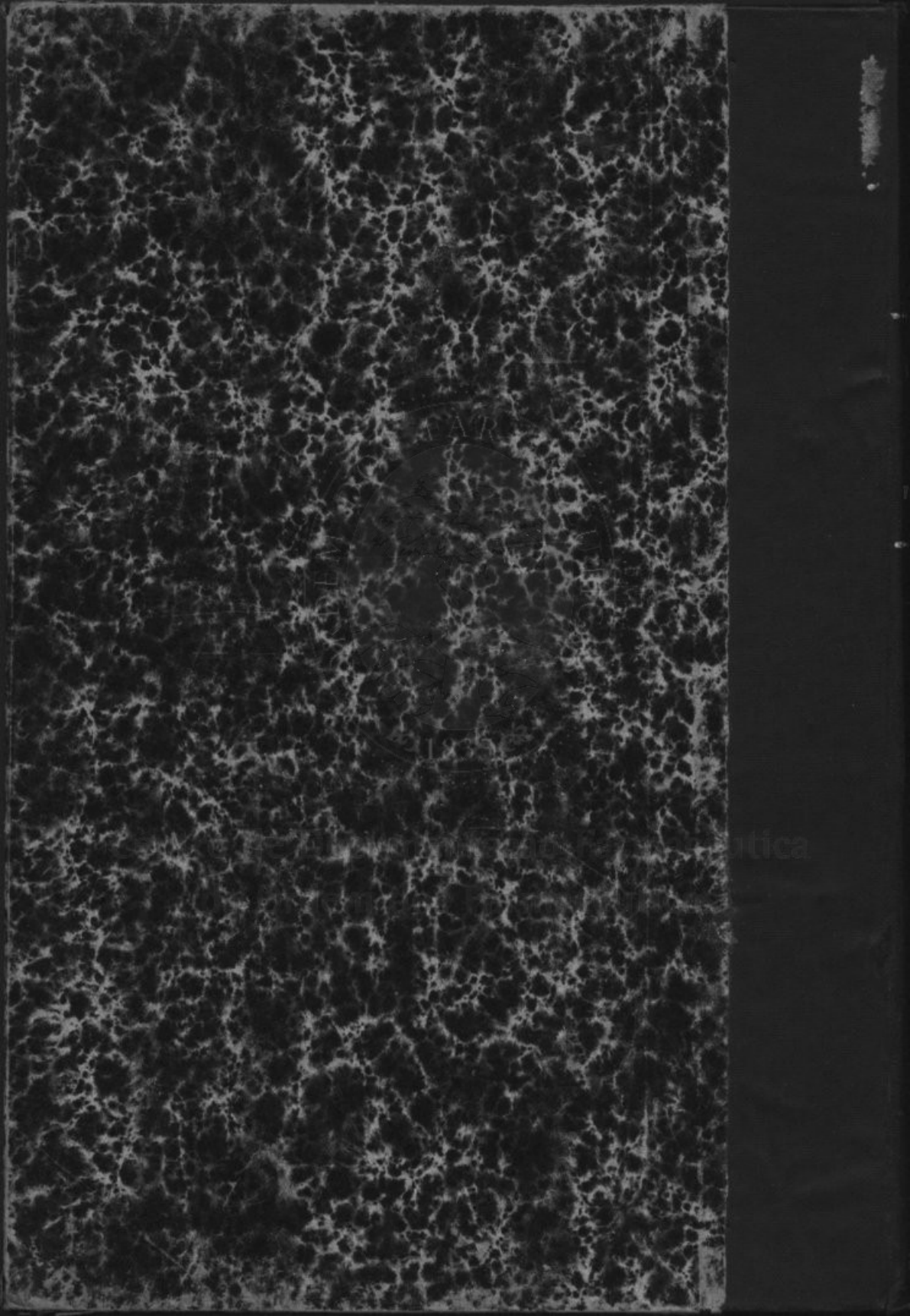
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



REVISTA

PORT

DE

FARMACIA

1835

VOL. I

1951

S. N. F.