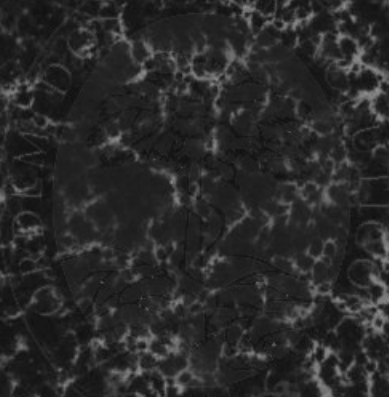


TA
Z
CIA

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

ÓRGÃO 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 Farmacêutica¹.

A razão dessa substituição explica-se sucintamente:

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

da Ordem dos Farmacêuticos

¹ 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.

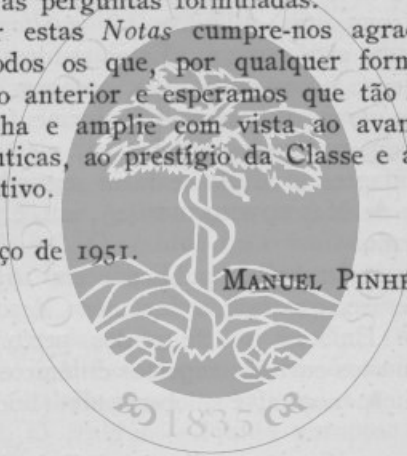
*
* * *

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 α - β 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 β -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 hipobromoso¹ ao brometo de alilo, os peróxidos catalizam a formação do produto anormal β -dibromidrina. Por outro lado observamos que, na adição do ácido hipobromoso ao ácido cinâmico, o ácido α -bromo- β -oxi- β -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 cm³ de álcool butílico terciário foram adicionados de 0,5 cm³ de ácido acético glacial e de 2 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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).

¹ 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 α e β dibromidrininas formadas em cada um dos casos anteriores (na ausência e na presença de ascaridol).

Para avaliar a composição da mistura — α e β 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 cm³ de ácido acético glacial resistente ao anidrido crômico, adicionados de um soluto de CrO₃ a 2% (1 g de CrO₃ dissolvido em 0,7 cm³ de água destilada e adicionado de 49 cm³ de ácido acético glacial resistente ao anidrido crômico) e mantidos na estufa a 40° durante várias horas. A adição do soluto de CrO₃ fez-se, pouco a pouco, até que, passado algum tempo depois da última adição, houvesse ainda CrO₃ em excesso. Gastaram-se 9 cm³ do soluto de CrO₃.

O líquido verde-acastanhado, resultante da operação anterior, foi evaporado no vácuo à temperatura de 35° e o resíduo dissolvido em 40 cm³ de éter. O soluto etéreo foi sacudido com ácido sulfúrico 2 N gelado. Empregaram-se 2 cm³ 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 cm³ de éter, sempre o mesmo. O soluto etéreo foi, então, sacudido com carbonato de sódio 2N gelado; empregou-se 1 cm³ de cada vez e a operação foi repetida sete vezes. As fases aquosas foram lavadas, em série, com os mesmos 10 cm³ 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 cm³ 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

¹ 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 cm³ de álcool butílico terciário, de 0,5 cm³ de ácido acético glacial e de 1 cm³ 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 α -bromo- β -oxi- β -fenil propiónico funde a 125° (GLASER — *Ann.* 147, 84 (1868), enquanto que o ácido α -oxi- β -bromo- β -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 ³
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 cm³ de uma cultura diluída de *Staphylococcus aureus* com 24 horas, a 100 cm³ 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 cm³ 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 cm³.

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 ³	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. Terap.* 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 é uma entidade de natureza profissional, criada em 1835, com o objetivo de promover a elevação do nível científico e técnico da profissão farmacêutica, bem como a defesa dos interesses da sociedade em geral e da saúde pública.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

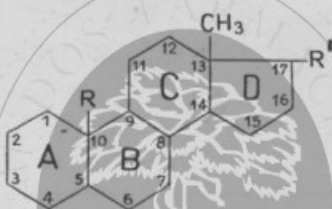
ESTERÓIDES

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 oxidílicos 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 :

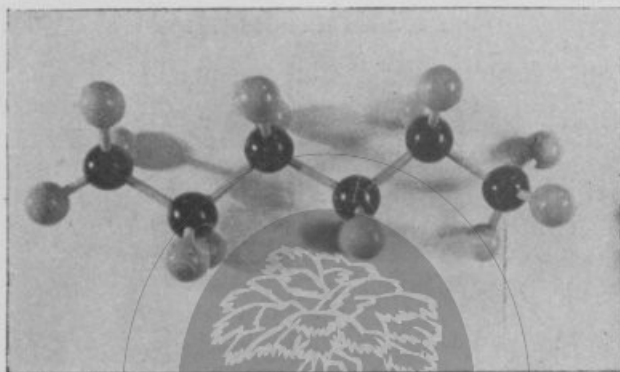


Fig. 1

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).

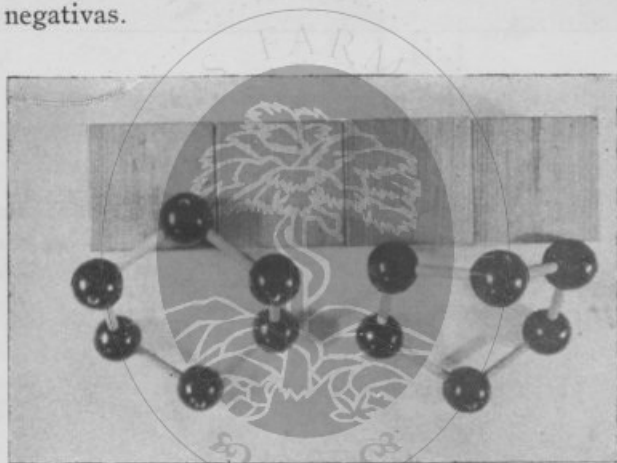
Esta teoria foi confirmada pelo estudo da estabilidade dos vários ciclos :

α	$190 - \alpha$		H ₂ cat.	+ BrH ₂	+ IH	MnO ₂ /K
0°	109°	H ₂ C = CH ₂	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° (109-120), para o de 7, -19° (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

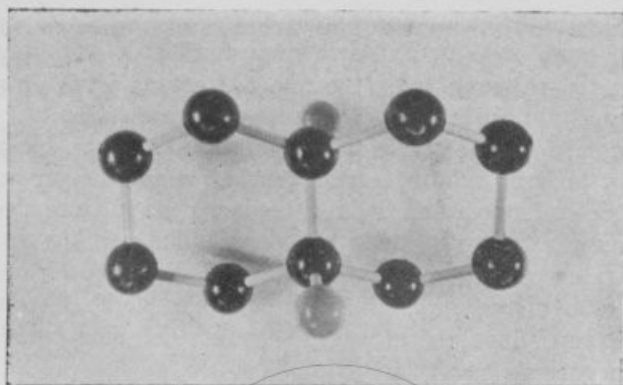
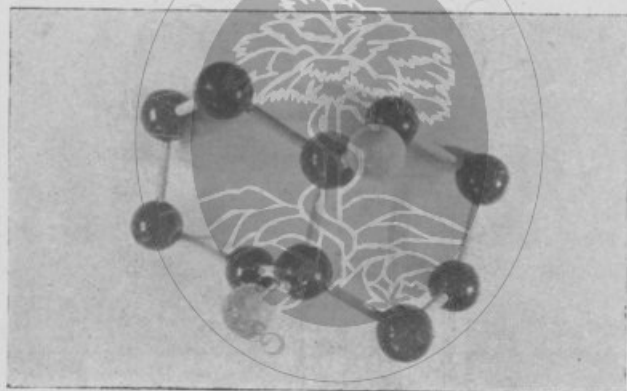
Fig. 2

b

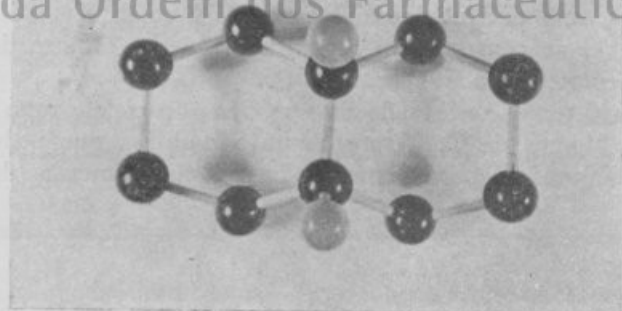
A forma *a* é conhecida por forma Z, forma de cadeira e *a* *b* por forma C, forma de cama, forma de banheira.

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 β^* , são também derivados C/D cis.

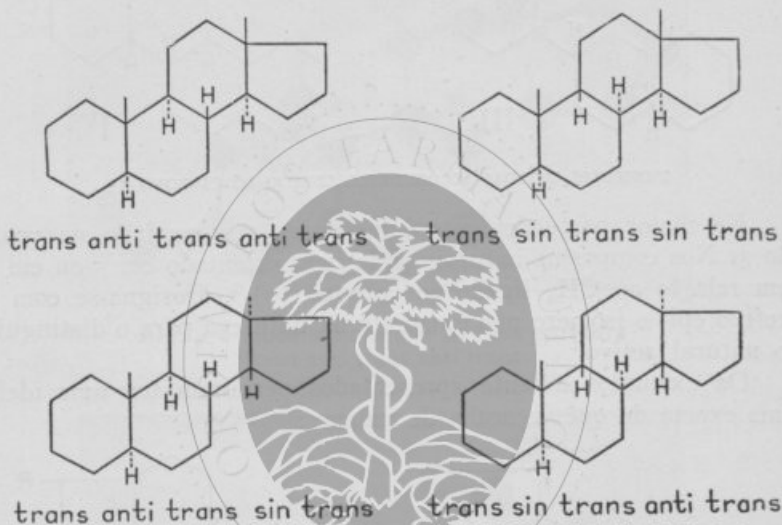
Das considerações feitas anteriormente resulta que, na prá-

* 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 β , quando fica colocado para cima do plano (cis em relação ao CH_3 ligado ao carbono 10) e representa-se com linha cheia na fórmula projectada num plano. A orientação α (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.

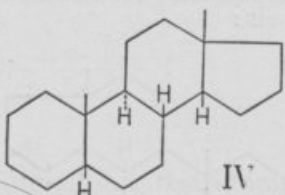
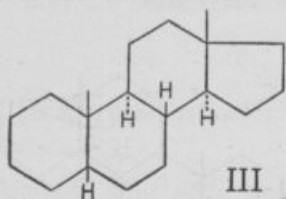
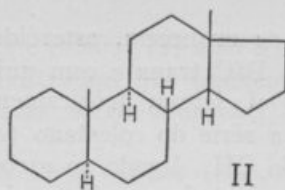
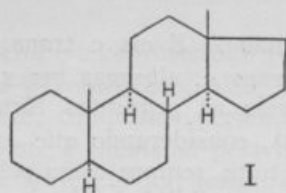
Daí serem, teóricamente, possíveis as seguintes fórmulas para a série do colestano (A/B trans), considerando que a posição do CH₃, ligado ao carbono 10 se toma sempre como referência (orientado em β) e abstraindo a possibilidade da isomeria C/D cis:



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:

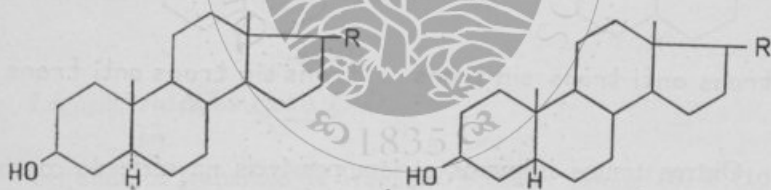
trans	anti	trans	anti	trans	I
»	»	»	sin	cis	II
cis	»	»	anti	trans	III
»	»	»	sin	cis	IV



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 α ou em β (em relação ao 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:



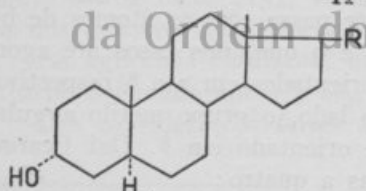
R = I colestanol

R = II epiandrosterona

I =
 II =

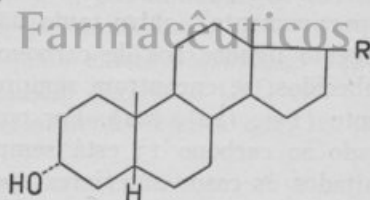
R = I coprostanol

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-

* * *

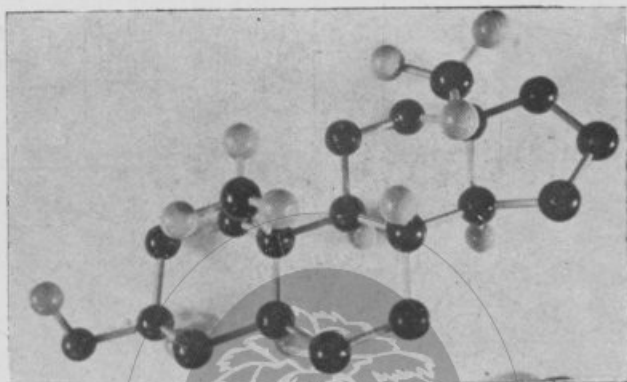


Fig. 4 — Modelo molecular de uma estrutura trans anti trans anti trans



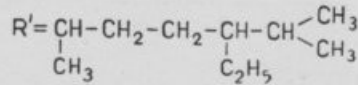
Fig. 5 — Modelo molecular duma estrutura cis anti trans anti trans

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 β e α , respectivamente, como se disse antes) e só se indica a orientação dos substituintes em 14 quando esta é β . 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.

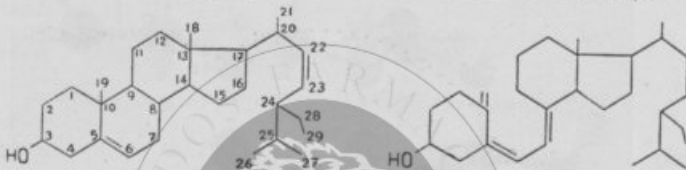
C₂₉

R = CH₃



esterinas vegetais

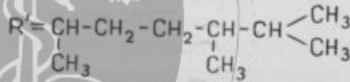
vitaminas D (D₅)



estigmasterina
sitosterina = 22 dihidroestigmasterina

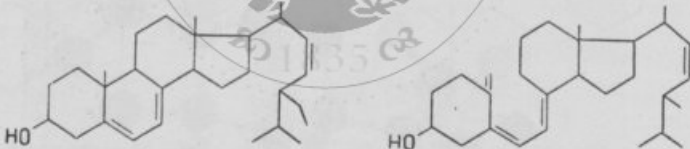
C₂₈

R = CH₃



esterinas de fungos

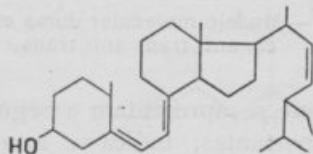
vitaminas D (D₂, D₄)



ergosterina

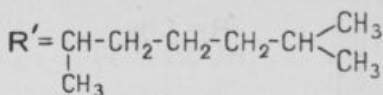
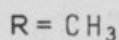
vit. D₂ (D₄ = 22 dihidro D₂)

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos
factor antitetânico



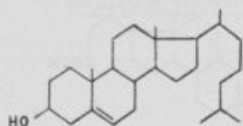
dihidrotaquisterina (AT10)

C₂₇

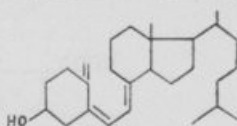


esterinos animais

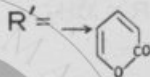
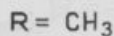
vitamina D. (D₃)



colesterina

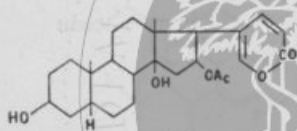


C₂₄

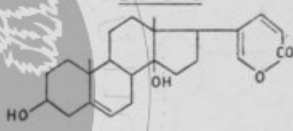


venenos dos sapos

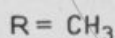
geninas cardiônicas da cila



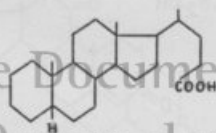
bufotalina



cilaridina



ácidos biliares

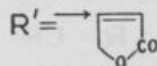
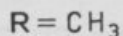


ácido colânico

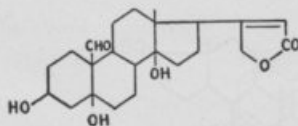
ác. cólico = 3,7,12-trioxicolânico

ác. desoxicólico = 3,12-dioxicolânico

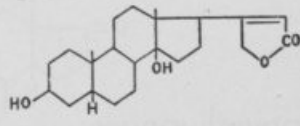
C₂₃



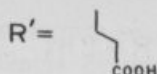
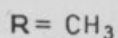
geninas dos glucosidos cardiônicos



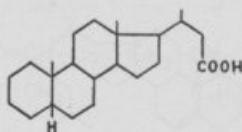
estrofantidina



digitoxigenina

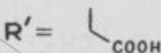
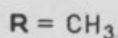


ácidos biliares

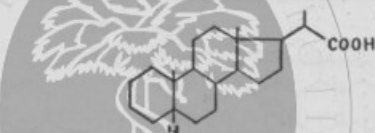


ácido norcolanico

C₂₂

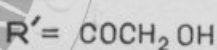
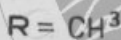


ácidos biliares

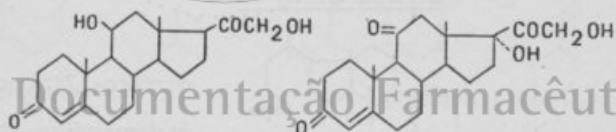


ácido bisnorcolanico

C₂₁

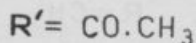
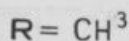


hormonas do córtex das suprarrenais

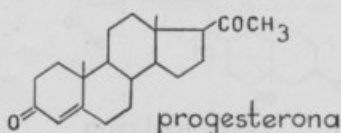


corticosterona

cortisona



hormona do corpo lúteo



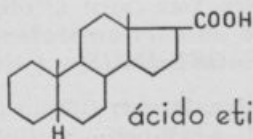
progesterona

C₂₀

R = CH₃

R' = COOH

ácidos biliares



ácido etiocolânico

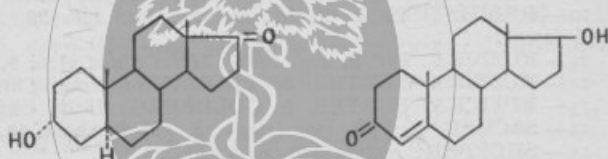
C₁₉

R = CH³

R' = O

= OH

hormonas masculinas



androsterona

testosterona

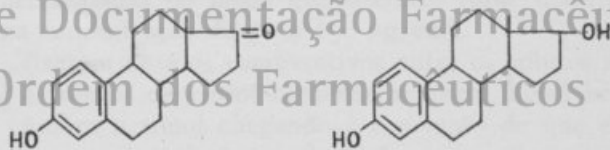
C₁₈

R NÃO EXISTE

R' = O

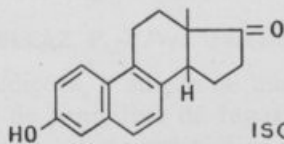
= OH

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



estrone

estradiol



isoequilenina

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.^a edição
 2 — STRAIN, W. H.: *The Steroids — Organic chemistry II* — 1341. Gillman — John Wiley, New York (1947) 2.^a 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 cm³ de ácido sulfúrico conc. e de 40 cm³ 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 μ .

A curva padrão foi obtida pela seguinte técnica:

Tomar 2 cm³ de uma solução de cineol em metanol anidro a 50 microgramas por cm³, adicionar o soluto reagente até completar o volume de 25 cm³, agitar convenientemente e ao fim de seis minutos determinar a densidade óptica em 555 m μ . Repetir a operação com as concentrações de 100, 150, 200 e 250 μ g/cm³ empregando sempre 2 cm³ 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 μ g/cm³.

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 percloreto 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 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 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 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° , durante mais de um ano. As soluções aquosas, a cerca de 10.000 U. por 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 (C₃₀H₄₆O₇).

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.^{mo} 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.^{ma} 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.^a, 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	Alcochete
Maria de Lourdes Baptista	Soares	Sacavém
Maria Adosinda Oliveira de Carvalho	E. Matos	Penamacor
Suzana Rodrigues Ferreira	Martins	Samora Correia
Bernardino António Barbosa da Cunha e Melo Leite	Leite	Estarreja
Francisca Maria Ramos Lopes	Bom Sucesso	Lisboa
António Ferreira dos Reis	Campos	Gumieç-Ribafeita
Ermezinda Doroteia Pêra	Central	S. João da Madeira
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
José Maria de Melo	Santa Casa da Misericórdia	Agraço
		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

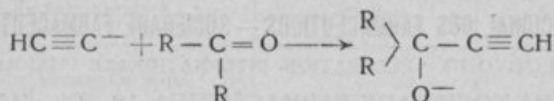
ALBERTO J. C. RALHA

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, alcoolatos ou hidróxidos como agentes condensantes (1), (2), (3) e (4).

- (1) PIGANIOL — *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° e -70°) 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 NH₃ 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 cm³ 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 acetileto 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 cm³ 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 ₂	e	2,02 mg	de	OH ₂
C ₉ H ₈ O	(132)	Calc.	81,81 %	C		6,06 %	H	
		Enc.	81,67 %			6,05 %		

Preparação do etinilfenilcarbinol por hidrogenação parcial do etinilfenilcarbinol.

3,2 g de etinilfenilcarbinol, dissolvidos em 10 cm³ 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 cm³ (p.t.n.) — (593 cm³ 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 NO₃Ag amoniacal mas descorou rapidamente a frio o reagente de Bayer (MnO₄K alcalino). Deu à análise os seguintes resultados:

3,383 mg	deram	0,97 mg	de	CO ₂	e	2,31 mg	de	OH ₂
C ₉ H ₁₀ 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 cm³ 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 cm³ de éter. As fases orgânicas reunidas foram em seguida agitadas com 25 cm³ de uma solução de bissulfito de sódio (a 50 %) e neutralizadas exactamente com CO₂.

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 ₂ e 2,30 mg de OH ₂		
C ₇ H ₈ 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 cm³ 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°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°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° deu à análise os seguintes resultados:

3,849 mg deram	10,16 mg de CO_2	e	2,26 mg de 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 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 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° .

(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.

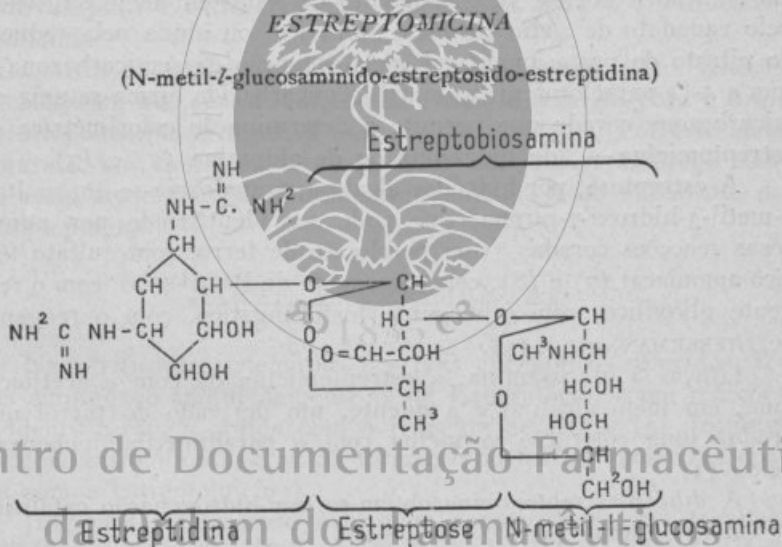
(Trabalho realizado nos laboratórios de investigação (secção de química) do «Laboratório Normal»).

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- γ -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 glixílico, 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- CH_2OH 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 dihidroestreptomina, 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 estreptomina que possivelmente existam na dihidroestreptomina 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 estreptomina e negativas para a dihidroestreptomina.

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

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 estreptomina).

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 cm³ dum soluto a 5 % do antibiótico, adicionámos 2 cm³ 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 cm³ 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 ⁰ / ₀	0,020 mg.
Ac. sulfúrico N/2	0,030 mg.
Ac. silicotung. a 10 ⁰ / ₀	0,060 mg.
Ac. fosfotung. a 10 ⁰ / ₀	0,070 mg.
Ac. sulfossil. a 20 ⁰ / ₀	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 obtêm 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 cm³ dum soluto a 1 % de dihidroestreptomicina adicionar 0,2 cm³ de ácido fosfórico a 10 %. Evaporar a banho de água fervente, até consistência xaroposa (o resíduo fica ligeiramente amarelado). Adicionar 0,2 cm³ de soluto a 0,5 % de nitroprussiato de sódio. Ajuntar gota a gota 0,2 cm³ 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 B₆, 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 cm³ 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 cm³ do soluto vitamínico juntar 0,10 cm³ do soluto oficial de cloreto férrico e água destilada até 20 cm³. 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 μ . 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 cm³ do soluto a 5 %, de qualquer dos dois medicamentos, adicionar 3 cm³ 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 B₆ 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 Flavorzina, 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 «estreptomina» 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 polípagos 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 pouvoír 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 pouvoír 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 μ .

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 μ g./cm³.

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 μ g a 250 μ g, completando o volume de 5 cm³ com álcool etílico e adicionando 3 cm³ e 5 cm³, 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 μ .

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 μ 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.

Centro de Documentação Farmacêutica

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 α —, nem à β -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.

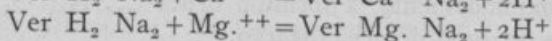
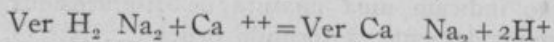
Novo método hidrotimétrico.

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 Ca^{++} e 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 CO_3Ca , 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 CO_3Ca).

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 recreamos 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.^a 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 impressas¹.

Todo o farmacêutico, director técnico de farmácia ou não, incorre nas penas que lhe couberem (parágrafo 1.^o do art. 13.^o 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 proíbe 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

¹ 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.^a 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.^a 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.^{da} — 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.^{da} 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.^a L.^{da} recebemos uma carta com o pedido de publicação, a qual transcrevemos na íntegra:

«Ex.^{mo} 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.^a dirige, obriga-nos a solicitar ao abrigo da Lei, a publicação do seguinte esclarecimento:

1.º — Não cometeu a firma Crocker, Delaforce & C.^a L.^{da} 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.^{mos} 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.^a
 5 Atenciosamente
 P. P. Crocker, Delaforce & C.^a L.^{da}
 (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.^a L.^{da} 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.^{mo} 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. (γ -fenilpropilamino) sulfanilamidotiazol α , γ -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^o/₁₀₀ 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.^a 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 cm³ 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.^a Ed., 1948).

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

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

polas de 5 cm³, 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 cm³ %) 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 cm³ % 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 cm³ %), 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 influndindo 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 ₁	28	6	69
E ₂	27	7	54
E ₃	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 poderemos 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.

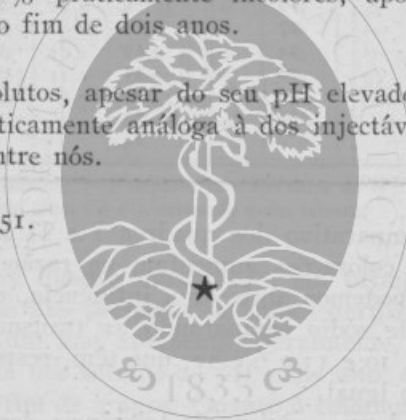
2) A esterilização a temperatura superior a 100° favorece o amarelecimento dessas soluções, obtendo-se produtos de pior conservação quando se esterilizam de acordo com a Farmacopeia Britânica, ou as indicações de MÖRCH.

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° 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- β -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- γ -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 μ , 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 (NO_3H), 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 NO_3H , evaporação, dissolução do resíduo em água e titulação com SCN.NH_4) e da Farm. Franc. (dissolução do produto em água, destruição da matéria orgânica com SO_4H_2 e MnO_4K , eliminação do excesso de MnO_4K com SO_4Fe , adição de NO_3H e titulação com 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 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 cm^3 .

Técnica da Farm. Franc.: pesar exactamente cerca de 1 g de colargol, previamente pulverizado, dissolver a frio em 40 cm^3 de água. Depois da dissolução juntar 10 cm^3 de $\text{SO}_4\text{H}_2\text{N}/10$, filtrar por filtro seco. Tomar 25 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 ³	1,80 ^{0/0}
	2	2,0	2,08
	3	2,05	1,99
	4	1,95	1,92
francesa	1	2,1 cm ³	2,24 ^{0/0}
	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 cm³ de SO₄ H₂ 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.^a 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* (ClO₂).

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)

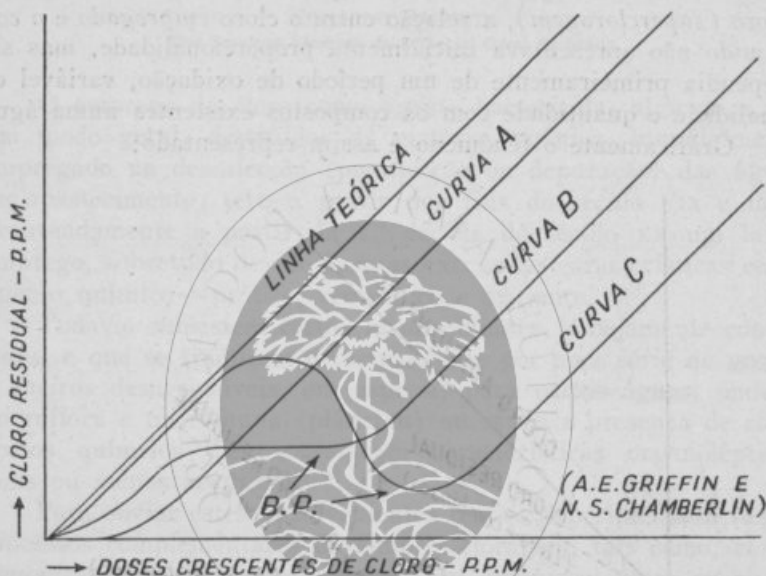
O processo é conduzido pelos «tests» laboratoriais que se fundamentam na adição de doses crescentes e sucessivas de cloro, até se produzir e manter cloro residual livre, com exclusão ou quase exclusão das *cloraminas* formadas, donde o admitir-se um «ponto» em que se dá a *quebra* das moléculas das mono 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.
- GRIFFIN, 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.
- ICOVER, 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 Cl₂, 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-molíbídico 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-molíbídicos complexos.

Bismuto e antimónio: 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 cm³ do soluto a 10 % de piramido com 1 cm³ 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 amidoado 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 O₂H₂, 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 cm³ de ácido sulfúrico concentrado a 100 cm³ de água destilada.

Os AA. fazem o ensaio medindo 5 cm³ do soluto de riboflavina para um tubo do colorímetro, adicionando 3 cm³ 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 cm³ — fazer diluições com água de modo que 5 cm³ 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 cm³ 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 cm³. 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 cm³, 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 cm³ 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 ₄₂ H ₆₂ O ₁₈	0,172	0,05
Cilifeosido (*)	C ₃₀ H ₄₂ O ₉	9,087	0,025
Glucocilifeosido (*)	C ₃₆ H ₅₂ O ₁₄	0,111	0,04
Cilicriptosido	—	0,197	0,03
Ciliglaucosido	C ₃₀ H ₄₀ O ₁₀	0,099	0,07
Cilicianosido (*)	C ₃₂ H ₄₂ O ₁₂	0,100	0,05
Cilicoelosido	C ₃₀ H ₄₀ O ₁₁	0,073	0,025
Ciliazurosido (*)	C ₇₀ H ₄₀ O ₁₁	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 apresentam 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.^{mo} 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.^a 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.^a 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 facilmente, 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 encobrendo 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.^a—Poção de Bourget,
- 2.^a—Pós cinzentos canforados, e
- 3.^a—Pó de Vincent?—M. L.

Resposta—1.^a 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.^a 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.^a, 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.^a 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.^a 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.^a 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:

Acetilcafefna.	Aspiquinina.	Higifeína.
Actilfedrina.	Aspirofeína.	Histinal.
Acilicafefna.	Aspirolina.	Isifedrina.
Agripilina.	Aspirosina.	Laurofeína.
Algicina.	Beprol.	Neobeprol.
Algicina cafeinada.	Bialfeína.	Nervidor.
Algidon.	Bialgina.	Panspiril.
Algifedrina.	Bialpirina.	Rodifedrina.
Antigripal.	Caripanspiril.	Salicilcafefna.
Argol.	Coridrol.	Salicilina.
Asfedrina.	Diaspirina.	Siclapirina.
Asfensal.	Ginetrál.	Tonipirina.
Aspifeína.	Gripetrál.	
Aspim.	Gripsil.	

Medicamentos de marca estrangeira:

Almedine.	Diplosal.	Togal.
Aspirina.	Empin composto.	Treupel.
Aspro.	Rhodine.	Veganine.
Cafiaspirina.	Rhofefna.	
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 illustre 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 excursões 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 — Brvidel.
 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. ^{to} 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. ^{to}
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. ^{da}	— » »

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 Farmacopéia 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 cm³ de ácido clorídrico 0,01 N por cada 100 cm² 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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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°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°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°C e adiciona-se, exactamente 50 cm³ 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°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 2×10^{-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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ de soluto de hidróxido de potássio 0,1 N com 10 cm³ do soluto de vermelho de metilo ácido.

Os ensaios foram efectuados com ampolas de 1,5 a 5 cm³ 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 ³ de SO ₂ H ₂ 0,02 N	II— Ataque ácido a 121° (su e. ficie interna) cm ³ de SO ₂ H ₂ 0,02 N
1	0,57	0,41
2	0,56	0,48
3	0,95	0,93
4	0,39	0,76
5	0,27	0,23
6	0,84	0,94
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 cm³ de água destilada com pH próximo de 5,2, adicionar 4 cm³ de soluto de vermelho de metilo (F.P.), 8,3 cm³ de soluto quinquagesimal de ácido clorídrico e completar 1.000 cm³ com a mesma água.

que é o correspondente a 1 cm³ 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 cm³. As amostras N.^{os} 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 cm³ 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 cm³).

QUADRO B

Aquecimento	Amostras que não modificaram a cor da mistura ácida	Amostras que igualaram as colorações das misturas de 10 cm ³ de sol. de vermelho de metilo, ácido, com K OH 0,1 N, em cm ³								
		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		4						
		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,

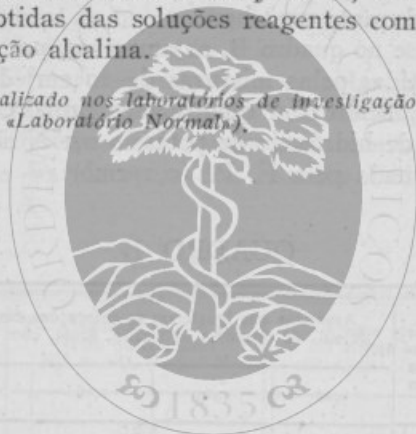
também, que as amostras N.^{os} 3, 4 e 6, anteriormente apontadas, se situam por esta forma dentro da zona correspondente à maior alcalinidade.

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, feitiço 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