



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: 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 REDACTORAL:

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 II * 1952

JANEIRO-MARÇO * N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

MÉTODO RÁPIDO PARA ISOTONIZAÇÃO DE SOLUÇÕES INJECTÁVEIS HIPOTÓNICAS

A. A. PALLA CARREIRO

Licenciado em Farmácia

Chefe da Secção de Injectáveis do Laboratório Militar
de Produtos Químicos e Farmacêuticos

A preparação de solutos injectáveis envolve um certo número de problemas, que são resultantes dos fenómenos que se passam quando se introduz um líquido estranho no organismo por via parenteral. Tais problemas nem sempre foram devidamente considerados, sendo alguns deles, como o dos pirogêneos, de estudo recente.

Dum modo geral, verifica-se ser grande a distância que separa a técnica de hoje daquela que se usava quando dos primeiros alvoren deste ramo da Farmácia Galénica, que teve início depois de 1870 (*). Os solutos primitivamente preparados nem eram neutros, nem isotónicos, nem estéreis. E, daí, as injecções serem dolorosas e darem lugar, frequentemente, a infecções e a reacções febris.

Com o decorrer dos tempos foi-se apercebendo cada vez mais da necessidade de se preparar racionalmente um injectável, estudando os solutos nos principais pontos que servem de directriz à sua preparação: esterilidade, pH próximo da neutralidade, pressão osmótica semelhante à do soro sanguíneo e conservação. Além destes, podemos incluir, pela importância que ultimamente tem tomado, particularmente no que diz respeito a soros artificiais, a apirogenia dos solutos.

(*) Em Portugal, um dos primeiros livros oficiais a incluir um capítulo sobre solutos injectáveis foi o *Formulário dos Hospitais Militares*, de 1872. Esta edição insere um soluto a 1/100 de sulfato de atropina e um soluto a 1/100 de sulfato de eserina.

No que se refere ao isotonismo dos injectáveis com o soro do sangue, o assunto tem sido tratado por diversos autores. Foi, no entanto, durante muito tempo um dos pontos menos considerado, e que, ainda hoje, na prática corrente do laboratório, se despreza muitas vezes, talvez, por ser aquele, que dentro dos solutos habitualmente preparados, menos prejuizos graves pode causar.

LESURE ⁽¹⁾, por exemplo, no seu trabalho clássico, publicado em 1923, e que durante vários anos foi apontado como livro base sobre a preparação de líquidos injectáveis, passa em branco este assunto. Mais modernamente alguns trabalhos ^(2,3) não lhe fazem referência especial. Também, em muitas das fórmulas inscritas em formulários e nas Farmacopeias não tem sido considerado o problema da pressão osmótica, nunca havendo, porém, é certo, grandes diferenças em relação à do sangue.

A realidade mostra, com efeito, que poucas consequências graves pode ter um desvio da pressão osmótica num sentido ou noutro.

Em primeiro lugar, as soluções a injectar têm, em grande número dos casos, um volume pequeno (1 a 5 c. c.). Uma injeção de 2 c. c. dum soluto hipotónico, por exemplo, isto é, mesmo com uma concentração que ultrapasse o ponto de fragilidade, 0,45 % expresso em cloreto de sódio ⁽⁴⁾, causará apenas uma hemólise local, sem consequências de maior, visto a torrente sanguínea compensar rapidamente a hipotonia provocada. Além disso, muitas injeções são dadas no tecido adiposo que se segue à pele, pouco afluindo uma paratonicidade, mesmo variando entre limites bastante afastados.

Estas conclusões não implicam, porém, que deva haver indiferença sob o ponto de vista da pressão osmótica. Porque se é verdade que um desnível de pressão em relação ao soro não acarreta, em regra, acidentes graves, ocasiona, pelo menos, com certeza, perturbações locais, que se exprimem por dor, por irritação, ou por uma mais difícil aborção do medicamento. De resto, não se deve esquecer, que um soluto é tanto mais perfeito, sob o ponto de vista galénico, quanto melhor tolerado é.

Há ainda que ter em vista que um soluto hipotónico, pode normalmente acertar-se, sem que isso vá influir na conservação do soluto ou nas propriedades terapêuticas dos princípios activos. É um caso diferente do que se passa com o pH, que para evitar alterações nas substâncias a injectar tem que ser nalguns preparados relativamente baixo, sendo muitas vezes suficiente (pH próximo de 5,5 ou inferior) para flocular o estroma dos glóbulos vermelhos ⁽⁵⁾.

Não é nosso objectivo aqui, dissertar sobre o isotonismo, assunto que está suficientemente descrito. No entanto, chamamos a atenção para um ponto que teve importância na orientação dada a este trabalho.

(1) LESURE — *Preparation et Sterilization des Liquides Injectables*, 4.^a ed. (1923).

(2) CASADEVANTE, J. F. — *Los Inyectables en Farmacia*, (1943).

(3) DENIEL, M. V. — *La Elaboracion de Especialidades Farmacêuticas*, (1936).

(4) COOPER, J. W., CUNN, C. C. — *Dispensing for Pharmaceutical Students*, 10.^a ed. (1950).

(5) DEL POZO, A., — *Galénica Acta*, 2, 7 (1949).

As soluções hipertónicas são melhor toleradas que as hipotónicas. Um grande desvio no sentido da hipotonia não só reduz o poder fagocitário da série branca como ocasiona a destruição dos eritrocitos, com libertação da hemoglobina que, deste modo, se inactiva ao passo que uma hipertonía apenas faz retrair as hematias, voltando as células, de novo, à forma primitiva quando o sangue em que mergulham retoma a mesma pressão osmótica.

No caso das injeccões intramusculares há mesmo vantagem que as soluções a injectar sejam ligeiramente hipertónicas para que assim provoquem a exosmose do tecido muscular.

Várias fórmulas têm sido propostas para determinar qual a quantidade de substância a dissolver para se conseguir um soluto isosmótico com o sangue. Dum modo geral exigem cálculos mais ou menos demorados ou o uso de tabelas como as de HATTIE e de SPROWLS, que tem uma aplicação limitada a um certo número de casos.

No seu livro, CAZZANI ⁽⁶⁾, cita uma fórmula derivada dos estudos de DE WRIES com uma modificação sugerida por CHIARA ⁽⁷⁾. O método exige várias operações e torna-se, por isso, pouco prático para a sua utilização rápida e frequente, na mesa de trabalho.

A fórmula de LUMIÈRE e CHEVROTIER, baseada nas diferenças dos pontos de congelação é naturalmente pouco aplicável, visto ter de se conhecer, previamente o ponto crioscópico da solução em estudo.

GIULO DI BACCO, ⁽⁸⁾ jogando com as pressões osmóticas e por meio duma tabela, permite um cálculo mais rápido, quase só com pequenas operações.

O método que propomos, que tem o fim de facilitar o trabalho do operador, no fundo limita-se a uma simplificação do processo baseado nas diferenças das concentrações moleculares, adoptado por IGLESIAS e outros ^(9, 10). Tal simplificação parece-nos útil para aqueles que praticam a isotonização por rotina. Com efeito, é evidente a vantagem dos cálculos se limitarem a multiplicar por dois ou dividir por dois. Além de que, paralelamente, diminui-se a possibilidade de erros.

Os processos para isotonizar solutos assentam nas propriedades coligativas, isto é, a pressão osmótica, o abaixamento do ponto de congelação e a elevação do ponto de ebulição, propriedades que, por definição, dependem apenas do número de unidades (moléculas e iões) existentes no soluto e são independentes da sua natureza.

Existe, portanto, proporcionalidade entre a pressão osmótica e a concentração molecular e entre esta e o abaixamento do ponto de congelação.

A equação que exprime a proporcionalidade entre os dois primeiros factores é a equação dos gases perfectos. O comportamento duma substância em solução muito diluída identifica-se com o comportamento

⁽⁶⁾ CAZZANI, U. — *I podermoterápia*, 2.^a ed. (1939).

⁽⁷⁾ CHIARA — *Giorn. Farm.* 221 (1917).

⁽⁸⁾ BACO, G. — *Bol. Chim. Farm.*, 89, 132 (1950).

⁽⁹⁾ CERDA, U. R. e IGLESIAS, G. — *Medicamentos Inyectables*, 2.^a ed. (1944).

⁽¹⁰⁾ *Formulário Español de Farmacia Militar*, (1948).

dos gases, obedecendo praticamente às mesmas leis (Boyle e Mariotte, Gay-Lussac e Avogadro e Ampère).

$$PV = nRT \text{ ou } P = CRT \quad (a)$$

visto ser nas soluções

$$C = \frac{n}{V}$$

em que P é a pressão, V o volume, T a temperatura absoluta, R uma constante (para uma molécula é igual a 0,082), n o número de moléculas e C a concentração molecular.

Pelo seu lado, a proporcionalidade entre o abaixamento do ponto de congelação e a concentração molecular é traduzida pela seguinte expressão :

$$\Delta = K C \quad (b)$$

em que Δ é o ponto crioscópico da solução e K o *abaixamento molecular*, isto é, o ponto crioscópico duma solução molar, valor que é constante para um determinado dissolvente. Para a água, $K = -1,86$ (constante crioscópica da água).

A concentração molecular, sendo por definição a relação entre o peso da substância dissolvida em 1.000 cc. e o seu peso molecular, isto é,

$$C = \frac{p}{M} \quad (c)$$

Centro de Documentação Farmacêutica

torna possível, por sua vez, estabelecer a proporcionalidade entre o abaixamento do ponto de congelação ou a pressão osmótica e o peso p da substância.

Estas igualdades permitem determinar qualquer dos factores, desde que os outros sejam conhecidos. Servem, por isso, de base, a alguns dos métodos utilizados para se determinar, por meio do cálculo, a quantidade de substância isotonzante a juntar a uma solução hipotónica.

O raciocínio seguido nos vários métodos obedece, quase sempre, ao mesmo critério. *Conhecido o ponto crioscópico, a concentração molecular ou a pressão osmótica do sangue, respectivamente — 0,56, 0,301 e 7,6, comparam-se estes valores com os que exprimem os da solução em estudo. Se a solução for hipotónica, estes valores são mais baixos e a diferença será o valor de Δ , C ou p do soluto, que se deve juntar para a tornar isotónica, valores esses susceptíveis de serem expressos em peso de cloreto de sódio ou de outra qualquer substância isotonzante.*

Assim, para tornar a água destilada isotónica, bastará adicionar moléculas em tal número que o ponto de congelação baixe de zero para $-0,56$, a concentração de partículas suba de 0 para $0,301$ ou a pressão osmótica se eleve de 0 para $7,6$.

Indiferentemente do método que se siga, interessa, em qualquer dos casos, considerar sempre, se a substância dissolvida é polar ou não polar. E' evidente que o número de partículas existentes no soluto, num caso ou noutro, não é o mesmo.

Exemplifiquemos com o cloreto de sódio.

Quando dissolvido na água, as moléculas de cloreto de sódio desdobram-se parcialmente em iões Na^+ , iões Cl^- e moléculas não dissociadas. Sendo α o grau de dissociação do cloreto de sódio, uma molécula-grama dará α catiões, α aniões e $(1 - \alpha)$ moléculas indissociadas. Será, portanto:

$$(1 - \alpha) + \alpha + \alpha = 1 + \alpha$$

havendo, pois, $(1 + \alpha)$ moléculas e iões dissolvidos na água e daí a pressão osmótica ser mais elevada.

O valor de $(1 + \alpha)$ sempre maior do que 1 e que se indica pelo símbolo i , pode ser calculado do seguinte modo:

Dissolvendo uma molécula-grama de cloreto de sódio (58,5 grs.) em 1000 cc. de água a solução congela a $-3,46$ e não a $-1,86$, como acontecerá se o cloreto de sódio se não dissociasse.

Portanto, será, de acordo com (b):

$$C = \frac{-3,46}{-1,86} = 1,87$$

Assim, para os cálculos, a concentração molecular do cloreto de sódio deverá ser multiplicada por $1,87$. Alguns autores generalizam este valor para o de $(1 + \alpha)$ de todos os outros electrólitos binários, embora se saiba que tal generalização não pode, com exactidão, corresponder à verdade, visto o grau de dissociação depender da natureza da substância, da temperatura e da concentração do soluto. Dada, no entanto a dificuldade de se determinar para cada substância o coeficiente de dissociação, e, como não interessam valores muito rigorosos, mas sim aproximados, tem-se procurado estabelecer uma média de valores para cada grupo de substâncias.

A maioria dos autores (CAZZANI, IGLESIAS, DEL POZO) prefere os coeficientes deduzidos das experiências efectuadas por DE WRIES sobre a plasmólise:

Não electrólitos	$i = 1$
Electrólitos binários	$i = 1,5$
Electrólitos terciários	$i = 2$
Electrólitos quaternários	$i = 3$

São estes, também, os valores de i que vamos considerar nos problemas que se nos apresentarem, guardando apenas o valor de ($i = 1,87$) para o cloreto de sódio.

De posse destes elementos passemos a expor um processo que seja prático e nos permita determinar com rapidez a quantidade de substância isotonzante a juntar, para lhe conferir, aproximadamente, o mesmo ponto crioscópico que o soro sanguíneo.

Já dissemos que a pressão osmótica é proporcional ao número de unidades, moléculas e iões ou a ambos. Quer dizer, que para tornar um soluto isosmótico doutro, basta igualar-se-lhes as concentrações moleculares.

O sangue tem uma concentração molecular que se pode calcular pela seguinte relação:

$$C = \frac{-0,56}{-1,86} = 0,301$$

visto se ter verificado ser $-0,56$ o seu ponto crioscópico.

Uma solução será isotónica com o sangue quando tiver, aproximadamente, 0,3 moléculas dissolvidas em 1000 cc., ou seja, expresso em peso, de acordo com (c), $p = 0,3 \times M$.

Quer dizer, uma solução isotónica de glucose ($M = 180$), por exemplo, deverá ter:

$$P = 0,3 \times 180 = 54 \text{ grs. / litro}$$

Se uma solução é hipertónica, a sua concentração molecular será maior que 0,3. Se for hipotónica, a diferença:

$$0,3 - (\text{conc. molecular corrigida do soluto}) = C'$$

exprime a concentração molecular do soluto da substância isotonzante a juntar.

Vários produtos podem ser usados como tal. Na prática corrente emprega-se geralmente o cloreto de sódio, por ser o principal sal do soro sanguíneo, só não se fazendo tiso dele quando é incompatível com o medicamento. Em segundo lugar emprega-se a glucose.

Conhecido o valor C' , a quantidade de cloreto de sódio será dada pela expressão:

$$C' = \frac{P}{M} \times 1,87$$

ou seja

$$P = \frac{C' \times 58,5}{1,87} = C' \times 31,3$$

donde a fórmula geral para tornar as soluções injectáveis isotónicas com o soro sanguíneo, por meio da adição dum peso P de cloreto de sódio.

$$P = (0,3 - c) \times 31,3$$

A única incógnita é a concentração molecular corrigida da substância medicamentosa no soluto, a qual facilmente se determina desde que seja conhecido o peso molecular M da substância e o valor de i , coeficiente que nos indica a dissociação da substância dissolvida.

Para facilitar o trabalho do operador, resolvemos elaborar uma tabela que permita reduzir o cálculo quase a uma simples subtração. Resolvendo a igualdade, temos:

$$P = 9,39 - p \times \frac{1}{M} \times 31,3 \times i$$

que se reduz a

$$P = 9,39 - p f \quad \text{para } f = \frac{31,3}{M} \times i$$

em que P é o peso de cloreto de sódio a adicionar, p o peso da substância medicamentosa por 1000 cc. de soluto e f o factor dado pela tabela.

Havendo mais de uma substância medicamentosa, a fórmula passará a ser:

$$P = 9,39 - (p'f + p''f' + \dots + p^n f^n)$$

Para se calcular o valor de f entra-se na tabela com o peso molecular aproximado da substância e procura-se o valor correspondente na coluna respectiva, conforme se trata duma substância indissociável, dum electrólito binário ou dum electrólito terciário.

Se o peso molecular for ímpar ou se se deseja um maior rigor no cálculo, o valor de f calcula-se por interpolação, ou, se se preferir, determinando o factor correspondente ao dobro do peso molecular e multiplicando este por 2.

Análogo processo pode ser seguido quando o peso molecular for inferior a 100. Para valores superiores a 500, o que é raro, determinar-se-á o factor para metade do peso molecular e multiplicar-se-á este por 0,5.

Este método dá resultados suficientemente aproximados. Os solutos tendem a ficar ligeiramente hipertónicos, o que, caso suceda, é preferível como atrás dissemos, a uma hipotonia. Foi essa uma das razões que nos levou a preferir os coeficientes 1,5 e 2 para i em vez dos que GIULO DE BACCO adoptou (1,87 e 2,74), que podem fornecer solutos hipotónicos.

Incluimos na tabela uma coluna com valores exprimindo o inverso do peso molecular. O nosso intuito foi o de facilitar o cálculo quando se deseje empregar como isotonzante uma substância que não seja o cloreto de sódio.

Assim, para a glucose, o valor de $1/M$, seria aplicado na fórmula:

$$P = 54 - 1/M \times 180 p i$$

em que P é o peso da glucose a juntar ao soluto isotónico, p o peso da substância medicamentosa existente em 1000 cc. de soluto e i o coeficiente de dissociação.

A tabela pode também ser usada na isotonização de solutos oftálmicos visto que, como verificaram HIND E GOYAN, a tonicidade destes solutos deve ser próxima da do soro fisiológico (11).

Para tornar mais compreensível o processo vamos dar alguns exemplos. E, em acréscimo, citaremos, também, um exemplo em que se emprega a glucose como substância isotonzante, embora não seja esta a verdadeira finalidade do quadro.

EXEMPLOS

1.º — *Calcular a quantidade de cloreto de sódio necessária para isotonzar uma solução de cloreto de cocaina a 1 0/0 (P.M. = 339,5).*

Procurando na tabela o valor de f para o P.M. 340, na coluna correspondente aos electrólitos binários encontra-se, 0,1381.

Sendo

$$P = 9,39 - p f$$

e o peso de cloreto de cocaina por litro 10 grs., o peso de cloreto de sódio a juntar a 1000 cc. de soluto, será, portanto:

$$P = 9,39 - (10 \times 0,1381) = 8 \text{ grs. / litro aprox.}$$

2.º — *Preparar um soluto isotónico de cloreto de procaína a 2 0/0 (P. M. = 272,77) empregando 0,5 0/0 de fenol como antisséptico.*

O valor de f para o cloreto de procaína é $f = 0,1726$. Para o fenol, como o seu peso molecular (94) não vem na tabela, calcula-se o valor de f para o dobro do peso molecular e multiplica-se por 2.

Portanto

$$f' = 0,1665 \times 2 = 0,333$$

Aplicando a fórmula, vem:

$$P = 9,39 - (20 \times 0,1726) + (5 \times 0,333) = 4,2 \text{ grs. / litro}$$

3.º — *Isotonzar com cloreto de sódio um soluto de sulfato de eserina a 1 0/0, contendo, 0,05 0/0 de bissulfito de sódio e 0,15 0/0 de ácido benzóico.*

P. M. do sulfato de eserina	604,464
P. M. do ácido benzóico	122,048
P. M. do bissulfito de sódio	104,069

Como o sulfato de eserina tem um peso molecular superior aos indicados na tabela, o valor de f para este sal calcula-se procurando na coluna relativa aos electrólitos terciários o número correspondente a

(11) HIND, H.W. e GOYAN, F.H. — *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 36, 33 (1947).

TABELA

M	1 M	Não electro-litos i = 1	Electro-litos binários i = 1,5	Electro-litos terciários i = 2	M	1/M	Não electro-litos i = 1	Electro-litos binários i = 1,5	Electro-litos terciários i = 2
100	0,01	0,5130	0,4695	0,6260	200	0,005000	0,1565	0,2548	0,5130
102	0,009805	0,5068	0,4605	0,6136	202	0,004850	0,1549	0,2524	0,5098
104	0,009615	0,5009	0,4514	0,6018	204	0,004901	0,1554	0,2501	0,5068
106	0,009455	0,2955	0,4429	0,5906	206	0,004854	0,1519	0,2279	0,5058
108	0,009259	0,2898	0,4347	0,5796	208	0,004807	0,1505	0,2257	0,5010
110	0,009091	0,2845	0,4268	0,5690	210	0,004761	0,1490	0,2255	0,2980
112	0,008928	0,2794	0,4192	0,5588	212	0,004716	0,1476	0,2214	0,2952
114	0,008771	0,2745	0,4118	0,5490	214	0,004672	0,1462	0,2194	0,2924
116	0,008620	0,2698	0,4047	0,5396	216	0,004629	0,1449	0,2175	0,2898
118	0,008474	0,2652	0,3979	0,5304	218	0,004587	0,1436	0,2154	0,2872
120	0,008355	0,2608	0,3912	0,5216	220	0,004545	0,1425	0,2134	0,2846
122	0,008196	0,2565	0,3848	0,5150	222	0,004504	0,1410	0,2115	0,2820
124	0,008064	0,2524	0,3786	0,5048	224	0,004464	0,1397	0,2096	0,2794
126	0,007956	0,2484	0,3726	0,4968	226	0,004424	0,1385	0,2077	0,2770
128	0,007812	0,2445	0,3668	0,4890	228	0,004385	0,1375	0,2059	0,2746
130	0,007692	0,2408	0,3611	0,4816	230	0,004347	0,1361	0,2041	0,2722
132	0,007575	0,2365	0,3556	0,4730	232	0,004310	0,1349	0,2024	0,2698
134	0,007462	0,2336	0,3505	0,4672	234	0,004275	0,1337	0,2006	0,2674
136	0,007352	0,2301	0,3452	0,4602	236	0,004237	0,1326	0,1989	0,2652
138	0,007246	0,2268	0,3402	0,4556	238	0,004201	0,1315	0,1972	0,2630
140	0,007142	0,2235	0,3355	0,4470	240	0,004166	0,1304	0,1956	0,2608
142	0,007042	0,2204	0,3306	0,4408	242	0,004132	0,1293	0,1940	0,2586
144	0,006944	0,2175	0,3260	0,4346	244	0,004098	0,1283	0,1924	0,2566
146	0,006849	0,2144	0,3216	0,4288	246	0,004065	0,1272	0,1909	0,2544
148	0,006756	0,2115	0,3172	0,4230	248	0,004032	0,1262	0,1895	0,2524
150	0,006666	0,2086	0,3130	0,4172	250	0,004000	0,1252	0,1878	0,2504
152	0,006578	0,2059	0,3088	0,4118	252	0,003968	0,1242	0,1865	0,2484
154	0,006495	0,2032	0,3048	0,4064	254	0,003938	0,1233	0,1849	0,2466
156	0,006410	0,2006	0,3009	0,4012	256	0,003906	0,1225	0,1834	0,2446
158	0,006329	0,1981	0,2971	0,3962	258	0,003875	0,1215	0,1819	0,2426
160	0,006250	0,1956	0,2934	0,3912	260	0,003846	0,1204	0,1806	0,2408
162	0,006172	0,1932	0,2898	0,3864	262	0,003816	0,1194	0,1792	0,2388
164	0,006097	0,1908	0,2865	0,3816	264	0,003787	0,1185	0,1778	0,2370
166	0,006024	0,1886	0,2834	0,3772	266	0,003759	0,1177	0,1765	0,2354
168	0,005952	0,1865	0,2794	0,3726	268	0,003731	0,1168	0,1752	0,2336
170	0,005882	0,1841	0,2762	0,3682	270	0,003705	0,1159	0,1739	0,2318
172	0,005815	0,1819	0,2729	0,3638	272	0,003676	0,1151	0,1726	0,2302
174	0,005747	0,1799	0,2698	0,3598	274	0,003649	0,1142	0,1713	0,2284
176	0,005681	0,1778	0,2667	0,3556	276	0,003623	0,1134	0,1701	0,2268
178	0,005617	0,1758	0,2637	0,3516	278	0,003597	0,1126	0,1689	0,2252
180	0,005555	0,1739	0,2608	0,3478	280	0,003571	0,1118	0,1677	0,2236
182	0,005494	0,1720	0,2579	0,3440	282	0,003546	0,1110	0,1665	0,2220
184	0,005434	0,1701	0,2551	0,3402	284	0,003521	0,1102	0,1653	0,2204
186	0,005376	0,1685	0,2524	0,3366	286	0,003496	0,1094	0,1641	0,2188
188	0,005319	0,1665	0,2497	0,3330	288	0,003472	0,1087	0,1630	0,2174
190	0,005265	0,1647	0,2471	0,3294	290	0,003448	0,1079	0,1619	0,2158
192	0,005208	0,1630	0,2445	0,3260	292	0,003424	0,1072	0,1608	0,2144
194	0,005154	0,1615	0,2420	0,3226	294	0,003401	0,1065	0,1597	0,2130
196	0,005102	0,1597	0,2395	0,3194	296	0,003378	0,1057	0,1586	0,2114
198	0,005050	0,1581	0,2371	0,3162	298	0,003355	0,1050	0,1575	0,2100

TABELA

M	1/M	Não electro-litos i = 1	Electro-litos binários i = 1,5	Electro-litos terciários i = 2	M	1/M	Não electro-litos i = 1	Electro-litos binários i = 1,5	Electro-litos terciários i = 2
300	0,003333	0,1043	0,1565	0,2086	400	0,002500	0,0783	0,1174	0,1566
302	0,003311	0,1036	0,1555	0,2072	402	0,002487	0,0778	0,1168	0,1556
304	0,003289	0,1029	0,1544	0,2058	404	0,002475	0,0775	0,1162	0,1550
306	0,003267	0,1023	0,1534	0,2046	406	0,002463	0,0771	0,1156	0,1542
308	0,003246	0,1016	0,1524	0,2032	408	0,002450	0,0767	0,1150	0,1534
310	0,003225	0,1009	0,1514	0,2018	410	0,002439	0,0763	0,1145	0,1526
312	0,003205	0,1003	0,1505	0,2006	412	0,002427	0,0759	0,1139	0,1518
314	0,003184	0,0997	0,1495	0,1994	414	0,002415	0,0756	0,1134	0,1512
316	0,003164	0,0990	0,1485	0,1980	416	0,002403	0,0752	0,1128	0,1504
318	0,003144	0,0984	0,1476	0,1968	418	0,002392	0,0749	0,1123	0,1498
320	0,003125	0,0978	0,1467	0,1956	420	0,002380	0,0745	0,1117	0,1490
322	0,003105	0,0972	0,1458	0,1944	422	0,002369	0,0741	0,1112	0,1482
324	0,003086	0,0966	0,1449	0,1932	424	0,002358	0,0738	0,1107	0,1476
326	0,003067	0,0960	0,1440	0,1920	426	0,002347	0,0735	0,1102	0,1470
328	0,003048	0,0954	0,1431	0,1908	428	0,002336	0,0731	0,1097	0,1462
330	0,003030	0,0948	0,1423	0,1896	430	0,002325	0,0728	0,1092	0,1456
332	0,003012	0,0943	0,1414	0,1886	432	0,002314	0,0724	0,1086	0,1448
334	0,002994	0,0937	0,1406	0,1874	434	0,002304	0,0721	0,1082	0,1442
336	0,002976	0,0931	0,1397	0,1862	436	0,002293	0,0718	0,1077	0,1436
338	0,002958	0,0926	0,1389	0,1852	438	0,002285	0,0715	0,1072	0,1430
340	0,002941	0,0921	0,1381	0,1842	440	0,002272	0,0711	0,1067	0,1422
342	0,002923	0,0915	0,1372	0,1830	442	0,002262	0,0708	0,1062	0,1416
344	0,002906	0,0910	0,1364	0,1820	444	0,002252	0,0705	0,1057	0,1410
346	0,002890	0,0905	0,1357	0,1810	446	0,002242	0,0702	0,1053	0,1404
348	0,002873	0,0899	0,1349	0,1798	448	0,002232	0,0699	0,1048	0,1398
350	0,002857	0,0894	0,1341	0,1788	450	0,002222	0,0695	0,1043	0,1390
352	0,002840	0,0889	0,1333	0,1778	452	0,002212	0,0692	0,1039	0,1384
354	0,002824	0,0884	0,1326	0,1768	454	0,002202	0,0689	0,1034	0,1378
356	0,002808	0,0879	0,1318	0,1758	456	0,002192	0,0686	0,1029	0,1372
358	0,002793	0,0874	0,1311	0,1748	458	0,002183	0,0683	0,1025	0,1366
360	0,002777	0,0869	0,1304	0,1738	460	0,002173	0,0680	0,1020	0,1360
362	0,002762	0,0865	0,1297	0,1730	462	0,002164	0,0677	0,1016	0,1354
364	0,002747	0,0860	0,1290	0,1720	464	0,002155	0,0674	0,1012	0,1348
366	0,002732	0,0855	0,1283	0,1710	466	0,002145	0,0671	0,1007	0,1342
368	0,002717	0,0850	0,1276	0,1700	468	0,002136	0,0669	0,1003	0,1336
370	0,002702	0,0846	0,1269	0,1692	470	0,002127	0,0666	0,0999	0,1330
372	0,002688	0,0841	0,1262	0,1682	472	0,002118	0,0663	0,0994	0,1326
374	0,002673	0,0837	0,1255	0,1674	474	0,002109	0,0660	0,0990	0,1320
376	0,002659	0,0832	0,1248	0,1664	476	0,002100	0,0657	0,0986	0,1314
378	0,002645	0,0828	0,1242	0,1656	478	0,002092	0,0655	0,0982	0,1310
380	0,002631	0,0824	0,1235	0,1648	480	0,002083	0,0652	0,0978	0,1304
382	0,002617	0,0819	0,1229	0,1638	482	0,002074	0,0649	0,0974	0,1298
384	0,002604	0,0815	0,1223	0,1630	484	0,002066	0,0647	0,0970	0,1294
386	0,002590	0,0810	0,1216	0,1622	486	0,002058	0,0644	0,0966	0,1288
388	0,002577	0,0807	0,1210	0,1614	488	0,002049	0,0641	0,0962	0,1282
390	0,002564	0,0803	0,1204	0,1606	490	0,002040	0,0639	0,0958	0,1278
392	0,002551	0,0798	0,1198	0,1596	492	0,002032	0,0636	0,0954	0,1272
394	0,002538	0,0794	0,1192	0,1588	494	0,002024	0,0634	0,0950	0,1268
396	0,002525	0,0790	0,1185	0,1580	496	0,002016	0,0631	0,0947	0,1262
398	0,002512	0,0786	0,1179	0,1572	498	0,002009	0,0629	0,0943	0,1258

metade do seu peso molecular e multiplicando depois por 0,5. O valor de f para as outras substâncias calcula-se directamente, tendo presente que para o ácido benzóico é $i = 1$ e para o bissulfito $i = 1,5$ (*).

$$f' = 0,1932 \times 0,5$$

$$f'' = 0,4514$$

$$f''' = 0,3848$$

$$P = 9,39 - (10 \times 0,0966) + (0,4514 \times 0,5) + (0,3848 \times 1,5).$$

$$P = 9,39 - 1,58 = 7,8 \text{ grs. / litro}$$

4.º — *Calcular a proporção de glucose necessária para isotonzar uma solução de cloreto de procaina a 1 0/0.*

P. M. do cloreto de procaina 272,77

Como vimos, é:

$$P' = 9,39 - 1/M \times 180 \cdot p \cdot i$$

Procurando na tabela o valor $1/M$ relativo ao peso molecular 272, encontra-se 0,003676.

Portanto, será:

$$P = 9,39 - 0,003676 \times 180 \times 10 \times 1,5 = 9,9 \text{ grs. / litro}$$

NOTA SOBRE O LIMITE DE IODO NO ALGODÃO IODADO

JACQUELINE COSTA SANTOS
MARIA ARMANDA ALVES

Assistentes livres dos Serv. Farm. do Hosp. Esc. de Lisboa

Já várias vezes se havia verificado, (1) especialmente na preparação do algodão iodado em escala industrial, a irregularidade de fixação de iodo pelos diversos tipos de algodão cardado existentes no mercado, e ainda a dificuldade de obter produtos com o mínimo de iodo estabelecido pela Farmacopeia Portuguesa.

Também em ensaios efectuados, com o intuito de comparar várias técnicas de preparação deste produto, (2) as percentagens de iodo obtidas foram normalmente inferiores, ou vizinhas de 4 0/0.

(*) Na escolha do valor de i para os sais dos ácidos polibásicos, deve desprezar-se a função ácida fraca livre, isto é, os átomos de hidrogénio não substituídos. O bissulfito de sódio deverá, pois, ser considerado como um electrólito binário.

(1) MARQUES LEAL, A. — Comunicação pessoal

(2) PINHEIRO NUNES, M. — Comunicação pessoal

Por outro lado, as condições deficientes em que normalmente se faz a conservação deste preparado galénico nos armazenistas e nas farmácias que o vendem, por vezes, em pequenas porções, fazem com que seja frequente adquirir-se algodão iodado, que não está de acôrdo com a nossa Farmacopeia.

Estes factos, levaram-nos a começar por fazer uma revisão das técnicas de preparação e limites mínimos de iodo, no algodão iodado, inscritos nas diversas Farmacopeias.

Não encontrámos este preparado galénico na maioria das novas e velhas Farmacopeias (³, ⁴, ⁵, ⁶, ⁷, ⁸); nalgumas apenas se faz referências ao método de preparação, sem indicação de técnica de dosagem, nem percentagem de iodo (⁹); referindo outras, além da técnica de preparação, a técnica de dosagem, estabelecendo uma percentagem mínima de de iodo que vai de 4 0/0 (¹⁰, ¹¹) a 5 0/0 (¹²).

Duma maneira geral, as Farmacopeias que incluem o algodão iodado, indicam técnicas semelhantes às da Farm. Port., quer no método de preparação, quer no de dosagem.

No intuito de contribuir para a revisão da Farm. Port., especialmente no que diz respeito ao limite mínimo a estabelecer para a percentagem do iodo neste preparado galénico, resolvemos efectuar alguns ensaios, trabalhando com diferentes tipos de algodão e em condições de técnica diversas.

PARTE EXPERIMENTAL

Em todas as preparações que efectuamos, distribuíram-se uniformemente 2,4 g de iodo (8 0/0) finamente pulverizado, por 30 g de algodão cardado previamente seco, que se introduziu, depois de enrolado, num frasco de boca larga fechado herméticamente.

Para a dosagem de iodo fixado pelo algodão cardado, empregámos a técnica da Farm. Port. (¹¹) (agitação com excesso de hipossulfito N/10 e água; titulação do excesso com iodo N/10).

Um grupo de ensaios foi efectuada com o mesmo tipo de algodão cardado e com as seguintes variantes:

a) — Iodo pulverizado por intermédio do talco e aquecimento a banho-maria, como refere a Farm. Port. (técnica 1); e aquecimento na estufa, a cerca de 50°, durante 1 dia (técnica 2).

b) — Iodo pulverizado por intermédio do clorofórmio, sem talco, e com aquecimento a banho-maria (técnica 3), com aquecimento na estufa

(³) *Farmacopeia Portuguesa* — (Ed. 1876).

(⁴) *Farmacopeia Espanhola* — (Ed. 1914).

(⁵) *Farmacopeia Britânica* — (Ed. 1914).

(⁶) *Farmacopeia Helvetica* — (Ed. 1904).

(⁷) *Farmacopeia E. U. A.* — (Ed. 1907).

(⁸) *Farmacopeia Espanhola* — (Ed. 1884).

(⁹) *Farmacopeia Mexicana* — (Ed. 1904).

(¹⁰) *Farmacopeia Brasileira* — (Ed. 1929).

(¹¹) *Farmacopeia Portuguesa* — (Eds. 1936 e 1946).

(¹²) *Farmacopeia Espanhola* — (Eds. 1905 e 1930).

a cerca de 50°, durante 2 dias (técnica 4); e aquecimento na estufa a cerca de 50°, durante 1 dia (técnica 5).

Noutra série de ensaios, ainda com o mesmo tipo de algodão cardado, pulverizando o iodo por intermédio de cloroformio e fazendo o aquecimento na estufa a cerca de 50°, durante 1 dia, preparámos algodões iodados com percentagens iniciais de 6% (técnica 6) e 10% de iodo (técnica 7).

Um outro grupo de ensaios, foi feito utilizando algodões cardados de diferentes qualidades e operando como na técnica 5. Num dos ensaios usámos um algodão mais branco e uniforme (técnica 8); noutro, algodão mais escuro, de fibra compacta e possivelmente mais rico em gordura (*) (técnica 9).

Os resultados obtidos, com as técnicas atrás descritas, encontram-se reunidos no quadro seguinte, em que as percentagens de iodo são as médias de 2 ensaios, efectuados logo a seguir à preparação:

Técnicas	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Percentagem de iodo..	2,75	3,13	3,05	3,3	3,66	2,57	4,24	3,94	4,14

Pelo exame dos números apresentados verifica-se que, quer os algodões preparados pela técnica da Farm. Port., quer aqueles preparados por técnicas que nos pareceram mais cómodas, apresentam uma percentagem de iodo geralmente inferior ao limite mínimo exigido pela nossa Farmacopeia. Apenas o algodão preparado com 10% de iodo inicial e outro preparado com 8% e com um tipo diferente de algodão satisfiziam à Farm. Port.

O primeiro destes produtos, que apresentava uns caracteres organolépticos pouco satisfatórios — pois era muito escuro e quebradico nalguns pontos — conservado em más condições, durante um mês, (frasco mal rolhado), baixou a sua percentagem de iodo para 3,33%.

Terminámos estes ensaios, doseando o iodo em vários algodões do comércio, alguns de preparações recentes e outros acondicionados em embalagens fechadas.

(*) As pesquisas bibliográficas, que tivemos possibilidades de efectuar, com o intuito de conhecer as percentagens normais de gordura nos algodões cardados e ainda no sentido de fixar algumas características químicas destes produtos, foram infructíferas.

Por informação colhida na Comissão Reguladora do Comércio de Algodão, soubemos que o algodão cardado à venda entre nós tem três origens diferentes: dos E. U. da América, da Índia e das nossas províncias ultramarinas.

Do algodão americano conhecem-se as cifras médias de lipídios (0,67 a 0,97%) não havendo qualquer estudo feito até agora nesse sentido no algodão colonial (informação da mesma C. R.).

Os resultados encontrados (média de 2 determinações) acham-se resumidos no quadro seguinte :

Amostras	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Percentagem de iodo	4,65	3,3	2,93	3,97	4,77	4,00	3,07	4,03	3,49	3,52	3,65	4,1	3,49

Pelo exame deste quadro verifica-se que mais de metade dos produtos analisados, não satisfazia ao limite mínimo estabelecido pela Farm. Port. Dos produtos que doseavam um mínimo de 4% de iodo, apenas a amostra 1 havia sido adquirida numa farmácia, em frasco fechado; as amostras 5, 6, 8 e 12 eram preparações recentes dum laboratório de indústria farmacêutica, em que a amostra 5 correspondia à zona superior do recipiente onde se effectua a preparação (*), apresentando-se escura e quebradiça.

CONCLUSÕES

- 1) A pulverização do iodo por intermédio do talco, não parece oferecer vantagens, nem interfere na fixação do iodo pelo algodão cardado.
- 2) O aquecimento a banho-maria, não se mostra mais vantajoso que o aquecimento na estufa e é menos prático em produção industrial.
- 3) O limite de 4% de iodo, exigido pela Farm. Port., parece ser exagerado, porquanto é frequente obter-se, com os algodões cardados de que se dispõe entre nós, produtos com percentagens inferiores, logo após a preparação.
- 4) Numa futura edição da Farm. Port., se ainda se pretender incluir nela o algodão iodado, entendemos que o limite mínimo de iodo deve ser reduzido, por ex: para 3,5%.

da Ordem dos Farmacêuticos

(*) Neste laboratório o algodão iodado é preparado em quantidades de cerca de 10 kgs. (em fracções de 500 g.) em grandes potes de grés, tapados e aquecidos com tubos de vapor de água.

REVISÕES DE CONJUNTO

AS FERRO-BACTÉRIAS NAS ÁGUAS DE ALIMENTAÇÃO

CARLOS COUTINHO

Chefe dos Lab.^{os} da Companhia das Águas de Lisboa

J. DELGADO GUERREIRO

Assistente dos Lab.^{os} da Companhia das Águas de Lisboa

I — TEORIAS SOBRE A ORIGEM DO FERRO E DO MANGANÉSIO NAS ÁGUAS

Sob o ponto de vista dos caracteres organolépticos considera-se «água potável» a que é inodora, incolor, límpida e sávida.

A existência do ferro e do manganésio, separados ou juntos, nas águas destinadas a abastecimento público pode torná-las impotáveis, por lhes comunicar propriedades que não satisfazem a um ou mais dos requisitos apontados.

A presença de ferro e de manganésio manifesta-se algumas vezes pela cor terrosa da água devida a um precipitado castanho ou mesmo negro, capaz de sedimentar pelo repouso. Este precipitado deposita-se nas próprias canalizações da rede de distribuição; quando a velocidade aumenta, o precipitado anteriormente sedimentado é removido e mantém-se em suspensão; estes factos justificam o escoamento de água turva ou límpida nos dispositivos de utilização.

A precipitação do ferro e do manganésio nas águas é motivada principalmente por fenómenos de oxidação, devidos quer ao arejamento accidental ou provocado quer a tratamentos por oxidantes destinados à correcção bacteriológica.

Pequenas concentrações de ferro e de manganésio nas águas de abastecimento não são prejudiciais à saúde uma vez que estes cationes são indispensáveis ao metabolismo humano, no entanto os sabores que lhe comunicam podem torná-las de difícil aceitação. Para utilizações diferentes da alimentar, também o ferro e o manganésio podem apresentar vantagens tais como, mancharem os tecidos quando da sua lavagem ou o papel durante a sua fabricação; nas redes de distribuição também o ferro e o manganésio se mostram desfavoráveis pois as concreções formadas por precipitação continuada vão reduzindo o calibre das condutas.

O ferro e o manganésio encontram-se nas águas sob a forma de combinações solúveis das quais as mais vulgares são os bicarbonatos e os sulfatos; mais raramente aparecem no estado de fosfatos ou de combinações orgânicas.

As justificações mais correntemente aceites quanto à formação do bicarbonato, do sulfato e das combinações orgânicas do ferro são:

- a) Solubilização pelo anidrido carbónico;
- b) Solubilização pelos produtos da decomposição da matéria orgânica;
- c) Solubilização pelo oxigénio.

a) SOLUBILIZAÇÃO PELO ANIDRIDO CARBÓNICO

É bem conhecida a acção dissolvente do CO_2 nas rochas eruptivas e muitas vezes é visível pelas mudanças de cor resultantes da dissolução e da precipitação do ferro devida à acção da água, do anidrido carbónico e do oxigénio.

O fenómeno da dissolução pode complicar-se com a precipitação imediata do ferro dissolvido, sob a forma de $(\text{OH})_2\text{Fe}$. Nas rochas clásticas ou móveis o hidróxido pode cimentar os grãos de areia que as constituem, explicando-se assim a formação dos grés ferruginosos e das camadas duras e compactas de areia ferruginosa que se encontram nas campinas.

A reacção química pode traduzir-se, na sua forma mais simples, pela acção da água saturada de anidrido carbónico sobre os silicatos de ferro:

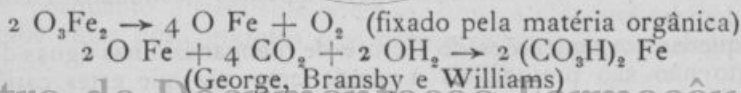


b) SOLUBILIZAÇÃO PELOS PRODUTOS DE DECOMPOSIÇÃO DA MATÉRIA ORGÂNICA

Entre os processos que produzem a decomposição da matéria orgânica tanto de origem animal como vegetal há várias classes de fenómenos que foram estudados por Potonié.

Quando a putrefacção se dá em contacto com o ar a matéria orgânica pode ser destruída totalmente ficando um resíduo mineral, com formação de anidrido carbónico e água.

Este anidrido carbónico pode formar bicarbonato ferroso pela acção sobre o silicato de ferro (*) ou pela acção sobre os óxidos de ferro.



O óxido férrico é reduzido pela matéria orgânica a óxido ferroso e oxigénio. Este oxigénio é empregado na combustão da matéria orgânica com formação de anidrido carbónico que reagindo com o óxido ferroso origina o bicarbonato.

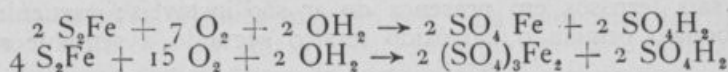
Se a putrefacção se faz ao abrigo do ar produzem-se vários compostos ricos em carbono e entre eles os ácidos húmicos, (quando se trata de matéria orgânica de origem vegetal) que se combinam com o ferro. Nestes casos a água é sempre corada e por oxidação a coloração acentua-se não se depositando o ferro. Ao abrigo do ar conservam-se indefinidamente limpidas.

c) SOLUBILIZAÇÃO PELO OXIGÉNIO

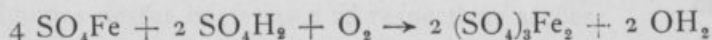
Com a mesma fórmula química S_2Fe conhecem-se duas variedades de pirite, uma a *pirite amarela* ou *pirite marcial* que é dificilmente oxi-

(*) Vidé reacção anterior.

dável e outra a *pirite branca* que tem o grave inconveniente de se decompor ao ar húmido segundo a reacção :



O ácido sulfúrico formado reage com os catiões *Ca*, *Mg* e *Na* formando sulfatos, ou reage com o sulfato ferroso formado na própria reacção transformando-o com o concurso do oxigénio em sulfato férrico :



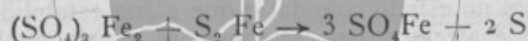
ou decompõe os silicatos passando a sulfato ferroso.

O sulfato ferroso pode também ser oxidado em presença da água :



A oxidação da pirite é iniciada pelo oxigénio e acelerada pelo sulfato férrico pois é um agente fortemente oxidante.

O sulfato férrico formado pode reagir com a própria pirite segundo a equação química :



dando sulfato ferroso e enxofre que pode ser oxidado.

O sulfato férrico em contacto com a água pode originar vários sulfatos básicos. Segundo WALDEMAR LINDGREN os vários sulfatos básicos formam-se à medida que se afastam da zona de oxidação.

Se a água tem em dissolução bicarbonatos forma-se o bicarbonato ferroso como produto final.

WINCHELL, BUEHLER GOTTSCHALK verificaram que pondo em contacto pirites com água destilada arejada se obtinha realmente sulfato férrico e ácido sulfúrico.

A catástrofe de Breslau em 1906, pôs em evidência o papel do ácido sulfúrico formado por oxidação de pirites.

Depois de um ano de exploração de águas subterrâneas captadas nos aluviões do Oder, águas que continham pouco ferro, bruscamente de um dia para o outro, a quantidade de ferro aumentou ultrapassando 100 mg/L. subindo passados alguns dias para 300 mg/L.

Eis o que se passou: deu-se um abaixamento de nível da camada aquosa devido às bombagens, as pirites do solo oxidaram-se e como vimos na sua oxidação há formação de ácido sulfúrico e sulfato de ferro. Uma brusca cheia de Oder invadiu a zona posta a sêco onde se dera a oxidação e as águas arrastaram o sulfato de ferro.

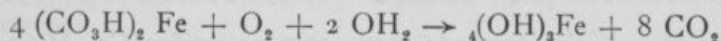
Outros casos se têm dado; assim GARTNER cita um caso semelhante na cidade de Thuringe e R. BUYDENS cita outro em Vedrin.

Fenómeno idêntico foi por nós verificado e oportunamente o apontaram na contribuição para o estudo das ferro-bactérias.

Finalmente há ainda um outro minério o *mispiquel*, minério de ferro e de arsénio que, segundo Gautier, também se oxida ao ar depositando o peróxido de ferro arsenical (insolúvel).

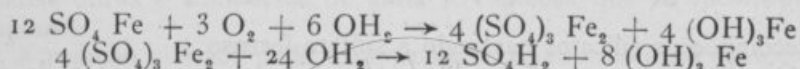
Lindgren no seu livro nada nos diz sobre a oxidibilidade da arsenopirite, descrevendo-nos somente uma experiência da acção dum soluto a 10/0 de bicarbonato de sódio sobre vários sulfuretos dizendo: «são fortemente atacados», «a arsenopirite é praticamente resistente» declara o mesmo autor.

O sais ferrosos em presença do ar são instáveis; particularmente o bicarbonato origina o hidróxido férrico segundo a seguinte reacção:



Esta reacção é facilitada pela libertação do anidrido carbónico.

O sulfato ferroso é também instável em presença do oxigénio dissolvido.



O ácido sulfúrico formado por hidrólise do sulfato férrico é neutralizado pela alcalinidade da água e o hidróxido férrico precipita.

Anàlogamente se poderiam escrever as equações que exprimem idênticas reacções com os sais de manganésio.

O ferro e o manganésio encontram-se geralmente na água em tal diluição que se podem considerar completamente hidrolizados.

Segundo os trabalhos de SPRING, de POSKIN e de KOPACZWESKI sabe-se que se encontram no estado coloidal e que a sua estabilidade depende de muitos factores; é afectada pela temperatura e pela qualidade e quantidade dos electrólitos dissolvidos na água, dependendo portanto a estabilidade do $(\text{OH})_3\text{Fe}$, da composição química da água.

Como é evidente, as águas contendo ferro e manganésio em solução são provenientes de terrenos com fraca alcalinidade (especialmente dos terrenos não calcáreos) uma vez que a alcalinidade actua favoravelmente na precipitação destes catiões sob a forma de hidróxido.

O sulfureto de ferro (a pirite branca) é solúvel em meio ácido e por isso as águas sulfuretadas férreas são também sulfidricadas; é de notar no entanto que a água pode ser sulfidricada sem ser férrea, provindo o sulfidrico de origem bacteriana (redução dos sulfatos).

O ferro pode também aparecer nas águas provenientes de formações graníticas (águas pouco oxigenadas, de fraca alcalinidade e com elevado teor de anidrido carbónico), nas provenientes de terrenos ricos em humus e nas águas ácidas em geral.

Nas águas de abastecimento de baixa temperatura (inferior a 18°C) são toleráveis teores máximos de ferro e de manganésio respectivamente 0,2mg/L. e 0,05 mg/L.; se a temperatura for susceptível de atingir valores superiores a 18° C. é prudente reduzir estes limites a 0,01 mg/L. para o ferro e 0,02 mg/L. para o manganésio e ainda menos em casos especialmente desfavoráveis.

II — DESCRIÇÃO DAS FERRO-BACTÉRIAS

Podem-se dividir em 3 grupos os seres vivos susceptíveis de se desenvolverem na água, logo que ela tenha determinadas condições:

- 1) As algas que sòmente necessitam de matéria mineral para a sua nutrição e que obtêm da luz solar a sua energia.
- 2) Os grupos filamentosos, determinadas bactérias e protozoários que se desenvolvem à custa da matéria orgânica.
- 3) As bactérias que se podem desenvolver em águas contendo pouca ou nenhuma matéria orgânica mas em que haja compostos ferrosos ou manganosos, sulfuretos ou outras substâncias minerais incompletamente oxidadas utilizáveis como origem da sua energia de crescimento.

Só nos ocuparemos das bactérias que fazem parte da alínea 3.

É importante estabelecer as características das diferentes bactérias para compreender a sua relação com as modificações que o ferro sofre. Eis algumas dessas bactérias e as respectivas acções:

1.º — *Ferro-bactérias* — Oxidam o ferro ferroso a férrico e precipitam o hidróxido férrico.

2.º — *Bactérias não específicas* — Causam modificações no teor do ferro na água pela alteração das suas condições:

- a) Modificam a reacção do meio. Um aumento de acidez tende a dissolver o ferro enquanto que uma diminuição tende a causar precipitação.
- b) Modificam o grau de oxidação e redução. A oxidação favorece a precipitação enquanto que a redução favorece a dissolução.
- c) Produzem e decompõem os compostos orgânicos do ferro. Aqueles que estão ionizados tendem a ficar em solução, mas a sua decomposição leva à precipitação do ferro.

3.º — *Sulfo-bactérias* — Algumas sulfo-bactérias aumentam a acidez podendo dissolver o ferro.

4.º — *Bactérias redutoras dos sulfatos* — Estas bactérias reduzem os sulfatos a sulfuretos que precipitam o ferro.

Verifica-se portanto que as modificações do ferro em que tomam parte algumas bactérias são bastantes além das produzidas pelas ferro-bactérias.

As ferrobactérias são organismos típicos da água, e muitas delas diferem morfológicamente da bactéria comum por serem filamentosas.

Estão largamente distribuídas na natureza e encontram-se algumas vezes nos terrenos pantanosos, nas águas estagnadas, poços, minas e nas partes calmas das correntes e ainda nos lagos bem como nos reservatórios e condutas, mas raramente numa água que corre a céu aberto. Não são habitantes normais duma água que não contenha quantidades apreciáveis de ferro ou de manganésio em solução.

É grande o número de bactérias que precipitam o ferro e o manganésio, algumas indistintamente os dois catiões e outras sòmente um deles.

Antigamente dividiam-se em 3 grupos.

1.º — Aquelas em que a reprodução se faz por conídias situadas no interior das células; *Creno*, *Clado* e *Clonothrix*.

2.º — Aquelas em que a reprodução não se faz por conídias situadas no interior das células; *Leptothrix* e *Gallionella*.

3.º — Aquelas em que a reprodução não se faz por conídias, ou melhor, bactérias que são formadas por uma ou várias pequenas células envolvidas numa massa zoogleica; *Mycothrix* e *Siderocapsa*.

Achámos conveniente seguir a classificação morfológica como indica o «Manual of Determinative Bacteriology», de Bergey, 6.ª ed. 1948.

As bactérias que vamos descrever são pertencentes à ordem das *Eubacteriales* (Buchanan).

Na sub-ordem Caulobacterineae (Breed, Murray e Hitchens) encontra-se na família Gallionellaceae (Henrici e Johnson) um único género *Gallionella*, constituído por várias espécies.

São 3 as espécies que nos interessam:

1 — A GALLIONELLA FERRUGINEA.

Gallionella ferruginea Ehrenberg — *Chlanydothrix ferruginea* — Migula = *Melosina ochracea* — Ralfs = *Gloeotila ferruginea* — Kützing — *Didymohelix ferruginea* — Griffith. *Glocosphaera ferruginea* — Rabenhorst = *Melosina minutula* Breb. = *Spirulina ferruginea* — Kirchnert — *Spirochaeta ferruginea* Hansgirg = *Spirillum ferrugineum* — De Toni e Trevison — *Spirophyllum ferrugineum* — Ellis = *Spirophyllum tenue*, *Nodifolium ferrugineum*, *Spirosoma selenoide* — Ellis = *Gallionella taeniata* Enderlein = *Gaillionella* — Bory de St. Vicent.

Bactérias em forma de rím, com células de 0,5 por 1,2 μ que segregam hidróxido férrico coloidal pela parte côncava, formando filamentos com a configuração de hastes. O movimento rotatório das células faz com que os filamentos se enrolem em forma de espiral podendo-se comparar a um entrançado. Na maturidade adquire a aparência de um rosário e mais tarde os espaços ficam cheios de depósitos de ferro. Antigamente os filamentos eram descritos como se fossem o próprio organismo. A célula está no fim do suporte e multiplica-se por cisão binária transversa. Isto dá lugar a uma bifurcação dos filamentos. Estes tornam-se longos e delgados de bordos suaves, podendo atingir 200 μ ou mais de comprimento. Não se cultiva em meios artificiais.

2 — GALLIONELLA MINOR — CHOLODNY

Semelhante à anterior, mas os filamentos são mais curtos (30 μ) e formam pequenas árvores devidas à forte mineralização.

3 — GALLIONELLA MAYOR — CHOLODNY

As células desta espécie são maiores do que as da *G. ferruginea* (1 a 3 μ) e algumas células não se dividindo atingem 7 μ ou mais, formando filamentos do dobro da largura normal. As células contêm um ou mais vacuolos aparentemente cheios com um composto de ferro.

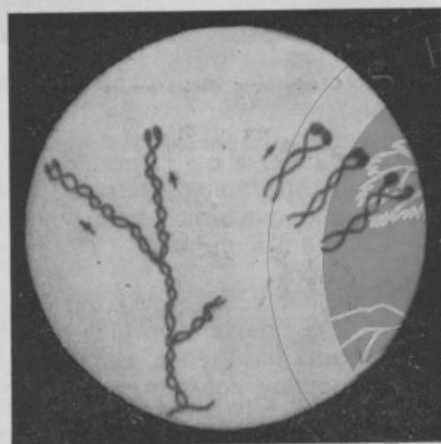
Segundo HARDER as *Gallionellas* estão muito espalhadas, quase tão vulgares como a *Crenothrix* e a *Leptothrix*.

As *Gallionellas* são bactérias de inverno pois vivem em temperaturas de 6 a 22° C. deixando de se desenvolverem a 27° C. A luz não tem influência.

Vivem em águas com o pH de 4 a 10 mas vivem melhor em águas francamente ácidas.

Formam colónias mesmo onde há corrente com grande velocidade, existindo geralmente à superfície.

A *Gallionella* dá-se em águas com pouco ferro, pois quando muito ferruginosas morrem. Algumas vezes encontram-se nas instalações de des-ferrização.



Gallionella ferruginea
(600×) e (1.600×)



Gallionella mayor
(1.120×)

Na família Siderocapsaceae encontra-se o género *Siderocapsa* com 2 espécies que nos interessam: a *Siderocapsa treubii* e a *mayor*.

SIDEROCAPSA TREUBII — MOLISCH

Cocus de 0,4 a 0,6 μ de diametro agrupados em pequenas colónias, (8 ou mesmo mais, até 30) mergulhados numa massa zoogleica envolvida por hidróxido férrico; a *Siderocapsa* prefere o manganésio ao ferro.

Parece que vive da matéria orgânica, não sendo portanto autotrófica.

E' possível que a presença da *Siderocapsa* passe muitas vezes despercebida por ser menos fácil de descobrir do que as bactérias filamentosas.

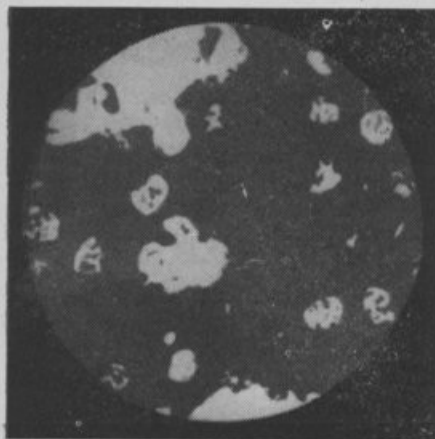
SIDEROCAPSA MAYOR — MOLISCH

Pequenos bastonetes de 0,7 a 1,8 μ .

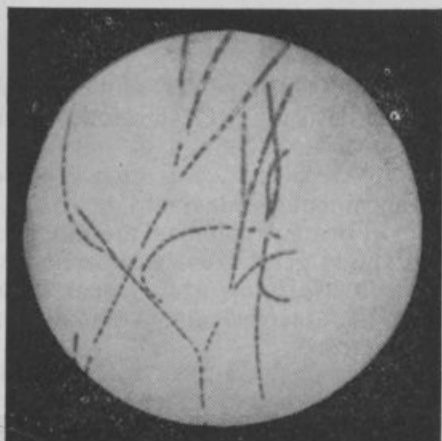
Uma colónia pode ser constituída por 2 a 100 ou mesmo mais células.

Parecidas com as anteriores mas as células são maiores e as cápsulas gelatinosas menos definidas.

Existem outras espécies que precipitam o ferro e o manganésio mas menos importantes. A *siderocapsa* vive em águas correntes.



Sideropsa treubii
(500×)



Cladothrix dichotomus
(200×)

Na ordem das *Chlamydobacteriales* (Buchanan) a quem pertencem as bactérias filamentosas encontra-se na família *Chlamydobacteriaceae* Migula — o género *Sphaerotilus* — Kützing — que tem uma espécie que nos interessa a *Sphaerotilus dichotomus* — Cohn e Migula — ou a *Cladothrix dichotomus* — Cohn e Beitr.

Bactérias filamentosas imóveis constituídas por células ovais ou em forma de bastonete envolvidas por bainha mole e limosa, sem hidróxido férrico. Os filamentos são incolores, ligados a uma base tendo 2 a 4 μ de largo e 200 a 300 μ de comprimento e apresentam constantes pseudo ramificações.

A reprodução faz-se por conídias imóveis que se formam no interior das células, ou por células com pseudópodos, móveis. As conídias são vagabundas e podem fixar-se sobre o filamento mãe; uma vez fixadas formam gomos dando origem a uma falsa dicotomisação. O conteúdo destes filamentos é pouco diferenciado.

Encontra-se em águas ferruginosas e nas condutas e também em águas ricas em matéria orgânica ou em águas onde haja folhas e algas em decomposição. Ainda não está averiguado a sua possibilidade de viver à custa dos compostos de ferro. Segundo Zikes é facilmente cultivada em meios ricos em carne e peptona, utilizando a azoto orgânico.

Em placas de gelatina ao fim de 4 — 5 dias dá pequeníssimas colónias amareladas com aureola castanha. As colónias aumentam lentamente podendo atingir 1 cm. de diâmetro tendo uma aureola castanha escura e uma depressão devida à liquefação da gelatina que se faz com lentidão. Em caldo formam leves flocos esféricos e o meio cora-se de castanho. As culturas têm cheiro a mofô.

Não provoca perturbações como a *Crenothrix*. As células da *Clado* são mais compridas do que as da *Creno*.

Seu nome deriva do grego. *Sphaera* — esfera e *dichotomus* — bifurcado.

Maurice Lucas diz-nos que há algumas espécies de *Cladothrix* que são patogénicas.

Na família Chlamydobactériaceae há um segundo género *Clonothrix* Roze e que tem duas espécies que nos interessam: a *Clonothrix fuscus* e a *Micothrix*

CLONOTHRIX FUSCA — ROZE E SCHORLER = CRENOTHRIX FUSCA — DORFF

Bactérias filamentosas ligadas pela base com pseudo ramificações. As células são cilíndricas com extremidades arredondadas. Os filamentos têm 5 a 7 μ de espessura na base e apenas 2 μ na extremidade.

O comprimento do filamento é de vários milímetros e é cercado por uma bainha orgânica incrustada de ferro. A incrustação faz aumentar a espessura do filamento (24 μ). Na parte superior do filamento não há incrustação.

Quando se tratam por um ácido não se dissolve qualquer depósito ferruginoso.

Reproduz-se por conídias esféricas (2 μ).

Seu nome deriva do grego. *Klono* — rebento e *thrix* — cabelo.

MICOTHRIX CLONOTRICOIDES — NAUMANN

Bastonetes com 1,5 a 3,5 μ incrustados numa massa gelatinosa de 10 a 15 μ .

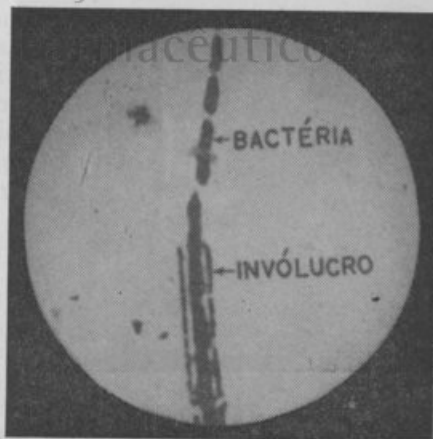
Esta espécie foi encontrada na camada filtrante dum filtro numa estação de desmanganização.

Ainda na mesma família há um terceiro género — *Leptothrix* — Kützing de que fazem parte 8 espécies.

Este género é constituído por células filamentosas, incolores, cilíndricas com bainha primeiramente fina espessando-se depois e corando-se de amarelo ou castanho por incrustações de hidróxido férrico. O hidróxido férrico dissolve-se com ácido diluído podendo depois ver-se perfeitamente as células. Multiplicam-se por divisão e por conídias. O seu nome deriva



Crenothrix fusca
(500 \times)



Leptothrix ochracea
(1.100 \times)

do grego — *Leptos* = pequeno — *thrix* = cabelo. A espécie tipo é a *Leptothrix ochracea*.

1 — LEPTOTHRIX OCHRACEA — KÜTZING

Lymybya ochracea — Turet = *Beggiatoa ochracea* — Gasperini = *Chlamydothrix ochracea* — Migula.

Bactérias filamentosas, livres, nunca ramificadas constituídas por células em forma de bastonete envolvidas por uma bainha delicada que mais tarde se torna amarela ou castanha.

A característica desta espécie é a membrana ter contorno muito nítido quer na parte interna quer na externa. Segundo a idade do filamento a largura varia de 1,5 a 2,5 μ mas quando se carrega de hidróxido de ferro torna-se pelo menos tripla. O seu comprimento atinge 200 μ .

Esta bactéria tem côr castanho-avermelhada e o interior da célula é clara e uniforme.

A membrana com incrustações de ferro tem uma espessura de 20 μ e quando a incrustação é de manganésio chega a atingir 60 μ .

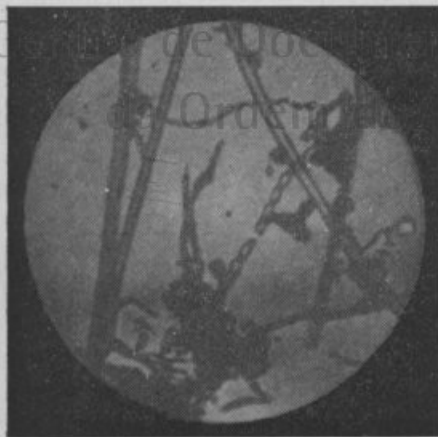
A camada de ferro e de manganésio dissolve-se em ácido clorídrico diluído.

Quando a bainha se torna muito espessa, o filamento sai da bainha e segrega outra nova, encontrando-se então muitas bainhas vazias.

As conídias aparecem como pontos redondos no filamento quando se começam a formar e depois aumentam, para se estrangularem em seguida, separando-se quando estão suficientemente grandes. A sua formação é muita rápida, aparecendo muitas vezes gomos de conídias no filamento mãe e esta tem a aparência duma árvore.

As conídias são ovais tendo 1 a 1,25 μ e coram-se bem pelo azul de metilene. Os depósitos de ferro não impedem a sua formação.

Além desta forma a reprodução também se pode fazer por divisão de células. Aparecem nódulos em diferentes pontos dos filamentos que se vão espessando formando grãos que se separam e dão origem a diversas



L. ochracea e Gallionella
(700 \times)



L. ochracea
(390 \times)

células. Como esses grãos nem sempre têm origem no mesmo plano a rotura da célula nem sempre se faz segundo uma secção plana.

É uma bactéria tipicamente ferruginosa, não turva a água e desenvolve-se em massa. Aparece geralmente nas águas puras de poços e nascentes pobres em matéria orgânica mas que contenham ferro ou manganésio.

Os filamentos encontram-se quer presos quer flutuando livremente nas águas e nos reservatórios. Algumas vezes encontram-se reunidos formando bolas que repousam no fundo dos reservatórios. Esta espécie tem sido muitas vezes encontrada nos depósitos que obstruem as condutas.

A *Leptothrix* sendo mais vulgar do que a *Crenothrix* não provoca perturbações tão sérias como esta. Na sua primeira fase quando vista ao microscópio mostra-se como um fio tubular transparente. Os filamentos são rectos mas conhecem-se também formas curvas.

Esta espécie vive em temperaturas mais elevadas do que a *Gallionella* (cerca de 20° C.).

A palavra *Ochracea* provém do latim *Ochra* — Amarelo.

2 — LEPTOTHRIX TRICHOGENES — CHOLODNY

Toxothrix ferruginea — Molich.

Filamentos longos, delgados (espessura 0,5 μ) articulados, flutuantes, nunca ramificados, formados por células incolores em forma de bastonete. Os filamentos são envolvidos por uma bainha fina. Esta bainha pende longitudinalmente e enrola-se como um cabelo fino dum lado do filamento ficando com o aspecto semelhante a um capacete ou ao peito recurvado dum pássaro. A bainha dissolve-se completamente em ácido clorídrico diluído. Encontra-se muitas vezes esta espécie em companhia da *Gallionella* e da *Leptothrix Ochracea*.

Modo de reprodução desconhecido.

3 — LEPTOTHRIX DISCOPHORA — SCHRVERS E DE DORFF

Megalothrix discophora — Schrvers = *Leptothrix crassa* — Cholodny = *Chlamydothrix discophora* — Naumann.

Filamentos longos, delgados e articulados, constituídos por elementos de comprimento variado, apresentando pseudo ramificações. Geralmente agarrados a um substrato submerso que pode ser flutuante, rodeados por uma bainha espessa (10 a 15 μ) na base e adelgaçando para a extremidade livre; muito impregnada de hidróxido férrico. É muito semelhante à *L. Ochracea*. Pode viver em meios um pouco alcalinos (pH 8).

Segundo *Beger* é a única bactéria ferruginosa que tem células móveis capazes de reprodução. Mas ainda não se pode observar cílios.

4 — LEPTOTHRIX SIDEROPOUS — MOLISCH E CHOLODNY

Chlamydothrix sideropous — Molisch = *Gallionella sideropous* — Naumann, Kunge (do grego sideros — ferro).

Filamentos curtos, não ramificados constituídos por células em forma de bastonetes de comprimento variável e 0,6 μ de diâmetro.

A bainha é muito fina e incolor dando a reacção do ferro somente na base. Agarra-se por um filamento largo que também dá a reacção do ferro.

Cresce em superfícies submersas.

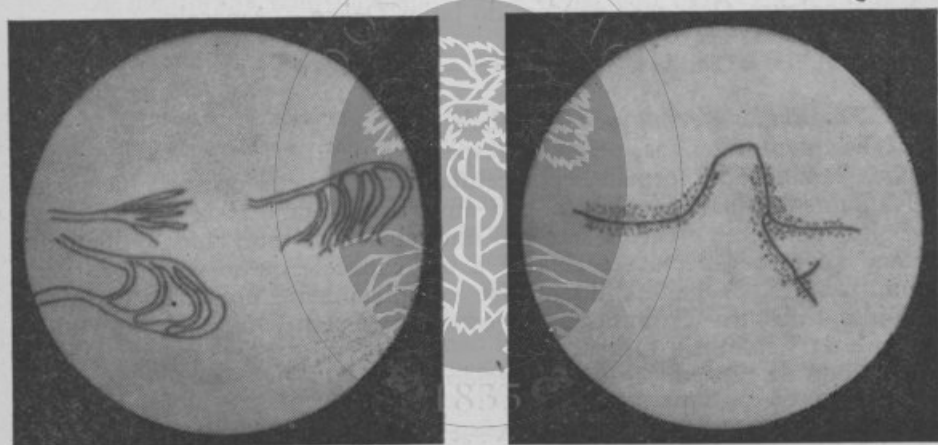
5 — LEPTOTHRIX LOPHOLEA — DORFF

Filamentos delgados não ramificados, de diâmetro uniforme, agarados a um substrato, saindo 5 a 13 filamentos situados em posição radial. O comprimento deles é de 20 a 33 μ . Constituídos por células de 0,5 μ por 1,0 a 1,3 μ .

Bainhas compostas de hidróxido férrico, dissolvendo-se completamente em ácido clorídrico diluído.

Os filamentos saem da bainha como na *L. ochracea*. A quantidade de hidróxido férrico é maior no topo, e quando se examinam os filamentos ao microscópio vê-se que são raiados perpendicularmente à superfície, confundindo-se muitas vezes com a *Siderocapsa*.

Tem preferência marcada para o manganésio e foi encontrada nas águas de Dresden e Breslau quando da catástrofe do começo do século a que já fizemos referência.



L. Irichogenes
(500 \times)

L. discophora
(600 \times)

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

6 — LEPTOTHRIX ECHINATA — BEGER

Semelhantes às anteriores, aparecendo em colônias maiores constituídas por grande número de filamentos (20 a 50) situados em volta duma massa central. Os filamentos são mais curtos. A bainha é mais espessa na base e diminui para a extremidade livre dos filamentos que são ligeiramente espiralados. A bainha é visível depois do tratamento com ácido clorídrico diluído.

Encontra-se especialmente nas águas com manganésio.

7 — LEPTOTHRIX EPIPHYTICA — MIGULA

Leptothrix volubilis Cholodny = *Chlamydothrix epiphytica* — Naumann.

Filamentos cilíndricos compridos, não ramificados.

As células são em forma de bastonetes de 2μ de comprimento por 1μ de largura. As bainhas são cilíndricas incrustadas de ferro. As células podem abandonar as bainhas como na *L. ochracea*.

8 — LEPTOTHRIX PSEUDO-VACUOLATA — DORFF

Filamentos de 85 a 250μ de comprimento, não ramificados, enrolados em espiral, ocasionalmente direitos. Muito incrustados de hidróxido férrico. Espirais de 20 a 21μ de comprimento.

Células arredondadas nas extremidades da membrana fina, granulosa. Encontrados na lama de lagos profundos com pouco oxigénio dissolvido.

A *Leptothrix discophora*, a *lopholea* e a *eclinata* podem transformar a matéria orgânica e mesmo viver sem a presença de ferro ou de manganésio. A *discophora* e a *ochracea* foram cultivadas por Molish em meio de peptona.

H. Beger diz que as *Leptothrix* que abandonam a bainha gelatinosa carregada de $(OH)_3Fe$ e que mesmo depois da esterilização estas bainhas continuam a carregar-se de ferro. Este fenómeno é puramente quí mico-físico.

As *Leptothrix* vivem em águas alcalinas e a temperatura ótima é de $23-25^\circ C$.

As *Leptothrix* são bactérias de verão, a luz não tem importância e vivem bem em águas fracamente ácidas.

Na ordem das *Clamydobacteriales* encontra-se uma outra família a *Crenothrichaceae* de Harseging com um género *Crenothrix* de Cohn de que muito interessa uma espécie — a *Crenothrix polyspora*.

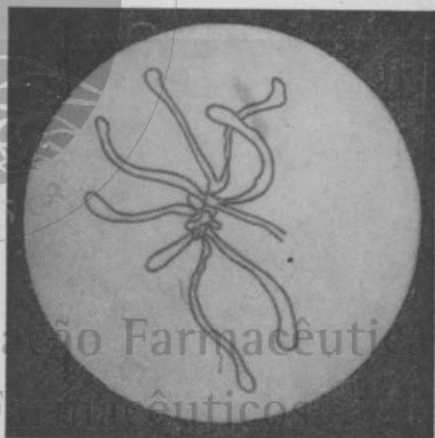
Do grego *Crenos* — primavera — *thrix* — cabelo.

CRENOTHRIX POLYSPORA COHN

Hypheothrix kuehniana — Rahenhorst = *Leptothrix kuehniana* — Rahenhorst = *Crenothrix kuehniana* — Zoff = *Crenothrix manganifera* — Jackson.

Filamentos longos articulados, não ramificados, incluídos numa bainha que se alarga para a extremidade, presos pela base, vivendo em águas ligeiramente ferruginosas, ricas em matéria orgânica. Apresenta-se sob a forma de massas viscosas coradas de vermelho castanho. É vulgarmente conhecida por fios de fonte e é a espécie mais importante das ferrobactérias. É uma bactéria autotrófica facultativa.

As células vegetativas variam muito em comprimento, desde a forma cilíndrica e comprida, à forma ovoide curta. As células são envolvidas por uma bainha formada por matéria orgânica mucilaginosa, que primei-



L. lopholea
(600 \times)

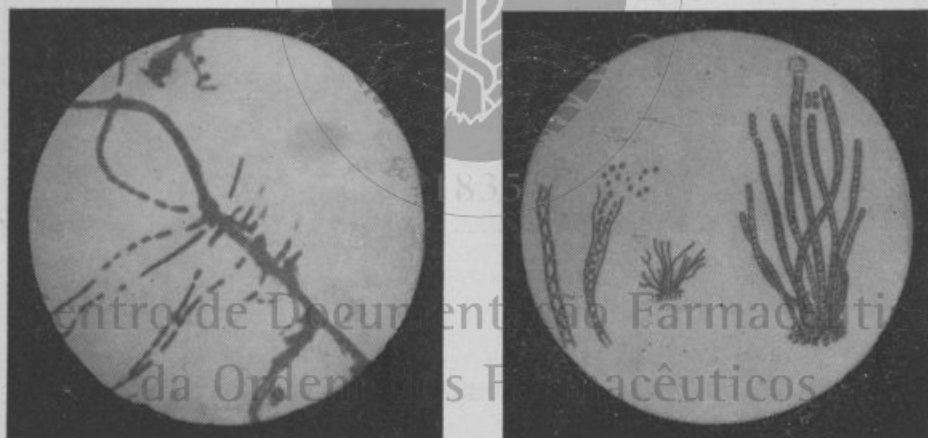
ramente é fina e depois se torna espessa e de côr acastanhada devida ao hidróxido férrico.

Os filamentos têm um diâmetro de cerca de 2μ atingindo por vezes o comprimento de um centímetro. São geralmente direitos mas algumas vezes sinuosos.

A célula segmenta-se em artículos mesmo na bainha, sendo uns curtos e outros alongados e depois estes dividem-se em 3 sentidos, obtendo-se assim as conídias arredondadas e disformes, as mais pequenas de 1 a 2μ e as maiores de 5 a 6μ de espessura, que se desprendem do filamento libertando-se das extremidades alargadas da bainha. São imóveis.

É muitas vezes o organismo predominante nas águas ferruginosas. Vista ao microscópio tem a aparência dum fino fio, incolor nos primeiros períodos do seu desenvolvimento. Quando dissolvido o ferro aderente e depois de corada dá a ideia duma fiada de células de extremidade arredondada, contidas num tubo de vidro. Na sua maturidade a bainha alarga num dos topos expelindo uma quantidade de conídias ou esporos esféricos.

As conídias podem germinar no exterior da bainha de que se libertaram dando lugar a novos filamentos ligados à superfície do mais velho, que dão a sensação duma pseudo ramificação.



Crenothrix polyspora
(300×) (750×) e (25×)

Encontra-se vulgarmente nos poços acompanhando a Gallionella e a Beggiatoa Alba. Contudo a Crenothrix não vive em presença das bactérias que produzem sulfídrico.

A temperatura mais favorável para o seu desenvolvimento varia entre 18° e 25° C.

A Crenothrix é algumas vezes parasitada pelo Anthophysa Vegetans e parece formar pedúnculo a esta espécie.

III — ACÇÃO DAS FERRO-BACTÉRIAS

Sob a acção destes microorganismos, podem ser fixadas apreciáveis quantidades de ferro e manganésio provenientes quer dos terrenos quer do próprio material das canalizações ou dos depósitos (ferro fundido, chapa de aço ou até das armações de betão armado).

As ferro-bactérias e as mangano-bactérias acumulam-se nos reservatórios e canalizações sob a forma de massas filamentosas de consistência inicialmente mucilaginosa; estas massas podem desprender-se e ser arrastadas nas condutas, pela água, originando perturbações de vazão ou mesmo entupimentos e dando origem, por morte dos microorganismos a sabores e cheiros bastante desagradáveis.

A obstrução da tubagem pelas ferro-bactérias tem sucedido em várias cidades da Alemanha. Na cidade do Cairo aconteceu também o mesmo com as águas de aluvião do Nilo. A tubagem de menor diâmetro entupiu-se por completo devido ao desenvolvimento rápido da *Crenothrix*. Este desenvolvimento foi devido a um aumento de temperatura da água (20° C.).

Está verificado que as águas com pequenas quantidades de ferro são particularmente favoráveis ao desenvolvimento da *Crenothrix* como as águas límpidas o são ao desenvolvimento das algas.

Em Dresden a *Crenothrix* e outras *thrix* pululam em águas que não contam mais do que 0,2mg/L. de ferro (Buydens).

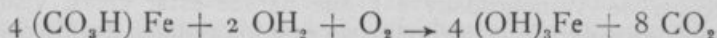
Parece ter sido Ellrenberg, em 1836, o primeiro indivíduo que associou a ideia da precipitação do ferro às «algas». Mais tarde em 1875 Cohan apresenta uma teoria para explicar essa precipitação. Em 1888 Winogradsky fez um primeiro estudo acerca da fisiologia das sulfobactérias que verificou serem capazes de oxidar o enxôfre e utilizar a energia libertada para o seu crescimento. Não é de surpreender que tivesse chegado à conclusão que as ferrobactérias eram biologicamente semelhantes às sulfobactérias e que oxidavam o ferro-ferroso como origem de energia para se desenvolverem. Foi Winogradsky quem nos deu o conceito de bactéria autotrófica, como hoje se classificam algumas das ferrobactérias e bem assim as sulfobactérias.

As bactérias autotróficas são caracterizadas pelas seguintes propriedades fisiológicas:

- 1) Poderem desenvolver-se num meio que não contenha matéria orgânica, pois não necessitam dela.
- 2) As suas necessidades de carbono poderam ser satisfeitas pelo CO₂ dissolvido na água.
- 3) Toda a energia necessária poder ser obtida pela oxidação duma substância inorgânica específica, incompletamente oxidada.

Há bactérias que são estritamente autotróficas e outras que são facultativas.

A reacção química que explica o facto das ferrobactérias poderem viver como autotróficas é a seguinte:



reação exotérmica que se julga libertar energia suficiente para o desenvolvimento da bactéria.

Diz Winogradsky que as ferro-bactérias estritamente autotróficas como a *Gallionella ferruginea* dependem desta reação química enquanto que as facultativas como a *Crenothrix polyspora* e algumas espécies da *Leptothrix* não se limitam a crescer à custa do ferro-ferroso mas podem também fazê-lo à custa de compostos orgânicos.

As bactérias que crescem quer à custa do ferro, quer à custa da matéria orgânica podem precipitar grandes quantidades de hidróxido férrico quando vivem à custa daquele e acumular material filamentososo conspurcador quando se desenvolvem à custa dos constituintes orgânicos. No primeiro caso vivem como bactérias autotróficas e no segundo como heterotróficas.

Winogradsky é de opinião que as ferro-bactérias oxidam o ferro-ferroso nas suas células e eliminam o hidróxido férrico utilizando a energia libertada nesta oxidação. Esta teoria foi confirmada por Dieske e Chododny mas não foi universalmente aceite. Muitas teorias têm aparecido sendo a última a de Molish e Cataldi que diz: «muitas ferro-bactérias podem crescer à custa de substâncias orgânicas e há motivo para pensar, pelo menos, no caso de certos organismos classificados como ferrobactérias, que a precipitação do ferro possa ser o resultado da decomposição dos seus compostos orgânicos e não da oxidação dos compostos inorgânicos».

«A existência das ferro-bactérias nas águas ferruginosas é um dos argumentos mais fortes a favor da teoria que o ferro desempenha papel importante no seu desenvolvimento e que a sua precipitação é o resultado de reações intimamente ligadas à sua fisiologia, mas esta condição não está demonstrada, porque Molish conseguiu cultivar estas bactérias em meios sem ferro, o que não sucede com as sulfobactérias que exigem SH_2 e com as nitrobactérias, que necessitam amoníaco ou ácido nítrico e se o depósito se faz sobre a matéria viva é porque somente neste momento a membrana é mucilagínosa e portanto em condições de adsorver o depósito dos hidróxidos. Se o ferro e o manganésio ajudam o metabolismo da célula é necessário que penetrem no interior; no entanto após a reação com o ferrocianeto de potássio não se constatou, no interior da célula, qualquer coloração demonstrativa do ferro, concluindo-se que ele não penetrou e por consequência não serviu ao seu metabolismo».

Como os sais ferrosos se oxidam rapidamente com o oxigénio do ar e da água transformando-se em $(\text{OH})_3\text{Fe}$ e CO_2 , o hidróxido férrico é então adsorvido pela camada exterior, como por exemplo na Zigménia que adsorve, graças à sua mucilagem, os hidróxidos de ferro, de alumínio e o de crómio como demonstrou Molish. Admite-se que se o ferro atrai estas bactérias é para favorecer o seu desenvolvimento por uma acção catalítica, fenómeno já assinalado no campo biológico.

Ora a experiência de Ellys para demonstrar a presença do ferro por meio do ferrocianeto de potássio só pode dar resultado positivo se o ferro estiver no estado ferroso; se está no estado orgânico a reação não se dá e por isso se ela é negativa não se pode afirmar que o ferro não penetrou no interior da célula.

A teoria de Winogradsky é a que parece estar certa, visto que o ferro se encontra na célula, primeiro no estado orgânico devido às fermen-

tações e combinação dos ácidos orgânicos com o carbonato ferroso, e só depois é expulso no estado de hidróxido férrico. Ora os sais orgânicos do ferro estão sob a forma coloidal e nestas circunstâncias a reacção com o ferrocianeto de potássio é negativa.

O calor de oxidação dos sais ferrosos (189 p. c. para o bicarbonato ferroso) é utilizado pelo protoplasma para a sua proliferação. O coloide quando eliminado coagula em contacto com os electrólitos formando o hidróxido férrico que, pouco a pouco, se deposita em volta da membrana celular servindo-lhe de isolador térmico. Ora isto vem ao encontro da teoria de adsorção e é contrário à simples oxidação dos sais ferroso pelo oxigénio da ar e da água.

Modernamente Bergey diz-nos que o facto das diversas espécies do grupo das ferro e manganó-bactérias terem a propriedade de em determinadas condições precipitarem o ferro e o manganésio, mais ou menos em grandes proporções, é devido a utilizarem os sais destes catiões como fonte de energia para as suas necessidades vitais.

A soma de calorías realizadas por estas bactérias atinge para o bicarbonato ferroso, como já dissemos, 189 p. c. e para o bicarbonato de manganésio 54, isto é, para uma caloría proveniente do bicarbonato ferroso libertam-se 3,5 calorías quando se trata do manganésio e é isto que explica o facto dos depósitos do manganésio serem proporcionalmente mais abundantes do que os de ferro.

Entre as verdadeiras bactérias do ferro deve citar-se a *Gallionella Ferruginea* que pode viver em meios sem matéria orgânica mas que exige sempre a presença de ferro. Aproveita o carbono do CO_2 e o azoto dos nitratos e nitritos. A *Leptothrix* pode viver muito tempo nos meios orgânicos carregados de peptona, sem sais de ferro. Para esta espécie admite-se que o depósito de hidróxido é devido à adsorção do óxido metálico pela membrana da bactéria, o que não pode ser contestado. Actualmente todos os bacteriologistas admitem a teoria de Winogradsky no que diz respeito à oxidação do ferro, no estado de sal mineral, pelas bactérias.

A côr das superfícies das bactérias é vermelho-acastanhado, vermelho-amarelado e vermelho-sangue. A côr é tanto mais carregada quanto o depósito é rico em manganésio ou haja a presença de SH_2 . Admite-se que em certas condições a *Gallionella* contribue para a formação de pirites.

As primeiras ferro-bactérias foram estudadas em 1919 pelo professor Ellis do Royal Technical College Glasgow que as definiu «bactérias que se caracterizam pela existência de ferro na sua superfície ou na sua constituição e que têm aspecto mucilaginoso. Estas bactérias têm a propriedade de adsorver o ferro da água e algumas delas de o fixarem, assim como o manganésio, necessitando ou não, de matéria orgânica para a sua poliferação, mas o ferro não é essencialmente necessário, podendo também proliferarem em soluto de alumínio e o CO_2 é favorável ao crescimento».

O mesmo professor diz que o desenvolvimento das ferro-bactérias numa água tem os seguintes inconvenientes :

1.º — Formação de água castanha com turvação, depósitos duros ou lamacentos, cheiro e sabor desagradáveis devido à decomposição das bactérias mortas, facilitando o desenvolvimento de outras bactérias por

aumento de matérias orgânicas. Citam-se casos de grande desenvolvimento de ferrobactérias, classificando-as de «*calamidades aquáticas*».

2.º — Formação de grandes depósitos perigosos para as canalizações, pois chegam a enchê-las, diminuindo a sua capacidade, e também perigosos para os filtros de areia.

3.º — Ataque do ferro com formação de tuberculos.

A bactéria mais importante é a *Crenothrix Polyspora* mas necessita que a água tenha suficiente matéria orgânica; em águas pouco ricas (águas filtradas por exemplo) a *Gallionella Ferruginea* e a *Crenothrix Fusca* são as responsáveis pelos depósitos mangânicos, provocando também a formação de crostas de ferrugem e tuberculos nas canalizações.

E' desastroso o aparecimento simultâneo de bactérias gelificantes que não precipitando o ferro nem o manganésio, podem colmatar a membrana biológica dos filtros, devido ao seu considerável desenvolvimento.

Algumas vezes também aparece um flagelado que precipita o ferro — o *Anthophysa vegetans*.

A razão porque o estudo da fisiologia das ferro-bactérias tem sido lento é por serem difíceis de se cultivar em meios de cultura laboratoriais, limitando-se quase sempre a observações microscópicas.

As ferro-bactérias são aeróbias e como tais dependem da presença do oxigénio livre. Na água estagnada encontram-se unicamente à superfície mas podem encontrar condições favoráveis abaixo desta, junto de plantas verdes que libertam oxigénio na fotossíntese.

O desenvolvimento das algas, heterotróficas e autotróficas, pode ser tão grande, nas águas de consumo, que se torne necessário estudar os meios de impedir o seu crescimento e a formação de produtos prejudiciais, sendo necessário para o fazer, conhecer quais os organismos causadores e as características e necessidades para o seu crescimento.

As ferro-bactérias são as mais importantes porque além de produzirem acumulação de materiais celulares, produzem também a precipitação de grandes quantidades de ferro e de manganésio. Há outras bactérias que são responsáveis pelas várias transformações do ferro. umas dissolvem-no, outras causam a sua precipitação e outras ainda são responsáveis pelos fenómenos de corrosão.

Estas reacções podem ser devidas a mudança de pH, à oxidação ou redução, à produção de sulfídrico, a diferenças na concentração do CO₂ ou à formação ou decomposição de compostos orgânicos do ferro que podem ser feitas pelos microorganismos. As reacções affectam os compostos orgânicos ou mesmo o ferro metálico.

IV — MÉTODOS DE IDENTIFICAÇÃO

COLHEITAS DE AMOSTRAS

1.º — Aconselha-se a adaptar às bombas elevatórias filtros de Berkefeld e deixar correr a água durante uns dias (6 a 10 dias). O filtro

ficará coberto com uma camada castanha escura que se pode raspar, para nela se fazer a pesquisa das bactérias.

2.º — Fazer o exame do material raspado nas válvulas, na tubagem e na própria bomba.

3.º — O método de uso corrente e o por nós empregado consiste em colher a amostra da água em frascos grandes estéreis, deixar depositar, centrifugar e fazer o exame microscópico.

4.º — Colher a amostra da água em frascos de 500 c. c. esterilizados e deixar em repouso durante alguns dias (15 aproximadamente) em temperatura de 18 a 20º C.

EXAME MICROSCÓPICO

Tratar o precipitado onde se suponha haver ferro-bactérias por ácido clorídrico diluído a 10% para dissolver o ferro ou por um soluto de ácido oxálico se houver manganésio, não prolongando a acção por muito tempo, lavar e corar.

Este tratamento faz-se entre lâmina e lamela.

Isto não é satisfatório para a *Gallionella* nem para o *Spirophyllus* porque os filamentos não resistem à acção de ácido clorídrico.

Para a coloração pode empregar-se o iodo que cora as membranas da *Lepto*, *Creno* e *Cladothrix* ou o violeta de genciana ou ainda a fucsina fenicada. Obtém-se melhores resultados com o iodo para a coloração das bainhas e células. Os métodos ordinários de coloração são satisfatórios para os ferro-bacilos e outros.

CULTURA DAS FERRO-BACTÉRIAS

Tanto as ferro como as sulfo-bactérias são de cultura difícil *in vitro*, mas já conseguimos cultivar algumas espécies. Oportunamente publicaremos os resultados das nossas observações.

V — FORMA DE EVITAR O DESENVOLVIMENTO DAS FERRO-BACTÉRIAS

As ferrobactérias podem ser eliminadas por :

- 1) — Filtração
- 2) — Supressão dos elementos que são indispensáveis à sua proliferação :

- a) Eliminação do anidrido carbónico livre (arejamento ou neutralização).
- b) Eliminação do ferro e do manganésio.

- 3) — Adição de algicidas e antisépticos :

- a) Sulfato de cobre.
- b) Cloro, bióxido de cloro e cloraminas.

1 — FILTRAÇÃO

Pode fazer-se por filtros levetos ou rápidos.

2 — SUPRESSÃO DOS ELEMENTOS QUE SÃO INDISPENSÁVEIS À SUA PROLIFERAÇÃO

a) Eliminação do anidrido carbónico livre.

O anidrido carbónico livre pode ser eliminado por arejamento ou por neutralização.

Arejamento

São vários os processos e tratando-se mais dum método de desferrização do que de eliminação das ferro-bactérias, não abordaremos este assunto, mas contudo diremos que o arejamento de uma água pouco mineralizada agrava o seu carácter agressivo devido à sua saturação em oxigénio.

Neutralização

Poderemos eliminar todo o anidrido carbónico livre, quer o de equilíbrio quer o agressivo, transformando-os em bicarbonato elevando portanto o pH da água a 8,3-8,4, podendo empregar-se para isso a cal ou o carbonato de sódio.

Se a água é pouca mineralizada é natural que não haja precipitação do bicarbonato de cálcio quando se emprega a cal, mas se for mineralizada então o bicarbonato não se poderá manter em dissolução por falta de CO_2 de equilíbrio e haverá precipitação de carbonato de cálcio que arrastará o ferro e o manganésio.

b) Eliminação do ferro e do manganésio (desferrização).

A grande maioria das vezes a desferrização da água dá bons resultados, isto é, as ferro-bactérias desaparecem, mas casos há em que subsiste o crescimento de bactérias semelhantes, pertencentes à família *Nitrobacteriaceae* que oxidam o amoníaco quando a água o contenha.

Estas bactérias resistem por vezes à acção do cloro.

3 — ADIÇÃO DE ALGICIDAS E ANTISEPTICOS

a) Sulfato de cobre.

K. W. Brown engenheiro sanitário na Califórnia já teve ocasião de verificar que o sulfato de cobre não dava resultados satisfatórios.

b) Cloro, cloraminas e bióxido de cloro.

É aconselhado o emprêgo do cloro logo que a água não contenha fenois e muito principalmente fenois e iodetos pois que estes fazem ressaltar o mau gosto.

As quantidades a empregar são muito variáveis, dependendo da constituição química da água. K. W. Brown teve que empregar 1 gr por m^3 mas nem sempre obteve bons resultados, sucedendo o mesmo com a adição de sal amoniacal para obter a cloramina.

Chegou a melhores resultados empregando 1 gr. de Cl por m^3 deixando em contacto por 4 horas e procedendo em seguida à descloração

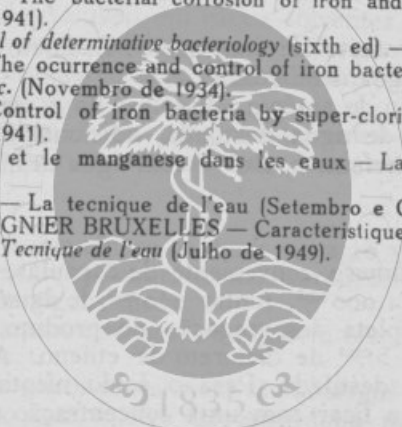
pelo anidrido sulfuroso. É pois natural que o SO_2 também tenha acção sobre as ferro-bactérias depois de terem sofrido a acção do cloro.

Hale diz-nos que obteve resultados satisfatórios com o emprego de 0,5 gr. de Cl por m^3 , quer só, quer adicionado de amoniaco, chegando a obter os mesmos resultados descendo a 0,3 gr. por m^3 . Pena é que não tenha dado a constituição química da água.

Actualmente está em experiências o bióxido de cloro pois que além de, segundo se diz, não dar gosto à água mesmo que contenha fenois, precipita o manganésio e o ferro nalguns minutos em vez de horas como sucede com o cloro.

BIBLIOGRAFIA

- ALEXANDRE, L. J. — Control of the iron and sulfo-bacteria by super-chlorination and de-chlorination. — *J. Am. Water Works Assoc.* (Junho de 1940).
- BECKWITH, T. P. — The bacterial corrosion of iron and steel — *J. Am. Water Works Assoc.* (Janeiro de 1941).
- BERGEY'S — *Manual of determinative bacteriology* (sixth ed) — 1948.
- BROWN, K. W. — The occurrence and control of iron bacteria in water supplies — *J. Am. Water Works Assoc.* (Novembro de 1934).
- CARROL E. B. — Control of iron bacteria by super-chlorination — *J. Am. Water Works Assoc.* (Janeiro de 1941).
- DIENERT — Le fer et le manganese dans les eaux — *La technique Sanitaire et Municipal* (Junho de 1938).
- LUCAS, MAURICE — *La technique de l'eau* (Setembro e Outubro de 1948).
- LABORATOIRE REIGNIER BRUXELLES — Caracteristique et culture des bacteries reductrices des sulfates. *La Technique de l'eau* (Julho de 1949).



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÉUTICA

Determinação do ácido nicotínico em produtos farmacêuticos

MUELLER, A. & FOX, S. H. — *J. Am. Pharm. Assoc.* 40, 513 (1951)

Os AA. descrevem um método colorimétrico que tem por fundamento a reacção do ácido nicotínico com o brometo de cianogénio e amónia. Não utilizaram para o desenvolvimento da cor as aminas aromáticas, como está descrito, por considerarem o seu emprego não isento de inconvenientes.

Reagentes:

Solução de brometo de cianogénio: Brometo de cianogénio cristalizado, a 10% em água destilada.

Solução tampão de amónia: dissolver 87 g. de PO_4 , HK_2 e 107g. de CINH_4 em 500 cm^3 de água destilada, adicionar 6,7 cm^3 de amónia concentrada (28%) e perfazer 1.000 cm^3 com água destilada.

Técnica:

Tomar um número conveniente de capsulas, comprimidos, etc. em balão marcado de 1.000 cm^3 , juntar 200 cm^3 de água e aquecer em banho de vapor até completa desagregação do produto. Se existe excipiente gordo, juntar 3 a 5 cm^3 de dicloreto de etileno. Arrefecer e perfazer o volume com água destilada. Para o ácido nicotínico basta diluir esta solução de modo a ficar com uma concentração de 3 a 5 $\mu\text{g./cm}^3$ e proceder à dosagem. Para a nicotinamida tomar 10 cm^3 daquela solução, adicionar 10 cm^3 de ácido clorídrico concentrado e aquecer durante 20 a 30 minutos regulando o calor de modo que no fim da operação fique um resíduo de cerca de 2 cm^3 . Arrefecer, juntar 50 cm^3 de água, três a cinco lentilhas de hidróxido de potássio e diluir de modo a ficar com a concentração de 3 a 5 $\mu\text{g./cm}^3$.

Se se preferir a hidrólise alcalina, juntar 10 cm^3 de hidróxido de sódio N/2 e proceder como anteriormente.

Os AA. fizeram as determinações num Colorimetro Evelin utilizando o filtro de 420 μ ., mas qualquer outro aparelho do mesmo género pode ser utilizado.

O ensaio colorimétrico é feito da seguinte maneira: tomar 1 cm^3 da solução a estudar que deve conter 2 a 5 $\mu\text{g.}$ de ácido nicotínico, adicionar 3 cm^3 da solução tampão de amónia, 5 cm^3 de solução de brometo de cianogénio e completar 10 cm^3 com água destilada. A cor amarela obtida apresenta um máximo de intensidade ao fim de 2 a 2,5 minutos.

O ensaio a branco para acerto do aparelho na densidade optica O (100% de transmissão) é feito de igual modo mas substituindo a solução de ácido nicotínico por 1 cm^3 de água destilada.

Os AA. não tendo elaborado curva de calibração efectuaram ensaios comparativos com uma solução padrão de ácido nicotínico de 3 a 5 $\mu\text{g./cm}^3$.

Na parte final do trabalho apresentam uma série de determinações efectuadas em diversos produtos farmaceuticos em que põem em evidencia resultados bastante semelhantes obtidos por hidrolise ácida e alcalina.

J. A. B.

FARMÁCIA GALÉNICA

Estudos dos glicois polietilénicos como veículos de injeções intra-musculares e sub-cutaneas

CARPENTER, C. P. & SHAFFER, C. B.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **41**, 27 (1952).

Os glicois polietilénicos de pesos moleculares compreendidos entre 200 e 600 tem uma densidade vizinha de 1,13 e são líquidos incolores, um pouco viscosos e higroscópicos, menos volateis que a glicerina. São misciveis com a água e soluveis em vários solventes orgânicos.

Os AA. estudaram os efeitos produzidos em animais por injeções sub-cutaneas e intramusculares destes glicois assim como a sua eliminação urinária após estas injeções.

Estes ensaios foram feitos comparativamente com glicol polietilénico 300, glícol propilénico e óleo de amendoim, e levaram às seguintes conclusões principais:

1) As injeções subcutâneas de doses 2,5 a 10 vezes maiores do que as previstas no homem, feitas em ratos mostrarem certa irritação local que desapareceu ao fim de alguns dias.

2) Por via intramuscular nota-se também leve irritação transitória, nas mesmas condições.

3) Os efeitos do glicol propilénico são análogos aos do glicol, polietilénico 300 enquanto que o óleo de amendoim não produz qualquer fenómeno de intolerância.

4) A dose letal, LD₅₀, para os ratos foi de 7,1 mg.-kg., no caso do glicol polietilénico 300.

5) Após injeção subcutânea ou intramuscular em cães, em doses de 2 mg.-kg., os glicois polietilénicos 300 e 400 eliminam-se pela urina, na maior parte, dentro de 24 horas.

Em virtude das conclusões deste trabalho experimental parece justificar-se o estudo clínico destes solventes orgânicos como veículos de injeções sub-cutâneas ou intramusculares, visto que a sua tolerância local e toxicidade se aproximam das do glicol propilénico.

A. M. L.

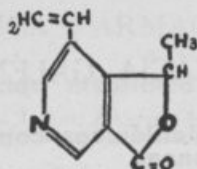
FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

Ensaio biológico com a gencianina

STEINEGGER, E. & WEIBEL, Th. — *Pharm. Act. Helv.* **26**, (10), 333 (1951).

A gencianina é uma substância alcaloídica, que apresenta um certo parentesco estrutural com a piridoxina e com o ácido nicotínico.

Foi isolada de várias espécies do género *Gentiana* (*G. lutea*, *G. purpurea*, *G. asclepiadea*) e também de *Menyanthes trifoliata* e *Centaureium umbellatum*. Desde a antiguidade que estas espécies têm emprego não só



como estomáquicos e amargos, mas também foram usadas, em medicina popular, como febrifugas e, especialmente a Genciana, ainda para combater a malária, a peste e para a cicatrização de feridas antigas.

Pelas razões apontadas, os A. A. empreenderam, eles próprios e em colaboração com vários especialistas, o estudo biológico da Gencianina, no que se refere a actividades vitamínica, anti-bacteriana e anti-malárica, à sua toxicidade, a acções farmacológicas especiais e ao seu comportamento em face da germinação das sementes.

Os resultados das experiências levaram a concluir que a Gencianina é desprovida de actividade vitamínica e anti-vitamínica B₆ e que não exerce qualquer influência sobre o crescimento de leveduras, *Staphylococcus aureus*, *Bac. coli* e *Bac. anthracis*. Também não influencia o ciclo sexual do *Plasmodium Gallinaceum*.

A dose média mortal para o rato está acima de 500 mg/kg, quando administrada subcutâneamente, e entre 250 e 300 mg/kg, por via endovenosa.

Sobre o sistema nervoso central comporta-se quer como excitante, quer, em mais altas doses, como depressora; além disso, na cobaia actua sobre o sistema circulatório, provocando hipotensão.

Sobre as sementes de *Lepidium sativum* e *Sinapis alba*, uma solução de gencianina 0,0001 M paralisa já nitidamente o crescimento das raízes. Em mais alta concentração impede irreversivelmente a germinação.

Resistência cruzada aos antibióticos

GOCKE, T. M. & FINLAND, M. J. — *Lab. Clin. Med.*, **38**, 719 (1951).

É bem conhecido o fenómeno do aumento de resistência bacteriana resultante da exposição aos antibióticos e a importância que assume na terapêutica.

O organismo provocador de uma infecção pode tornar-se resistente no decorrer da terapêutica antibiótica antes que a infecção haja sido eliminada, pelo que se porá a necessidade de recorrer a outras substâncias antibióticas. Razão há para se considerar o problema da resistência cruzada entre estas drogas medicamentosas.

Os AA. estudaram a resistência de vários agentes bacterianos à aureomicina, cloranfenicol, terramicina, e neomicina — resistência simples e cruzada.

Estes estudos levaram à confirmação do princípio conhecido de que

a capacidade de um organismo para desenvolver resistência está dependente do antibiótico usado. Por outro lado, observaram que, com alguns antibióticos, pode ocorrer grande variação na aptidão das diferentes espécies bacterianas (ou mesmo de estirpes de uma mesma espécie) para adquirir resistência. Todos os vários organismos ensaiados desenvolveram, prontamente, resistência à neomicina (e isto ocorrendo normalmente por um relativamente pequeno número de subculturas). O mesmo se dá com a terramicina, embora não tão acentuada ou rapidamente.

Comportamento diferente foi observado com a aureomicina e/ou cloranfenicol. Algumas das estirpes usadas ou não desenvolveram a resistência ou só muito ligeiramente (durante 40 subculturas consecutivas), podendo esse aumento de resistência por parte de algumas estirpes verificar-se para um destes antibióticos mas não para o outro.

Quanto à resistência cruzada, os AA. observaram nas suas experiências que a aureomicina e terramicina mostram um nítido e regular desenvolvimento de mútua resistência cruzada. Os resultados com o cloranfenicol variam, porém, com as espécies; algumas espécies desenvolveram resistência cruzada com a terramicina e/ou aureomicina, enquanto que outras só muito reduzida ou nula. Reciprocamente, algumas estirpes tornadas resistentes à aureomicina ou à terramicina desenvolveram aumento de resistência ao cloranfenicol, facto, que se deixou de observar para outras estirpes.

Os organismos tornados resistentes à neomicina, por meio de subculturas repetidas sobre este antibiótico, não mostraram aumento de resistência à aureomicina, terramicina ou cloranfenicol, parecendo mesmo algumas vezes tornarem-se mais sensíveis a estes 3 antibióticos. Reciprocamente, estirpes que tenham aumentado a resistência aquelas 3 substâncias em regra não modificaram a sua sensibilidade à neomicina. Quase todas as estirpes que aumentaram a sua resistência à neomicina têm, por outro lado, apresentado acréscimo, por vezes acentuado, da resistência à estreptomina.

As repetidas exposições à aureomicina, terramicina, cloranfenicol ou neomicina de qualquer das estirpes ensaiadas não ocasionaram modificação das suas sensibilidades à penicilina.

L. S. C.

da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

LIVROS

The British Pharmaceutical Codex

(Suplemento de 1952)

Editado pelo Conselho da Sociedade Farmacêutica da Inglaterra, acaba de ser publicado este valioso suplemento, no qual colaboraram algumas dezenas de ilustres farmacêuticos ingleses e cuja oferta à Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana se deve à gentileza da «Pharmaceutical Press».

Trata-se de um volume de cerca de 150 págs. em que, distribuídos pelas secções respectivas (dentro do plano do «Brit. Pharm. Codex, 1949») se incluem novos medicamentos, ou preparados galénicos, ou ainda modificações ao texto da edição de 1949, até com eliminação de alguns medicamentos.

Para darmos uma ideia da actualização deste suplemento — que atesta bem o nível científico da Farmácia Inglesa — referimos seguidamente alguns dos produtos novos nele incluídos, parte dos quais já havia aparecido no Suplemento de 1951 da Farmacopeia Britânica.

Etinilestradiol, cloridrato de amidona (*Polamidon, Physeptone*), cloridrato de aureomicina, benzilpenicilina, celulose oxidada, cloranfenicol, cianocobalamina (Vitamina B 12) dapsona (4,4' diaminodifenilsulfona), iodeto de decametónio (C. 10), citrato ácido de dietilcarbamazina (*Hetrazan*), dihidroestreptomina, triodeto de galamina (*Flaxedil*) sulfato de isoprenalina (isopropilarterenol) maleato de mepiramina (*Neo-antergan*) benzilpenicilina procaina, quinalbarbitona sódica (*Seconal*) PAS sódico, esponja de gelatina, troxidona (trimetadiona), etc.

Na parte referente a preparados galénicos encontramos, entre outros, a inclusão dos injectáveis de amidona, cianocobalamina, dapsona, iodeto de decametónio, brometo de tetraetilamonio; soluto de isoprenalina simples e composto; comprimidos de amidona, de dietilcarbamazina e de isoprenalina, etc.

Dignas de nota, nesta parte do Suplemento do «B. P. C.» são também as tabelas da densidade dos vários cosímentos, elixires, extractos fluidos, soluções, espíritos, xaropes e tinturas.

Ao comentarmos este suplemento do «British Pharmaceutical Codex» não podemos deixar de lamentar a falta duma comissão oficial, permanente, de revisão da Farmacopeia Portuguesa, cuja edição data já de 1946, sem ter até agora qualquer suplemento, com rectificações e adições que se impunham, numa época em que a evolução das ciências farmacêuticas se faz em ritmo acelerado.

A. M. Leal

Centro de Documentação Farmacêutica

BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

Obras entradas, por oferta dos seus Autores e Editores, durante o 4.º trimestre de 1951:

BAPTISTA (José da Silva) — *O problema da indústria de panificação*. Broch. 26 págs., Lisboa, 1951.

CHASTENET (Jacques) — *Le révolution intellectuelle en France au Début du XX.ème siècle*. Broch. 39 págs., Lisboa, 1951.

CIGNOLI (Francisco) — *Medicos y Cirujanos de Corsários e Bucarenos*. Broch. 29 págs., Rosário, 1951.

CONGRESSO (QUINTO) SUDAMERICANO DE QUÍMICA — *Discurso lido en la sesión inaugural por el Dr. Angel Maldonado*. Broch. 10 págs., Perú, 1951.

CORREIA DA SILVA (A. C.) — *Reparando uma injustiça*. Broch. 7 págs., Porto, 1951.

FORMULÁRIO DE MEDICAMENTOS DO HOSPITAL JÚLIO DE MATOS — Broch. 114 págs., Lisboa, 1951.

GALLO (Dr. Ulisse) — *Index Pharmaceuticum*. Broch. 141 págs., Roma, 1951.

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

A QUESTÃO DAS LICENÇAS SOBRE LETREIROS

Pelo nosso colega Snr. Arnaldo Ribeiro, que há anos vem tentando demonstrar que a designação «Farmácia F...» (sendo F... o nome do seu director técnico) posta em letreiro no exterior do respectivo estabelecimento não está sujeita a imposto camarário, foi-nos enviada cópia da 4.ª sentença que sobre o pleito lhe foi dada e que pelo seu interesse tomamos a liberdade de transcrever:

«O Fiscal da Câmara Municipal deste concelho de Aveiro autuou Arnaldo Ribeiro, viúvo, farmacêutico, aqui residente, por este não ter requerido licença de uma tabuleta que tem aposta na sua farmácia, sita na Costa do Valado, com os dizeres *Farmácia Arnaldo Ribeiro*, respeitante ao corrente ano de 1951.

Não satisfez o autuado a multa, pelo que no Juízo Contencioso daquele Organismo se instaurou o respectivo processo para sua cobrança coerciva.

Foi o autuado citado e logo no prazo legal veio deduzir a sua defesa, dizendo que, se tem em verdade uma tabuleta na frontaria da sua farmácia com os dizeres *Farmácia Arnaldo Ribeiro*, tal tabuleta não vale como propaganda, e tão somente se destina a satisfazer a exigência do art. 21 do Decreto 17.636, que o obriga a ter o nome do director técnico em letreiros suficientemente visíveis postos à vista do público no interior e exterior da farmácia.

Consequentemente, conclui, a exigência de qualquer taxa pela afixação da mesma tabuleta é manifestamente ilegal.

O M.^{mo} Juiz do Contencioso da dita Câmara desatendeu porém, a defesa, julgou a transgressão procedente e condenou o transgressor no pagamento da licença em dívida, na importância de 144\$50 e no adicional de 10%, a que se refere o § 3.º do art. 746 do Código Administrativo.

Não se conformou o condenado com esta decisão e dela interpôs recurso para este tribunal, ao mesmo tempo que pediu guias para depósito da caução legal que efectivamente fez.

Alegou o recorrente doutamente naquela instância formulando as seguintes conclusões:

1.ª) a tabuleta *Farmácia Arnaldo Ribeiro* existe em cumprimento de uma obrigação legal (art.º 21 do Decreto 17.636);

2.ª) tal tabuleta indica um nome, a que a palavra anterior (Farmácia) dá o sentido que a lei exige; o de funcionamento do estabelecimento, não impondo a lei qualquer fórmula;

3.ª) assim sendo, nenhuma contra prestação existe por parte da Câmara pelo pagamento de qualquer taxa que fosse devida pela afixação da referida tabuleta, afixação que não é autorizada por uma decisão municipal, porque é imposta por uma lei geral da Nação.

4.ª) nem tal tabuleta pode ser considerada meio de publicidade para propaganda dadas as suas características e essencialmente o ultra laconismo dos seus dizeres; pelo que a exigência de uma taxa pela sua afixação é ilegal (n.º 9 do art.º 723 § 1.º do art.º 52 e art.º 54 do Código Administrativo);

5.ª) portanto nenhuma taxa é devida pela afixação da tabuleta *Farmácia Arnaldo Ribeiro* no exterior da farmácia de que é dono na Costa do Valado.

Nesta instância foi ouvido o digno Agente do Ministério Público que se limitou a pôr o seu visto.

Foi o recurso interposto em tempo, cumprindo, pois, dele conhecer.

E decidindo:

A Câmara Municipal deste concelho de Aveiro ao redigir e publicar o preceito constante do art.º 122 do seu Regulamento de Polícia Urbana e Rural fê-lo, de certo, ao abrigo do n.º 9 do art.º 723 do Código Administrativo e julga poder incluir nele os letreiros que os farmacêuticos são obrigados a colocar exteriormente nas suas farmácias, com o nome do director técnico.

Significa isto para a referida entidade, que os farmacêuticos devem pagar taxa pela afixação exterior de tal letreiro.

O mesmo entende a Direcção Geral da Administração Política e Civil, conforme se observa do officio por esta repartição publica enviado ao Governo Civil de Santarém, em 29 de Abril de 1947.

Salvo o devido respeito, afigura-se-me que não há razão para semelhante entendimento.

No preceito citado do referido Regulamento fala-se em pagamento de taxas pelos actos ali enunciados, e quer as taxas sejam no fundo verdadeiros impostos indirectos quer sejam perfeitamente distintos destes, por o seu pagamento ser feito sempre em troca da obtenção de uma utilidade da parte de quem a recebe, o que é negável é que as ali previstas são voluntárias, no sentido de que o individuo é livre de praticar ou abster-se do acto ou facto que provoca o seu pagamento.

Nem pode deixar de ser assim, sob pena do mesmo preceito exceder o conteúdo referido no n.º 9 do art.º 723 do Código Administrativo que tal liberdade pressupõe.

Ora no caso que versa este recurso o que se verifica é que é obrigatório por lei — art.º 21 do citado Decreto 17.636, de 19 de Novembro de 1929 — o recorrente, como farmacêutico que é, inscrever interior e exteriormente na sua farmácia o seu nome como director técnico, em letreiro suficientemente visível e posto à vista do público.

Quer dizer: o recorrente não tem liberdade de deixar de pôr a inscrição para não pagar a taxa, ao contrário do que acontece com qualquer comerciante ou industrial que gozam da liberdade de não afixar tabuletas, ficando, assim, livres de pagar taxa.

O recorrente tem de afixá-la sob pena de incorrer nas penalidades que comina o art.º 24 do mesmo diploma.

Desta maneira, falta o pressuposto dos ditos preceitos e que leva como consequência lógica a não poder julgar-se abrangido por eles o acto do recorrente.

Nem se diga, como o faz a sentença recorrida, que estando escrito na tabuleta aposta na farmácia do mesmo recorrente *Farmácia Arnaldo Ribeiro* está fora dos moldes do citado art.º 21 do Decreto 17.636.

Não. Para satisfazer a tal preceito não é preciso escrever textualmente «Director Técnico fulano de tal». Qualquer expressão serve desde que tão somente indique o director técnico que tem necessariamente de ser precedido ou seguido do vocábulo «Farmácia».

Mas há mais:

O citado n.º 9 do artigo 723 do Código Administrativo fala em meios de publicidade destinados a propaganda nas vias públicas do concelho.

Quer isto dizer que só tabuletas de propaganda de qualquer comércio, indústria ou actividades pessoais é que podem ser sujeitas a taxas, e, se o citado preceito do art.º 122 do Regulamento de Polícia Urbana e Rural da Câmara de Aveiro tem a sua base naquele preceito não pode se não ter o mesmo âmbito.

Ora a exigência da inscrição do director técnico de farmácia à vista do público não tem nem nunca teve este fim.

O seu fim é dar a certeza ao público de que se podem ali aviar receituários com segurança, porque há quem entenda da arte e mostrar a todos quem é o responsável por qualquer infracção.

Nestes termos, o art.º 122 do citado Regulamento não abarca o acto do recorrente da afixação da tabuleta de inscrição do seu nome como director técnico da sua farmácia.

Por todo o exposto, dou provimento ao recurso, revogando a sentença recorrida e absolvendo o recorrente da transgressão, sem imposto de justiça por não ser devido pela recorrida.

Aveiro, 25 de Novembro de 1951.

HENRIQUE PAIS DE CARVALHO»

N. da R. — O Tribunal da Relação de Coimbra tomou conhecimento da sentença que acabamos de transcrever tendo-a confirmado na sua sessão de 25 de Março findo.

PRODUTIVIDADE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Uma comissão de dez técnicos, ocupando posições de destaque em várias fábricas inglesas de produtos farmacêuticos, visitou no inverno passado dezassete grandes firmas americanas.

No relatório que apresentou e que tem sido muito comentado (*Man Chem* 22, 345, 437 (1951) atribui à especialização a grande produtividade da indústria farmacêutica americana.

Do referido relatório, que a Associação da Indústria Farmacêutica Britânica, considerou como um dos melhores que lhe têm sido apresentados, queremos só salientar as recomendações que a comissão julgou seu dever fazer aos industriais da farmácia inglesa:

- 1 — Os industriais devem especializar e reduzir o número dos produtos que preparam;
- 2 — Devem mecanizar o mais possível os processos de produção;
- 3 — Devem colaborar nos problemas comuns relacionados com as embalagens;
- 4 — Devem estabelecer um maior intercâmbio de informações e visitas entre o pessoal das principais firmas britânicas.

Seria proveitoso que estas recomendações fossem seguidas pelos industriais portugueses pois que, da sua aceitação, não só resultaria maior capacidade técnica do pessoal mas também produtos mais bem estudados, a preços mais baixos e a darem maiores lucros.

Para a população de um País pequeno como o nosso temos mais de cem laboratórios, alguns dos quais produzem muitas dezenas de produtos. Infelizmente, ainda consumimos mais especialidades farmacêuticas estrangeiras que nacionais, talvez porque os nossos laboratórios preferem repetir-se e lançar com grande frequência produtos novos, muitas vezes ainda mal estudados, em vez de procurarem seguir o caminho que permita ao País poupar os milhares de contos que todos os anos se gastam na aquisição de especialidades farmacêuticas estrangeiras e de matérias primas que podíamos e devíamos produzir.

A. J. C. R.

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

30) *Pergunta* — Que espécie de transgressão comete o Farmacêutico que dispensar ao cliente, por exemplo, um tubo de comprimidos de Sulfatiazol do Laboratório Pasteur por o mesmo fármaco mas do Laboratório Unitas ou outro, quando o referido produto tenha sido requisitado por Médico ou especifique na receita o Laboratório preparador ou empacotador? — A. B.

Resposta — Tratando-se de substâncias simples, quimicamente definidas e em doses terapêuticas iguais não deveria o farmacêutico cometer qualquer transgressão pela sua substituição. No entanto, em face da legislação em vigor (que devia ser modificada) o farmacêutico que fizer tais substituições pode incorrer, pelo menos, no disposto no art.º 17.º do decreto 32.171, (que se transcreve na consulta 26) publicada no N.º 4, Vol. I desta revista — M. T.

31) *Pergunta* — Transgride só o farmacêutico que der o Sulfatiazol de um Laboratório, por Sulfatiazol de outro Laboratório, ou transgride igualmente o Médico que indica este ou aquele Laboratório visto o produto estar definido e consignado na Farmacopeia oficial e ser preparado por vários Laboratórios? — A. B.

Resposta — O médico não comete qualquer transgressão porque ela não está prevista em nenhum diploma oficial que conheçamos. (Veja resposta à pergunta n.º 8, publicada no N.º 2, Vol. I da «Revista Portuguesa de Farmácia»), — M. T.

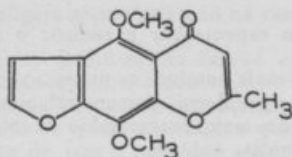
32) *Pergunta* — Li no Boletim de Dezembro do G. N. das F. o seguinte: «Pela nossa fiscalização actuando ao abrigo do decreto n.º 30.428 foram...»

Como o referido decreto (pág. 756 da Farmacopeia) diz que esta fiscalização pertence ao S. N. dos F., pergunto porque motivo é que o G. N. das F. escreve: «nossa fiscalização»? — R. X.

Resposta — Por lapso, certamente. — M. T.

33) *Pergunta* — O que é quimicamente a *Khellin*? (tenho verificado que alguns laboratórios nacionais a designam como um glucosido, sem que o nome da nomenclatura indicado pareça justificar tal classificação). — D. A. P. F.

Resposta — A quelina é uma substância orgânica heterocíclica com carácter aromático que tem um núcleo furânico e um núcleo pirânico (γ-pirona) ligados a um núcleo benzénico.



O nome químico desta substância é: 2-metil-5,8-dimetoxi-[3', 2': 6,7]-furanocromona, de acordo com a numeração, para os ciclos, indicada no Beilstein; vol 19, pág. 206 e que é também a adoptada pelos autores ingleses (J. Chem. Soc.: 3202 (1950)); porem, segundo os autores americanos (J. Am. Chem. Soc. 73, 2960 (1951), a fusão do núcleo furânico com o cromânico deve indicar-se [4', 5': 6, 7] em vez de [3', 2': 6, 7]. Consultem-se as regras para a numeração dos ciclos em PATTERSON, «The Ring Index», pág. 233.

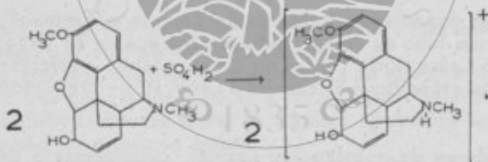
A quelina não é portanto um glucosido. — A. J. C. R.

34) *Pergunta* — Podem indicar um processo prático (modus faciendi) do preparar sulfato de codeína a partir do alcaloide? e qual a interpretação das reacções? — B. B. N. N.

Resposta — O sulfato de codeína pode preparar-se por neutralização de uma solução aquosa de codeína com ácido sulfúrico seguida de concentração, de preferência a pressão reduzida, até que o sal cristalize.

1 g de sulfato de codeína dissolve-se em 6,5 cm³ de água a 80° e em 33 cm³ de água a 25°.

O sulfato de codeína cristaliza com cinco moléculas de água, que perde completamente por aquecimento a 100°. Funde a 278° com decomposição.



Na formação do sulfato de codeína intervem uma dupla ligação semipolar.

Está demonstrado que é falsa a estrutura clássica dos sais de alcalóides que admitia para o azoto cinco covalências (A orbita electrónica de valência teria assim dez electrões. Em elementos de número atómico alto encontram-se por vezes órbitas de dez e doze electrões, mas a experiência demonstrou que os elementos compreendidos entre o He e o Ne não podem ter órbitas de valência superior a três). O átomo de azoto não pode ter mais que

quatro ligações de covalência. Assim, no caso do composto, $R : \overset{\overset{R}{|}}{\underset{\underset{R}{|}}{N}} :$, o átomo de azoto pos-

sui um par de electrões livres que, fixando um protão (hidrogênio) dá o composto $\left[\begin{array}{c} R \\ R : \overset{\overset{R}{|}}{\underset{\underset{R}{|}}{N}} : H \\ R \end{array} \right]$

com azoto de covalência quatro e com carga de + 1, portanto capaz de atrair, electrostáticamente (ligação polar) um anião. — A. J. C. R.

35) *Pergunta* — Que prazo é que a Direcção Geral de Saúde costuma conceder às viúvas dos farmacêuticos proprietários de farmácia, a partir da data do falecimento destes para contratarem técnico para a farmácia — S.

Resposta — Variável. Geralmente 30 dias — M. T.

36) *Pergunta* — Uma farmácia que era propriedade de um farmacêutico, antes da publicação da «Lei da propriedade de Farmácia», isto é, antes de 1933, após o falecimento do farmacêutico, depois daquela data, fica abrangida pela referida Lei? — S.

Resposta — Fica — M. T.

37) *Pergunta* — Que se entende pela designação, consignada no Regimento dos Preços dos Medicamentos — «Horas extraordinárias de serviço obrigatório»? — S.

Resposta — São consideradas «horas extraordinárias de serviços obrigatórios», todas as que não constituam as horas de trabalho normal. No caso do consulente: Todas as que não estejam incluídas entre as 9 e as 19. — M. T.

38) *Pergunta* — Numa cidade onde não está oficialmente estabelecido o serviço farmacêutico nocturno, por turnos, e em que as horas de abertura e encerramento das farmácias são, respectivamente, às 9 h. e 19 h., pode o farmacêutico proprietário da sua farmácia (e sem ajudante) cobrar 5\$00 pelas chamadas durante aquele período de encerramento? Ou só pode cobrar aquela importância a partir das 0 h. até às 9 h.? — S.

Resposta — A importância de 5\$00 só pode ser cobrada durante o período que decorre entre as 0 e as 9 horas — M. T.

39) *Pergunta* — Numa receita médica de «Especialidades» exclusivamente — também o farmacêutico pode cobrar a chamada nocturna? — S.

Resposta — Pode — M. T.

40) *Pergunta* — O serviço diurno aos domingos e dias feriados (com encerramento obrigatório de estabelecimentos) como nos dias 1 de Dezembro, 25 de Dez. e 1 de Jan.) está incurso nas horas «horas extraordinárias de serviço obrigatório»? — S.

Resposta — Nos domingos e feriados em que a farmácia esteja de serviço obrigatório, todo o período de trabalho é considerado extraordinário. — M. T.

41) *Pergunta* — Um globo luminoso com o indicativo: «Chamadas, nesta Rua N.º...» colocado na porta exterior de uma farmácia; tem de pagar qualquer licença à Câmara Municipal? Ou, esse indicativo, está sob o ponto de vista fiscal no mesmo plano dos letreiros que se colocam nas vidraças das portas das farmácias, aos domingos, para indicar ao público as farmácias de serviço, e que, por terem character de utilidade pública, estão isentos de pagamento de selo fiscal — S.

Resposta — O globo luminoso a que se refere e nas condições indicadas pode estar sujeito a licença especial de Câmara Municipal. — M. T.

42) *Pergunta* — Como teria sido determinado o número 6,65/p, indicado como coeficiente de análise no doseamento da Essência de Quenopódio, segundo a F. P.? — DALO

Resposta — Para o doseamento do ascaridol na essência de quenopódio adoptam muitas farmacopeias, entre elas a F. P., o método iodométrico de COCKING & HYMAS mais ou menos modificado, que consiste, fundamentalmente, em fazer actuar a essência sobre ácido iodídrico (iodeto em meio ácido). Desta maneira, há libertação de iodo, que é titulado com $S_2 O_3 Na_2$. Teoricamente, esta libertação de iodo deveria corresponder ao seguinte esquema:



Deste modo, seria:

$$\begin{array}{rcl} C_{10} H_{16} O_2 & \square & 2 I \\ 168,22 & \square & 20.000 \\ x & \square & 1 \end{array}$$

$$x = 0,00841$$

Isto é, cada cm^3 de I n/10 corresponderia a 0,8 00841.

O Codex francês (1937) tomou de facto, este valor, que correspondia exactamente à teoria. Mas, os próprios autores do método original tinham verificado que, na prática, aquela relação de equivalência não se cumpria e concluíram que 1 cm^3 de I n/10 ou $S_2 O_3 Na_2$

n/10 corresponde apenas a 0,00665 de ascaridol. Por isso, foi este o factor adoptado pela Farmacopeia Britânica já em 1930 e, posteriormente, também pela nossa farmacopeia. A última edição de Codex (1949) adopta igualmente o factor 0,00665.

Outros factores tem sido propostos, assim, em 1943, H. LEPETIT * indicou 0,00605.

Para compreender o aparecimento da expressão $n \times \frac{6,65}{p}$, inscrita na F. P. e indicativa da percentagem de ascaridol numa essência de quenopódio, temos que aceitar, portanto, que a 1 cm^3 de I n/10 ou de $\text{S}_2 \text{O}_3 \text{Na}_2$ n/10 corresponde 0,00665 de ascaridol e tomar em consideração a diluição efectuada, ou seja:

$$n \times 0,00665 \times \frac{50}{5} \times \frac{100}{p} = n \times \frac{6,65}{p}$$

A. P.

43) Pergunta — Como pode facilmente identificar-se o óleo de amendoim, misturado no óleo de ricínio, para o adulterar? — DALO.

Resposta — Contrariamente à maioria dos outros óleos, inclusive o de amendoim, o óleo de ricino é miscível com o ácido acético glacial e com o álcool absoluto e é solúvel em 5 partes de álcool a 90°. Ora, se o óleo de ricino estiver misturado em quantidade apreciável com o óleo de amendoim, estas miscibilidades e solubilidade já não se verificam. Por outro lado, sendo característico do óleo de amendoim o seu conteúdo em gliceridos dos ácidos aráquico e linocerínico, a pesquisa destes ácidos permite identificá-lo e descobrir a sua presença e até a sua proporção nas misturas com outros óleos.

Para o efeito, vários métodos podem ser seguidos, em geral baseados na insolubilidade em álcool daqueles ácidos ou dos seus sais de potássio. Um dos mais recomendáveis é o de BELLIER modificado, que se executa do seguinte modo:

Num matraz de Erlenmeyer de 100 cm^3 introduz-se 1 cm^3 de óleo e 5 cm^3 de soluto alcoólico de potassa cáustica a 8% (85 g. de OHK + 80 cm^3 de OH_2 + q. b. de álcool de 90° para 1.000 cm^3); tapa-se o matraz com uma rolha atravessada por um tubo de vidro de 80 cm de comprimento e aquece-se em b. m. fervente, agitando constantemente até saponificação completa (4 a 5 minutos). Depois arrefece-se até 25°; adiciona-se uma quantidade de ácido acético diluído a $\frac{1}{3}$ necessária para neutralizar exactamente os 5 cm^3 de

de sol de potassa anteriormente adicionada (deve determinar-se previamente essa quantidade, que deve andar próximo de $1,5 \text{ cm}^3$) e juntam-se mais III gotas de ácido acético glacial e 50 cm^3 de álcool de 70°, aquecendo a 25-30° para impedir uma aglomeração dos ácidos gordos. Agita-se. Se o líquido turvar (o que acontece quando é grande a percentagem do óleo de amendoim), aquece-se suavemente até que a turvação desapareça; rolha-se o matraz substituindo o tubo de vidro por um termómetro cujo reservatório mergulhe no líquido e arrefece-se em água, agitando de modo que o líquido adquira exactamente a temperatura de 16°, a qual se deve manter durante 5 minutos, agitando contínua e suavemente.

Se, decorrido este tempo, o líquido se mantém límpido, baixa-se a temperatura a 15,5° e mantêm-se outros 5 minutos. Se, nestas condições, não se observa turvação, o produto não contém óleo de amendoim ou contém dele menos de 5%.

A temperatura a que a solução alcoólica dos ácidos gordos, obtida da maneira descrita, começa a turvar, pode indicar-nos aproximadamente a quantidade de óleo de amendoim existente em misturas com outros óleos, segundo a tabela:

16-17°	5%	33-34°	50%
19-20°	10%	35-36°	60%
25-26°	20%	36-37°	70%
29-30°	30%	38°	80%
31-32°	40%	39°	90%
		40°	Óleo de amendoim puro

A. P.

* H. LEPETIT — Thèse doct. Univers. Paris — 1943

44) Pergunta — Que espécie de corante se pode utilizar para «marcar» laranjas, no epicarpo, destinadas a exportação, ou simplesmente, como meio de identificação?
(Por exemplo: a laranja importada da Califórnia, vem marcada com corante preto).

A. S.

Resposta — Para o fim em vista poderá ser utilizada uma das seguintes fórmulas:

I — Nitrato de prata . . . 12,5
Amónia a 10^o/o . . . 25

Dissolva

Goma arábica 12,5
Carbonato de sódio sêco 17,5
Água destilada 37,5

Dissolva.

Misture as duas soluções e aqueça a b. m. até que adquira cor quase negra. Depois conserve em frascos escuros.

II — Sulfato de Cobre 35
Nitrato de Prata 15
Amónia 50
Cremor de tártaro 10
Dextrina* 10
Açúcar 5
Carbonato de sódio 10
Negro de fumo 1
Água destilada 80

Dissolva o sulfato de cobre na amónia, depois junte o nitrato de prata; por outro lado, dissolva o carbonato sódico, a dextrina e o cremor de tártaro na água e misture as duas soluções. Finalmente dilua o negro de fumo num pouco de água e adicione-o depois à mistura. — A. P.

45) Pergunta — Que nome tem a figueira cujo latex é utilizado como medicamento específico do *Ankylostoma duodenale*?

Será a Gameleira (*Ficus doliaria*)?

Sendo esta árvore cultivar-se-á em Portugal? — A. S.

Resposta — Quer o latex de Gameleira (*Ficus doliaria*), quer o da *Ficus anthelmintica* são utilizados como vermífugo específico do *Ankylostoma duodenale*, porque contêm um fermento que digere estes parasitas intestinais.

Não temos conhecimento de que estas espécies amazónicas sejam cultivadas no nosso Continente. Querendo tentar a sua cultura, a provincia mais indicada seria certamente o Algarve. — A. P.



III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

FERIADOS OBRIGATÓRIOS

São considerados feriados obrigatórios, segundo o Decreto n.º 38.596, publicado no «Diário do Governo» I Série, n.º 1 de 4 de Janeiro do corrente ano, e portanto compensáveis aos domingos para efeitos de encerramento, os seguintes dias:

1 de Janeiro (Circuncisão)
10 de Junho (Dia de Portugal)

Corpo de Deus (este ano a 12 de Junho)
 15 de Agosto (Assunção)
 1 de Novembro (Todos-os-Santos)
 8 de Dezembro (Imaculada Conceição)
 25 de Dezembro (Natal)

Nestes dias só se conservarão abertas ao público as farmácias consideradas de serviço permanente.

Nos dias de 6.^a feira Santa e 1 de Dezembro não é obrigatório o encerramento. No entanto e enquanto não for modificado o último contrato colectivo celebrado entre o Grémio Nacional das Farmácias e os Sindicatos Nacionais dos Ajudantes de Farmácia, o pessoal a que aquele acôrdo se refere terá que ser dispensado de comparecer, excepção feita para as farmácias que estiverem de serviço permanente as quais indemnizarão os empregados nas mesmas condições dos domingos de serviço.

Decreto n.º 38.596

Artigo 1.º São feriados oficiais os seguintes dias:

10 de Junho, denominado «Dia de Portugal» e consagrado à Festa Nacional;
 5 de Outubro, comemorativo da implantação do regime republicano;
 1 de Dezembro, comemorativo da Restauração da Independência.

Art. 2.º São igualmente considerados feriados oficiais os seguintes dias santificados pela Igreja Católica:

Circuncisão (1 de Janeiro);
 Corpo de Deus;
 Assunção (15 de Agosto);
 Todos-os-Santos (1 de Novembro);
 Imaculada Conceição (8 de Dezembro);
 Natal (25 de Dezembro).

Art. 3.º No dia da Festa Nacional e nos designados no artigo antecedente é obrigatória a cessação de todas as actividades não permitidas por lei aos domingos.

§ 1.º Aos assalariados de carácter permanente, incluindo os dos estabelecimentos fabris do Estado, é devido o pagamento de salários nos dias feriados e referidos neste artigo.

§ 2.º Para compensação dos salários a que se refere o parágrafo anterior, o número de horas de trabalho correspondentes aos feriados será distribuído pelos dias imediatamente antecedentes ou subsequentes, não podendo todavia o período de trabalho diário ser aumentado mais de duas horas.

Art. 4.º Relativamente aos concelhos em que se realizar alguma festa tradicional e característica, poderá o Governo, por decreto do Ministério do Interior ou do Ultramar, autorizar que as respectivas câmaras municipais considerem feriado o dia especialmente consagrado a tais festas.

Art. 5.º Os funcionários públicos são dispensados de comparecer ao serviço na véspera do Natal, e em Quinta-Feira Santa o número de horas de trabalho é limitado ao primeiro período.

Art. 6.º Ficam revogados o Decreto n.º 17.171, de 1 de Agosto de 1929, os artigos 31.º e 32.º do Decreto-Lei n.º 19.478, de 18 de Março de 1931, e o Decreto-Lei n.º 24.706, de 30 de Novembro de 1934.

Publique-se e cumpra-se como nele se contém.

Paços do Governo da República, 4 de Janeiro de 1952. — FRANCISCO HIGINO CRAVEIRO LOPES.

ANTIGENÉSICOS OU ABORTIVOS E TÓXICOS

No «Diário do Governo», I Série, N.º 35, de 15 de Fevereiro do corrente foi publicada a seguinte declaração:

Para cumprimento do disposto no § 2.º do artigo 2.º do Decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de 1929, e em face de propostas dos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos e pareceres do Conselho Superior de Higiene

e Assistência Social, homologados por despachos de S. Ex.^a o Subsecretário de Estado da Assistência Social, determina-se que sejam incluídos na tabela dos antigenésicos ou abortivos e dos tóxicos cuja venda ao público fica dependente de receita médica, publicada no *Diário do Governo* n.º 60, I Série, de 13 de Março de 1936, os seguintes medicamentos que tenham por base :

- O dissulfureto de tetraetiloticarbamida (*Dissulfuram*), como sejam os que são conhecidos no mercado sob denominações de Antabuse, Tetradine e outros;
- A hormona adrenocorticotrópica (A. C. T. H.), como sejam a Cortrophine, Acthar e outros;
- O acetato de cortisona.

Direcção-Geral de Saúde, 8 de Fevereiro de 1952. — O Director-Geral de Saúde, Augusto da Silva Travassos.

IV — NOTICIÁRIO

II Congresso Internacional de Bioquímica — Realiza-se em Paris, de 21 a 27 de Julho próximo, o II Congresso Internacional de Bioquímica, sendo seu Secretário-Geral o Prof. J. E. Courtois, da Faculdade de Farmácia.

Real Academia de Farmácia — Encontra-se aberto até 30 de Setembro de 1952 o concurso científico instituído pela Real Academia de Farmácia, de Madrid, para Farmacêuticos e cultivadores de Ciências afins dos países de língua espanhola e portuguesa. Na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos dão-se esclarecimentos sobre os respectivos prémios e demais condições.

Academia Nacional de Farmácia — Para dirigir esta agremiação científica da Farmácia Brasileira, no biénio 1952-1953, foram eleitos os seguintes Farmacêuticos:

- Presidente — José Eduardo Alves Filho (Secretário perpétuo).
- Vice-presidente — Prof. Dr. Mário Taveira.
- Secretário Geral — Prof. Farm. Virgílio Lucas.
- 1.º Secretário — Farm. Deodoro Godoi Tavares,
- 2.º Secretário — Farm. Dr. Nuno-Alvares Pereira.
- Tesoureiro — Farm. Alberto A. Lacerda.
- Orador — Prof. Farm. Abel de Oliveira (reeleito).
- Bibliotecário — Major Farm. Olyntho Luna Freire do Pilar (perpétuo).

Associação de Farmacêuticos do Estado do Rio de Janeiro — Foram eleitos os novos corpos gerentes desta colectividade, para o biénio de 1952-1953, os quais ficaram assim constituídos:

DIRECTORIA

- Presidente — Farm. Miguel Valle dos Santos
- Vice-Presidente — Farm. Alvaro Caetano de Oliveira.
- 1.º Secretário — Farm. António Borges Alfradique.
- 2.º Secretário — Farm. Hélio Valle dos Santos.
- Tesoureiro — Farm. Manuel Claudino do Nascimento.
- Orador — Farm. Dr. Luís Palmier.

CONSELHO FISCAL

- Farm. João Pires de Oliveira.
- Farm. Tomaz Alves dos Santos.
- Farm. José Cerqueira Garcia.

Direcção dos Serviços Anti-Seasonáticos — A Direcção dos Serviços Anti-Seasonáticos, da Direcção Geral de Saúde mudou a sua sede para a Travessa Escola Araujo n.º 23, desta cidade.

II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia — Este Congresso, conforme foi deliberado, reúne no Porto de 11 a 17 de Maio de 1952, com as seguintes secções:

- 1.ª Secção — Ciências fisico-químicas.
- 1.ª Sub-secção: Química geral e analítica, Farmacofísica, Farmacoquímica.
- 2.ª Sub-secção: Química biológica e análises bioquímicas, Bromatologia, Toxicologia, Hidrologia.
- 2.ª Secção — Ciências naturais, Farmocognosia, Farmacodinamia.
- 3.ª Secção — Microbiologia, Parasitologia, Higiene.
- 4.ª Secção — Farmácia galénica e industrial.
- 5.ª Secção — Assuntos profissionais, História, Legislação, Dentologia.

Podem inscrever-se como congressistas efectivos os farmacêuticos portugueses e espanhóis e como congressistas aderentes as pessoas de suas famílias. São admitidos, como congressistas observadores, os farmacêuticos dos países ibero-americanos.

Os trabalhos apresentados podem ser de autores farmacêuticos ou de indivíduos alheios à profissão, desde que versem assuntos de interesse farmacêutico.

Os boletins de inscrição e os resumos das comunicações, devem dar entrada na Secretaria do Congresso (Faculdade de Farmácia, Rua Dr. Aníbal Cunha, Porto) até ao dia 5 de Abril.

SERVÍCIOS DE FISCALIZAÇÃO

Autos levantados — Por venda ilegal de medicamento, a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou, no presente trimestre, os seguintes estabelecimentos:

António Lourenço Martins, Bemposta, em 28-1-952		
Drogaria, Berta Guimarães Gonçalves, Lisboa, em 11-2-952		
» Venceslau Estevam, »	»	»
» Artur de Oliveira, »	»	»

ASSEMBLEIA GERAL DO SINDICATO NACIONAL DOS FÁRMACEUTICOS

Reuniu, em 21 de Fevereiro do corrente, a Assembleia Geral do nosso Sindicato, que aprovou a proposta de nomeação dos seguintes colegas para o Corpo Redactorial da «Revista Portuguesa de Farmácia»:

Secção de Química Farmacêutica: — Dr. António-Lupi Nogueira;

Secção de Farmácia Galénica: — Drs. Luís Duarte Rodrigues e Luís da Silva Carvalho.

Foram, também, votadas as contas do exercício de 1951, das quais publicamos seguidamente o resumo:

Balanco geral em 31 de Dezembro de 1951

Activo

Caixa	18.445\$10
Papeis de Crédito	12.114\$00
Imóveis	200.000\$00
Móveis e Utensílios	34.226\$60
Biblioteca	28.750\$20
Museu	2.120\$00
Cauções	2.000\$00
Valores em cobrança	17.890\$00
	<hr/>
	315.545\$90

Passivo

Valores a cobrar	17.890\$00
Fundo Sindical	297.655\$90
	<hr/>
	315.545\$90

Conta do Exercício de 1951**Receitas**

Quotas cobradas	183.155\$00
Juros	935\$38
Receitas diversas	46.671\$60
Flutuação de papéis de crédito	444\$00
Saldo do exercício	1.443\$92
	<u>232.649\$90</u>

Despesas

Administração	145.308\$85
Representação profissional	31.041\$90
Educação e Assistência	49.301\$85
Depreciações	6.997\$30
	<u>232.649\$90</u>

FALECIMENTOS

No decurso do presente trimestre registámos o falecimento dos seguintes farmacêuticos, sócios deste Sindicato :

Acácio Cardoso Aires Pinheiro — Pereira.
 Alberto Carlos Teixeira do Amaral — Abela.
 Avelino da Silva Dantas — Póvoa do Varzim.
 Diniz Gomes — Ilhavo.
 Francisco Dionísio — Sardoal.
 João Tito de Sousa — Montoito.
 José Dâmaso — Rio Maior.
 José Vitorino Pires — Mogadouro.
 Manuel Baptista da Costa — Leiria.
 Manuel Eduardo de Arrochela Lobo — Régua.

Às famílias enlutadas dirigimos sentidos pêsames.

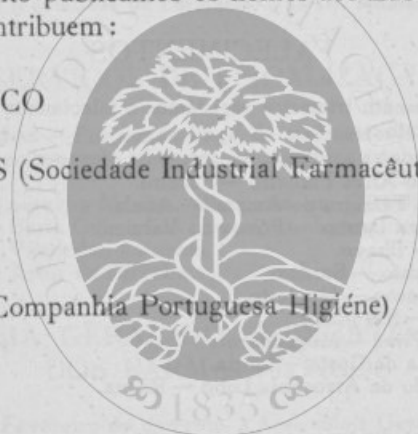
Centro de Documentação Farmacêutica

Colocação para farmacêutico — A Misericórdia do Nordeste (Ilha de S. Miguel) contrata um farmacêutico com o vencimento mensal de 1.500\$00. Para mais informações deverão os interessados dirigir-se àquela entidade.

À DIRECÇÃO e ao CORPO REDACTORIAL da «Revista Portuguesa de Farmácia» após registar a maneira penhorante como a Indústria Farmacêutica Nacional acorreu à sua solicitação.

Mercê do auxílio que se dignou prestar-nos, esta publicação pode manter-se e melhorar até. Em testemunho de reconhecimento publicamos os nomes dos Laboratórios que para isso contribuem:

ANDROMACO
 ATRAL
 AZEVEDOS (Sociedade Industrial Farmacêutica)
 CELSUS
 DAVI
 DELTA
 HIGIENE (Companhia Portuguesa Higiene)
 J. NEVES
 JABA
 KEVEL
 LAB
 LESEQUE
 MEDICAMENTA
 NORMAL
 NOYIL
 PASTEUR (Instituto Pasteur de Lisboa)
 SCIENTIA (Alfredo Cavalheiro, Lda.)
 SILMAR
 VICENTE RIBEIRO & CARVALHO DA FONSECA,
 LDA.
 VITÓRIA
 ZIMAIA



Centro de Documentação Farmacêutica
 da Ordem dos Farmacêuticos

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. 4 1433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. A. BALTAZAR; M. CRESTIANO; 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. II ★ 1952

ABRIL-JUNHO ★ N.º 2

EDITORIAL

A REALIZAÇÃO do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, o maior acontecimento farmacêutico ocorrido desde há muitos anos, merece de toda a classe um justificado reconhecimento e um também mais que justificado orgulho que a «Revista Portuguesa de Farmácia», como seu órgão oficial, quer deixar registado nas suas colunas.

Este reconhecimento deve abranger todos aqueles que deram generosamente o seu esforço para que aquela reunião atingisse tão elevado nível, não se podendo porém deixar de referir em justo lugar de honra a Faculdade de Farmácia do Porto, o seu ilustre Director Prof. Aníbal de Amaral e Albuquerque, Presidente da Mesa do Congresso e os secretários da mesma Mesa Professores Abel Pereira e Alberto Carlos Correia da Silva.

O orgulho que legitimamente sentimos proveio do facto de durante uma semana vermos reconhecido e apreciado o valor científico do farmacêutico, apreciação essa que teve a mais alta expressão quando dita por Sua Ex.^a o Chefe do Estado ao referir o conhecimento que tinha do modo elevado como haviam decorrido todas as sessões.

Que ao lado do valor científico das comunicações que para sempre ficarão a atestar o labor dos congressistas, estes factos terão significado para a resolução de muitos problemas da classe, não o duvidamos.

O Congresso frutificará. Fez-se saber que o farmacêutico tem uma preparação por quase todos insuspeitada e que muito poderá fazer se for, como merece, ajudado; leram-se dezenas de comunicações, algumas de muito valor, perante assistências sempre numerosas; exaltou-se a amizade peninsular que, no nosso campo continua e continuará sempre a estreitar-se; fizeram-se afirmações de vontade e de valor perante altas entidades que atentamente as escutaram.

O Congresso frutificará. Honra aos que lhe deram Vida.

C. S.

TRABALHOS ORIGINAIS

CROMONAS DA AMMI VISNAGA L. (LAM) (*)

A. J. C. RALHA

Prof. da Escola de Farmácia de Lisboa

A *Ammi visnaga* L. (Lam.) é uma planta da família das Umbelíferas, que se encontra distribuída em toda a região mediterrânea. Os frutos desta planta — diaquênios — têm sido utilizados desde há muito na medicina popular, sobretudo na região do delta do Nilo.

Várias substâncias de núcleo cromânico têm sido isoladas desta planta. Da mais importante — a quelina — que fora estudada anteriormente por vários autores ^(1, 2, 3, 4, 5, 6) só se ficou a conhecer a constituição exacta depois dos trabalhos de SPÄTH e GRUBER ⁽⁷⁾.

A síntese parcial da quelina, a partir da quelinona, foi feita por SPÄTH e GRUBER e por GEISSMAN ⁽⁸⁾.

A sua síntese total foi também realizada em vários laboratórios. Qualquer dos métodos é bastante complicado e dispendioso para que possa vir a ser utilizado na síntese industrial.

Um dos processos descritos é o de CLARKE e ROBERTSON ⁽⁹⁾, que utiliza, como produto de partida, a dimetoxiresorcina.

Pouco mais tarde, BAXTER, RAMAGE e TIMSON ⁽¹⁰⁾ indicaram um outro método de síntese da quelina a partir do pirogalhol.

MURTI e SESHADRI ⁽¹¹⁾ descreveram em 1949 um processo de síntese total da quelina diferente de todos os anteriores — formação duma cromona com introdução posterior do anel furânico.

O produto de partida é a 5,7-dihidroxi-2-metilcromona preparada da floroacetofenona.

Em 1951 GEISSMAN e HALSALL ⁽¹²⁾ descrevem um novo método de síntese total da quelina utilizando o éter tribenzílico do pirogalhol.

Dada a importância que a quelina tem hoje sob o ponto de vista terapêutico, e atendendo a que a visnagina é um subproduto da fabricação da primeira, SCHÖNBERG e BADRAN ⁽¹³⁾ estudaram também um processo de transformação da visnagina em quelina.

(*) De uma dissertação de candidatura ao título de Professor Agregado da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa.

⁽¹⁾ MUSTAFA: *Compt. rend. Acad. Sci Paris* **89**, 442 (1879).

⁽²⁾ MALOSSE: *Tese da Univ. de Montpellier* (1881).

⁽³⁾ FANTL, e SALEM: *Biochem. Z.* **226**, 116 (1930).

⁽⁴⁾ FAHMY, I. R., e EL-KEY: *Rep. Pharm. Soc. Egypt.* **3**, 36 (1931).

⁽⁵⁾ SAMAAN, K.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 14 (1931).

⁽⁶⁾ SAMAAN, K.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **5**, 183 (1932).

⁽⁷⁾ SPÄTH, E., e GRUBER, W.: *Ber.* **71 B**, 106 (1938).

⁽⁸⁾ GEISSMAN, T. A.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1498 (1949).

⁽⁹⁾ CLARKE, J. K., e ROBERTSON, A.: *J. Chem. Soc.* 302 (1949).

⁽¹⁰⁾ BAXTER, R. A., RAMAGE, G. R., e TIMSON, J. A.: *J. Chem. Soc.* 30-3 (1949).

⁽¹¹⁾ MURTI, V. V. S., e SESHADRI, T. R.: *Proc. Indian Acad. Sci.* **30A**, 107 (1949).

⁽¹²⁾ GEISSMAN, e HALSALL: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1280 (1951).

⁽¹³⁾ SCHÖNBERG, A., e BADRAN: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2960 (1951).

Além da quelina, a *Ammi visnaga* contém, em menor quantidade, outras substâncias interessantes, de constituição parecida com a primeira. Uma delas, é a *visnagina* que foi isolada e estudada por SPÄTH e GRUBER (14).

A síntese parcial da visnagina, a partir da visnaginona, foi descrita por dois grupos de investigadores (15 e 16). Posteriormente, DAVIES e NORRIS (17) conseguiram a síntese total da visnagina a partir da floroglucina e GRUBER e HORVATH (18) utilizando o éster etílico do ácido floroacetofenonacarboxílico.

GEISSMAN (19) conseguiu transformar o quelol em visnagina passando-o pelo respectivo tosilato (p.toluenosulfonato).

FANTL e SALEM (20) descreveram pela primeira vez um glucosido existente na *Ammi visnaga*, a que chamaram «khellolglycoside». Pouco depois SAMAAN (21 e 22) citou a mesma substância com o nome de «khellinin». Deve-se também a SPÄTH e GRUBER (23) a determinação das fórmulas de estrutura do quelol e do quelolglucosido.

Recentemente GEISSMAN e BOLGER (24) conseguiram preparar o quelol a partir da visnaginona.

Além das três furanocromonas já indicadas, outras substâncias foram também isoladas da *Ammi visnaga*.

STEINEGGER (25) isolou uma cumarina, de $Pf=187-8^\circ$, diferente de qualquer das três cumarinas descritas até agora como existentes na *Ammi maius*.

Além da gordura dos frutos, — já estudada por GRINDLEY (26), — e que é constituída por gliceridos dos ácidos: petroselinico (50%), oleico (32%), linoleico (13%) e palmítico (5%), foi também descrita uma substância — *visnagano* — cuja constituição química ainda não foi possível determinar.

Foi SAMAAN (27) quem em 1931 pela primeira vez verificou a existência do visnagano nos frutos.

Depois dessa primeira referência, somente apareceram outras duas do mesmo autor, em 1933 (28) e em 1945 (29), sobre a acção farmacológica, ate que se publicou o trabalho de CAVALLITO e ROCKWELL (30), onde se indicam as primeiras tentativas de estabelecimento da constituição química.

da Ordem dos Farmacêuticos

(14) SPÄTH, E., e GRUBER, W.: *Ber.* 74 B, 1492 (1941).

(15) CLARKE, J. K., GLASER, G., e ROBERTSON, A.: *J. Chem. Soc.* 2260 (1948).

(16) GRUBER, e HOYOS: *Monatsh.* 78, 417 (1948).

(17) DAVIES, J. S. H., e NORRIS, W. L.: *J. Chem. Soc.* 3195 (1950).

(18) GRUBER, e HORVATH: *Monatsh.* 81, 819 (1950).

(19) GEISSMAN, T. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 3355 (1951).

(20) FANTL, e SALEM: *Biochem. Z.* 226, 116 (1930).

(21) SAMAAN, K.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 4, 14 (1931).

(22) SAMAAN, K.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 5, 183 (1932).

(23) SPÄTH, E., e GRUBER, W.: *Ber.* 74 B, 1549 (1941).

(24) GEISSMAN, e BOLGER: *J. Am. Chem. Soc.* 73, 5875 (1951).

(25) STEINEGGER, E.: *Pharm. Acta Helv.* 26, 291 (1951).

(26) GRINDLEY: *J. Science of Food and Agric.* 1, 53 (1950).

(27) SAMAAN, K.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 4, 14 (1931).

(28) SAMAAN, K.: *Quart. Pharm. Pharmacol.* 6, 13 (1933).

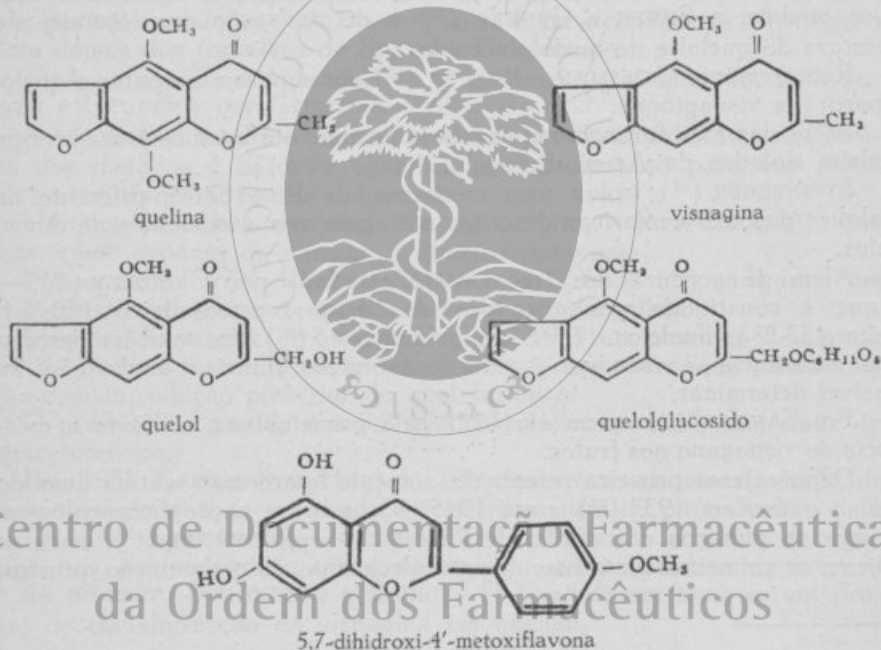
(29) SAMAAN, K.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 18, 82 (1945).

(30) CAVALLITO, C. J., e ROCKWELL, H.: *J. Org. Chem.* 15, 820 (1950).

Muito recentemente SMITH, PUCCI e BYWATER⁽³¹⁾ conseguiram cristalizar o visnagano (Pf=86-8°). A substância apresenta, segundo os autores, uma actividade farmacológica oito vezes superior à da quelina.

Uma outra substância de constituição química, ainda não completamente esclarecida, a «khellaktone» foi isolada em 1938 por GRUBER⁽³²⁾, e estudada posteriormente (1945) por MATZKE⁽³³⁾.

No presente trabalho indica-se, ao lado do isolamento e identificação da quelina, da visnagina e do quelolglucosido das diferentes partes da planta de origem portuguesa, também o de uma outra, ainda não descrita nesta planta, e para a qual depois de estudos de degradação convenientes e da determinação de certas propriedades físicas e químicas, pudemos estabelecer a constituição química que a permitiu identificar com a 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona.



PARTE EXPERIMENTAL

EXTRACÇÃO DOS COMPOSTOS CROMÁNICOS DA AMMI VISNAGA

Utilizámos plantas de origem portuguesa, colhidas nos meses de Julho-Agosto de 1950. Dos exemplares, secos nas condições habituais, se separaram os aquênios, os raios das umbelas, os caules, as folhas e as raízes.

(31) SMITH, E., PUCCI, L., e BYWATER, W.: *Science* 115, 520 (1952).

(32) GRUBER, W.: *Tese da Univ. de Viena* (1938).

(33) MATZKE, O.: *Tese da Univ. de Viena* (1945).

Aquénios — Extraiu-se, quatro vezes com dois litros de álcool a 95 %, um Kg de aquénios, reduzidos a pó. Em cada extracção ferveu-se o álcool durante 15 min., e escorreu-se completamente por meio de vácuo. O liquido alcoólico, resultante da quarta extracção, colocado em contacto com pastilhas de OHK, não dava já coloração vermelho-violácea, nem mesmo depois de concentrado, a baixa pressão, a um décimo do volume inicial (Reacção de Fahmy).

As soluções alcoólicas obtidas foram concentradas a pressão reduzida, adicionando-se-lhes, durante a destilação, 250 ml de água; a mistura foi concentrada a esse volume. Introduziu-se o concentrado num frasco de rolha esmerilada e de paredes fortes, e adicionaram-se-lhe 200 g de hidróxido de chumbo recém precipitado, lavado e ainda úmido. A mistura foi depois agitada enérgicamente, durante meia hora numa máquina de agitação. Seguiu-se uma filtração a baixa pressão em sílica hidratada e lavagem do precipitado com álcool a 60 %.

Os liquidos filtrados, depois de eliminados os vestígios de chumbo com ácido fosfórico, foram novamente filtrados e concentrados, a pressão reduzida, até volume de 250 ml. Agitou-se o liquido concentrado duas vezes com 200 ml de éter de petróleo, de baixo ponto de ebulição (40-50°). De cada vez, foram as fases orgánicas lavadas com pouca água, sempre a mesma, e, depois de reunidas e de secas com sulfato de sódio anidro, foram filtradas e evaporadas à secura, a pressão reduzida. O residuo pesava 9,2 g.

O concentrado, já extraído com éter de petróleo, foi em seguida agitado, oito vezes, com 200 ml de clorofórmio, que, submetidos às operações já indicadas para o éter de petróleo, deram um residuo que pesava 14,5 g.

Por último extraiu-se oito vezes com clorofórmio-etanol (2:1) usando 200 ml de cada vez; seguindo o processo anterior, obteve-se um residuo que pesava 10,6 g.

Raios das umbelas — 40 g de raios das umbelas, reduzidos a pó, foram extraídos como se indicou no caso anterior.

Os residuos obtidos pesavam 0,634 g (éter de petróleo), 1,703 g (clorofórmio) e 0,196 g (clorofórmio-etanol a 2:1).

Caule — Extrairam-se 30 g de caules, reduzidos a pó, pelo processo já indicado.

Os residuos obtidos pesavam 0,284 g (éter de petróleo), 0,493 g (clorofórmio) e 0,102 g (clorofórmio-etanol a 2:1).

Folhas — A partir de 40 g de folhas reduzidas a pó, utilizando-se a mesma técnica, obtiveram-se residuos que pesavam 1,310 g (éter de petróleo), 1,253 g (clorofórmio) e 0,482 g (clorofórmio-etanol a 2:1).

Raízes — Partiu-se de 36 g de raízes, reduzidas a pó, e, ainda seguindo a mesma técnica, obtiveram-se residuos que pesavam 0,236 g (éter de petróleo), 0,143 g (clorofórmio) e 0,038 g (clorofórmio-etanol a 2:1).

Os resultados obtidos resumem-se no quadro seguinte:

	Extracto obtido com:		
	éter de petróleo	clorofórmio	clorofórmio etanol: 2:1
Raízes	0,65 %	0,39 %	0,11 %
Caules	0,95 %	1,64 %	0,34 %
Folhas	3,28 %	3,13 %	1,21 %
Raios das umbelas	1,59 %	4,26 %	0,49 %
Aquénios	0,92 %	1,45 %	1,06 %

Os extractos clorofórmicos, obtidos das diversas partes da planta, todos eles com aspecto de uma massa de consistência vítrea e de coloração mais ou menos intensa, do amarelo ao verde acastanhado, foram purificados isoladamente por cromatografia.

Nas cromatografias que se indicam seguidamente utilizou-se sempre óxido de alumínio activado segundo BROCKMANN (Merck).

Todos os dissolventes utilizados foram cuidadosamente purificados. Ao clorofórmio, purificado por processo conveniente, foi também extraído totalmente o álcool.

Utilizaram-se tubos cromatográficos de diâmetros e comprimentos proporcionais às quantidades de óxido de alumínio empregadas, que foram sempre superiores 30 vezes, em peso, ao dos extractos a purificar.

Todos os pontos de fusão foram corrigidos e determinados num aparelho de Kofler

Cromatografia I

Extracto clorofórmico dos Aquênios

Quantidade de extracto: 0,36 g.

Coluna de 10 g de óxido de alumínio activado.

Fracções de 30 ml.

Fracções		Quantidade mg	Ponto de fusão	P. f. misto	Colorações com	
					SO ₄ H ₂	OHK
1-2	éter de petróleo	2,9	—	—		
3	éter de petróleo-éter	4:1	—	—		
4	»	1:1	3,0	—		
5-6	éter	42,0	127-32°	140-2°	amarelo alaranjado	vermelho-violetáceo
7	éter-benzeno	8:2	51,5	141-5°	»	»
8-9	»	8:2	103,5	153-4°	»	»
10-11	»	7:3	42,0	152-4°	»	»
12	»	1:1	9,0	152-4°	»	»
13-14	benzeno		8,5	150-2°	»	»
15	benzeno-clorofórmio	9:1	6,0			
16	»	8:2	4,0			
17	clorofórmio		10,0	256-60°	vermelho	incolor
18	metanol		22,0			

Soma 304,4
 Retido 55,6 — (15,4 %)
 360,0

Cromatografia II

Extracto clorofórmico dos Aquênios

Quantidade de extracto: 0,80 g.

Coluna de 25 g de óxido de alumínio activado.

Fracções de 80 ml.

Fracções			Quantidade mg	Ponto de fusão
2	Éter		88	142-3°
3-6	Éter-benzeno	4:1	415	152-3°
10	» »	1:1	16,5	143-6°



Cromatografia III

Extracto clorofórmico dos caules

Quantidade de extracto: 0,22 g.

Coluna de 6 g de óxido de alumínio activado.

Fracções de 20 ml.

Fracções		Quantidade mg	Ponto de fusão	P. f. misto	Colorações com	
					SO ₄ H ₂	OHK
1	éter	95,7				
2	»	26,2	136-42°		amarelo-alaranjado	vermelho-violáceo
3-4	éter-benzeno	9:1	5,8	150-2°	»	»
5-6	»	8:2	4,4		»	»
7	»	1:1	1,5		»	»
8-9	benzeno	—	—			
10	benzeno-clorofórmio	1:1	5,1			
11-12	clorofórmio		10,0	260-2°	vermelho	incolor
13	metanol		30,4			

Soma 179,1
 Retido 40,9 — (18,5%)
 220,0

Cromatografia IV

Extracto clorofórmico das folhas

Quantidade de extracto: 0,20 g.

Coluna de 6 g de óxido de alumínio activado.

Fracções de 20 ml.

Fracções		Quantidade mg	Ponto de fusão	Colorações com		
				SO ₄ H ₂	OHK	
1-3	éter		24,5			
4-6	éter-benzeno	9:1	16,2	130-6°	amarelo-alaranjado	vermelho-violáceo
7-8	»	8:2	14,0	145-8°	»	»
9-10	»	5:5	5,5			
11	benzeno					
12-13	clorofórmio		47,7	254-61°	vermelho	incolor
14	metanol		25,2			

Soma 133,1
 Retido 66,9 — (33,4%)
 200,0

Cromatografia V

Extracto clorofórmico das folhas

Quantidade de extracto: 5,7 g.

Coluna de 150 g de óxido de alumínio activado.

Fracções de 500 ml.

Fracções		Quantidade g	Ponto de fusão	Colorações com		
				SO ₄ H ₂	OHK	
1-2	éter		0,037			
3-5	éter-benzeno	9:1	1,196			
6-7	»	8:2	0,607			
8-9	»	5:5	0,199			
10	benzeno		0,073			
11-13	clorofórmio		1,451	258-60°	vermelho	incolor
14	metanol		0,500			

Soma 4,063
 Retido 1,637 — (28,7%)
 5,700

Cromatografia VI

Extracto clorofórmico das raízes

Quantidade de extracto: 0,14 g.
 Coluna de 4,5 g de óxido de alumínio activado.
 Fracções de 12 ml.

Fracções		Quantidade mg	Ponto de fusão	Colorações com	
				SO ₄ H ₂	OHK
1	éter		4,6		
2-3	»		9,0	126-37°	amar.-alaranj. verm.-violáceo
4-5	éter-benzeno	9:1	12,2	140-7°	» »
6	»	8:2	2,6		
7-8	benzeno		2,2		
9-10	benzeno-clorofórmio	1:1	12,4		
11-12	clorofórmio		12,0	260-2°	vermelho incolor
13	metanol		35,6		

Soma 90,6
 Retido 49,4 — (35,3 %)
 140,0

Cromatografia VII

Extracto clorofórmico dos raios das umbelas

Quantidade de extracto: 0,20 g.
 Coluna de 6 g de óxido de alumínio activado.
 Fracções de 20 ml.

Fracções		Quantidade mg	Ponto de fusão	Colorações com	
				SO ₄ H ₂	OHK
1-2	éter		88,0	147-9°	amar.-alaranj. verm.-violáceo
3-4	éter-benzeno	9:1	5,4		» »
5-6	»	8:2	5,9		» »
7	»	5:5	—		
8	benzeno		6,0		
9-10	clorofórmio		21,0	260-2°	vermelho incolor
11	metanol		34,9		

Soma 161,2
 Retido 38,8 — (19,4 %)
 200,0

IDENTIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ISOLADAS DOS EXTRACTOS CLOROFÓRMICOS POR CROMATOGRAFIA

Descrevem-se, em seguida, as identificações da quelina, da visnagina e de uma flavona ainda não descrita nesta planta.

IDENTIFICAÇÃO DA 2-METIL-5,8-DIMETOXI-[3',2':6,7]-FURANO- CROMONA. QUELINA.

As fracções (I-8 a 14; II-3 a 6; III-3 a 7; IV-4 a 6, e VI-4 a 5) obtidas por cromatografia dos extractos clorofórmicos das diferentes partes da planta, depois de cristalizadas do etanol-éter de petróleo, uma vez misturadas com as fracções 8-13 da cromatografia I (aquênios), fundiram a temperatura aproximada de 152-3°. Além de não revelarem depressão do ponto de fusão, todas elas originavam uma coloração amarelo alaranjada com o ácido sulfúrico conc. e uma coloração vermelho violácea, quando se deitava uma gota de solução alcoólica sobre hidróxido de potássio sólido (R. de Fahmy).

12 mg dos cristais (mistura das fracções indicadas) foram secos em alto vácuo (0,05 mm), a 100°, e em presença de anidrido fosfórico.

4,028 mg de substância deram 9,52 mg de CO₂ e 1,72 mg de OH₂.
5,085 mg de substância deram 9,162 mg de IAg.

$C_{12}H_6O_3(OCH_3)_2 : 260$		
calc. 64,61 % de C,	4,61 % de H,	23,84 % de OCH ₃
enc. 64,50	4,78	23,81

Para conseguir, pelo método de Zeisel, os resultados indicados, foi necessário operar em condições mais energéticas que as habituais. Deduz-se assim que os grupos metoxilicos da quelina são especialmente estáveis.

da Ordem dos Farmacêuticos

DEGRADAÇÃO DA 2-METIL-5,8-DIMETOXI-[3',2':6,7]-FURANO- CROMONA A 6-HIDROXI-4,7-DIMETOXI-5-ACETILCUMA- RONA (QUELINONA)

0,2 g de quelina e 20 ml de uma solução a 1 % de hidróxido de potássio foram introduzidos num balão esférico que foi adaptado a um refrigerante de refluxo, provido de um sistema de entrada de azoto. Aqueceu-se o balão a 100° durante 45 min., em atmosfera de azoto. Manteve-se o borbulhar de azoto até a mistura adquirir a temperatura ambiente; então, desligou-se o balão do sistema, neutralizou-se o líquido com

ácido acético glacial, e extraiu-se com éter o produto formado. As soluções etéreas, depois de lavadas com pouca água, de secas com sulfato de sódio anidro, e filtradas, foram evaporadas até à secura. O resíduo cristalizado do metanol deu agulhas amarelas que fundiram entre 99-100°. A solução alcoólica com o cloreto férrico deu coloração verde.

IDENTIFICAÇÃO DA 2-METIL-5-METOXI-[3',2' : 6,7]-FURANOCROMONA. VISNAGINA.

As fracções (I-5 a 7; II-2; IV-7-8; VI-2-3), depois de reunidas, foram destiladas a baixa pressão em tubo de bolas. Entre 175-80° (banho de ar) e à pressão de 0,4 mm destilou um líquido incolor que por arrefecimento solidificou. A massa sólida assim obtida, cristalizada do éter de petróleo e depois do metanol, deu lâminas que fundiram a 142-5°. Essa substância apresentou também uma coloração amarelo-alaranjada pela acção do ácido sulfúrico conc. (sal de oxónio), e uma coloração vermelho-violácea com hidróxido de potássio sólido (R. de Fahmy).

DEGRADAÇÃO DA 2-METIL-5-METOXI-[3',2' : 6,7]-FURANOCROMONA (VISNAGINA) A 6-HIDROXI-4-METOXI-5-ACETILCLIMARONA (VISNAGINONA)

Para a degradação alcalina da visnagina adoptou-se o mesmo processo que para o caso da quelina. O produto obtido — a visnaginona, — cristalizado do metanol, fundiu a 109-11°.

A visnaginona dava com uma solução de cloreto férrico uma coloração verde.

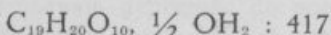
Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

IDENTIFICAÇÃO DO 2-OXIMETIL-5-METOXI-[3',2' : 6,7]-FURANOCROMONA- β -D-GLUCÓSIDO-2. QUELOLGLUCÓSIDO.

Depois da extracção da quelina, por agitação com clorofórmio das soluções hidroalcoólicas (extractos da planta), separou-se uma substância branca, insolúvel no éter, muito pouco solúvel no álcool, e mais solúvel na água quente. Esta substância, de aspecto cristalino, obteve-se com o rendimento de 0,066 % (aquênios). Cristalizada da água, fundiu a 154-5°.

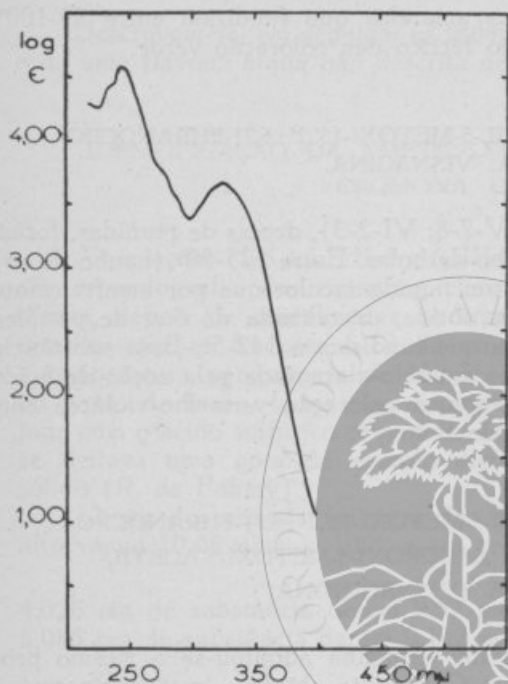
A análise foi feita depois de secagem durante 12 h a 100° e à pressão de 0,05 mm.

3,753 mg deram 7,50 mg de CO₂ e 1,69 mg de OH₂
e 4,568 mg deram 2,638 mg de IA_g.



calc. 54,67 % de C,	5,03 % de H,	7,43 % de OCH ₃
enc. 54,54	5,04	7,63

ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO GLUCOSIDO ISOLADO*



O espectro de absorção foi tirado com o espectrofotómetro Beckman DU, estando o glucosido dissolvido em álcool absoluto espectrográfico. Observaram-se duas bandas características a 245 m μ ($\log \epsilon = 4,58$) e a 325 m μ ($\log \epsilon = 3,67$) e, ainda duas inflexões a cerca de 237 m μ e de 276 m μ .

O espectro faz prever, também, a existência de um outro máximo cuja posição não foi exactamente determinada por não se terem efectuado medições abaixo de 218 m μ .

Os valores observados sobrepõem-se aos de BAILEY e colaboradores⁽³⁴⁾: λ max 243 m μ ($\log \epsilon = 4,55$) e 325 m μ ($\log \epsilon = 3,67$), e ainda uma inflexão observada a 277,5 m μ .

HIDRÓLISE DO GLUCOSIDO ISOLADO

A substância foi tratada nas condições descritas por SPÄTH e GRUBER⁽³⁵⁾, para a hidrólise do queloglucosido (aquecimento a 70°, durante 4 horas, com ácido sulfúrico a 3%), sem que se observasse qualquer alteração, pois foi possível separar praticamente toda a substância empregada.

A substância não continha azoto, e, aquecida em espátula de níquel, carbonizava-se e volatilizava-se depois sem deixar resíduo. Dava, pela acção do ácido sulfúrico, uma coloração amarela e, com hidróxido de potássio sólido, uma coloração vermelho-violácea. Recristalizada do metanol, fundia a 174-5°.

(*) Este espectro foi tirado pelo DR. A. P. GOUVEIA, do Laboratório Químico da Faculdade de Ciências de Coimbra.

⁽³⁴⁾ BAILEY, GEARY e WALD: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **40**, 280 (1951).

⁽³⁵⁾ SPÄTH e GRUBER: *Ber.* **74B**, 1549 (1941).

A rotação óptica, determinada em piridina anidra, deu o seguinte resultado:

$$[\alpha]_D^{20} = -24,8 \text{ (0,1290 g em 10 ml de piridina).}$$

As indicações dadas anteriormente, excepto a da hidrólise, corresponderiam ao queloglucosido. Tentou-se por isso aquela operação em condições mais enérgicas. Numa primeira tentativa, aqueceram-se, a 110-20° em tubo fechado, 2 g da substância e 50 ml de ácido clorídrico diluído a 1:10. Depois do arrefecimento, separou-se uma substância sólida vermelho-acastanhada e um líquido que, depois de filtrado, reduziu fortemente o licor de Fehling. A massa sólida (cerca de 1 g) era insolúvel em éter e em éter de petróleo, quase insolúvel em benzeno, pouco solúvel em álcool, e mais em acetona e em clorofórmio.

Entretanto, tivemos conhecimento do trabalho de GEISSMAN⁽³⁶⁾, relativo à preparação de derivados de quelol, em que o autor indicava não ter conseguido hidrolizar o queloglucosido nas condições até então descritas na literatura. Por isso, repetimos a hidrólise, utilizando a técnica por ele descrita: 5 g do glucosido, em suspensão em 400 ml de água ebuliente, são adicionados de 15 g de ácido sulfúrico diluído com 400 ml de água; a mistura é aquecida em refluxo durante 4 horas.

Também, neste caso, o sólido separado por arrefecimento — quelol bruto — apresentava uma coloração rósea.

GEISSMAN obteve o quelol cristalizado somente depois de prévia transformação em acetato. Pela nossa parte, conseguimos cristalizá-lo depois de purificação por cromatografia (óxido de alumínio e clorofórmio). O produto cristalizou facilmente do etanol, sob a forma de agulhas incolores que fundiram a 178-80°.

ESCLARECIMENTO DA CONSTITUIÇÃO QUÍMICA DA SUBSTÂNCIA DE PONTO DE FUSÃO 260-3° ISOLADA, POR CROMATOGRÁFIA DOS EXTRACTOS DAS DIVERSAS PARTES DA PLANTA

Ao estudar as fracções obtidas nas cromatografias dos extractos clorofórmicos das diversas partes da planta, notou-se que, em todas elas, o clorofórmio eluía uma substância facilmente cristalizável, de ponto de fusão muito superior ao das substâncias descritas até então (cerca de 260°).

Esta nova substância originava com ácido sulfúrico conc. uma coloração vermelha intensa, diferente, portanto, da que se obtinha, nas mesmas condições, com as furanocromonas já descritas (amarelo-alaranjada). Com o hidróxido de potássio, nas condições da Reacção de Fahmy, não se observou o aparecimento de qualquer coloração, o que a distinguiu também das outras furanocromonas que dão uma coloração vermelho-violácea.

Reuniram-se as fracções obtidas por eluição com clorofórmio depois de se ter verificado que os cristais respectivos, misturados entre si, não acusavam depressão do ponto de fusão.

⁽³⁶⁾ GEISSMAN: *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 3355 (1951).

Cromatografia	Parte da planta	Fracções	mg	Pf.
I	aquénios	17	10	256-60°
III	caules	11-12	10	260-2
IV	folhas	12-13	47,7	254-61
V	»	11-13	1451	258-60
VI	raízes	11-12	12	260-2
VII	raios de umbelas	9-10	21	260-2

A mistura, cristalizada do etanol ou da acetona, apresentava-se sob a forma de prismas ou de placas incolores. Pf. = 260-3°.

Um cristal da substância, colocado numa placa de porcelana em contacto com SO_4H_2 conc., deu uma coloração vermelha intensa. A sua solução alcoólica conc. não produziu coloração alguma com hidróxido de potássio sólido. Dissolvia-se numa solução de hidróxido de sódio 6N dando um líquido amarelo-alaranjado.

A solução alcoólica incolor tomava uma coloração amarelo-alaranjada pela acção do hidrogénio nascente (Mg, ClH).

Cerca de 0,5 ml de uma solução a 1 % desta substância, ao adicionar-se-lhe uma gota de solução a 1 % de cloreto férrico, deram uma coloração vermelho-acastanhada intensa.

A substância sólida e a sua solução alcoólica apresentavam, no ultravioleta, uma fluorescência azul esverdeada.

As indicações dadas anteriormente: ponto de fusão elevado, solubilidade nos solutos alcalinos, coloração vermelho-acastanhada com o cloreto férrico, fluorescência no ultravioleta, e até as condições de extracção, levaram-nos a suspeitar de que se trataria de uma substância do grupo das flavonas.

Além disso, tinha-se verificado que após agitação dos extractos alcoólicos com hidróxido de chumbo, este corava de amarelo, o mesmo sucedendo ao líquido que se obtinha por filtração. Este último tornava-se praticamente incolor depois da adição de algumas gotas de SO_4H_2 ou de PO_4H_3 , empregados com o fim de eliminar quaisquer vestígios de chumbo.

Aceite, em princípio, a hipótese da substância pertencer ao grupo das flavonas, impunha-se a determinação do número e localização dos grupos hidroxílicos e metoxílicos porventura existentes na molécula. Com esse fim, submeteram-se à análise alguns mg da substância, depois de secos a 100°, em presença de P_2O_5 , e à pressão de 0,05 mm.

3,915 mg de substância deram 9,72 mg de CO_2 e 1,53 mg de OH_2

3,219 mg de substância deram 2,960 mg de IAq

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_5$: 284*

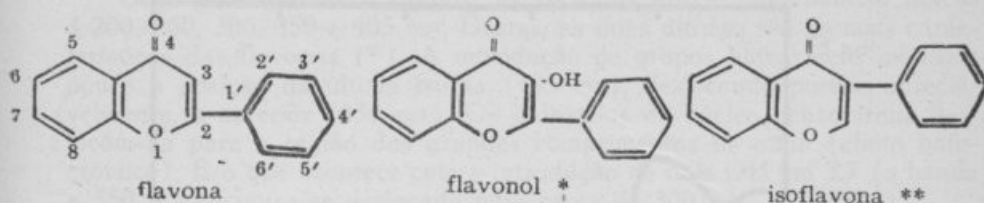
* calc. 67,60 % de C,
enc. 67,74

4,23 % de H,
4,37

10,92 % de OCH_3
11,04

(*) Calculado para uma dihidroximetoxiflavona.

COMPARAÇÃO DAS PROPRIEDADES DA FLAVONA ISOLADA DA AMMI VISNAGA COM DIHIDROXIMETOXIFLAVONAS DESCRITAS NA LITERATURA. INCLUEM-SE FLAVONOIS* E ISOFLAVONAS**



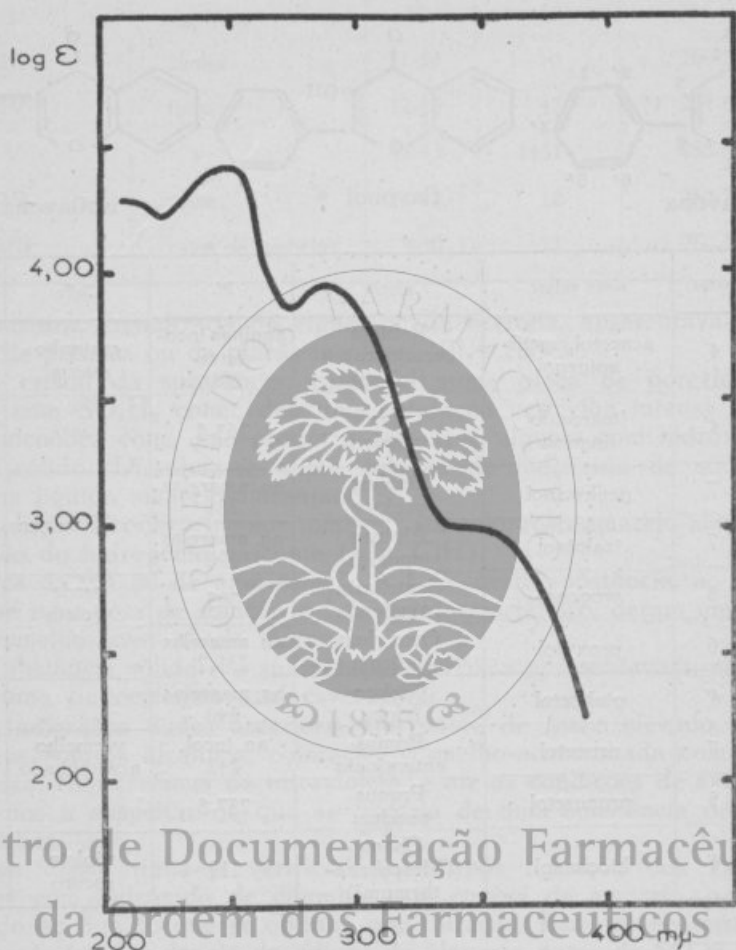
dihidroxi	metoxi	nome vulgar	planta	Pf.	CisFe	Bib. (*)
5,7	4'	acacetol, metil-apigenol	Robinia pseudoacacea (folhas)	agulhas incolores 261°	castanho averm.	1
5,7 (7-rutinosido)	4'	linarosido linarina	Linaria vulgaris	263-5		2
5,4'	7	genkwanol	Daphne genkwa	ag. amarelas 286		3
* 3,5	7	izalpinol	Alpinea japonica	ag. amarelas 195		4, 5, 6
5,7	8	wogonol	Scutellaria baicalensis	203	verde violeta	7, 8, 9
5,7	6	oroxylol	Oroxylum indicum	ag. amarelas 231-2		10, 11
5,8	4'	ginkgetol	Ginkgo biloba	ag. amarelas 240		12
** 5,4'	7	prunetol	Prunus emarginata	ag. incol. 242	vermelho acastanhado	13
** 7,4'	5	prunusetol	Prunus puddum	237-8		14
** 5,7	4'	biochanol	Chana (Mesembrythemum?)	212	violeta escuro	15

da Ordem dos Farmacêuticos

(*)

- (¹) ROBINSON e VENKATARAMAN: *J. Chem. Soc.*, 2344 (1926).
(²) ZEMPLEN e BOGNAR: *Ber.* **74**, 1818 (1941).
(³) TSENG: *J. Pharm. Soc. Jap.*, **55**, 132 (1935).
(⁴) KIMURA e HOSHI: *J. Pharm. Soc. Jap.* **54**, 135 (1934).
(⁵) KIMURA *J. Pharm. Soc. Jap.*, **60** 145 (1940).
(⁶) RAO e SESHADRI *Proc Indian. Acad. Sci.*, **22A**, 383 (1945).
(⁷) RAO, RAO e SESHADRI: *Proc. Indian, Acad. Sci.* **26A**, 13 (1947).
(⁸) SHAH, MEHTA e WHEELER: *J. Chem. Soc.*, 1555 (1938).
(⁹) SHIBATA e colab.: *J. biol Chem.*, **28**, 93 (1916).
(¹⁰) BOSE e BHATTACHARYA: *J. Indian Chem. Soc.*, **15**, 311 (1938).
(¹¹) DELABY e SABETAY: *Bull. soc. chim. France.* **2**, 1716 (1935).
(¹²) FURUKAWA: *Sci. Pap. Inst. phys. chem. Res. Tokyo*, **19**, 27 (1932); **21**, 278 (1933).
(¹³) SHRINER e HULL: *J. Org. Chem.*, **10**, 288 (1945).
(¹⁴) CHAKRAVARTI e BHAR: *J. Indian Chem. Soc.*, **22**, 301 (1945).
(¹⁵) BOSE e SIDDIQUI: *J. Sci. ind. Res.*, **4**, 68, 231 (1945).

ESPECTRO DE ABSORÇÃO DA FLAVONA ISOLADA NA REGIÃO DO ULTRAVIOLETA



O espectro foi obtido num espectrógrafo Beckman DU com lâmpada de hidrogênio. Usou-se também para contraprova o espectrógrafo Hilger E 316 com electrodos de ferro-volfrâmio.

O espectro de absorção da flavona, na região do ultravioleta, apresentou duas bandas bem definidas: a primeira, a 250 m μ ($\log \epsilon = 4,42$); a segunda, a 287 m μ ($\log \epsilon = 3,94$). Notou-se ainda uma banda menos nítida na região dos 350 m μ ($\log \epsilon = 3,00$). Se se prosseguisse o estudo para a região dos pequenos comprimentos de onda, observar-se-ia, muito provavelmente, uma outra banda próximo de 200 m μ ($\log \epsilon = 4,29?$).

Os primeiros estudos tendentes a relacionar os espectros das flavonas com a constituição química devem-se aos investigadores japoneses SHIBATA

e KIMOTSUKI⁽³⁷⁾. Depois deste primeiro trabalho, os de HATTORI⁽³⁸⁾, de TASAKI⁽³⁹⁾, de SKARZYNSKI⁽⁴⁰⁾ e de ARONOFF⁽⁴¹⁾ vieram esclarecer um pouco mais este problema.

Segundo os autores citados, as flavonas apresentam bandas típicas a 200, 250, 300, 350 e 405 m μ . Destas, as duas últimas são as mais características das flavonas⁽³⁸⁾. A introdução de grupos hidroxilicos modifica pouco a posição da última banda (405 m μ), deslocando porém, apreciavelmente, a anterior (350 m μ). Os hidroxilos do núcleo benzopirona deslocam-na para a região dos grandes comprimentos de onda (efeito batocrômico). É o que acontece com a introdução de dois OH em 5,7 (a banda a 350 m μ encontra-se deslocada para cerca de 300 m μ .⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾).

Por outro lado, a introdução de um hidroxilo em 3 desloca a banda de 250 m μ para 265 m μ ⁽³⁸⁾, o que permite, pelo simples exame do espectro de absorção no ultravioleta, distinguir as flavonas dos flavonois.

Segundo HATTORI, a 4'-hidroxiflavona apresenta bandas características a 286 e 323 m μ , e a 5,7-dihidroxiflavona a 270 e 322 m μ .

DEGRADAÇÃO ALCALINA DA FLAVONA ISOLADA DA AMMI VISNAGA

100 mg de substância foram aquecidos com 10 ml de OHK alcoólico a 20 % (álcool a 50 %), durante 4 horas. A operação foi efectuada em atmosfera de N, mantendo-se o borbular do gás até completo arrefecimento. Neutralizou-se o liquido com ClH conc., formando-se um precipitado que se separou, secou e cristalizou do éter. Pf. 175-8° (10,5 mg). Misturado com ácido anísico não se observou depressão do ponto de fusão.

O liquido deu, por extracção com éter, um novo residuo (67,1 mg) que, cristalizado do éter, deu agulhas amarelas (Pf. 104-8°) e que, em solução aquosa, coravam de violeta pela acção do cloreto férrico*.

Não se determinou o ponto de fusão misto com a p-hidroxi-acetofenona por não se dispor da substância.

Das águas mães dos cristais anteriormente separados, foi ainda possível isolar, por cristalização na água, uma pequena quantidade de outra substância que fundiu a 217-20° e que não deu depressão quando misturada com floroglucina.

Aos Profs. COLICEIRO DA COSTA, ANDRADE GOUVEIA, PINTO COELHO e Drs. FERNANDO ALVES, ALFREDO GOUVEIA e F. MARTINEZ, pelas facilidades concedidas na utilização das instalações de espectrografia do Laboratório Químico da Faculdade de Ciências de Coimbra e ainda pelo preciso auxilio dispensado, aqui manifestamos a nossa profunda gratidão.

(*) A p-hidroxiacetofenona, com as mesmas características, fora já obtida por vários autores, na degradação alcalina de algumas flavonas^(45, 46, 47, 48).

⁽³⁷⁾ SHIBATA e KIMOTSUKI: *Acta Phytochim.*, **1**, 95 (1922).

⁽³⁸⁾ HATTORI: *Acta Phytochim.*, **6**, 131 (1932).

⁽³⁹⁾ TASAKI: *Acta Phytochim.*, **3**, 259 (1927).

⁽⁴⁰⁾ SKARZYNSKI: *Biochem. Z.*, **301**, 150 (1939).

⁽⁴¹⁾ ARONOFF: *J. Org. Chem.*, **5**, 561 (1940).

Os produtos obtidos por degradação alcalina, bem como o espectro de absorção no ultravioleta (⁴²), parecem ser característicos da 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona, já isolada das folhas da *Robinia pseudoacacia* L. por SHIBATA, e conhecida pelo nome de acacetina ou acacetol.

A substância agora encontrada na *Ammi visnaga*, e que a análise elementar mostrou ser uma dihidroximetoxiflavona, tem propriedades físicas e químicas que se sobrepõem às descritas para o acacetol (⁴³).

SÍNTESE DA 5,7-DIHIIDROXI-4'-METOXIFLAVONA

Utilizou-se o método de ROBINSON e VENKATARAMAN (⁴⁴) que consiste na condensação da floracetofenona com o anidrido anísico, em presença de anisato de sódio, e na hidrólise do produto obtido com solução hidroalcoólica de hidróxido de potássio.

a) — Preparação da 2,4,6-Trihidroxiacetofenona. Floracetofenona (*)

Num balão de três gargalos, provido de agitação mecânica com válvula de mercúrio, colocaram-se 5 g de floroglucina seca, 3,25 g de nitrilo acético anidro (recém destilado sobre P₂O₅), 20 ml de éter absoluto e 1 g de cloreto de zinco recentemente fundido, em pó fino. Introduziu-se o balão num vaso de Dewar e arrefeceu-se com uma mistura de gelo e sal comum. Fez-se borbulhar, durante duas horas, ácido clorídrico gasoso e seco (SO₄H₂) e manteve-se o balão a baixa temperatura, durante 24 horas, após as quais se fez passar, de novo, durante duas horas, uma corrente de ácido clorídrico. Abandonou-se, então, o balão na geleira durante três dias.

Passou-se o cloridrato de cetimina formado, depois de separado e lavado com éter anidro (duas vezes 5 ml), para um balão de meio litro de capacidade com 250 ml de água quente e ferveu-se a mistura a refluxo, durante 2 horas, adicionando-se-lhe depois uma pequena porção de carvão activado. Ferveu-se ainda durante 5 min e filtrou-se a quente, lavando o carvão retido no filtro com duas porções de 25 ml de água ebuliente. Os líquidos filtrados deixaram separar por arrefecimento agulhas amareladas que, depois de escurridas e secas, pesaram 3,5 g. Recristalizadas da água e secas em alto vácuo, fundiram a 218-9°.

(*) O método indicado de ROBINSON e VENKATARAMAN (⁴⁴) utiliza a reacção de HOESCH (⁴⁵). A floracetofenona pode, também, ser preparada pelo método de FRIEDEL e CRAFTS segundo SHRINER e KLEIDERER (⁴⁶).

(⁴²) SHIBATA e KIMOTSUKI: *Acta Phytochim.*, **1**, 95 (1922).

(⁴³) RIJN e DIETERLE: *Borntraeger (Berlim)*, 1931, 200.

(⁴⁴) ROBINSON e VENKATARAMAN: *J. Chem. Soc.*, 2344 (1926).

(⁴⁵) GOLDSCHMIEDT e ZERNER: *Monatsh.*, **31**, 469.

(⁴⁶) PERKIN: *J. Chem. Soc.*, **71**, 810.

(⁴⁷) PERKIN: *J. Chem. So.*, **73**, 1024.

(⁴⁸) VONGERICHTEN: *Ann.*, **318**, 131.

(⁴⁹) HOESCH: *Ber.*, **48**, 1129.

(⁵⁰) SHRINER e KLEIDERER: *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1269 (1929).

b) — *Preparação do anidrido do ácido p-metoxibenzóico.*
Anidrido anísico *.

Num balão adaptado a uma coluna de Vigreux de 18 cm (e munido de uma âmpola de decantação e de um termómetro) aqueceu-se uma mistura de 28,6 g (0,1 moles) de ácido anísico, de 12,5 g (0,12 moles) de anidrido acético e de 1 gota de ácido fosfórico xaroposo, de modo que a temperatura, no cimo da coluna, fosse de 120°.

Destilados os primeiros 2,5 ml, adicionaram-se, pela ampola de decantação, 2,5 ml de anidrido acético, repetindo-se a operação até se terem destilado 20 ml.

Prosseguiu-se a destilação, e obtiveram-se fracções entre 120 e 130° e entre 130 e 140°, até que a temperatura no balão atingisse 270°.

O residuo, que solidificou por arrefecimento, foi cristalizado do éter e pesou cerca de 5 g. (Pf. 89-91°).

c) — *Preparação da 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona*

0,4 g de floracetofenona, 4 g de anidrido anísico e 0,48 g de anisato de sódio foram aquecidos, com agitação mecânica, num tubo a 180-5°. Manteve-se esta temperatura durante três horas e meia.

Desfez-se a massa sólida, obtida por arrefecimento, em 24 ml de etanol contidos num balão a que se adaptou um refrigerante de refluxo. Aqueceu-se o balão e, quando o álcool entrou em ebulição, adicionou-se pelo refrigemente uma solução de 1,44 g de OHK em 1,6 ml de água. Continuou-se o aquecimento por mais 30 min. findos os quais se removeu a maior parte do álcool por destilação a pressão reduzida. Retomou-se o residuo em 50 ml de água, filtrou-se e fez-se borbulhar anidrido carbónico. Separou-se um precipitado amorfo amarelado, donde se separou o acetol por cromatografia (O₃Al₂ e álcool). O produto obtido fundiu a 259-63°. Não se observou depressão do ponto de fusão, quando misturado com a substância isolada da *Ammi visnaga*.

RÉSUMO

Descrevem-se a extracção e a identificação das cromonas da *Ammi visnaga* (quelina, visnagina e quelolglucosido) e indica-se a existência de uma substância ainda não descrita que, por processo conveniente, se identificou com a 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona.

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

(*) Não se conseguiu preparar anidrido anísico pelo processo de ROBINSON e col. ^(81, 82) pois se obteve sempre ácido anísico não transformado. A técnica que utilizámos é uma adaptação da indicada nas «Org. Synt. C. Vol. I, 92» para a preparação do anidrido benzóico.

⁽⁸¹⁾ ROBINSON e SHINODA: *J. Chem. Soc.*, 127, 1980 (1925).

⁽⁸²⁾ ROBINSON e VENKATARAMAN: *J. Chem. Soc.*, 2344 (1926).

MODIFICADORES DO METABOLISMO CELULAR

II — ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO DA SUBSTÂNCIA PERTURBADORA DA MITOSE, EXISTENTE NAS ESCAMAS DE *ALLIUM CEPA L.* (*)

ALBANO PEREIRA

Prof. da Escola de Farmácia de Lisboa

INTRODUÇÃO

Desnecessário se torna acentuar o alcance do estudo de substâncias antimitóticas, dado que estas constituem uma das armas de que a ciência procura lançar mão para tentar o combate a um dos maiores flagelos da humanidade — o cancro.

Na impossibilidade, até agora, de medidas profiláticas eficientes tem-se tratado o processo procurando destruir as células cancerosas ou, pelo menos, parar a sua multiplicação sem provocar efeitos nocivos nas células normais. O problema é, porém, difícil, tanto mais que está ainda em causa a questão da própria origem do mal.

Recentemente (1950 e 1951) RESENDE^(1,2), depois de reunir dados experimentais que se encontravam dispersos, concluiu que o «cancro (benigno ou maligno) não é mais do que um *fene* como qualquer carácter do conjunto fenotípico de um indivíduo». Sendo assim, ele poderá aparecer «genética ou fenotipicamente determinado ou por mutação somática ou ainda por hibridismo».

No estado actual dos conhecimentos, os recursos que a ciência dispõe para este combate resumem-se essencialmente à cirurgia e ao emprego de inibidores físicos e químicos para sustar o desenvolvimento dos tumores.

As substâncias químicas dotadas de actividade anticancerosa podem classificar-se em três grandes grupos:

Substâncias modificadoras do meio (cf. RESENDE⁽²⁾, pg. 184 e TRUHAUT⁽³⁾, pg. 122);

Substâncias antagonistas dos factores de crescimento (antimetabólitos);

Substâncias inibidoras da mitose (= radiomiméticas).

Como modificadores do meio destacam-se as substâncias hormonais, como os estrogéneos naturais ou sintéticos (tratamento do cancro da próstata no homem) e os androgéneos (tratamento das metástases vertebrais do

(*) Trabalho apresentado no II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

(¹) F. RESENDE — *Port. Acta Biol.* 3, (série A) [1], 109 (1950).

(²) F. RESENDE — *Bol. Soc. Port. Ciênc. Nat.* 3, (II série) [2], 181 (1951).

(³) R. TRUHAUT — *Produits Pharm.* 7, [3], 121 (1952).

cancro do seio na mulher). Aqui se incluem também a cortisona (= composto *E* de KENDALL) e a substância *F* de KENDALL, que exercem alguns efeitos sobre as leucemias.

A introdução dos antagonistas dos factores de crescimento na terapêutica anticancerosa baseia-se na ideia de que as células tumorais, células resultantes duma diferenciação ou mutação de células normais (*) em pleno estado de multiplicação, devem ser mais sensíveis do que as células normais à carência destes factores. Neste grupo salientam-se principalmente duas séries de compostos: a dos *antifólicos* (aminopterina e metopterina) e a dos *antipurínicos* (triclóro - 2, 4, 6, - pirimidina; diamino - 2, 4, - pirimidina; diamino - 2, 6, - purina e principalmente a amino - 5 - hidróxi - 7 - triazolo - 1 - pirimidina = 8 azaguanina = guanozolo).

As substâncias inibidoras da mitose apresentam muitas analogias de acção com os raios X e com as radiações emitidas pelos corpos radio-activos (acções mutagénica, citocida e citostática). Por isso, estas substâncias são também designadas por *radiomiméticas*. Neste grupo se incluem não só substâncias sintéticas (substâncias da chamada série das mostardas azotadas e substâncias do grupo dos uretanos, ex. o uretano ordinário), mas também substâncias naturais. Na série das mostardas azotadas conta-se a trietilena-melanina (T. E. M.), substância que tem suscitado grande interesse.

Entre as substâncias naturais contam-se algumas provenientes de micro-organismos: vírus, bactérias e fungos (3). Por exemplo:

O vírus da hepatite parece actuar favoravelmente sobre a evolução de diversos tumores.

O *Bacillus prodigiosus* ou *Serratia marcescens* fornece um polissacárido com acção necrosante que tem conduzido a resultados favoráveis.

O filtrado de cultura de *Aspergillus fumigatus* mostrou igualmente uma apreciável acção antitumoral.

As plantas superiores têm fornecido também substâncias antimitóticas. De há muito é conhecida a acção perturbadora da mitose exercida pela colchicina. Mas, mais recentemente, outras substâncias se têm mostrado activas. Em 1942 KAPLAN (4) observou que o podofilino — substância resinosa mal definida obtida do *Podophyllum peltatum* —, aplicado localmente, exercia uma acção necrosante e, por isso, esta substância começou a ter emprego em dermatologia. Em 1946 KING & SULLIVAN (5, 6) verificaram, pelos

(*) RESENDE (1950 e 1951) (1); (2) (1) que sabemos, foi o primeiro autor que empregou esta expressão para células de comportamento fisiológico (quanto à divisão) idênticas às células embrionárias normais. Aquela expressão define bem como pode aparecer uma modificação fenotípica que, alterando profundamente a qualidade da célula, não lhe faz perder a propriedade de se dividir, mas, muito pelo contrário, exacerba essa característica embrionária. E, afinal, a célula cancerosa é tanto mais definitiva (= diferenciada) quanto não se conhece até hoje nenhum caso da sua «desdiferenciação» de cancerosa para normal.

(4) F. RESENDE — Diferenciações letais — *Bol. Soc. Port. Ciênc. Nat.* 3, (II série) 223 (1951).

(5) KAPLAN — *New Orleans Med. Surg. J.* 94, 388 (1942).

(6) L. S. KING & M. SULLIVAN — *Science Lancaster (Pa)* 104, 244 (1946).

(7) L. S. KING & M. SULLIVAN — *Arch. Path.* 43, 374 (1947).

seus estudos citológicos, que este produto complexo perturbava a mitose tal como a colchicina. Isto levou a ensaiar a substância contra os tumores malignos, revelando-se activa contra alguns tumores do ratinho (HARTWELL & SHEAR, 1947⁽⁸⁾), e BELKIN, 1948^(9 e 10)), e contra os epite-liomas cutâneos do homem (SULLIMANN, 1949)⁽¹¹⁾). Dos componentes do podofilino, revelou-se bastante activa a *podofilotoxina* e mais ainda as pel-tatinas α e β recentemente isoladas (HARTWELL e DETTY, 1950^(12 e 13)). A podofiloquercetina mostrou-se inactiva.

ESTUDO DAS ESCAMAS DE ALLIUM CEPA L

Na 1.^a comunicação desta série, RESENDE (1951)⁽²⁾ relata os efeitos de neutrões, de tripaflavina e de alguns extractos vegetais sobre as mitoses dos vértices vegetativos da raiz. Entre esses extractos conta-se o das escamas de *Allium cepa* L. Foi accidentalmente que verificou que um macerado de escamas secas dos bolbos daquela espécie exercia inibição do crescimento das raízes e perturbações cariológicas. Assim nasceu o problema de determinar qual a substância ou substâncias responsáveis por esta acção. Alguns estudos feitos tendentes a resolvê-lo constituem o objecto desta comunicação.

O macerado de escamas secas de *Allium cepa* L. que provocou a inibição do crescimento das raízes e as alterações cariológicas apresentava cor acastanhada e uma apreciável reacção ácida.

Como ensaio de orientação, preparámos um novo macerado aquoso das escamas e reservámos uma parte para nele mergulhar as raízes jovens (fr. I). O restante foi agitado várias vezes com éter sulfúrico. A parte aquosa que ficou depois desta agitação apresentava ainda reacção ácida. Foi submetida a uma ligeira evaporação no vácuo, a fim de retirar o éter nela dissolvido, e depois foi igualmente reservada para nela serem mergulhados vértices vegetativos (fr. II). A solução etérea foi agitada várias vezes com soluto de bicarbonato de sódio a 2%. O líquido etéreo que ficou depois deste tratamento foi lavado com um pouco de água destilada e evaporado a pressão reduzida e a baixa temperatura, até à secura. O resíduo desta evaporação foi redissolvido em água e reservado também para nele mergulhar vértices vegetativos (fr. III). O soluto aquoso alcalino foi acidificado com ácido clorídrico 2n e de novo agitado várias vezes com éter sulfúrico. Por evaporação dos solutos etéreos, a pressão reduzida e a baixa temperatura, resultou um resíduo que foi redissolvido em água destilada e que igualmente reservámos para nele ensaiar vértices vegetativos (fr. IV).

Mergulhando os vértices vegetativos de bolbos de *A. cepa* L. nestas

(⁸) J. C. HARTWELL & M. J. SHEAR — *Cancer Research* 7, 716 (1947).

(⁹) M. BELKIN — *Fed. Proc.* 6, 308 (1947).

(¹⁰) M. BELKIN — *J. Pharm. a. exp. Therap.* 93, 18 (1948).

(¹¹) M. SULLIVANN — *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 85, 200 (1945).

(¹²) J. L. HARTWELL & W. E. DETTY — *J. Am. Chem. Soc.* 70, 2833 (1948).

(¹³) J. L. HARTWELL & W. E. DETTY — *J. Am. Chem. Soc.* 72, 246 (1950).

diterentes fracções extractivas e em água destilada (V), que serviu de testemunha, verificámos o seguinte:

Em (I) houve inibição total do crescimento das raízes.

Em (II) o crescimento das raízes foi muito pequeno em relação à testemunha. Outro tanto sucedeu com (IV).

Em (III) não houve influência sobre o crescimento, porquanto se comportou sensivelmente como a testemunha (V).

Paralelamente com as indicações obtidas destes ensaios orientadores, a consulta bibliográfica confirmou-nos a tradição popular de que as escamas externas de *A. cepa L.* são muito apreciadas, sobretudo nos meios rurais, para tingir os ovos da Páscoa e os tecidos de algodão, lã ou seda ⁽¹⁴⁾, devido ao seu conteúdo em *quercetina*, substância isolada deste material em 1899 por PERKIN & HUMMEL ⁽¹⁵⁾. Posteriormente (1929), LINK, ANGEL & WALKER ⁽¹⁶⁾ obtiveram também das escamas externas de *A. cepa L.* o ácido *protocatéuico*.

Baseados nestes factos, tentámos submeter vértices vegetativos de *A. cepa L.* à acção de solutos de *quercetina* e de ácido *protocatéuico*. Mas, como não dispúnhamos destas substâncias nem conseguimos adquiri-las no mercado, tivemos de proceder à sua preparação.

A *quercetina* obtivemo-la a partir da *rutina*, por hidrólise ácida.

O ácido *protocatéuico* preparámo-lo por fusão alcalina da *quercetina*.

A *quercetina*, quer em soluto aquoso saturado, quer emulsionada com água destilada e injectada nos bolbos, não provocou nas raízes de *A. cepa L.* qualquer inibição do crescimento.

Pelo contrário, soluções aquosas de ácido *protocatéuico*, já a 0,03 %, impediam totalmente o crescimento das raízes.

Disto podia inferir-se que o ácido *protocatéuico* seria a substância responsável pela inibição ou, pelo menos, um dos inibidores. Dado, porém, que o ácido *protocatéuico* conferia ao soluto uma certa acidez (pH=5) enquanto o ensaio-testemunha era efectuado com água destilada (pH=7), surgia a dúvida se a alteração observada seria devida à simples acidificação do meio.

Para esclarecer este ponto, realizámos experiências utilizando solutos de ácido *protocatéuico* a 30 mg./100 cm³ (pH=5) e a 50 mg./100 cm³ (pH=4,5); solutos da mesma substância e com iguais concentrações mas adicionados de soluto de bicarbonato de sódio até obter pH=7, água destilada acidulada com ácido sulfúrico até pH=5; os mesmos solutos de ácido sulfúrico, mas adicionados de bicarbonato de sódio até pH=7 e, finalmente, água destilada acidulada com ácido clorídrico até pH=5 e os mesmos solutos neutralizados com bicarbonato de sódio até pH=7.

Estes ensaios demonstraram-nos a especificidade do ácido *protocatéuico*, porquanto, nos recipientes que continham a sua solução neutralizada, embora não tivesse havido uma inibição total, o crescimento foi muito menor do que nos recipientes testemunha (água destilada). Por outro lado, nos recipientes onde havia água destilada acidulada

⁽¹⁴⁾ LEUCH — *Farben und Farbenkunde I*, 434 (1825) citado por PERKIN & HUMMEL.

⁽¹⁵⁾ A. G. PERKIN & J. J. HUMMEL — *J. Chem. Soc.* 69 (2), 1295 (1896).

⁽¹⁶⁾ K. P. LINK, H. R. ANGEL & J. C. WALKER — *J. Biol. Chem.* 84, 719 (1929).

com ClH ou SO_4H_2 , o crescimento das raízes foi quase igual ao das testemunhas. Nos recipientes onde havia estes ácidos neutralizados com bicarbonato de sódio, os crescimentos foram ligeiramente menores (sobretudo no que continha ClNa) em relação às testemunhas.

Cumulativamente com estes ensaios, procedemos ao isolamento do ácido protocatéquico de *A. cepa L.* Para isso, esgotámos o pó das escamas com éter sulfúrico, em extractor de SOXHLET. O soluto etéreo fortemente amarelo foi evaporado a pressão reduzida e a baixa temperatura. O resíduo, um tanto pastoso, foi tratado com éter de petróleo, com o que se tornou pulverulento. As soluções em éter de petróleo resultantes deste tratamento foram, por sua vez, evaporadas no vácuo, abandonando um resíduo pastoso de substâncias lipóides. A parte pulverulenta que ficou depois do tratamento com éter de petróleo foi tratada algumas vezes com pequenas quantidades de água destilada, que se separaram da parte insolúvel por filtração. O soluto aquoso resultante foi agitado de novo com éter sulfúrico. Por evaporação deste, a pressão reduzida e a baixa temperatura, resultou um resíduo pastoso, que pronta e espontaneamente, cristalizou. Este resíduo foi várias vezes recristalizado em água até que obtivemos agulhas cristalinas compridas branco-amareladas, que apresentaram uma bela coloração verde com soluto diluído de cloreto férrico e que fundem a 199° .

O ponto de fusão misto desta substância com ácido protocatéquico obtido por fusão alcalina da quercetina não apresentou qualquer depressão.

Repetindo os ensaios sobre o crescimento das raízes de *A. cepa L.* com este ácido protocatéquico isolado das escamas externas da mesma espécie, verificámos produzir inibição de crescimento das raízes como o ácido protocatéquico preparado por nós e os macerados de escamas donde foi obtido.

Feitas preparações destes vértices inibidos, verifica-se, porém, que os efeitos cariológicos *sui generis* do macerado inicial feito *ad hoc* não são aqui observáveis, nem com a concentração de 30 mg./100 cm^3 , nem com a concentração de 50 mg./100 cm^3 , em preparações fixadas depois de uma acção de 2 e 5 dias. Observa-se, contudo, que, tendo os núcleos em repouso uma aparência normal, mostram os tecidos algumas mitoses, embora raras, com cromosomas contraídos. Esta ténue patologia da mitose, comparada com a rarefacção parcial do macerado *ad hoc*, deixa-nos talvez inferir ser a acção das doses do ácido protocatéquico empregadas muito mais ténue do que a daquele macerado. Resta descobrir, portanto, se o efeito do macerado é produzido por outra concentração desta substância ou por substâncias sinérgicas complementares do ácido protocatéquico.

PARTE EXPERIMENTAL

1 — Preparação do macerado das escamas de *ALLIUM CEPA L.* e seu fraccionamento com éter.

50 g. de escamas externas secas dos bolbos de *A. Cepa L.* foram cortadas em pedaços pequenos e postas em contacto com 1.500 cm^3 de água destilada, durante 24 horas, na geleira. Depois de filtração, foram retiradas algumas fracções de 100 cm^3 ($\approx 3,33 \text{ g.}$ de escamas), que foram colocadas de parte e que constituíram a fracção I para ensaios sobre vértices vegetativos de *A. cepa L.* Outras fracções iguais foram agitadas com éter ($6 \times 40 \text{ cm}^3$). Depois deste tratamento com éter, a solução aquosa residual continuava a

apresentar nítida reacção ácida. Foi submetida a uma ligeira evaporação a pressão reduzida, a 40°, somente para fazer sair o éter que ainda continha. Refeito com água destilada o volume inicial (100 cm³), constituiu a *frac. II* para experiências com raízes.

Os solutos etéreos reunidos foram agitados com soluto de bicarbonato de sódio a 2% (12×15 cm³) e as soluções alcalinas foram acidificadas com CIH 2 n. A solução etérea que ficou depois deste tratamento com soluto alcalino, foi evaporada a pressão reduzida, a 40°, e o resíduo da evaporação foi dissolvido em 100 cm³ de água destilada. Esta solução constituiu a *frac. III* para as provas de crescimento.

A solução aquosa acidificada com CIH 2 n foi agitada com éter (6×50 cm³). O soluto etéreo resultante foi lavado com pequena quantidade de água destilada e depois foi evaporado a pressão reduzida e a 40°, até secura. O resíduo foi igualmente redissolvido em 100 cm³ de água destilada e constituiu a *frac. IV*, para os ensaios biológicos.

2 — Ensaio das diferentes fracções do macerado das escamas sobre o crescimento de raízes.

Utilizámos vértices vegetativos de raízes de *A. cepa L.* que tinham sido colocados em contacto com água 48 horas antes.

Os solutos anteriormente descritos (*frac. I a IV*) e 100 cm³ de água destilada (*frac. V*) foram introduzidos em recipientes cilíndricos de vidro e em cada um destes foram mergulhadas as raízes de um bolbo. Observámos, dia a dia, o comportamento das raízes em cada um deles e, ao cabo de uma semana, medimos os comprimentos máximos que elas apresentaram. Os resultados foram os seguintes:

Em (I) houve inibição total do crescimento.

Em (II) o crescimento foi muito pequeno (1,2 cm) em relação à testemunha (6 cm).

Em (III) comportaram-se sensivelmente como a testemunha (5,5 cm).

Em (IV) manifestou-se pequeno crescimento (2 cm).

3 — Obtenção da quercetina, por hidrólise da rutina.

25 g de rutina (*) foram dissolvidos em 3.500 cm³ de água ebuliente. Adicionámos 100 cm³ de CIH 2 n e mantivemos a ebulição durante 90 minutos. Depois do repouso de uma noite, separámos por filtração os cristais amarelos formados, lavámo-los com água destilada e secámo-los sobre P₂O₅, obtendo 10,6 g que, depois de várias vezes recristalizados em álcool diluído (50 cm³ de álcool ebuliente + 50 cm³ de água destilada ebuliente, filtrando por taico), fundiram a 212-213° corrigidos (**).

4 — Preparação do ácido protocatéutico por fusão alcalina da quercetina.

9 g de quercetina, obtida como foi anteriormente indicado, foram submetidos à fusão alcalina (25 g de OHK + 25 g de OHNa + 20 g OH₂). O produto resultante foi dissolvido em água destilada e acidificado com SO₃H₂. A solução aquosa ácida foi agitada com éter (10×50 cm³). As soluções etéreas foram lavadas com 30 cm³ de água, desidratadas com Cl₂Ca e evaporadas a pressão reduzida e a 40°. O resíduo pastoso acastanhado foi redissolvido em 30 cm³ de água e adicionado de 150 cm³ de soluto de acetato de chumbo a 10%. O pp. plúmbico foi separado por centrifugação, diluído em água e decomposto com uma corrente de SH₂. Depois de filtração, agitámos, de novo, o líquido com éter (10×50 cm³). As soluções etéreas foram lavadas com um pouco de água destilada, desidratadas e evaporadas, a pressão reduzida, a 40°. Ficou um resíduo pastoso, mais claro que o anterior, o qual, ao fim de algum tempo, espontaneamente cristalizou; seco, sobre P₂O₅, no vácuo, pesou 2 g. Este produto, depois de várias vezes recristalizado em água destilada, forneceu 500 mg de agulhas cristalinas branco-amareladas que deram intensa cor verde com soluto de Cl₂Fe a 5% e fundiram a 198-199° (corrig.) **.

(*) Amavelmente cedida pelo Ex.^{mo} Sr. Dr. Carvalho Guerra (do Lab. Sanitas), a quem testemunhamos o nosso agradecimento.

(**) Agradecemos ao Ex.^{mo} Sr. Doutor J. RENZ, de Basileia, a amabilidade da cedência de pequenas quantidades de quercetina e de ácido protocatéutico, que, misturadas com as substâncias por nós obtidas, não mostraram qualquer depressão dos p. f.

5—*Ensaio da acção da quercetina e de solutos dos ácidos protocatéuico, sulfúrico, clorídrico e dos respectivos sais sódicos sobre o crescimento dos vértices vegetativos.*

Utilizámos vértices vegetativos de *A. cepa L.* e procedemos semelhantemente como foi descrito anteriormente.

No que diz respeito à quercetina, ensaiámos a sua acção tanto de fora para dentro (mergulhando os vértices vegetativos em soluto saturado), como de dentro para fora (injecção de 0,1 g de substância em suspensão em 1 cm³ de água destilada). Em qualquer dos casos, as raízes cresceram normalmente (de igual modo que a testemunha).

Do ácido protocatéuico ensaiámos duas doses: solutos de 30 e 50 mg em 100 cm³ de água destilada, que apresentaram, respectivamente, pH = 5 e 4,5 e também solutos da mesma concentração neutralizados com bicarbonato sódico até pH = 7. Os vértices vegetativos mergulhados nos solutos ácidos apresentaram inibição total de crescimento. Aqueles que estiveram sob a acção dos solutos neutralizados cresceram pouco (cerca de 50 % em relação à testemunha).

Quanto aos solutos dos ácidos clorídrico e sulfúrico foram feitos de forma a apresentarem pH = 5, do seguinte modo: 1 gota de ClH concentrado para 500 cm³ de água destilada e 1 gota de SO₃H₂ a 50 % para 500 cm³ de água destilada.

Os respectivos solutos neutralizados foram obtidos por adição de CO₂HNa até pH = 7. Os solutos ácidos comportaram-se semelhantemente como a testemunha. Os solutos da mesma concentração neutralizados apresentaram crescimento ligeiramente inferior à testemunha.

6—*Isolamento do ácido protocatéuico das escamas de A. cepa L.*

60 g de pó de escamas secas de *A. cepa L.* foram esgotados com éter sulfúrico em aparelho de SOXHLET. O soluto etéreo, fortemente corado de amarelo, foi evaporado a pressão reduzida e a 40°. O resíduo, depois de seco sobre P₂O₅, no vácuo, pesou 2,6 g. Tinha aspecto oleoso. Tratado com éter de petróleo (2×40 cm³), tornou-se pulverulento e, depois de seco, pesou 2 g.

A solução em éter de petróleo, evaporada a pressão reduzida, a 40°, forneceu um resíduo pastoso que, após secagem sobre P₂O₅, pesou 0,6 g.

A parte pulverulenta foi tratada com éter sulfúrico (3×50 cm³). Separámos, por filtração, a parte que permaneceu insolúvel: 550 mg (quercetina).

A solução etérea foi evaporada a pressão reduzida, a 40°. O resíduo seco resultante pesou 1,4 g. Este resíduo foi tratado, a quente (b. m. a 80°) com água destilada (5×5 cm³). Resultaram solutos amarelados e permaneceu insolúvel uma parte com aspecto resinoso que, com o aquecimento, se liquefazia, mas, por arrefecimento, se tornava dura e friável. Esta fracção resinosa, depois de endurecida, foi pulverizada e ainda uma vez mais tratada com 5 cm³ de água destilada. Seca depois, no vácuo sobre P₂O₅, pesou 840 mg.

As soluções aquosas, com reacção fortemente ácida, depois de reunidas foram agitadas com éter (3×50 cm³). Esta solução etérea resultante, depois de desidratada, foi evaporada a pressão reduzida, a 40°, e o resíduo amarelado, depois de seco sobre P₂O₅, pesou 500 mg. Cristalizou bem, espontaneamente; um pequeno cristal deu intensa cor verde com soluto de Cl₂ Fe a 5 %. Estes 500 mg. de cristais, ainda impuros, foram recristalizados, redissolvendo-os em 0,5 cm³ de água destilada ebuliente. Filtrámos e lavámos com 0,5 cm³ de água destilada ebuliente. Após repouso de 6 horas, separámos, por filtração, os cristais que se apresentaram em forma de agulhas ligeiramente amareladas e lavámo-los com 0,5 cm³ de água destilada. Depois de secos pesaram 120 mg. Foram ainda várias vezes recristalizados até que finalmente se obtiveram 40 mg de agulhas muito ligeiramente amareladas, que fundiram a 198-199° (corrige).

O p. f. misto com o ácido protocatéuico obtido por fusão alcalina, não sofreu qualquer depressão.

RESUMO E CONCLUSÃO

Tendo sido observada acidentalmente por RESENDE (1951) a acção de um macerado de escamas externas dos bolbos de *Allium cepa* L., exercida sobre as mitoses das raízes do mesmo indivíduo, promovemos o isolamento e a identificação da substância responsável por tal acção. Para esse fim, ensaiámos várias fracções extractivas, utilizando como material de prova bolbos da mesma espécie, com as raízes mergulhadas em água. Estes ensaios revelaram que o poder inibidor do crescimento das raízes residia na fracção ácida de um extracto etéreo das escamas, da qual isolámos o ácido protocatéuico. Solutos deste ácido produziram igualmente inibição do crescimento das raízes de *A. cepa* L., mas, feitas preparações dos vértices inibidos (fixadas depois de uma acção de 2 e 5 dias) reconheceu-se que os efeitos cariológicos «sui generis» verificados por RESENDE com o macerado inicial não são observáveis com as concentrações ensaiadas (30 e 50 mg por 100 cm³). No entanto, embora os núcleos em repouso tenham aparência normal, os tecidos apresentam raras mitoses com cromosomas contraídos. Esta ténue patologia da mitose, comparada com a que resulta da actuação do macerado inicial, deixa-nos inferir que a acção das doses do ácido protocatéuico empregadas é muito mais débil do que a daquele, o que significa ser o efeito do macerado produzido por outra concentração desta substância ou por substâncias sinérgicas complementares, o que procuraremos esclarecer.

RESUMÉ ET CONCLUSION

Ayant RESENDE (1951) observé, par hasard, l'action d'un macéré d'écaillés extérieures des bulbes d'*Allium cepa* L. sur les mitoses des racines de la même plante, nous avons tâché d'isoler et d'identifier la substance responsable d'une telle action et de la pathologie qui en résultait. Pour cela, nous avons essayé plusieurs fractions extraites, en utilisant des bulbes de la même espèce, comme matériel d'essai, et en plongeant les racines dans de l'eau.

Ces essais nous ont permis de reconnaître que la puissance qui empêche la croissance des racines se trouve dans la fraction acide d'un extrait étheré des écaillés dont nous avons isolé l'acide protocatéuic.

Des solutions de cet acide ont aussi empêché la croissance des racines de *A. cepa* L. mais, ayant fait des préparations avec les sommets de ces racines (fixées après une action pendant 2 et 5 jours) nous avons reconnu que les effets cariologiques «sui generis», observés par RESENDE avec le macéré initial, n'avaient pas lieu avec les concentrations employées (30 et 50 mg par 100 c.c.). Cependant, quoique les noyaux au repos aient une apparence normale, les tissus ne présentent que de rares mitoses ayant les chromosomes contractés. Comparant cette légère pathologie de la mitose à celle qui résulte de l'action du macéré initial, nous devons conclure que celle-ci est plus forte, soit parce que la concentration du macéré est plus haute que celles des solutions que nous avons employées, soit parce que dans celui-là se trouvent d'autres substances synérgiques complémentaires. Nous essayerons d'éclaircir ce sujet.

SOBRE A PREPARAÇÃO DO SOLUTO INJECTÁVEL DE VITAMINA C (*)

A. MARQUES LEAL, L. D. RODRIGUES, S. DUARTE FERREIRA
J. A. BALTAZAR, MARIA A. ANDRADE, E ELISA FITAS

Apesar do soluto injectável de ácido ascórbico ter sido introduzido na terapêutica entre nós há muito tempo e já se achar incluído nalgumas Farmacopeias modernas, vários trabalhos, por vezes contraditórios, têm sido publicados nestes últimos anos, sobre a estabilidade desta solução.

Efectuando uma revisão bibliográfica desses trabalhos e das referências de Formulários, Tratados de injectáveis e Farmacopeias sobre o injectável de vitamina C encontramos as opiniões mais diversas quanto ao emprego de neutralizantes, estabilizantes e temperatura de esterilização.

Quanto ao veículo, todos os AA. são mais ao menos unânimes na utilização duma água redestilada, recentemente fervida e resfriada (isenta de oxigénio) (16, 23) e de preferência obtida em aparelhos de vidro (isenta de cobre e outros metais que catalizam a oxidação da vitamina) (6, 23, 26) e até arrefecida em ambiente de azoto (8, 11) ou anidrido carbónico (10).

Após dissolução, o ácido ascórbico é neutralizado, mais ou menos completamente, pois, embora as soluções alcalinas se oxidem facilmente (22, 45) o sal sódico é menos oxidável que o ácido livre (1, 2, 23). O pH referido para estas soluções varia entre 4,0 (30) e 7,0 (7, 22) ou até mesmo 8,0 (9); porém, os valores médios mais aconselhados variam entre 5,0 e 6,0 (17), referindo os «New and Nonofficial Remedies» (27) 5,5 a 5,9; a Farm. dos E. U. A. (14) 5,5 a 7,0, e SOLDI e colab. (40) 6,5 a 7,0.

Quanto ao neutralizante empregado, embora alguns AA. citem o emprego de hidróxido de magnésio (30), trietanolamina (30), dietanolamina (6), fosfato trissódico (8), ou o hidróxido de sódio (17, 27), a maioria prefere o bicarbonato de sódio (9, 10, 11, 16, 23).

As quantidades de bicarbonato aconselhadas, em relação à da vitamina C são sobretudo 40 % (16), 45 % (2, 23), 47 % (5), 49 % (10) e 50 % (4, 11), se bem que se tenham referido até percentagens iguais de ácido e bicarbonato (9).

Quanto à ordem de adição de ácido ascórbico e do bicarbonato, enquanto a Farm. Port. (16) manda dissolver separadamente os dois compostos e misturar os solutos, LIBERALLI (23) e outros (39), juntam o neutralizante à vitamina dissolvida e DOTTORI (11) e DALESIO (10) aconselham justamente o contrário.

Certos estabilizantes e conservadores a adicionar à solução neutralizada de vitamina C têm sido normalmente descritos para a preparação dos seus injectáveis se bem que o emprego de reductores não apresente

(*) Trabalho apresentado ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

qualquer vantagem na opinião de alguns AA. (8, 10, 16, 17, 21, 23, 37), ou até mesmo seja de desaconselhar (1). Porém vários são os investigadores e tratados que referem o emprego de estabilizantes. Assim CAZANNI (6) cita diferentes trabalhos sobre a utilização de coloides orgânicos (gelatina, etc.), glucose, sacarose, hipofosfito de sódio e especialmente os sulfitos, metabissulfitos, bissulfitos e hipossulfitos (em quantidades vizinhas de 0,1 %).

Reductores deste tipo são mencionados nos «N. N. R.» (27) e no «Remington's» (35) e considerados úteis também por vários AA. (5, 11, 38, 41), assim como diferentes compostos orgânicos sulfurados, tais como o cloridrato de cisteína (28), a tioureia (27, 41), o tiodietilenoglicol (41), a rongalite (9), o cloridrato de tiamina (23, 24), os tio-açúcares e derivados (33, 34), etc. LIBERALLI (24 a) recentemente, refere o emprego de ditionito de sódio com resultados satisfatórios.

Também foram ensaiados satisfatoriamente alguns compostos que formam complexos com os metais (especialmente o cobre), como o *Trilon B* (19) e o dietilaminotetra-acetato de sódio (29) e a riboflavina (17 a); e, ultimamente SOLDI e colab. (40) referem o emprego de compostos com esta propriedade (especialmente a tioureia e tiosemicarbazida), associados ao bissulfito de sódio.

De qualquer modo, o soluto neutralizado de ácido ascórbico é filtrado (por papel, placa de vidro poroso ou vela filtrante) e metido em ampolas, recomendando LIBERALLI (23) e DALESIO (10) o não enchimento por meio de vácuo.

Praticamente todos os AA. que têm estudado este assunto, estão de acordo no emprego e na importância fundamental, duma atmosfera inerte dentro das ampolas de vitamina C. Cita-se quer o azoto (8, 11, 16, 17, 37), quer o anidrido carbónico ((2, 10, 22, 23, 38), ou indiferentemente qualquer destes gases (6, 7, 31), aconselhando CAZANNI (6) e outros (10, 23) o enchimento por meio de aparelhos gaseificadores do tipo Baroni ou parecido (17). DALESIO (10) faz até o enchimento prévio das ampolas com anidrido carbónico antes da introdução do soluto.

Quanto à natureza das ampolas é vulgar a utilização de vidro corado e neutro (6, 17) se bem que a luz (23, 31, 37) e até a alcalinidade do vidro (3) pouco ou nada influam na conservação do soluto. A Farm. dos E. U. A. (14) refere indiferentemente o emprego de vidro dos tipos I ou II.

Os processos de esterilização deste soluto injectável descritos pelos diferentes AA. variam desde o método asséptico (7, 35) a tinalização — a 60° (3 sessões de 1 h.), (11, 17), a 70° (três sessões de 30 m.) (16) ou a 80° (6, 38) — o aquecimento a vapor fluente durante 10 m. (8), 15 m. (7, 10), 30 m. (1, 9, 37), 35 m. (5) ou 1 h. (4) e até mesmo a autoclavação a 110°, 30 m. (23). Segundo SENGUPTA e GUPTA (37) e outros (2, 32) a temperatura de esterilização não influiria apreciavelmente na conservação destas ampolas mantidas em atmosfera inerte.

Poucas referências têm sido feitas quanto à estabilidade e alterações das soluções injectáveis de vitamina C, sobretudo durante um período apreciável de tempo. CAZANNI (6) fala em conservação limitada, mas a maioria dos AA. refere uma estabilidade satisfatória ao fim de cerca de um ano (2, 8, 11, 17, 23, 38), enquanto que outros falam na necessidade de

estabelecer um prazo de validade destes preparados galénicos, devido à sua baixa de concentração com o tempo (39).

JURIST e CHRISTIANSEN (20) citam a possibilidade de formação de ácido oxálico e a Farm. Am. refere a sua pesquisa; SMCHMITT (39) fala na necessidade de pesquisar, ou mesmo dosear, o ácido dehidro-ascórbico formado por oxidação parcial da vitamina C.

FILLIPI (17), no trabalho já citado, apresenta os resultados obtidos durante o período de um ano, com uma técnica especial de preparação e enchimento, sem reductor e em atmosfera de azoto contínua; nas suas condições de trabalho (que são pouco práticas para adaptação industrial) a baixa de concentração de vitamina C foi praticamente nula.

Num trabalho recente (1951) DALESIO (10) apresenta documentação (que vai até 3 e 5 anos após preparação) sobre conservação de solutos preparados pelo A. sem reductor, com bicarbonato, atmosfera de anidrido carbónico e técnica especial de enchimento, em que a baixa de ácido ascórbico foi inferior a 5%, em 5 anos.

Quando em fins de 1948 iniciámos este trabalho, todos nós tínhamos já alguns anos de experiência pessoal de preparação industrial de soluções injectáveis de vitamina C.

Os elementos colhidos na bibliografia publicada até então e ensaios efectuados com o fim de tentar esclarecer algumas divergências de opiniões, tinham-nos mostrado a necessidade absoluta de trabalhar com um produto muito puro, água recentemente fervida e resfriada, atmosfera inerte e de neutralizar parcialmente o ácido ascórbico; e também a possibilidade de esterilizar a solução pela acção do calor. Porém não havia concordância de ideias, especialmente quanto ao pH da solução, à vantagem dos reductores, à supremacia da glucose sobre os produtos fornecedores de SO_2 e a temperatura e tempo de esterilização.

Também nenhum de nós usava como rotina a técnica da Farm. Port. (16), não havendo porém opiniões bem documentadas sobre as suas vantagens. Assim, enquanto alguns havíamos abandonado o emprego do hidróxido de sódio (pelos resultados irregulares obtidos e pouca comodidade da utilização de solutos recentes), outros usávamos satisfatoriamente este neutralizante. Quanto ao pH, embora todos trabalhássemos entre 5,0 e 6,0 uns faziam-nos mais próximo das zonas extremas e outros a cerca de 5,5. O emprego de fosfato de sódio (só ou associado ao bicarbonato de sódio), fora também ensaiado satisfatoriamente por um de nós; mas a técnica de neutralização de CIMINERA e WILCOX (8) não se mostrara de interesse, devido a originar um soluto incompatível com os sais de cálcio, frequentemente associados, na mesma seringa, à vitamina C.

Sobre o emprego de reductores, enquanto uns preferíamos os bissulfitos ou os metabissulfitos, outros a glucose e outros ainda não os utilizávamos; e quanto à esterilização, usávamos uns a tinalização a 70° e a maioria o aquecimento a 100°, 30 m.

Própriamente quanto ao aspecto e conservação dos injectáveis de vitamina C quatro factos principais vinham chamando a nossa atenção: a coloração dos solutos industrializados, a variação do seu teor em ácido ascórbico, o

aparecimento com o tempo (em certos produtos) de uma poeira cristalina e a libertação de gás (por vezes com estampido) ao abrirem-se certas ampolas antigas.

Quanto à coloração, existem produtos especializados praticamente incolores e outros (a grande maioria) com coloração amarela mais ou menos acentuada, especialmente ao fim de alguns meses de preparação (*).

Dosagens efectuadas nestes produtos de preparação antiga, mostraram-nos uma grande diversidade no processo de conservação destes injectáveis, contrastando com uma boa estabilidade que um de nós (LEAL) vinha observando desde há mais de dois anos com o emprego duma pequena modificação da técnica de BOSSERHOFF (5). De facto, nessa data, as primeiras preparações efectuadas seguindo esta técnica, apresentavam-se praticamente incolores e com baixa de vitamina inferior a 5%; e, agora mesmo, passados quase 5 anos, os solutos mantêm-se sem alteração de coloração apreciável e as baixas de concentração sofridas oscilam entre 10 e 20% (em solutos a 5% e 10% de ácido ascórbico). À data do início deste trabalho todos nós utilizávamos por isso um leve excesso de ácido ascórbico (5 a 10%) em relação à quantidade inscrita no rótulo.

Para melhor documentarmos a irregularidade de conservação dos produtos industrializados então existentes, uma dezena deles que haviam sido ensaiados por um de nós (BALTAZAR) foram novamente doseados ao fim de cerca de três anos. As baixas de ácido ascórbico encontradas, iam desde 4% a 62%, predominando valores entre 15 e 22%, enquanto, no mesmo período de tempo um soluto a 10% preparado pela técnica do BOSSERHOFF modificada havia apenas baixado 9,5% da sua concentração inicial em ácido ascórbico.

Acerca da poeira cristalina, ou floculação, por vezes observada em preparações mais ou menos recentes, não havia opinião formada sobre a sua causa, se bem que um de nós (DUARTE FERREIRA) atribuisse o facto à presença de cálcio em certos vidros o que originaria um pp. do respectivo ascorbato (**).

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Todos estes factos atrás mencionados, e ainda porque a data em que iniciámos este trabalho só LIBERALLI (23) havia feito um estudo mais pormenorizado sobre a estabilidade das soluções injectáveis de vitamina C

(*) Um facto interessante que pudemos confirmar e que fora referido por PINTO DA FONSECA (comunicação pessoal) é a diminuição nítida da coloração dos solutos amarelos de ácido ascórbico pela acção directa da luz solar, sem modificação apreciável no seu teor vitamínico.

Um as ampolas antigas de vidro branco preparadas segundo a técnica da Farm. Port., com cerca de 8,2% de vitamina C, ao fim de 35 h. de exposição à luz passaram duma transmissão de 57,5 para 78 (Coleman J., filtro 440). Outro soluto que doseava 7,7% de vitamina, e tinha uma transmissão inicial de 48 passou a 58,5 após 10 h. de exposição.

(**) Esta hipótese baseia-se na observação da existência de cálcio no pp. cristalino separado por centrifugação, e ainda no facto de se obterem muito menos ampolas pp. quando estas são previamente autoclavadas com ClH, diluído, antes da lavagem habitual.

— pois as publicações de FILLIPI (17), SENGUPTA e GUPTA (37), CIMINO (9), DALESIO (10) e DOLDER (10 a) datam de 1949, 1950, 1951 e 1952 — levaram-nos a pensar na elaboração dum estudo comparativo de algumas técnicas de preparação do soluto injectável de vitamina C, cujo plano resumimos em nota prévia já publicada (25).

Estes ensaios — efectuados por três grupos diferentes, trabalhando em laboratórios e em condições de trabalho também diversas — não foram efectuados com o fim de pretender estabelecer a técnica mais aconselhada para a preparação de injectáveis desta vitamina; mas sim com o fim de comparar as vantagens, ou inconvenientes, das técnicas que vínhamos utilizando como rotina nessa data, como as da Farm. Port. (16), de LIBERALI (23) e de DOTTORI (11) — que representavam técnicas tipos (sem reductor e tindalização, sem reductor e autoclavagem, com reductor e tindalização).

Os ensaios efectuados, seus resultados e conclusões serão referidos seguidamente, com todos os pormenores.

PARTE EXPERIMENTAL

A — Material e técnicas de preparação:

Em cada laboratório, utilizámos para todas as preparações uma mesma embalagem de ácido ascórbico, que satisfazia aos ensaios de pureza da Farm. Port. (16) e dava ainda uma solução a 10 % perfeitamente incolor (quando observada em tubo de ensaio). Os outros produtos estavam também de harmonia com as características de pureza estabelecidas pelas Farmacopeias.

A água usada foi sempre uma água recentemente bidestilada, embora em aparelhos de tipo diferente (todo de vidro (*), Stokes e Barnstead) e passava nos ensaios de pureza química normalmente estabelecidos nas Farmacopeias modernas.

Também, em cada laboratório, utilizámos um mesmo lote de ampolas de vidro amarelo e branco, nacional, previamente lavadas e secas. Estas ampolas satisfiziam ao limite de alcalinidade inscrito na Farm. Port. (método do vermelho de metilo ácido) (16) (**).

Foram preparados, seguindo seis técnicas diferentes, solutos a 5 % de ácido ascórbico (200 cm³, em ampolas de 2 cm³) e a 10 % (500 cm³, em ampolas de 5 cm³); e, após a preparação, as ampolas foram guardadas em caixas de cartão, ao abrigo da luz e conservadas à temperatura ambiente (10 a 20°), durante dois anos.

A fim de evitar a carbonização no acto de fechamento, os bicos das ampolas foram lavados com água destilada sob pressão, como habitualmente.

(*) Neste laboratório a água é redestilada em presença de fosfato bicálcico e permanganato de potássio e acusava zero de impurezas no «Purity Meter Barnstead».

(**) Num dos Laboratórios usa-se como rotina a técnica da Farm. Franc. (15) com o emprego do indicador misto B. R. P., de maior sensibilidade que o vermelho de metilo.

As técnicas de preparação, cujo estudo comparativo fizemos, foram as seguintes:

1) Técnica da Farmacopeia Portuguesa (16) — Dissolver o ácido ascórbico (5 e 10 %) em cerca de metade do volume de água recentemente fervida e resfriada; à parte, dissolver o bicarbonato de sódio (2 % e 4 % respectivamente); misturar os dois solutos previamente filtrados (*). Encher as ampolas com atmosfera de azoto; esterilizar a 70° (30 m.) durante três dias consecutivos. Material previamente esterilizado e técnica asséptica.

2) Técnica de LIBERALLI (23) — Dissolver o ácido (5 a 10 %) na maior parte da água; juntar o bicarbonato (2,25 % e 4,5 % respectivamente); completar o volume e filtrar por papel; encher as ampolas com frasco de duas tubuladuras e com pressão de anidrido carbónico. Esterilizar a 110° (30 m.); material não esterilizado.

3) Técnica de DOTTORI (11) — Ferver a água durante 15 m.; fazer borbulhar nela uma corrente de azoto até arrefecimento; dissolver o bicarbonato (2,5 % e 5 %) na maior parte da água e depois o ácido ascórbico (5 e 10 % respectivamente), a pouco e pouco; juntar 0,2 % de bissulfito de sódio e completar o volume. Filtrar rapidamente, encher as ampolas por meio de vácuo, com azoto; esterilizar a 60° (1 h.), em três sessões. Material previamente esterilizado e técnica asséptica.

4) Técnica A — Este é praticamente o método de preparação aconselhado por BOSSERHOFF (5), empregando mais ácido ascórbico (5,5 e 11 %, em vez de 5,14 e 10,28) e quantidades proporcionais de bicarbonato (2,57 % e 5,14 %), e o sulfito de potássio substituído pelo metabissulfito de potássio (0,05 %). Dissolver a vitamina e o bicarbonato, separadamente, em cerca de metade da água; misturar, a pouco e pouco, o soluto alcalino ao soluto ácido; adicionar depois o reductor e completar o volume. Filtrar o soluto por papel, encher as ampolas por meio de vácuo e com atmosfera de CO₂; esterilizar a vapor fluente (30 m.); esfriar as ampolas rapidamente. Material não esterilizado.

5) Técnica B — Dissolver na maior parte da água o ácido ascórbico (5,25 % e 10,5 %) e a glucose (2 %); neutralizar parcialmente (até pH 5,5-5,8) com um soluto recente de hidróxido de sódio a 10 % (cerca de 12,5 cm³ % e 25 cm³ % respectivamente); filtrar por placa porosa por meio de vácuo; encher as ampolas vazias com azoto e depois com o soluto, por meio de vácuo, em atmosfera de azoto, esterilizar a 70° (1 h.) durante três sessões. Material esterilizado e técnica asséptica.

6) Técnica C — Dissolver na maior parte da água, 0,8 % de cloreto de sódio; e depois o ácido ascórbico (5,5 % e 11 %); juntar o bicarbonato (2,42 % e 4,84 %) a pouco e pouco, filtrar por papel e encher as ampolas, por meio de vácuo e com anidrido carbónico (ampolas também previamente cheias com anidrido carbónico). Esterilizar a vapor fluente (20 m.) e arrefecer rapidamente. Material não esterilizado.

(*) No soluto a 10 % a filtração foi feita no fim pois a vitamina não se dissolve bem em cerca de 5 partes de água.

B — Ensaio efectuados:

A fim de podermos apreciar as alterações físico-químicas dos diferentes solutos de vitamina C, foram efectuados exames dos solutos antes e após esterilização, ao fim de seis meses, um e dois anos.

Esses ensaios consistiam na apreciação da limpidez dos solutos, sua coloração e libertação ou não de gás ao abrirem-se as ampolas; verificação da esterilidade, do pH e doseamento do ácido ascórbico. Pensámos também em fazer a pesquisa de ácido dehidroascórbico, de harmonia com as indicações de SMCHMITT (39) e TIPSON (42) (observação de cor azul por aquecimento com pirrol e ácido tricloro-acético) mas dada a dificuldade de conservação do pirrol (pela sua facilidade de oxidação) não conseguimos resultados satisfatórios com a reacção.

Quando este nosso trabalho estava praticamente concluído, foi publicada a última edição da Farm. dos E. U. A. e nela vem inscrita, como ensaio a efectuar também nos solutos injectáveis de ascorbato de sódio, a pesquisa de oxalatos, como já dissemos: por isso só a efectuámos nas ampolas por nós preparadas, ao fim de dois anos e seguindo a técnica descrita naquela Farmacopeia (14).

Os outros ensaios, sempre em duplicado, foram executados, como se descreve seguidamente:

- 1) Limpidez — Consistia no simples exame das ampolas à luz natural, notando especialmente a presença ou ausência de «poeira», ou pp.
- 2) Coloração — Passar o conteúdo de duas ou três ampolas para tubos de ensaio do mesmo diâmetro; comparar as colorações amarelas mais ou menos intensas, com padrões de dicromato de potássio a 0,04 % (padrão I), 0,06 % (padrão II) e 0,08 % (padrão III). Nalguns casos, as colorações dos solutos, especialmente ao fim de dois anos, foram determinadas fotométricamente (colorimetro fotoeléctrico, Coleman Jr. ou Bio-Photocol Hellige; filtro 440, tubo de 12 mm.). Os padrões de dicromato apresentavam nesta zona as seguintes transmissões: I — cerca de 86 %, II — cerca de 80 % e III — cerca de 73 %.
- 3) Libertação de gás — Foi observado, ao abrirem-se as ampolas, se se notava estampido, mais ou menos forte, e se havia ou não desenvolvimento gasoso.
- 4) Esterilidade — Esta prova foi efectuada, após a esterilização, de harmonia com as indicações da Farm. Port. (16), adicionando 1 cm³ do soluto injectável a 10 cm³ de caldo de carne com peptona; incubar a 37°, durante 48 h., e observar a limpidez do meio de cultura.
- 5) Determinação do pH — Foi feita a temperatura vizinha de 15° com potenciómetro de electrodo de vidro (tipo Beckman, mod. G e Potenciómetro Cambrige, mod. B).
- 6) Doseamento da vitamina C — LIBERALLI (23), na sua dissertação já citada, faz um estudo crítico bastante completo dos principais métodos de dosagem descritos para o ácido ascórbico, tendo em vista o «controle» dos seus injectáveis. Este A. aconselha de preferência uma técnica iodométrica (iodato + CIH) e duas bromométricas (brometo + bromato e bromato + CIH).

A Farm. dos E. U. A. (14) utiliza um método iodométrico do tipo do da Farm. Port. (16) para verificação de pureza do ácido ascórbico; e um método volumétrico com o diclorofenolindofenol para a dosagem dos seus comprimidos e soluções injectáveis, estabelecendo, para estas, limites de 95 a 115 % da quantidade de ácido ascórbico inscrita no rótulo. Mas pode dizer-se que os métodos iodométricos (utilizando ácidos diferentes e iodo N/10 ou N/100) são os mais vulgarmente utilizados para as dosagens de preparados galénicos de vitamina C (10, 12, 13, 15, 36).

A técnica que empregámos é a da Farm. Fort. (titulação com iodo N/10, em meio acético), operando sobre 2 cm³ do soluto vitamínico (0,10 g. ou 0,20 g. de ácido ascórbico) — método que há muito vimos utilizando no nosso trabalho de rotina, com plena satisfação e que não é interferido pelos reductores normalmente usados nestas soluções, nas concentrações habituais.

C — Resultados obtidos:

Começando por abordar a questão da limpidez das soluções injectáveis estudadas, queremos salientar que houve uma certa concordância de resultados entre dois Laboratórios e certa disparidade noutro; não conseguimos esclarecer perfeitamente os motivos desta diferença e pensamos que o facto seria devido a um enchimento defeituoso com o gás inerte, ou à presença de cálcio nalgumas ampolas.

Assim, até ao fim de um ano, só a técnica B, em ampolas de 2 cm³ (soluto a 5 %) apresentara algumas ampolas precipitadas num dos laboratórios e todas as técnicas experimentadas deram solutos límpidos noutro laboratório; pelo contrário, o terceiro grupo de investigadores só obteve soluções perfeitas a 5 % com a técnica da Farm. Port. (16) e a 10 % com as técnicas de DOTTORI (11) e B. Ao fim de dois anos, no primeiro dos laboratórios, observaram-se ainda raras ampolas precipitadas no soluto a 5 % preparado pela técnica C e também nas soluções a 5 e 10 % preparadas pela técnica de DOTTORI (11). No outro laboratório todas as ampolas se apresentavam sensivelmente com o aspecto que tinham ao fim de um ano.

As ampolas preparadas segundo as técnicas da Farm. Port. (16), LIBERALLI e C, especialmente as que continham as soluções a 10 %, já apresentavam, ao fim de 6 meses e sobretudo ao fim de um ano, libertação de gás com estampido, ao serem abertas.

Quanto à pesquisa de oxalatos, os resultados foram todos negativos, ao fim dos dois anos (ausência de turvação com o cloreto de cálcio em meio acético).

O exame espectrofotométrico das soluções injectáveis experimentadas mostrou que, dum modo geral, houve sempre um aumento de coloração após esterilização e sob a acção do tempo. Este facto não foi praticamente influenciado pela natureza do vidro pois não se notaram diferenças nítidas de transmissões das soluções contidas em ampolas brancas e amarelas. Nítidas foram porém as diferenças de coloração constatadas nas ampolas obtidas por técnicas diversas, perfeitamente observáveis à simples vista.

O quadro I mostra esquematicamente, essas diferenças após preparação, ao fim de um e dois anos:

QUADRO I

Técnicas de preparação	Coloração das soluções					
	Após est.		Ao fim de 1 ano		Ao fim de dois anos	
	sol. 5 %	sol. 10 %	sol. 5 %	sol. 10 %	sol. 5 %	sol. 10 %
Farm. Port.	++	++	++	+++	+++	+++
LIBERALLI	++	++	++	+++	++	+++
DOTTORI	0	0	0	0	0	0
A	0	0	0	0	0	0
B	+	+	++	++	++	++
C	+	++	++	+++	++	+++

Legenda:

- 0 praticamente incolor (igual ou inferior ao padrão I)
 + leve coloração amarela (entre os padrões I e II)
 ++ coloração amarela nítida (entre os padrões II e III)
 +++ coloração amarela intensa (maior que o padrão III)

No quadro II vê-se bem a evolução das tonalidades amarelas com a esterilização e o tempo, nos solutos de vitamina C a 10 % preparados num dos laboratórios pelas seis técnicas ensaiadas:

QUADRO II

Esterilização e tempo	Transmissão das soluções					
	Farm. Port.	LIBERALLI	DOTTORI	A	B	C
antes est.	94	86	87	88	91	92
após est.	77	74	86	86	81	77
6 meses	65,5	70	85,5	83	75	68
12 meses	59	65	79	82	73	66
24 meses	48	58	79	74	65	56

O quadro seguinte (III) mostra as diferenças de coloração dos solutos a 5 % preparados pelas técnicas de DOTTORI (11) e A, em ampolas de vidro amarelo e branco:

QUADRO III

Esterilização e tempo	Transmissão das soluções			
	Técnica de DOTTORI		Técnica A	
	vidro branco	vidro amarelo	vidro branco	vidro amarelo
antes est.	95	94	96	95
após est.	89	90	88	88
6 meses	89	89,5	88	88
12 meses	84	82	83,5	82
24 meses	84	78	79	79,5

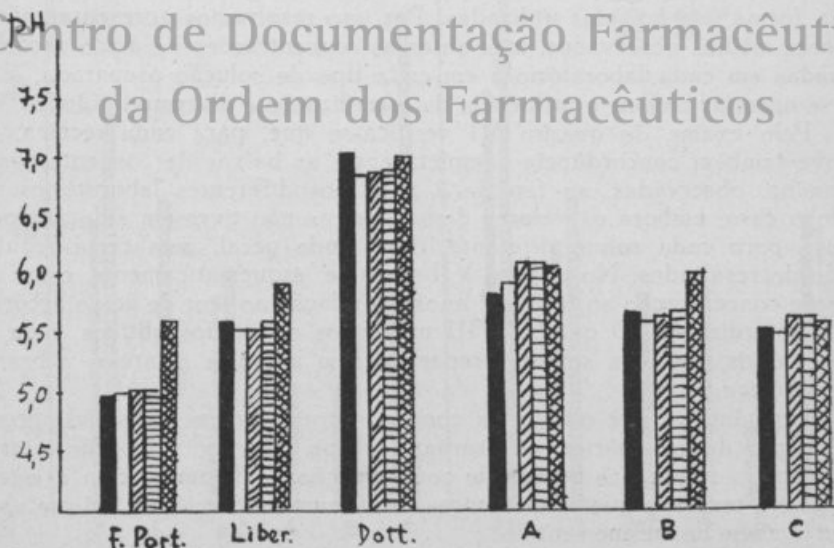
Quanto à esterilidade das soluções preparadas nenhuma delas cultivou, nas condições em que efectuámos o ensaio.

As diferenças de pH, observadas nos três laboratórios, foram em geral relativamente pequenas para cada tipo de solução e as variações com a esterilização e o tempo, para cada uma das soluções, foram insignificantes e sem sentido nítido.

Nos quadros seguintes (IV e V) apresentamos esquemáticamente os valores médios do pH das soluções e suas modificações com a esterilização e o tempo:

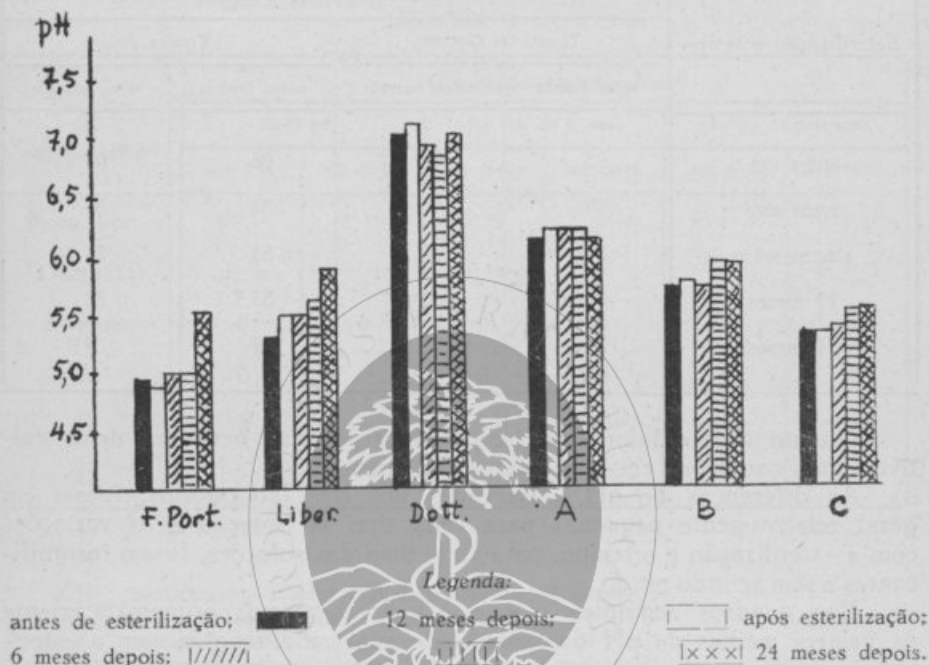
QUADRO IV

(Soluta a 5 %)



QUADRO V

(Soluta a 10 %)



Quanto às concentrações iniciais e finais obtidas, com as diferentes técnicas ensaiadas, não houve concordância perfeita nos três laboratórios; e o facto deve ser devido sobretudo à diferença de condições de trabalho e da forma das ampolas utilizadas. Por isso resolvemos apresentar não os valores médios observados, mas antes as concentrações de ácido ascórbico achadas em cada laboratório e em cada tipo de solução preparada, a fim de se apreciar melhor a influência da esterilização e do tempo (Quadro VI).

Pelo exame do quadro VI verifica-se que, para cada técnica, não houve também concordância completa entre as baixas de concentração de vitamina, observadas, ao fim de 2 anos nos diferentes laboratórios. Em todo o caso, embora os valores dessas baixas não tivessem sido análogos, houve para cada soluto diferente, dum modo geral, uma certa regularidade de resultados. No quadro VII vêem-se, esquematicamente, essas baixas de concentração ao fim de 2 anos em relação ao teor de ácido ascórbico após esterilização. O quadro VIII mostra os resultados obtidos, num dos laboratórios, em dois solutos preparados em ampolas amarelas e brancas pela técnica A.

Os números que obtivemos com as outras técnicas, que não apresentamos por desnecessários, mostraram-nos que a cor do vidro não interfere de maneira nítida nas baixas de concentração da vitamina com a esterilização e o tempo; e que as diferenças, nem sempre apreciáveis, não se observam também no mesmo sentido.

QUADRO VI

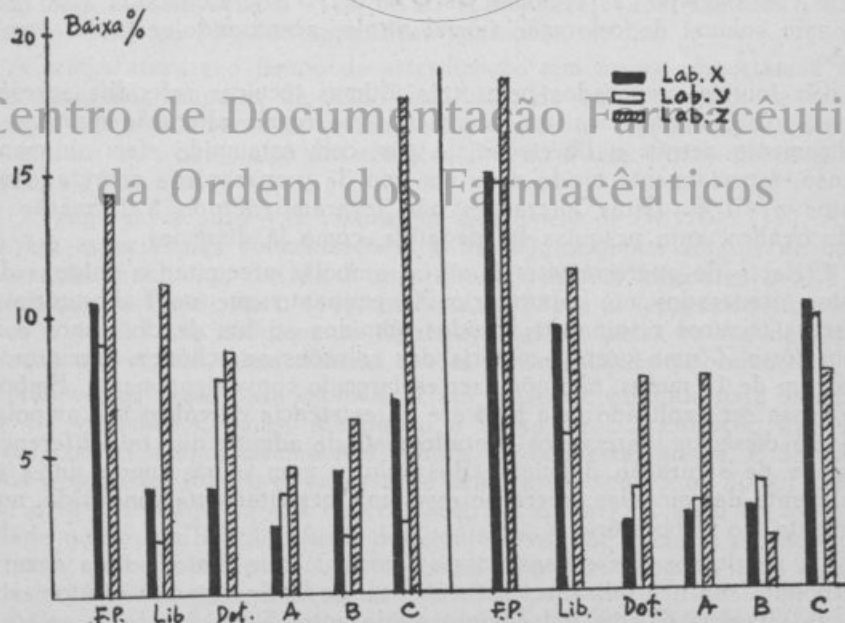
Esterilização e tempo	Laboratórios	Técnicas de preparação											
		F. Port		Liberalli		Dottori		A		B		C	
		5°	10°	5°	10°	5°	10°	5°	10°	5°	10°	5°	10°
antes est.	x	4,95	9,85	4,51	9,82	5,04	9,60	5,15	10,85	5,14	9,93	5,17	10,68
	y	5,02	9,41	4,62	9,42	5,19	9,68	5,37	10,47	4,97	10,03	5,10	10,47
	z	4,50	9,30	4,61	9,63	5,10	10,38	5,20	11,00	4,84	10,45	5,35	10,80
após est.	x	4,93	9,68	4,43	9,44	5,03	9,60	5,03	10,73	5,11	9,92	5,14	10,55
	y	4,75	9,15	4,58	9,15	5,10	9,50	5,28	10,34	4,93	9,77	5,06	10,21
	z	4,41	9,21	4,55	9,60	5,00	9,88	4,92	10,58	4,62	9,90	5,20	9,87
6 meses	x	4,83	9,66	4,37	9,42	4,98	9,52	5,00	10,68	4,96	9,85	4,99	10,33
	y	4,58	8,45	4,40	8,62	4,75	8,98	5,06	9,87	4,84	9,33	4,93	9,68
	z	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12 meses	x	4,64	8,82	4,37	8,92	4,98	9,45	4,99	10,61	4,96	9,63	4,94	9,91
	y	4,53	8,45	4,58	8,71	4,71	9,06	5,10	9,94	4,84	9,37	4,93	9,50
	z	3,98	8,16	4,11	8,97	4,63	—	4,75	9,83	4,42	9,83	4,55	9,72
24 meses	x	4,41	8,28	4,26	8,52	4,84	9,35	4,96	10,44	4,89	9,62	4,80	9,50
	y	4,31	7,83	4,49	8,62	4,71	9,15	5,10	10,03	4,84	9,41	4,93	9,24
	z	3,78	7,53	4,05	8,40	4,57	—	4,69	9,76	4,33	—	4,29	9,13

QUADRO VII

(soluto a 5%)

(soluto a 10%)

Baixa%



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO VIII

Esterilização e tempo	Ácido ascórbico %			
	vidro branco	vidro amarelo	vidro branco	vidro amarelo
Antes est.	5,37	5,28	10,47	10,52
Após est.	5,28	5,28	10,34	10,25
6 meses	5,06	5,06	9,78	9,81
12 meses	5,10	5,10	9,94	9,90
24 meses	5,10	5,10	10,03	9,99
Baixa %	5,2	3,4	4,2	5,0

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Analisando os resultados obtidos quanto à limpidez e coloração dos solutos injectáveis de vitamina C, que estudámos durante dois anos, verificámos que as técnicas de DOTTORI e de BOSSERHOFF modificada (técnica A) permitem obter solutos praticamente incolores durante este tempo; a técnica B coloca-se a seguir, originando solutos que amarelecem levemente como tempo; as técnicas da F. Port. (16), LIBERALLI (23) e C originam solutos de coloração inicial nítida, acentuando-se muito com o tempo.

Os solutos preparados pelas três últimas técnicas referidas apresentavam, como já dissemos, um fenómeno que revela alteração química do medicamento activo: a libertação de gás, com estampido mais ou menos intenso, especialmente nítido após um ano de preparação e sobretudo nos solutos a 10%. Estas alterações não levaram contudo a formação de ácido oxálico, cuja pesquisa foi negativa, como já dissemos.

O facto do aparecimento de várias ampolas precipitadas nalguns dos solutos preparados no Laboratório X, enquanto que no Laboratório Y todas as técnicas originaram líquidos límpidos ao fim de dois anos e no Laboratório Z uma grande maioria das soluções se acharem precipitadas já ao fim de 12 meses, não pôde ser esclarecido convenientemente. Embora isso possa ser explicado pela hipótese da existência de cálcio nas ampolas, como já dissemos, parece-nos contudo mais de admitir que tais diferenças resultem de saturação deficiente dos solutos com o gás inerte antes do fechamento das ampolas, operação essa mais perfeitamente conduzida, normalmente, no Laboratório Y.

Os resultados dos nossos ensaios mostram que tanto a soda como o bicarbonato são neutralizantes satisfatórios, podendo obter-se solutos estáveis de vitamina C com pH compreendido entre 5,5 e 7,0, como refere a

Farm. dos E. U. A. (14). O bicarbonato parece-nos contudo de emprego mais cómodo; e a ordem de adição do ácido e do neutralizante parece não ter influência apreciável. A técnica da Farm. Port. (16) origina o soluto de pH mais baixo (cerca de 5,0) e a de DOTTORI (11) o de pH mais elevado (cerca de 7,0); com as técnicas A e B, obtêm-se valores mais próximos de 6,0. As variações de pH observadas durante a esterilização e com o tempo, não têm dum modo geral interesse apreciável, como já dissemos. BLOCK (4) refere contudo, que ampolas de pH inicial de 8,3 baixaram para 5,7 após esterilização a 100°.

As soluções preparadas sem uso de reductor mostraram-se de pior conservação, não só quanto à cor e libertação de gás, mas ainda quanto ao teor em ácido ascórbico; e os reductores que libertam SO₂ parecem preferíveis à glucose, especialmente com o fim de evitar o amarelecimento das soluções.

O sistema de filtração e enchimento das ampolas parece ter importância secundária, assim como a natureza do gás inerte, desde que a saturação com este seja perfeita e o fechamento se faça com rapidez.

As ampolas de vidro nacional, branco ou amarelo, satisfazendo ao ensaio de neutralidade da Farm. Port. (16) são perfeitamente utilizáveis na preparação dos injectáveis de vitamina C.

A esterilização pelo calor, mesmo a vapor fluente (100°, 30 m.) pode ser utilizada sem inconveniente na preparação deste soluto injectável, desde que se utilize uma técnica de estabilização satisfatória.

Embora os resultados obtidos nos três Laboratórios, quanto às baixas de ácido ascórbico durante a esterilização, fossem um pouco irregulares para a mesma técnica — como se pôde apreciar pelo exame do quadro VI — pode dizer-se que, em média, essas baixas não excedem em geral 3 %, mesmo pela autoclavação a 110°, 30 m. (LIBERALLI) (23); também a tinalização, a 60° ou 70°, não apresentou vantagens nítidas.

A temperatura e o tempo de esterilização têm menos importância na conservação das ampolas de ácido ascórbico, do que a técnica de estabilização, como facilmente se verifica comparando os resultados das dosagens obtidos com os solutos das técnicas B e da Farm. Port., ambos esterilizados a 70°.

O exame do quadro VII mostra que as técnicas de DOTTORI (11), A e B (e em especial nas concentrações de 10 %), originam solutos de boa conservação mesmo ao fim de 2 anos (baixas médias inferiores a 5 %). As técnicas da Farm. Port. (16), LIBERALLI (23) e C (especialmente nos solutos a 10 %) são nitidamente de desaconselhar, pelas baixas de concentração observadas, além doutras razões já expostas anteriormente.

Não vemos razão para estabelecer um prazo de validade para as ampolas de vitamina C; mas, atendendo à baixa de concentração que se observa com o tempo, mesmo nos solutos de boa estabilidade, é de boa prática o emprego dum leve excesso de ácido ascórbico (5 ou 10 %, conforme o tipo de ampolas e a concentração do soluto). É seria de toda a utilidade que a verificação oficial deste injectável que estamos estudando, se fizesse, também, colhendo amostras mais ou menos antigas e não, como é hábito, só em preparações recentes.

Como conclusões finais, e mais importantes, deste estudo comparativo

de algumas técnicas de preparação do soluto injectável de vitamina C, queremos assinalar as seguintes:

1) A técnica inscrita na Farm. Port. origina um soluto corado e de conservação precária, também, quanto ao teor em ácido ascórbico; e deve portanto ser modificada numa futura edição.

2) O processo de preparação aconselhado por LIBERALI também não nos parece satisfatório pelas mesmas razões.

3) Das técnicas ensaiadas deram-nos plena satisfação, quanto ao aspecto e conservação do teor vitamínico ao fim de dois anos, especialmente as de DOTTORI e de BOSSERHOFF modificada (técnica A) (*); a técnica B embora originasse solutos mais corados, mostrou-se também satisfatória quanto à baixa de concentração com o tempo.

4) Sobretudo a técnica A (neutralização com bicarbonato a pH vizinho de 6,0 metabissulfito como reductor, enchimento com anidrido carbónico e esterilização a vapor fluyente), pela sua facilidade de adaptação industrial, é de aconselhar para a preparação dos solutos injectáveis de vitamina C.

5) O emprego dum leve excesso de ácido ascórbico (5 a 10 % conforme as condições de trabalho) convém, como rotina, na preparação de produtos industrializados, para que, mesmo ao fim de alguns anos, a sua concentração em vitamina C não desça abaixo dos limites normalmente aceites.

BIBLIOGRAFIA

- (1) — ANTONI, H. P.: *Rev. San. Assist. Soc. (Venezuela)* **13**, 472 (1948) e *C. A.* **43**, 9365 (1949).
- (2) — BENNEKOU, I. e SCHOU, S. A.: *Dansk-Tids. Farm.* **II**, 349 (1937).
- (3) — BESPALOV, I. G. e ANTOSHIMA, N. V.: *Med. Prom. S. S. S. R.* **4**, 41 (1949) e *C. A.* **44**, 2171 (1950).
- (4) — BLOCK, C. J.: *Pharm. Weekbl.* **76**, 1253 (1939).
- (5) — BOSSERHOFF: *Pharm. Zentr.* **82**, 481 (1941) e *Boll. Chim. Farm.* **85**, 104 (1946).
- (6) — CAZZANI, H.: *Hipodermoterapia* (Ed. 1949).
- (7) — CERDA, V. R. e IGLESIAS, G.: *Medicamentos injectables* (Ed. 1944).
- (8) — CIMINERA, J. L. e WILCOX, P. W.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **35**, 365 (1946).
- (9) — CIMINO, J. S.: *Anais Fac. Farm. Odont. (S. Paulo)*, **7**, 187 (1950).
- (10) — DALESIO, G. N.: *Rev. Farm. (B. Aires)* **124** (1951) e *Mon. Farm. Terap.* **58**, 25 (1952).
- (10a) — DOLDER, R.: *Pharm. Acta Helv.* **27**, 54 (1952).
- (11) — DOTTORI, D. N. A.: *Rev. San. Mil. Arg.* **47**, 126 (1948) e *Farmalecta* **3**, 85 (1948).
- (12) — *Farmacopeia Argentina*, (Ed. 1943).
- (13) — *Farmacopeia Britânica*, (Ed. 1948).
- (14) — *Farmacopeia dos E. U. A.*, (Ed. XIV).
- (15) — *Farmacopeia Francesa*, (Ed. 1936).
- (16) — *Farmacopeia Portuguesa*, (Ed. 1946).
- (17) — FILIPPI, O. A. H.: *Rev. San. Mil. Arg.* **48**, 235 (1949) e *Farmalecta*, **4**, 306 (1950).
- (17a) — GERO, E. e PERROT, J. L.: *C. R. Soc. Biol.* **143**, 1450 (1949).

(*) Ao fim de 3 anos as ampolas preparadas num dos laboratórios, por estas duas técnicas, apresentavam sensivelmente a mesma coloração que tinham passados 24 meses e as baixas observadas, embora mais acentuadas, não ultrapassavam 6%.

- (18) — GYÖRGY, P.: *Vitamin. Methods* (Ed. 1950).
- (19) — JAEGER, H.: *Pharmazie* **3**, 536 (1948) e *C. A.* **43**, 3972 (1949).
- (20) — JURIST, A. E. e CHRISTIANSEN, W. G.: *Am. J. Pharm.* **III**, 347 (1939).
- (21) — KEDVESSY, G.: *Ber. Ungar. Pharm. Ges.* **19**, 25 (1943) e *C. A.* **38**, 6495 (1944).
- (22) — LESURE, A. e LAVOGNE, J.: *Les médicaments injectables* (Ed. 1942).
- (23) — LIBERALLI, C. H.: *Da estabilidade das preparações injectáveis de ácido ascórbico* (Tese, S. Paulo, 1946).
- (24) — LIBERALLI, C. H.: *Com. IV Congresso Bras. Farm.* (1950).
- (24a) — LIBERALLI, C. H.: *An. Fac. Farm. Odont.* (S. Paulo) **8**, 121 (1950).
- (25) — MARQUES LEAL, A. e colab.: *J. Farmac.* **8**, 74 (1949).
- (26) — MISTKOVSKI, E. M.: *Biochem. J.* **36**, 949 (1942).
- (27) — *New and Nonofficial Remedies*, 1944.
- (28) — NUNES, M. P.: Comunicação pessoal.
- (29) — Pat. Suíça 262670: *C. A.* **44**, 4206 (1950).
- (30) — Pat. U. S. A. 2249903: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Abst.) **31**, 185 (1942).
- (31) — Pat. U. S. A. 2295246: *C. A.* **44**, 3220 (1950).
- (32) — PIEN, J. e MEINRATH, H.: *C. A. Ac. Sc.* **209**, 462 (1933).
- (33) — RAMSEYER, A.: *Pat. Fr.* 967555, *Prod. Pharm.* **6**, 181 (1951).
- (34) — *Ref. New and Nonofficial Remedies: J. Am. Med. Assoc.* **147**, 325 (1951).
- (35) — *Remington's Practice of Pharmacy*, (Ed. 1948).
- (36) — RESENBERG, H. R.: *Chemistry and Physiology of the vitamins*, (Ed. 1945).
- (37) — SENGUPTA, S. B. e GUPTA, H. N.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **38**, 22 (1949).
- (38) — SILVA, N. G.: *Rev. Farm. Odont.* (Jan. 1949) e *Farmalecta* **3**, 227 (1949).
- (39) — SMCHMITT, E. E.: *Mon. Farm. Therap.* **54**, 71 (1948).
- (40) — SOLDI, A. e colab.: *Farmaco*, **6**, 94 (1951).
- (41) — STADELMANN, R.: *Schw. Apoth. Ztg.* **85**, 865 (1947).
- (42) — TIPSON, R. S.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **34**, 190 (1945).
- (43) — VONESCH, E. e REMEZANO, A.: *An. Farm. Bioq.* (B. Aires) **12**, 46 (1941).
- (44) — WURMSER, R. e LOUREIRO, J. A.: *C. R. Soc. Biol.* **22**, 583 (1942).

UMA BASE DE SCHIFF OBTIDA COM O ÁCIDO P-AMINO-SALICÍLICO E ALDEÍDO SALICÍLICO (*)

da Ordem dos Farmacêuticos

L. DUARTE RODRIGUES

Licenciado em Farmácia

As bases de Schiff, também designadas, especialmente pelos autores americanos, como Anils, que são, afinal, produtos corados resultantes da reacção dos aldeídos com as aminas primárias aromáticas ⁽¹⁾, apresentam-se, actualmente, como compostos do maior interesse no campo da química.

A sua bibliografia é hoje muito numerosa, porque estes complexos, além da sua utilização como intermediários para as sínteses químicas (vita-

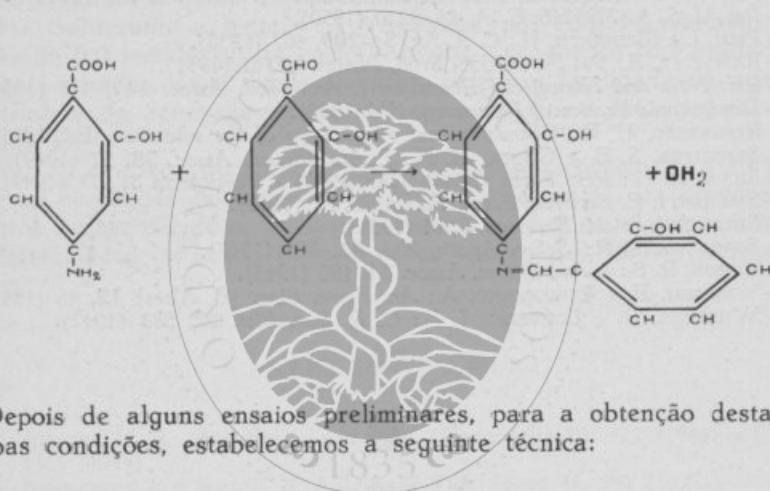
(*) Comunicação apresentada ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, realizado no Porto em Maio de 1952.

⁽¹⁾ CAMPBELL, B. K.: *J. CAMPBELL K. N., HELBING, C. H., FLORKOWSKI, M. P. e Am. Lhem. Soc.* **70**, 3868 (1948).

mina B₂, fucsina, aminas variadas (², ³), isoquinoleína (⁴), etc.), permitem, pelas suas características especiais, fazer a identificação (⁵) e dosagem de variadíssimos produtos.

As bases de Schiff, obtidas com os amino-ácidos, têm merecido especial atenção a muitos autores (⁶), mas, dentro da bibliografia que nos foi possível consultar, não encontramos qualquer indicação, referente à reacção que vamos descrever, com o ácido p-amino-salicílico, amino-ácido com uma função fenólica, que, pelas suas propriedades, ocupa hoje lugar de destaque no campo da terapêutica.

Este amino-ácido reage com o aldeído salicílico em meio alcoólico, originando a formação de uma base de Schiff, como se verifica na reacção:



Depois de alguns ensaios preliminares, para a obtenção desta base em boas condições, estabelecemos a seguinte técnica:

Reagentes

- a) Solução a 4% de ácido p-amino-salicílico em álcool a 95°.
 b) Solução a 5% de aldeído salicílico em álcool a 95°.

Técnica da Ordem dos Farmacêuticos

Misturar, num tubo de ensaio, volumes iguais das duas soluções alcoólicas preparadas.

Após a mistura, obtém-se imediatamente a formação de um líquido amarelo-ouro, cuja cor se vai acentuando e no seio do qual, ao fim de cerca de um minuto, começam a formar-se agrupamentos de cristais, com a cor vermelho-salmão, de aspecto bastante característico. Estes núcleos

(²) CASTLE, R. N.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **40**, 162 (1951).

(³) GRIGNARD, V.: *Precis de Chimie Organique*, 1942, pág. 419.

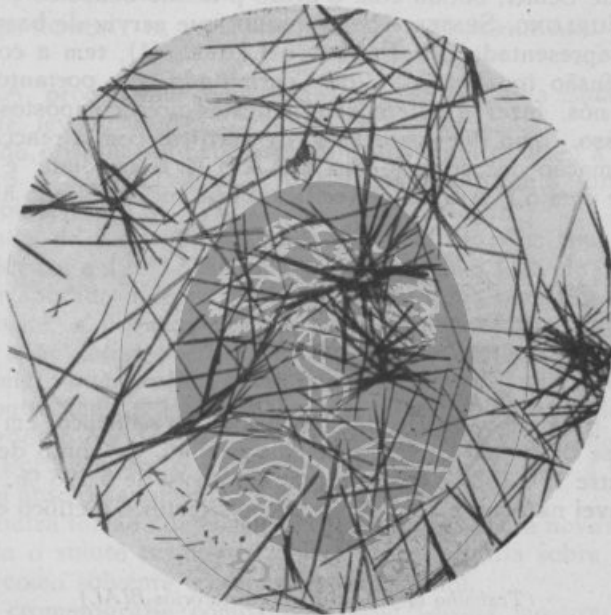
(⁴) *Pharmacopœia International*, 1951, Vol. I, pág. 318.

(⁵) MOFFET, R. B. e HOEHN, W. M.: *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1792 (1947).

(⁶) SCHLITTLER, E. e MÜLLER, J.: *Helv. Chim. Acta* **31**, 914 (1948) apud C. A. **42**, 5914.

crystalinos vão aumentando progressivamente, e passado algum tempo a sua abundância é tal, que o líquido toma o aspecto de uma massa de cor vermelha.

Os cristais, observados ao microscópio entre lâmina e lamela, apresentam a forma de agulhas compridas, com tendência a tomarem a disposição radial, conforme a microfotografia (*) representada na Fig. seguinte:



Depois de feita a purificação dos cristais por recristalizações no álcool, procedemos à sua secagem no vácuo, em presença do ácido sulfúrico, durante 24 horas.

A base de Schiff obtida é solúvel no álcool metílico e acetona e insolúvel na água. A presença de um alcali promove a sua dissolução na água. O seu ponto de fusão está compreendido entre 156-158° (**).

A dosagem do azoto pelo método de Kjeldahl, efectuada sobre um grama de produto (†), deu 0,053979 g de N, o que equivale a 5,398 g %, número bastante aproximado da sua riqueza teórica (5,44 g %).

(*) Esta microfotografia deve-se à gentileza dos Ex.^{mos} Senhores Prof. Doutor Amândio Tavares e Doutor Salvador Júnior, respectivamente Director e Prosector do Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina do Porto, a quem testemunhamos os nossos agradecimentos.

(**) Todos os pontos de fusão foram determinados no aparelho Townson & Mercer.

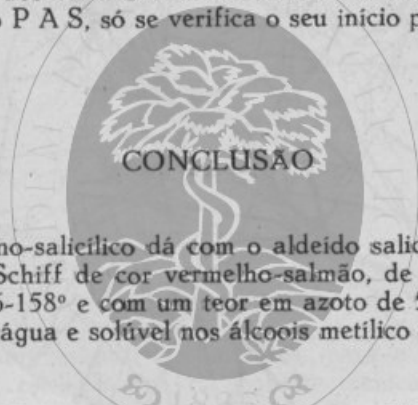
(†) MC INTIRE, F. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1377 (1947).

Como consequência da solubilização da base em meio alcalino e porque a intensidade de cor nos solutos obtidos é proporcional à quantidade de ácido p-amino-salicílico presente, ensaiámos, com êxito, um método fotocolorimétrico para a dosagem do p-amino-salicilato de sódio, que será assunto de outro trabalho.

Pela falta do grupo amino na sua molécula, a reacção é negativa com os ácidos salicílico e benzóico.

A base de Schiff, obtida com o ácido p-amino-benzóico e descrita por MANCHOT, FURLONG, SENIER e SHEPHEARD, que serviu de base ao método de dosagem apresentado por TAUBER e LAUFER ⁽⁸⁾, tem a cor amarela e o ponto de fusão igual a 265°-266°, permitindo-nos, portanto, a reacção descrita por nós, fazer a diferenciação destes dois compostos.

Além disso, como tivemos ocasião de verificar com a reacção que indicamos, a formação dos cristais com o P A B A é imediata e abundante, enquanto que com o P A S, só se verifica o seu início passado algum tempo.



O ácido p-amino-salicílico dá com o aldeído salicílico, em meio alcoólico, uma base de Schiff de cor vermelho-salmão, de ponto de fusão compreendido entre 156-158° e com um teor em azoto de 5,398 %. A base descrita é insolúvel na água e solúvel nos álcoois metílico e etílico e na acetona.

(Trabalho efectuado nos Laboratórios BIAL)

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

(⁸) TAUBER, H., e LAUFER, S.: *J. Am. Chem. Soc.* **63**, 1488 (1941).

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Determinação da estrutura da «Biocitina» como ϵ -N-Biotinil- α -L-lisina.

PECK, ROBERT L., WOLF, DONALD E. & FOLKERS, KARL — J. AM.

Os AA. procederam à recristalização da biocitina isolada a partir do extracto de levedura.

Quando cristalizada rapidamente do metanol diluído, a biocitina apresenta um p. f. 228-230° (dec.). Por cristalização lenta funde a 245-252° (dec. microbloco).

Partindo de biocitina cristalina pura, efectuaram uma hidrólise com ácido clorídrico, a 120°, durante 2 horas, em tubo fechado. O soluto resultante foi evaporado à secura, retomado com água quente e evaporado, enquanto quente, a pequeno volume. Por arrefecimento cristalizou um produto que, após várias purificações, apresentou um p. f. 230-1°. Um ponto de fusão mixto com biotina autêntica (p. f. 230-1°) não acusou depressão.

Por outro lado, ensaios biológicos paralelos, executados com biotina e com o produto obtido a partir da biocitina, mostraram uma actividade semelhante. Portanto, um dos produtos da hidrólise ácida é a biotina. O rendimento foi aproximadamente de 60 %.

Com outra tomada de ensaio procederam os AA. a nova hidrólise ácida, submetendo o soluto resultante a uma cromatografia sobre tiras de papel, utilizando como solvente água saturada de fenol.

Uma cromatografia comparativa com l-lisina mostrou o mesmo valor R_F. Por outro lado, ensaios microbiológicos específicos para amino-ácidos revelaram apenas a presença de l-lisina. A quantidade encontrada foi aproximadamente de 34 %, verificando-se assim que as percentagens de biotina e lisina correspondem a uma relação molar de 1:1.

A biocitina dá positiva a reacção da ninidrina, o que indica a presença de um grupo « α -amino».

Com o 2,4-dinitrofluorobenzeno a biocitina dá um 2,4-dinitrofenil derivado, amarelo, com reacção negativa da ninidrina e que, submetido a hidrólise, deu cerca de um equivalente de biotina.

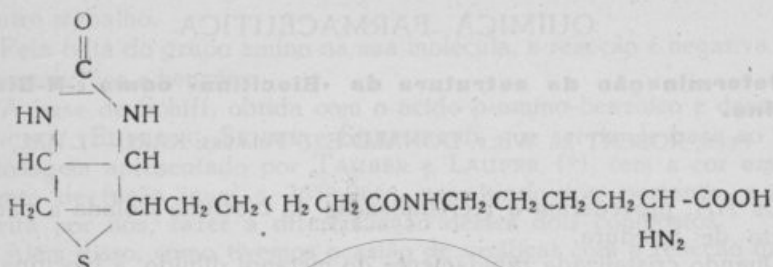
O ensaio microbiológico do hidrolizado mostrou que a lisina estava ausente. Experiências semelhantes efectuadas com lisina e com ϵ -N-carbobenzoxi- α -N-biotinil-l-lisina levaram os AA. a concluir que na molécula da biocitina existe um grupo «amino» livre.

Quer a ϵ -N-biotinil-l-lisina, quer a α -N-biotinil-l-lisina, por reacção com óxido nítrico, dão produtos que não reagem com a ninidrina.

Dos dois derivados nitrozados, após hidrólise ulterior, apenas o da α -N-biotinil-l-lisina dá origem a um derivado da lisina com reacção positiva da ninidrina, por se manter o grupo α -amino.

A biocitina dá, com o óxido nítrico, um derivado que não reage com a ninidrina e que, após hidrólise, origina um derivado da lisina, que dá negativa a reacção da ninidrina.

Portanto, concluíram os AA. que a biotina está ligada ao grupo ϵ -amino da lisina, devendo identificar-se a biocitina como ϵ -*N*-biotinil-lisina:



Esta conclusão foi confirmada por síntese e pela actividade do composto sintético.

A. L. N.

FARMACIA GALENICA

Excipiente lavável para pomadas, em pó

WARD, J. B. & SPERANDIO, G. J. — *J. Am. Pharm. Assoc.* (Pr. Ed.) 13, 98 (1952)

As fórmulas típicas de excipientes hidrófilos compõem-se normalmente de três partes: uma fase aquosa, uma fase oleosa e um agente emulsivo.

O principal constituinte da maioria destes excipientes é o ácido esteárico, ou um dos seus sais, existente na percentagem média de 25 %; deste ácido, só cerca de 30 % está saponificado, pois o ácido livre aumenta a consistência da preparação.

Quando se adicionam outros produtos lipídicos é vulgar o emprego dos alcoois cetílico e estearílico, lanolina, colesterol, etc.

O agente emulsivo é de importância capital; e, dentre eles, o laurilsulfato de sódio é bastante usado.

Nalguns trabalhos recentes refere-se também o emprego conjunto, nestas fórmulas, dos polietilenoglicóis; e a última edição da Farmacopeia dos E. U. A. oficializou uma delas, com o nome de «pomada de glicóis polietilénicos».

Os AA., neste trabalho, propõem-se estudar um excipiente hidrófilo que — além das características ideais normalmente aceites (pouco irritante, lavável, compatível com a maioria dos medicamentos, estável, de fácil preparação e que liberte o medicamento no sítio do emprego) — gozasse ainda da propriedade de poder ser preparado extemporaneamente por simples diluição com água.

Os ensaios efectuados levaram a propor a seguinte fórmula que, na diluição de 6 p. de pó com 4 p. de água fria, dá um excipiente de $pf=60^\circ$,

de pH \pm 7,5, compatível com a maioria dos medicamentos, sem acção irritante local e de boa consistência:

Glicol polietilénico «4000»	236,0 g
Estearato de sódio	236,0 »
Ácido esteárico	468,3 »
Colesterol	11,8 »
Laurilsulfato de sódio	47,20 »
Metilparabeno	0,45 »
Propilparabeno	0,25 »

Este excipiente de pomadas em pó pode diluir-se com quantidades diferentes de água, consoante as necessidades; e por diluição com 9 p. de água produz uma emulsão leitosa de pH 8,3.

Entre os medicamentos dermatológicos de uso corrente que se mostraram perfeitamente compatíveis com o novo excipiente hidrófilo estudado pelos AA. citamos: ácido bórico, óxido amarelo de mercúrio, penicilina, enxofre, alcatrão mineral, óxido de zinco, extracto de beladona, ictiol, iodo, ácido salicílico, bálsamo de Peru, óleo de bacalhau, etc.

A. M. L.

A coloração de Hallberg modificada para o bacilo da tuberculose.

TISON, F. — *Ann. inst. Pasteur* 80, 2 (1951).

O Autor, depois de se referir aos vários métodos que desde Koch foram descritos para a coloração do bacilo da tuberculose, descreve a técnica de Hallberg de coloração a quente do referido bacilo pelo azul-noite seguida de descoloração pelo álcool clorídrico e da coloração do fundo pela vesuvina. O bacilo aparece corado de azul escuro e destaca-se nitido nas preparações.

O Autor, que sempre achou mais racional empregar o método de Ziehl-Neelsen a frio, resolveu empregar a técnica de Hallberg, também a frio, em tubos de Borrel e obteve bons resultados, deixando actuar o corante 24 horas e descorando em banho durante 3 minutos.

A técnica seguida pelo Autor é a seguinte:

a) *Fixação dos esfregaços bem secos com:*

Álcool metílico a 99,5 %	100 g
Azul-noite	2 »
Fenol líquido	5 »

Deixar em contacto em tubos de Borrel ou sobre porta-objectos 10 minutos, à temperatura do laboratório.

b) *Impregnação 24 horas em tubos de Borrel contendo:*

Ácido fénico cristalizado	5 g
Água destilada	50 »
Ácido sulfúrico a 4 %	2 »

c) *Descoloração 3 minutos com:*

Álcool a 70°	100 g
Ácido clorídrico a 25 %	3 »

d) *Coloração do fundo da preparação (pelo alaranjado G, por exemplo).*

Segundo o Autor, a técnica por ele estudada e proposta é tão simples como o Ziehl-Neelsen a frio.

A fixação pelo álcool metílico é boa, os elementos citológicos conservam-se bem e os banhos servem muito tempo.

J. O.

FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

A Farmacologia da Ipecacuanha

RADOMSKI, J. L., HAGAN, E. C., FLYAT, H. N. & NELSON, A. A. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **104**, 421 (1952)

Neste trabalho, inicialmente, os AA. pretenderam apreciar a utilidade da ipecacuanha como um emético incluído nas preparações barbitúricas destinadas à administração oral, emprego para a ipecacuanha que recentemente foi proposto, com o objectivo de se evitar envenenamento por uma excessiva posologia daquelas preparações. Sucedeu, porém, que a inesperada revelação de toxicidade consequente ao emprego da ipecacuanha levou a alargar o traçado da investigação dos AA., acabando por o presente trabalho assumir a feição de um verdadeiro estudo farmacológico da ipecacuanha.

Como se sabe, a ipecacuanha contém aproximadamente 2 por cento de alcalóides, muito principalmente representados por emetina e cefalina, a primeira numa quantidade à volta do dobro em relação à segunda. Embora tenha sido várias vezes referido (Rinehart e Anderson, em 1931; Boyd e Scherm, em 1941; Hardgzone e Smith, em 1944; Dack e Maloshok, em 1947; Gimble, Davidson e Smith, em 1948) que a emetina é uma substância altamente tóxica, susceptível de prejudicar determinados órgãos (coração, fígado e rins), a verdade é que, por se aceitar que só muito reduzida quantidade de alcalóides tóxicos da ipecacuanha era absorvida, são bem escassos os trabalhos respeitantes à avaliação da toxicidade subaguda oral desta droga emética.

Ora, dada a surpreendente toxicidade revelada pelo emprego da ipecacuanha, no início dos ensaios, sobre a apreciação do valor desta droga como preventivo contra o envenenamento barbitúrico, os AA. passaram a estudar os efeitos tóxicos da ipecacuanha com certo pormenor, incluindo a absorção dos alcalóides depois da sua administração oral, a distribuição por tecidos desses alcalóides e a sua acumulação depois da administração diária em dose subaguda, bem como a toxicidade da cefalina, que não estava referida. Chegaram às seguintes conclusões:

1 — A ipecacuanha é ineficaz em evitar o envenenamento de doses elevadas de pentobarbital no cão e no gato.

2 — Uma grande proporção dos alcalóides contidos numa dose oral singular de ipecacuanha é absorvida pelo trato gastrointestinal do cão.

3 — Reconheceu-se que tanto a emetina como a cefalina são parcialmente metabolizadas no fígado do cão e do rato.

4 — Considerando a toxicidade aguda para o rato e a toxicidade subaguda para o cão, a emetina e a cefalina são quase igualmente tóxicas. Contudo, a cefalina é um emético mais potente.

5 — A ipecacuanha produz a morte de cães em doses diárias tão baixas como 20 mg/kg e em ratos em teores dietéticos de 1000 ppm. As alterações histopatológicas consistentemente observadas em cães são hipoplasia da medula óssea e dano do fígado. Nos ratos não se deram lesões características.

6 — Análises dos alcalóides da ipecacuanha nos tecidos de cães mostraram os mais elevados teores no fígado e os mais baixos no baço e rim. Os animais acumularam nos seus fígados tanto como 20 por cento dos alcalóides da ipecacuanha administrada.

L. S. C.



CONVITE

Centro de Documentação Farmacêutica
Convidam-se todos os diplomados em Farmácia (inscritos ou não neste Sindicato) que necessitem de colocação ou de nova colocação — inclusivamente direcções técnicas — a enviarem-nos um postal ou carta com o nome e morada.

É indispensável indicar se nunca teve colocação; se já teve e está desempregado ou se tem colocação e procura uma nova.

Também se nos devem dirigir do mesmo modo os pretendentes à compra de farmácias seja qual for o capital de que disponham.

As informações prestadas serão tidas como absolutamente confidenciais se o interessado assim o desejar.

BIBLIOGRAFIA

LIVROS

Index Merck (1952)

A nossa Biblioteca acaba de receber a 6.^a edição de *Index Merck*, valiosa obra oferecida por Merck & C.^a, dos E. U. A.

A nova edição de *Index Merck*, que vem muito bem apresentada, em óptimo papel, com uma capa azul resistente à água e aos ácidos e estampada a ouro, contém 1167 pág. de texto, descrevendo mais de 8.000 substâncias alfabeticamente dispostas, cerca de 2.000 fórmulas de estrutura e mais de 20.000 nomes de produtos químicos e drogas. Inclui um apêndice de grande utilidade para químicos, farmacêuticos e médicos, várias tabelas de indicadores de pH, misturas frigoríficas, temperaturas de ebulição, índices de refração e densidades para numerosas substâncias; a tabela internacional de pesos atômicos e os pesos atômicos de vários elementos com os seus múltiplos e logaritmos; uma tabela dos isótopos radioactivos com os tipos de radiação, aplicação em medicina, dosagem e administração; uma lista de corantes empregados na alimentação e em cosméticos; um quadro completo e actualizado dos primeiros socorros e antídotos para intoxicações mais vulgares, etc. Numa nova secção de actualidade científica apresenta umas 300 reacções orgânicas de vários autores, com as respectivas fórmulas de estrutura, referências e descrição.

É pois uma obra que muito valoriza a Biblioteca do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e que a Direcção agradece.

V. BRANCO

COOPERAM na obra desta Revista, contribuindo para a sua publicação, as
Direcções dos seguintes Laboratórios nacionais:

ANDROMACO
ATRAL
AZEVEDOS (Sociedade Industrial Farmacêutica)
CELSUS
DAVI
DELTA
HIGIENE (Companhia Portuguesa Higiene)
I. NEVES
JABA
KEVEL
LAB
LESEQUE
MEDICAMENTA
NORMAL
NOVIL
PASTEUR (Instituto Pasteur de Lisboa)
SCIENTIA (Alfredo Cavalheiro, Lda.)
SILMAR
UNITAS
VICENTE RIBEIRO & CARVALHO DA FONSECA, LDA.
VITÓRIA
ZIMAIA

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA.

MEDICAMENTOS DE URGÊNCIA

«AUREOMICINA INJECTÁVEL

Pede-se às pessoas que na madrugada de ontem, 11 do corrente, foram procurar cinco frascos deste produto à Avenida 5 de Outubro, 114, r/c, Dt.º (telefone 74341) a fim de os enviarem para a provincia, o favor de avisarem a família do doente de que não deve applicá-los, podendo ir buscar nova remessa à morada acima indicada.

Este anúncio vindo a público no «Diário de Notícias», de 12 de Janeiro deste ano, causou, como é natural, a maior estranheza; visto encerrar a confissão implicita de atropelos a duas leis vigentes. O primeiro é feito ao art. 2.º do Decreto n.º 17636 que diz que o aviamento de receitas e a venda ao público de medicamentos, competem exclusivamente às farmácias; o segundo é feito ao art. 5.º do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados que proíbe os importadores (trata-se dum importador) de venderem directamente ao público.

Ficámos tranquilos, certos de que as entidades que velam pelo respeito destas disposições agiriam em conformidade e no sentido de chamar à responsabilidade o prevaricador.

No último número do Boletim do Grémio Nacional das Farmácias, verificámos que pelo menos a uma dessas entidades o caso não lhe havia passado despercebido. Publicavam-se até as declarações que foram prestadas pelo individuo que entregou o medicamento e que é empregado duma firma importadora. Nestas declarações afirma-se que numa farmácia de serviço nocturno tinha o comprador obtido a informação da morada do declarante onde tinha sido procurado com o fim de lhe serem vendidas empo-las de Aureomicina (no anúncio: 5 frascos) as quais não foram «cobradas» e que se destinavam a ser applicadas «in extremis», etc., etc.

Averiguou-se da veracidade destas declarações?

Mas não foi só para darmos esta noticia aos nossos leitores que viemos ocupar espaço à Revista Portuguesa de Farmácia. Os factos descritos, principalmente o anúncio e a declaração do empregado da firma importadora do medicamento, levam-nos a fazer algumas reflexões que nos parecem oportunas.

Porque razão houve necessidade de fazer levantar da sua cama, de madrugada (às 6 horas da manhã), um cidadão absolutamente alheio a este sector da Saúde Pública, e de lhe pedir, com o sacrificio do seu justo repouso, para cometer uma ilegalidade sujeita como tal a sanções, vendendo determinado medicamento que — sem dúvida — foi considerado de urgência?

Na sua nudez e simplicidade a única resposta que desassombadamente pode ser dada é a seguinte: das 33 farmácias que no dia 11 de Janeiro de 1952 se encontravam de serviço permanente, prontas como deveria ser o seu objectivo, para fornecer ao público doente pelo menos os medicamentos susceptíveis de serem considerados de urgência, nenhuma delas, somos levados a supor, tinha um único frasco de «Aureomicina» injectável para ser administrado de urgência a um doente!

Esta é a realidade.

Podemos acrescentar — e o caso agora tem mais importância — que essas 33 farmácias não tinham só falta desse medicamento. Outros medicamentos susceptíveis de serem considerados de urgência também não existiam em muitas dessas farmácias.

Porquê?

Como se pode comprehender que Lisboa, capital dum País europeu não tivesse

na noite de 11 de Janeiro de 1952 uma única, uma só farmácia capaz de, mesmo com o auxílio das restantes, preencher inteiramente a sua finalidade — o fornecimento de medicamentos. Como se compreende que para obter esse medicamento tivesse havido necessidade de convidar um individuo a cometer uma infracção às leis?

Não será legítimo supor que todas as noites muitos doentes se vêem em sérias dificuldades, senão impossibilitados de adquirir os medicamentos de urgência que lhes são receitados? Ou pensar-se-á em obrigar os farmacêuticos a fornecerem aos doentes, uma lista das moradas particulares dos empregados dos importadores?

O problema necessita de ser posto e encarado pois só assim alguma coisa de concreto e útil se poderá fazer em favor dos verdadeiros doentes, daqueles para quem o medicamento é caso de vida ou de morte.

Colocou-se já o problema deste modo? Tentou-se já dar-lhe a respectiva solução? Não, que saibamos!

Então porque é que as farmácias não preenchem inteiramente a sua finalidade?

Entre outras, pelas seguintes razões:

A economia do farmacêutico não resiste, se ele quiser ter a veleidade de possuir em «stock» na sua farmácia, as dezenas e dezenas de novos medicamentos especializados que todos os dias e sem qualquer filtro oficial — técnico ou científico — são lançados no mercado, como se o público fosse campo de experiências e de tentativas económicas susceptíveis de maior ou menor êxito.

As farmácias não podem cumprir com a tarefa que lhes é imposta — pois são fortemente prejudicadas nos seus legítimos interesses — quando se autorizam centenas de entidades a fornecerem-se directamente dos produtores, que não têm qualquer responsabilidade directa ligada à Assistência Farmacêutica; porque se consente que simples importadores de medicamentos possam fornecer família, amigos, parentes e aderentes através de requisições que lhes concedem todos os descontos; porque não deve existir um único enfermeiro que não seja um concorrente das farmácias legalmente estabelecidas, pela facilidade que têm em obter nas farmácias dos armazenistas descontos por vezes superiores aos que concedem àquelas; porque se permite que os armazenistas sejam também retalhistas, etc., etc.

Como se vê, estes problemas não são problemas dos farmacêuticos nem das farmácias. São problemas da Saúde Pública e da Nação.

Não é, portanto, aos farmacêuticos nem aos organismos corporativos que os representam que compete resolvê-los. É para este ponto que queremos chamar a atenção principalmente daqueles que afirmam que se a Farmácia está em crise, a culpa é dos Farmacêuticos!

MOZ TEIXEIRA

N. da R. — Por dificuldades de paginação o presente artigo não pôde ser publicado no número anterior.

da Ordem dos Farmacêuticos II — PREGUNTAS E RESPOSTAS

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

46) *Pergunta* — Em Lisboa, as farmácias cumprem o preceito legal de não fornecer às parteiras as empolas de *Pituítrina* sem receita médica? — N.

Resposta — Têm pelo menos o dever de o cumprir, e o seu não cumprimento está sujeito a sanções. — M. T.

47) *Pergunta* — Com respeito à dispensa de especialidades como: *Lumina*¹, *Sedormide*, *Adalina*, *Fanodórmio*, etc., as farmácias de Lisboa também cumprem rigorosamente? — N.

Resposta — Veja resposta à pergunta anterior. — M. T.

48) *Pergunta* — Pode considerar-se como «substituição ou alteração» (segundo o artigo 249.º do Código Penal Português) o caso de o farmacêutico entregar ao cliente,

quando prescrito por médico, por exemplo — comprimidos de Sulfatiazol preparados ou acondicionados pelo Laboratório X, pelo mesmo produto e com igual dose, preparado ou acondicionado no Laboratório Y? — N.

Resposta — À face das leis em vigor, pode considerar-se uma substituição. Não vemos, contudo, necessidade de evocar desrespeito ao artigo 249.º do Código Penal Português uma vez que o problema é susceptível de discussão e que o médico que prescreve aquele medicamento naquelas condições deve estar incurso no artigo 6.º do Decreto 17.636 e também no artigo 100.º do Compromisso Deontológico da Ordem dos Médicos (veja Farmacopeia Portuguesa). — M. T.

49) *Pergunta* — Há alguma disposição legal que dispense as farmácias das Misericórdias de terem director técnico? — A.

Resposta — Não. — M. T.

50) *Pergunta* — Qualquer farmácia pode ser transformada em «Posto de Medicamentos de urgência»? — A.

Resposta — Pode, desde que satisfaça a letra e ao espirito das condições oficialmente estabelecidas para a montagem desses Postos. — M. T.

51) *Pergunta* — Se, actualmente, nas farmácias as manipulações estão reduzidas à expressão mais simples, e, cada vez mais, com a avalanche da produção de especialidades, tendem a desaparecer, de que servem as «inspecções» oficiais que são feitas às farmácias? — A.

Resposta — As «inspecções oficiais» feitas às farmácias têm por fim verificar se nelas são cumpridas todas as disposições legais que dizem respeito ao exercício da profissão, quer tecnicamente quer no que diz respeito à situação legal da farmácia (direcção técnica, assiduidade da mesma, rótulos, tabuletas, venda de tóxicos, abortivos e estupefacientes, copiadores, propriedade, alvarás, etc., etc.). — M. T.

52) *Pergunta* — Se a venda de, por exemplo, barbitúricos, em face da lei, não deve ser feita sem receita médica, como se compreende que seja permitida a venda avulso e livremente de — comprimidos de veramon, optalidon, saridon? — Z.

Resposta — Compreende-se pela falta de fiscalização nesse sentido. — M. T.

53) *Pergunta* — O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos é ouvido sobre a abertura de farmácias ou «postos de medicamentos de urgência»? — Z.

Resposta — Não, desde que foi publicado o despacho, aprovado por S. Ex.º o Subsecretário de Assistência Social, no *Diário do Governo*, I série, n.º 160, de 31-7-1951, que regulamenta a montagem de novas farmácias ou «postos farmacêuticos». — M. T.

54) *Pergunta* — Já não existem no País subsídios municipais para farmacêuticos? — Z.

Resposta — Temos conhecimento de que existem ainda, pelo menos, dois partidos farmacêuticos municipais. — M. T.

55) *Pergunta* — Porque, entre os farmacêuticos, não existe uma completa unanimidade de vistas no que respeita à interpretação a dar a algumas expressões contidas na Farmacopeia Portuguesa, venho rogar a V. Ex.º a fineza de me informar por intermédio da «Revista Portuguesa de Farmácia», para que a todos aproveite, qual o critério legal a seguir nos casos que passo a expor:

No fim de algumas fórmulas vemos a anotação: *substitue*. Se o médico me pede *Pomada da Viúva Farnier*, 2 gramas — posso dar *Pomada de óxido amarelo de mercúrio, composta*, da Farmacopeia Portuguesa? — M. A. T.

Resposta — Pode (veja pág. XVI da Farmacopeia Portuguesa, 1946). — M. T.

56) *Pergunta* — Também a Farmacopeia Portuguesa emprega, em outras fórmulas, a palavra *equivale*. Posso dar a fórmula do Código Oficial quando o médico peça o produto que está estabelecido como *equivalente*? — *M. A. T.*

Resposta — Veja resposta à pergunta anterior. — *M. T.*

57) *Pergunta* — Podem as bolachas que envio pelo correio e que se encontram à venda em qualquer mercearia (as embalagens não indicam a composição, como sucede com outros produtos ao mesmo fim destinados) ser administradas a doentes diabéticos, visto que com esse fim são vendidas e largamente reclamadas? — *A. M.*

Resposta — As bolachas que nos enviou foram analisadas e apresentaram a seguinte composição:

Humidade	9,816 %
Cinzas	1,096 %
Celulose	0,536 %
Protidos	7,962 %
Lípidos	17,208 %
Glucídios (em amido)	54,853 %
Indeterminados	8,529 %

Estas bolachas apresentam uma percentagem de glucídios bastante elevada em relação aos outros produtos normalmente utilizados com o fim em vista. No entanto, o que se nos afigura mais grave é que as referidas bolachas, uma vez que se destinam a doentes diabéticos, não possuam nas respectivas embalagens a sua composição química, qualitativa e quantitativa, o que se torna prejudicial para todos aqueles que as utilizam fazendo fé na propaganda que as recomenda como produto dietético para diabéticos. — *J. O. e M. T.*

58) *Pergunta* — Muito agradeço que na Secção de perguntas me esclarecessem sobre a dedução do coeficiente 0,0166 indicado no livro «Curso de Química Analítica Funcional de Medicamentos Orgânicos», tomo II, página 140, num método de doseamento da novocaína». — *M. I. Bernardo.*

Resposta — O coeficiente referido no livro de J. A. Sanchez para o doseamento iodométrico da novocaína deve estar errado.

Procurámos ler o trabalho original, publicado no *Pharm. Journal* (pois a citação referida do *J. Ph. Belg.* traz só um resumo com o mesmo número), mas não existe em Lisboa o número respectivo.

De harmonia com o que se passa com a formação de derivados bromados, devia formar-se, pela acção do iodo, também um derivado di-iodado.

Como não tínhamos experiência pessoal da técnica referida, resolvemos experimentá-la a fim de tentar esclarecer o assunto. O doseamento efectuado, seguindo exactamente essa técnica, deu-nos valores mais aproximados de 100 % (embora altos) usando como coeficiente 0,00681, isto é, admitindo a formação do derivado di-iodado ($0,00681 = \frac{1}{4}$ do equivalente da novocaína). — *A. M. L.*

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

FIXAÇÃO DAS CONTRIBUIÇÕES PARA A CAIXA SINDICAL DE PREVIDÊNCIA

Por despacho de Sua Ex.^a o Ministro das Corporações e Previdência Social de 2-2-1952, foi entendido que pelo disposto no art.º 56.º do regulamento dessa instituição que se fundamenta no art.º 10.º do Decreto-Lei n.º 33.533, as contribuições dos directores técnicos de farmácia, como do restante pessoal são fixadas em função dos *Ordenados pagos* pelas entidades patronais àqueles profissionais ao seu serviço e por estes recebidos.

Mais foi entendido que só indirectamente, na hipótese de disposição convencional ou regulamentar que estabeleça ordenados mínimos obrigatórios é que poderão considerar-se as contribuições para a previdência relativas aos empregados ou assalariados, sujeitos a limite mínimo mas, mesmo em tal hipótese, desde que as contribuições sejam proporcionadas aos ordenados efectivamente pagos, não se verifica transgressão relativa à previdência, se não quando a entidade patronal haja liquidado as respectivas reposições.

INSCRIÇÃO FACULTATIVA NA CAIXA

Em 5 do corrente mês de Junho, foi publicado o Decreto-Lei n.º 38.775, que regula a situação dos beneficiários que, por modificação das condições ou mudança do lugar do seu trabalho ou outra circunstância, devem deixar de lhe pertencer e não estejam em situação legal de poderem inscrever-se noutra.

Chama-se, particularmente, a atenção para o facto dos beneficiários poderem requerer à Caixa, antes do cancelamento da sua inscrição, a continuação desta nas modalidades de seguro por *invalidéz, velhice e morte*. O valor das contribuições a pagar será fixado pelo Ministério das Corporações e Previdência Social, que determinará, também, o tempo e forma desse pagamento.

Aos beneficiários cujas inscrições se encontram já canceladas, referindo-se a data das últimas contribuições pagas a Novembro de 1948 ou a data posterior, é concedido, naquele diploma, o prazo de 90 dias, que termina em 8 de Setembro p. ft., para requerer a continuação da sua inscrição.

O requerimento deverá ser dirigido ao Presidente da Direcção da Caixa.

IV — NOTICIÁRIO

II CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL DE FARMÁCIA

(NOTAS DE REPORTAGEM)

De 11 a 17 de Maio de 1952 realizou-se no Porto o II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia. Do que se passou nesses breves dias, tanto no campo científico como no das diversões com que algumas entidades obsequiaram os congressistas, procuraremos dar uma súpula que informe o melhor possível os colegas que ali não puderam deslocar-se. Poderão assim verificar por si o papel que tais manifestações tiveram ao informar, tanto as mais altas individualidades do País como o público em geral, da vitalidade duma classe que tarda a acreditar em si própria.

As primeiras manifestações do Congresso realizaram-se no domingo, 11, com a entrega de documentos aos congressistas — cartões para entrada nas sessões solenes de abertura e encerramento, banquete de gala e diversões —, emblema, uma publicação com os resumos dos trabalhos apresentados, outra com um resumo histórico sobre as Farmacopeias Portuguesas, o n.º 20 da Bibliografia Farmacéutica, reeditando o «Elogio Histórico» de Pedro José da Silva sobre Tomé Pires e ainda o programa oficial, trabalho esse que manteve em constante labor Professores e Assistentes da Faculdade de Farmácia do Porto, que aliás foram incansáveis durante toda a semana.

SESSÃO DE ABERTURA DO CONGRESSO

À noite realizou-se a sessão solene de abertura a que presidiu o Sr. Ministro da Educação Nacional em representação de S. Ex.ª o Chefe do Estado. A sessão teve lugar no salão nobre da Universidade e surpreendeu todos pelo brilho de que se revestiu. As iluminações da fachada do edificio, a guarda de honra, os vestidos de noite, as fardas de gala, etc., tudo contribuiu para dar ao ambiente a solenidade que o acontecimento merecia. A sessão foi como dissemos presidida pelo Sr. Ministro da Educação Nacional que tinha a ladeá-lo o Cônsul Geral da Espanha no Porto, sr. D. José del Castaño, o Prof. Dr. Amândio Tavares, Reitor da Universidade, o Prof. Dr. Anibal de

Amaral e Albuquerque, Director da Faculdade de Farmácia e Presidente da Mesa do Congresso, o Prof. D. José Casares Gil, da Faculdade de Farmácia de Madrid e Prof. Dr. Mário Taveira, delegado do Brasil ao congresso. Na teia tomaram lugar do lado direito as autoridades civis, militares e eclesiásticas e do lado esquerdo directores e professores das diversas Faculdades.

Aberta a sessão, o Prof. Dr. Anibal de Albuquerque proferiu uma brilhante oração na qual, depois de saudar o Chefe do Estado, o Governo e o Ministro da Educação Nacional, as autoridades presentes e os congressistas, salientou que colaboravam nos trabalhos deste Congresso «os mais lídimos representantes da ciência farmacêutica espanhola e brasileira», aos quais endereçou as suas saudações.

Transcrevemos, a seguir, as principais passagens desse notável discurso:

«Encontram-se aqui reunidos destacados cientistas de Espanha, do Brasil e de Portugal.

Dessa Espanha que deu Universidades à América na própria época dos descobrimentos; dessa Espanha ao mesmo tempo altiva e sonhadora, magestosa e hospitaleira; dessa Espanha que pôde criar um Velasquez e um Murilo, um Cervantes e um Ruben; dessa Espanha varonil e sofredora, que soube fazer das almas de seus filhos promissoras auroras redivivas.

Desse Brasil imenso e ubérrimo, acolhedor e generoso; desse Brasil fidelíssimo, que mesmo depois de entregue aos próprios desígnios se manteve indissolúvelmente ligado à Pátria-mãe, pela língua, pelos costumes e pelos sentimentos.

Deste Portugal amado, que nasceu menino e se fez gigante, que dilatou a fé e criou impérios, que deu fim aos mares e desbravou os ares; deste Portugal, berço de poetas e de mártires, de sábios e de santos.

Juntos, portugueses e espanhóis, alcançámos todos os continentes, dominámos os mares e conquistámos o coração e o cérebro de duas Américas.

Todos juntos, os do Velho e os do Novo-Mundo, numa interpenetração multiseccular de ideais e de destinos, consolidámos, no cenário da história, uma posição de extasiada grandeza e marcámos, na civilização, uma unidade nunca igualada.

E esse assombro deve-se, exactamente, à comunhão de esforços, de ideais, de interesses e de cálidos affectos.

Permutámos sábios e navegantes, professores e poetas.

Foi o famoso viajero português, e quiçá portuense, Fernão de Magalhães, que, em naus castelhanas, voltejou o globo, como foi o célebre cosmógrafo Jacomo de Malhorca que dirigiu a Escola de Sagres.

Abraão Zacuto, professor em Salamanca, pontificou em Lisboa, na Junta dos Matemáticos, como Amato Lusitano pontificou em Salamanca, na medicina e na cirurgia.

Francisco Suarez ensinou em Portugal e o Padre Anchieta evangelizou no Brasil.

Sempre a ciência penetrou ao serviço da humanidade!

Sempre uma frutuosa interpenetração de valores dos povos da Ibéria com os de Aiém-Mar, especialmente com o Brasil, desde o Brasil dos Vice-Reis ao Brasil dos Presidentes.

A história das Américas do Centro e do Sul é, incontestavelmente, a história da Península, e a história de Portugal estende-se ao Brasil, como uma ponte lançada sobre o Atlântico.

Alexandre de Gusmão, brasileiro, de Minas Gerais, foi o estadista mais notável da corte de D. João V. Homônimo daquele outro Alexandre de Gusmão, que, nascido em Lisboa, foi fundar na Baía o Seminário de Belém e irmão daquele Bartolomeu de Gusmão, «o padre da passarola», jesuita e matemático, sábio e mártir, que, nascido no Brasil, voou em Lisboa por entre o pasmo das gentes e foi morrer a Sevilha, vítima da injustiça e da incompreensão dos homens.

Porque falei de cavaleiros do ar, não resisto a recordar aquele farmacêutico da vizinha Vila Nova de Gaia, que no seu balão «Lusitano» há menos de meio século daqui partiu, deste mesmo lugar, entre o mesmo azul do céu e o mesmo azul do mar. Daqui partiu para não mais voltar, porque, unindo as bocas, o céu e o mar, lançaram sobre as águas negrimes de paixão.

Sonho de insatisfeita glória, a que, poucos anos volvidos, dois outros portugueses haviam de dar a mais fecunda realidade da época, transpondo pelo espaço o mesmo mar e unindo em fraterno amplexo as duas pátrias irmãs.

Nada pode negar que no panorama histórico do mundo se desdobre uma consciência ibérica, uma dignidade ibérica, uma espiritualidade ibérica, tão altas como as torres dos velhos templos que os homens construíram para se aproximarem de Deus.

Frágil, a memória dos homens, dilue os factos, esmerilhando as saliências e os contornos. Mas nada pode negar a tendência da raça ibérica, em qualquer época e em qualquer lugar, para a descoberta dos mundos e das coisas ignoradas.

Pròpriamente no campo das ciências farmacêuticas, muitos foram os que, na Península, conseguiram deixar os seus nomes inscritos na lista dos imortais: Tomé Pires, sábio e mártir, o primeiro naturalista europeu na Índia e o primeiro embaixador português na China; Pedro Mateo, Agostinho Mestre, Filipe Guilen, Lourenço Micó, Manuel Gímenes, Simão Álvares, Gonçalo Baião, Rodrigues Coelho, Dionísio Correia, Duarte Silva, Mas-Guindal, Carracido...

Carracido! O luminar da ciência espanhola, a glória máxima da farmácia na Península, nascido, como Casares, na vizinha Galiza, na mesma Galiza que Rosália de Castro — «o verbo da musa galega» — soube cantar em insuperável lirismo, de preciosas gemas recamado».

Concluindo assim:

«Desenrolam-se os trabalhos do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia entre os muros desta cidade laboriosa e calma, desta cidade tantas vezes imortal porque gerou nações e criou impérios, desta cidade velha de séculos mas sempre moça e generosa, desta cidade em que nasceu aquele Infante que dilatou os horizontes do Mundo e que daqui vigia e vela a grandeza de Portugal eterno.

Aqui trabalharemos calmamente, portugueses, espanhóis e brasileiros, na certeza de que continuaremos a existir e a prosperar, no aconchego da mesma tendência civilizadora, sob o mesmo imperativo de cultura, de sentimentos e de comum destino».

Falaram depois o Sr. Presidente da Câmara congratulando-se por se realizar no Porto tal reunião científica; o Sr. Reitor da Universidade desejando ao Congresso o melhor êxito e fazendo votos pela continuação do contacto entre os homens de ciência de Portugal e da Espanha; o Sr. Prof. Casares Gil elogiando o exemplo de paz e amizade dado pelos dois países peninsulares ao mundo; o Sr. Prof. Mário Taveira saudando as autoridades e congressistas e entregando ao Sr. Reitor uma mensagem das Universidades Brasileiras; finalmente o Sr. Prof. Américo Pires de Lima que prendeu a atenção da assistência com um interessante trabalho intitulado «Regresso à Natureza».

SECÇÕES DO CONGRESSO

Na segunda-feira, 12, iniciaram-se os trabalhos das diversas secções que se distribuíram pelas diferentes salas da Faculdade, ficando assim presididas e com os seguintes temas oficiais, alguns dos quais foram lidos neste dia:

1.ª secção — Ciências físico-químicas:

Presidentes — Prof. Dr. Guilherme de Barros e Cunha e Prof. D. Ramón Portillo Moya-Angeler.

Temas oficiais:

1.º *Quimioterapia da tuberculose* — Relator: Dr. D. Manuel González Jauregui.

2.º *Os progressos da química farmacêutica orgânica* — Relator: Dr. Alberto Correia Ralha.

3.º *A colaboração do farmacêutico rural na fiscalização sanitária dos géneros alimentícios* — Relator: Dr. D. Aniceto Charro Arias.

4.º *Insecticidas e fungicidas. Sua toxicidade para o homem e para os animais domésticos* — Relator: Prof. Dr. Armando de Vasconcelos Laroze Rocha.

1.ª sub-secção — Química Geral e Analítica, Farmacofísica, Farmacoquímica:
Presidentes: — Tenente-coronel José Maria Pinto da Fonseca e Prof. Dr. Enrique Otero Aenlle.

2.ª sub-secção — Química Biológica e Análises Bioquímicas, Bromatologia, Toxicologia, Hidrologia:

Presidentes: — Capitão-tenente Dr. Carlos Cândido Coutinho e Prof. Dr. José Clavera Armenteros.

2.ª secção — Ciências Naturais, Farmacognosia, Farmacodinamia:

Presidentes: — Prof. Dr. António Lopes Rodrigues e Prof. Dr. César González Gómez.

Temas oficiais:

1.º Métodos biológicos de aferição de medicamentos. Sua inclusão nas farmacopeias peninsulares — Relator: Dr. D. Fernando Fernández de Soto Morales.

2.º Normalização das drogas vegetais — Relator: Prof. Dr. António Lopes Rodrigues.

3.ª secção — Microbiologia, Parasitologia, Higiene:

Presidentes: — Prof. Dr. Joaquim Mendes Ribeiro e Dr. D. Juan Homedes Ranquini.

Temas oficiais:

1.º Higiene das águas de alimentação — Relator: Dr. Bernardino Álvaro Vicente de Pinho.

2.º Os antibióticos de origem microbiana e as possibilidades da sua preparação na Península — Relator: Dr. Alvaro Zugaza Bilbao.

4.ª secção — Farmácia Galénica e Indústria Farmacêutica:

Presidentes: — Prof. Dr. Manuel Pinheiro Nunes e Prof. Dr. Eugenio Sellés Martí.

Temas oficiais:

1.º Os novos rumos da terapêutica e os novos aspectos da farmácia industrial — Relator: Dr. D. Victor Villanueva Vadillo.

2.º Os laboratórios farmacêuticos e os ensaios analíticos de aplicação à clínica — Relator: Prof. Dr. José Ramos Bandeira.

3.º O farmacêutico espanhol na sua oficina — Relator: Dr. D. José Bayona Sánchez.

4.º A profissão farmacêutica no Estado Corporativo — Relator: Prof. Dr. Guilherme de Barros e Cunha.

5.ª secção — Assuntos profissionais, História e Ensino:

Presidentes: — Dr. D. Rafael Roldan Guerrero e Dr. Sebastião José Monteiro Rego.

Temas oficiais:

1.º Definição legal de especialidade farmacêutica — Relator: Dr.ª D. Silvina Fontoura de Carvalho.

2.º Ensino Militar — Relatores: D. Lope de Vale Cordon, D. Luiz Garcia Lemus e D. Inocencio Moredo.

1.ª sub-secção — Assuntos Profissionais, Ensino, Deontologia:

Presidentes: — Dr. José do Souto Teixeira e Dr. D. Nazario Diaz López.

2.ª sub-secção — História, Bibliografia, Imprensa:

Presidentes: — Dr.ª D. Silvina Fontoura de Carvalho e Dr. D. Alberto Garcia Ortiz.

INAUGURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO HISTÓRICO-BIBLIOGRÁFICA E DAS ACTIVIDADES FARMACÊUTICAS

Após a instalação das secções foi inaugurada com a presença dos Srs. Governador Civil e Reitor da Universidade a Exposição histórico-bibliográfica e das actividades farmacêuticas.

A exposição constou de duas salas, uma destinada exclusivamente à representação espanhola ocupada por uma colecção de fotografias de interessantes peças artísticas, almozarizes, faianças, etc.

Na sala destinada à representação portuguesa podiam-se observar exemplares antiqúissimos de inestimável valor histórico, ao lado de centenas de trabalhos de farmacêuticos mais modernos. Nesta sala evocava-se a memória dos Professores das várias Faculdades de Farmácia, já falecidos.

A exposição no seu conjunto mostrava-se bem organizada servindo perfeitamente a sua missão de mostrar o que tem sido através dos séculos a contribuição científica do farmacêutico português.

Na exposição da indústria farmacêutica viam-se quadros do Grémio Nacional das Farmácias (1) e do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas.

(1) É interessante referir que, dentre os dados estatísticos apresentados, se verifica a existência em 1951 de 1733 farmácias, sendo a sua propriedade: de farmacêuticos, 1148; de ajudantes técnicos, 252; de sociedades por quotas, 111; de viúvas, 83; de herdeiros, 52; de misericórdias, 50; de associações, 13; de Casas de Pescadores, 9; de sociedades anónimas, 8; de médicos, 2; dos C. T. T., 2; de Casas do Povo, 1; de Caixas de Previdência, 4; de Grémios, 1.

A contribuição industrial paga por estas farmácias foi a seguinte: em 1951, 3.629.046\$00; em 1952, 3.931.479\$00.

com interessantes dados estatísticos ⁽²⁾ e ainda dos Laboratórios Vicente Ribeiro e Carvalho da Fonseca, Vitória, Normal, Isis, Barral, Unitas e Saúde, Andromaco, Zimaia, Higiene, Sicla, Sanitas, Franco, Sociedade Industrial Farmacêutica, Luso-Fármaco, Delta e Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, alguns de apurado sentido artístico.

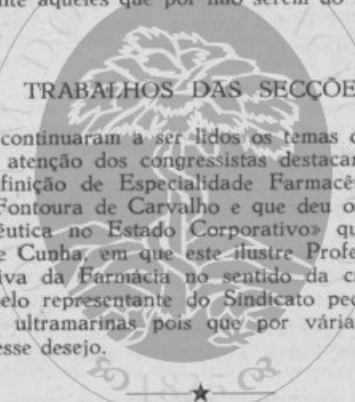


No mesmo dia pelas 17 horas o Reitor da Universidade Sr. Prof. Dr. Amândio Tavares, ofereceu aos congressistas nos salões do palacete da Quinta do Campo Alegre uma recepção durante a qual foi servido um «Porto de Honra», sendo então entregues ao Sr. Prof. D. José de Casares Gil as insígnias da Ordem de Instrução Pública com que aquele cientista foi agraciado pelo Governo Português; o acto serviu de pretexto para o Sr. Reitor dedicar algumas palavras de amizade e de apreço ao Sr. Prof. Casares Gil que este agradeceu bastante emocionado.

A noite realizou-se no salão nobre da Faculdade de Farmácia um serão de arte brilhantemente preenchido pelo Grupo Coral Feminino, dirigido pelas Professoras D. Stella da Cunha e D. Clotilde da Cunha, tendo a categoria do referido agrupamento surpreendido a assistência, principalmente aqueles que por não serem do Porto quase que ignoravam a sua existência.

TRABALHOS DAS SECÇÕES

Na terça-feira, 13, continuaram a ser lidos os temas oficiais nas diferentes secções. Todos eles mereceram a atenção dos congressistas destacando-se pelo interesse que tem para a profissão a «Definição de Especialidade Farmacêutica» que foi lido pela sua Autora Dr.^a D. Silvina Fontoura de Carvalho e que deu origem a prolongada discussão e «A Profissão Farmacêutica no Estado Corporativo» que foi lido também pelo seu Autor Prof. Dr. Barros e Cunha, em que este ilustre Professor insistiu pela modificação da organização corporativa da Farmácia no sentido da criação dum organismo único, do tipo Ordem, sendo pelo representante do Sindicato pedido que essa organização se estendesse às províncias ultramarinas pois que por várias vezes colegas que ali trabalham têm manifestado esse desejo.



A tarde a Câmara Municipal do Porto ofereceu aos congressistas um chá dançante nos jardins do Parque das Águas que decorreu bastante animado.

A noite no Teatro Sá da Bandeira efectuou-se um espectáculo dedicado aos congressistas tendo a artista Alma Flora lido uma saudação.

da Ordem dos Farmacêuticos

Na quarta-feira, 14, continuaram a ser lidos trabalhos em todas as secções. Do seu valor falará a publicação oficial do Congresso, dada a nossa impossibilidade material de publicar todos os trabalhos apresentados. Queremos no entanto destacar os trabalhos que o colega de Moçambique Dr. Camilo Girão Osório apresentou ao Congresso. Aqui fica registado um aceno de simpatia pelo seu esforço significando o valor dos trabalhos apresentados que há que contar com os colegas do Ultramar. Não queremos também deixar passar sem uma menção especial o trabalho sobre solução injectável de vitamina C apresentado por uma equipa formada por colegas de vários laboratórios, digno de louvor já pelo valor do trabalho já pelo espírito de colaboração que demonstra. Também a secção de Química com numerosos trabalhos se distinguiu.

Às 12 horas o Sr. Capitão-tenente farmacêutico Dr. Carlos Cândido Coutinho leu a sua conferência «Os Progressos da Bacteriologia das Águas», trabalho que a reconhecida competência do Autor nos dispensa de elogiar.

(2) Neste capítulo, apresentaram-se os seguintes números: embalegens seladas: em 1941 — 4.221.786; em 1951 — 15.178.866, sendo o valor da produção laboratorial respectivamente de 37.480.093\$50 e 215.189.422\$50. E curioso recapitular a contribuição da Indústria Farmacêutica para o fomento de outras indústrias, que se cifra assim: vidreira, 26.000 contos; gráfica e cartonagem, 33.000 contos; plástica, 500 contos; borracha, 1.600 contos; tubagem de estanho, 3.500 contos; artes diversas, 1.200 conto*.



Pelas 17 horas realizou-se no gabinete do Director da Faculdade de Farmácia uma reunião íntima na qual o Sr. Prof. Mário Taveira leu uma mensagem da Faculdade Nacional de Farmácia do Brasil aos Professores da Faculdade de Farmácia do Porto. A seguir o Sr. Prof. Taveira apresentou outra mensagem, dos alunos daquela Faculdade aos seus colegas portugueses; em nome destes agradeceu o aluno Romeu Pedro Gomes. Por fim o Sr. Prof. Anibal de Albuquerque agradeceu as saudações dos colegas brasileiros abraçando o Sr. Prof. Mário Taveira.

A tarde, no Clube dos Caçadores, foi oferecido aos congressistas um chá dançante que decorreu com bastante animação.

CONCLUSÃO DOS TRABALHOS

Na quinta-feira, 15, terminou a apresentação de comunicações. As 12 horas o Sr. Prof. Dr. Ramón Casares Lopez proferiu uma interessante conferência sobre «Substâncias alimentícias de síntese».

A tarde, pelas 14 horas, realizou-se uma excursão a Guimarães com visita ao Castelo e uma merenda servida na Penha durante a qual os congressistas assistiram à exibição do rancho folclórico Festada de Guimarães.

Na sexta-feira, 16, efectuou-se o encerramento das secções realizando-se em seguida no salão nobre da Faculdade a sessão plenária para aprovação dos votos do Congresso, sessão a que assistiu o Sr. Prof. Silva Araújo, também professor brasileiro, e em que se resolveu que o próximo Congresso se realizasse em Santiago de Compostela em Junho de 1954.

A tarde realizou-se um agradável passeio a Viana do Castelo com merenda oferecida pelo S. N. I. em Santa Luzia, assistindo-se também à exibição de dois ranchos folclóricos.

E na manhã de sábado efectuou-se uma visita às caves de Vila Nova de Gaia.

ENCERRAMENTO DO CONGRESSO

As 17 horas de sábado, no salão nobre da Faculdade de Ciências realizou-se a sessão solene de encerramento do Congresso. Presidiu o Chefe do Distrito, Dr. Domingos Braga da Cruz, que representava os Srs. Ministro do Interior e Subsecretário de Estado da Assistência Social.

Ao brilho e elevação desta sessão solene referiu-se largamente a Imprensa diária de todo o País, que reproduziu passagens dos discursos dos Srs. Prof. Anibal de Albuquerque, presidente do Congresso, Dr. Casares Lopez, vice-presidente da delegação espanhola e Prof. Silva Araújo, delegado brasileiro.

Nessa sessão o Prof. Correia da Silva, secretário do Congresso, proferiu também um discurso que foi uma admirável síntese do que se passou. Dessa peça oratória transcrevemos o seguinte:

«Para dar uma ideia do acolhimento que a realização do Congresso teve da parte dos farmacêuticos de Portugal e de Espanha, bastará dizer que, sem qualquer esforço da Comissão Organizadora para promover a inscrição, esta atingiu o número de quinhentos congressistas obrigando-nos a regeitar muitas inscrições que vieram depois do prazo estabelecido.

A afluência dos trabalhos foi também logo de início consoladora. O número de Comunicações apresentadas às várias Secções do Congresso atinge quase 230, cabendo 83 à representação espanhola e 138 à representação portuguesa. Estes números são só por si suficientemente expressivos para dispensar quaisquer comentários. Se atendermos a que muitos desses trabalhos, pelo menos no que diz respeito a Portugal, foram realizados em precárias condições — pessoalmente eu poderia sobre isso depor com algum

conhecimento de causa — pode avaliar-se a soma de sacrificios e de boa vontade que tal número representa. Podemos jubilosamente dizer neste momento que, sob este aspecto, o Congresso foi um êxito indiscutível e creio que depois dele os farmacêuticos peninsulares podem sentir-se orgulhosos da sua contribuição para o progresso das ciências nos dois países.

Não é evidentemente possível dar uma exacta ideia de como decorreram os trabalhos nas várias Secções. Em todas elas, e de um modo que ultrapassou os juízos mais optimistas, uma assistência atenta e numerosa seguiu a apresentação dos trabalhos e as discussões que à volta de alguns foram levantadas.

Nas minhas funções de secretário, ao passar de secção em secção, surpreendeu-me muitas vezes a elevação e o brilho das controvérsias travadas e não pude deixar de sentir uma espécie de íntimo contentamento ao verificá-lo.

Analisando em pormenor o trabalho das Secções, não é apenas pela ordem natural que a 1.^a Secção, consagrada às ciências físico-químicas, ocupa o primeiro lugar. Foram apresentadas nesta Secção mais de 115 Comunicações, muitas delas de elevado mérito, divididas pelas duas Sub-Secções que compreendia. Dos quatro temas oficiais que cuberam a esta Secção, dois, respeitantes aos progressos da química orgânica e à fitofarmácia, forneceram importantes conclusões que serviram de base à elaboração dos votos finais.

O Prof. Mário Taveira, um dos ilustres delegados brasileiros, apresentou nesta Secção uma Comunicação livre, mostrando assim uma vez mais a sua dedicação ao nosso Congresso.

A 2.^a Secção foram apresentados dois temas oficiais, um sobre aferição biológica de medicamentos, outro sobre normalização das drogas vegetais que se traduziram igualmente em votos finais, temas estes muito discutidos.

Receberam-se nesta Secção 48 trabalhos de autores espanhóis e portugueses, muitos dos quais consagrados ao estudo de plantas medicinais da península e do ultramar.

Cerca de 20 trabalhos foram apresentados à 3.^a Secção, dedicada à Microbiologia, Parasitologia e Higiene. Os dois temas oficiais desta Secção, embora tratando de assuntos de enorme importância prática, pois diziam respeito à produção de antibióticos e à bacteriologia das águas, não puderam, pela sua índole, fornecer qualquer conclusão que servisse aos votos finais.

A Secção de Farmácia Galénica e Indústria Farmacêutica, ou seja a 4.^a, se registou um menor movimento de Comunicações, tem um tema oficial que despertou justificado interesse. Refiro-me à definição legal de especialidade farmacêutica, problema de evidente importância não só do ponto de vista farmacêutico e médico como social, constituindo uma bem compreensível aspiração dos farmacêuticos de quase todo o Mundo. O calor posto na discussão deste tema dá a medida do seu interesse, devendo registar-se o espírito de compreensão com que foi debatido.

Chego, nesta sumária revisão das actividades das Secções à última, consagrada a assuntos profissionais, história, etc. Quatro temas oficiais foram apresentados a esta Secção, envolvendo dois deles problemas da maior acuidade e importância como pode concluir-se do entusiasmo com que foram apreciados.

Dois dezenas de trabalhos foram distribuídos a esta Secção muitos dos quais traduzem velhos anseios, reivindicações, projectos de carácter profissional. Outros eram constituídos por Comunicações de índole histórica, com muito valor. Peço licença para de entre eles destacar duas valiosas comunicações, apresentadas pelo Prof. Luis de Pina, da Faculdade de Medicina do Porto, que espontaneamente se prontificou a colaborar no Congresso. Já que aludo a colaborações deste género, não quero deixar de mencionar os nomes do Prof. D. António Forjaz, do Engenheiro agrônomo Marques Gomes e Profs. Arnaldo Roseira e Rezende Pinto que também enviaram ao Congresso trabalhos do melhor merecimento.

A enorme série de trabalhos científicos que através das Secções foram apresentados, devo acrescentar as conferências que durante o Congresso tiveram lugar, versando assuntos de flagrante importância».

Terminando, disse ainda:

«Estou porém convencido de que o serviço que todos prestámos à Farmácia através do Congresso é já por si suficientemente grande para nos sentirmos compensados de todos os esforços.

Berço de muitas descobertas que transformaram o Mundo, bálsamo para muitas dores que amarguraram a vida, a Farmácia nem sempre encontrou o reconhecimento dos homens. Mas nada disso é bastante para nos deixarmos esmorecer. Quanto mais dura é a luta, mais meritório é o triunfo. Os votos que o Congresso emite e que a seguir vou ler, traduzem bem quantos problemas nos falta resolver. Trabalhemos portanto cada vez mais, cada vez melhor».

VOTOS DO CONGRESSO

A Assembleia plenária do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, reunida na Faculdade de Farmácia do Porto, pelas 11 horas do dia 16 de Maio de 1952, com a assistência de delegados brasileiros, emitiu os seguintes votos:

- 1.º — Que se recomende a reorganização, em Espanha, da fiscalização sanitária de alimentos, coordenada com os serviços de repressão de fraudes e a integração dos serviços municipais, provinciais e estaduais, de forma a assegurar a sua função com a máxima eficácia, em defesa da saúde pública. Que ao mesmo tempo se expresse o desejo de que em Portugal, num futuro tanto quanto possível próximo, se organize um serviço de fiscalização dos géneros alimentícios em moldes semelhantes.
- 2.º — Que, em face da importância e dos recentes progressos da Fitofarmácia, se dê, tanto em Portugal como em Espanha, o maior incremento ao estudo destes problemas nos programas do curso de Farmácia, e se defina o papel do farmacêutico em tal matéria.
Em Portugal, a exemplo do que se faz em Espanha, e dada a sua importância na economia nacional e a toxicidade de muitos dos produtos utilizados, deve sobre eles ser exercida, pela Direcção-Geral de Saúde, uma conveniente verificação.
- 3.º — Que se formule o desejo de que, numa futura revisão do plano dos estudos farmacêuticos, entre outras modificações a introduzir, se amplie para dois anos a duração do curso de Química Farmacéutica Orgânica, à semelhança do que se faz em Espanha.
- 4.º — Que se proponha a unificação dos métodos biológicos de aferição de medicamentos das farmacopeias espanhola e portuguesa e a sua coordenação com os consignados na Farmacopeia Internacional publicada pela O. M. S.
- 5.º — Que se faça o estudo da normalização das drogas de Portugal e Espanha, estabelecendo-se as suas características e constantes físicas, químicas e farmacodinâmicas, para o que as estâncias oficiais devem fornecer os meios de trabalho indispensáveis.
- 6.º — Que se reconhece a necessidade de estabelecer-se um conceito de especialidade farmacêutica, visando à sua regulamentação, em benefício da saúde pública.
- 7.º — Que se proponha ao Governo Português a nomeação duma Comissão permanente de revisão da Farmacopeia Portuguesa e que se promova a elaboração dum Formulário Nacional Magistral para uso de farmacêuticos e médicos.
- 8.º — Que, no mais curto prazo, seja regulamentado, pelas Entidades competentes, o exercício das análises clínicas pelos Licenciados em Farmácia, com a criação de estágio em condições a determinar e garantia de funcionamento dos respectivos laboratórios, recomendando a realização de cursos de aperfeiçoamento nessa matéria.
- 9.º — No que diz respeito a Portugal e reconhecido o carácter liberal da profissão farmacêutica, que se faça realçar a necessidade da fusão dos dois organismos corporativos actualmente existentes num único organismo, que deverá ser do tipo «Ordem» e extensivo às províncias ultramarinas, publicando-se para isso o indispensável decreto constitutivo.

No que respeita a Espanha, que se considera como fundamental a criação dum organismo superior farmacêutico com independência facultativa que integre todos os serviços farmacêuticos do Estado e as funções de inspecção sobre o exercício profissional em todas as suas actividades.

- 10.º — Que se considere de flagrante necessidade a elaboração dum código deontológico que regule as relações dos profissionais entre si, com outros profissionais da arte de curar, com o público e com o Estado.
- 11.º — Que se reconheça a conveniência da actualização da legislação farmacêutica no sentido de salvaguardar os direitos legítimos dos farmacêuticos sem descurar os superiores interesses da saúde pública.
- 12.º — Que se solicite a quem de direito a equiparação dos farmacêuticos dos quadros do Ultramar aos outros técnicos de formação profissional semelhante e bem assim a regulamentação das actividades farmacêuticas nas províncias ultramarinas.
- 13.º — Que se expresse o desejo de que se estabeleça um intercâmbio de farmacêuticos militares entre Portugal e Espanha, destinado a uma melhor especialização no seu aspecto castrense e o melhor estreitamento das relações entre os elementos militares dos dois países.
- 14.º — Que, pelos caminhos julgados mais convenientes, se dirija ao Vaticano o aplauso pelo andamento e conclusão do processo de canonização do jesuíta José de Anchieta, propagador da fé no Brasil e eminente naturalista do século XVI naquelas paragens.

A noite, no salão de festas de Carolina Michaëlis teve lugar o banquete de gala, seguido de baile que se prolongou até de manhã.

C. S.

ESCOLA SUPERIOR DE FARMÁCIA DE LISBOA

Concursos para o título de professor agregado — Tiveram lugar, ultimamente, na Escola Superior de Farmácia de Lisboa, três concursos para o título de professor agregado do 1.º grupo (Química) e do 2.º grupo (Farmácia). Ao primeiro grupo concorreram os Srs. Dr. José Avelar de Almeida Ribeiro, que há anos ali vinha desempenhando, por contrato, o lugar de professor extraordinário, e Dr. Alberto José N. Correia Ralha, antigo bolseiro do Instituto para a Alta Cultura e assistente da mesma Escola Superior.

Ao 2.º grupo concorreu o Sr. Dr. Albano Pereira Júnior, também antigo bolseiro do Instituto para a Alta Cultura, que desempenhava o lugar de assistente no mesmo estabelecimento de ensino.

Os juris, constituídos por professores das três Universidades, foram presididos pelo Rector da Universidade de Lisboa, Sr. Prof. Dr. José Gabriel Pinto Coelho.

Ao Sr. Dr. Almeida Ribeiro coube fazer uma lição sobre *Cromoproteídos* e apresentou uma dissertação intitulada: *Ensaio de quimioterapia antipalúdica na série dos quinolil-pirril-carbínolis*, de que foram arguentes, respectivamente, os Srs. Profs. Drs. Abel Pereira e Laroze Rocha, ambos da Faculdade de Farmácia do Porto.

O Sr. Dr. Correia Ralha fez uma lição sobre: *O arsénio sob o ponto de vista toxicológico*, da qual foram arguentes os Srs. Profs. Dr. D. António Pereira Forjaz, da Faculdade de Ciências de Lisboa, e Dr. Andrade de Gouveia, da Faculdade de Ciências de Coimbra. A dissertação, de que foi arguente o Sr. Prof. Dr. Barros e Cunha, da Escola Superior de Farmácia de Coimbra, tinha por título: *Contribuição para o estudo das cromonas da Ammi Visnaga L.* (Lam.).

As provas do Sr. Dr. Albano Pereira Júnior foram constituídas por uma lição sobre alterações dos *Injectáveis*, de que foram arguentes os Srs. Profs. Dr. Anibal de Albuquerque, Director da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e Dr. Manuel Pinheiro Nunes, da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, e pela apresentação de uma tese intitulada: *Glucosidos e Geninas encontradas nas sementes da Coronilla Glauca L.*, que foi discutida pelos Srs. Profs. Dr. Fernandes Costa, da Escola Superior de Farmácia de Coimbra, e Dr. Mendes Ribeiro, Director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa.

Além das provas atrás citadas, os candidatos prestaram também provas práticas, que foram argumentadas publicamente pelo júri.

Os candidatos foram todos aprovados.

Aos novos professores, que nos orgulhamos de contar no elenco do Corpo Redactorial da «Revista Portuguesa de Farmácia», apresentamos cordiais felicitações.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Assinaturas :

CONTINENTE E ILHAS: Série de 4 Tomos (1 ano)	40\$00
Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto	
COLÓNIAS E ESTRANGEIRO: Série de 4 Tomos (1 ano)	50\$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 Colónias (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Cívicos e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, Universidades Europeias e Americanas, Bibliotecas, etc.

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

Horário do Expediente:

TODOS OS DIAS ÚTEIS

— das 9 às 12 horas.

— das 14 às 17 horas.

— das 21 às 23,30 horas.

Durante o mês de Agosto o Sindicato está encerrado à noite, por motivo de férias.

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

DELIBERAÇÕES DA DIRECÇÃO

Postos de medicamentos de urgência — A S. Excelência o Subsecretário de Estado da Assistência, foi enviada pela Direcção do Sindicato a seguinte exposição:

Senhor Subsecretário de Estado da Assistência

Excelência:

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, acerca da Declaração ao despacho de V. Excelência de 13 de Julho publicado no «Diário do Governo», n.º 160, I série, de 31 de Julho de 1951, sobre a criação dos postos de medicamentos de urgência, vem muito respeitosamente expôr o seguinte:

a) considerando que o número de medicamentos susceptíveis de serem julgados de urgência é em tão elevado número que alguns postos de medicamentos de urgência viriam a possuir uma existência de medicamentos superior a muitas farmácias;

b) considerando que a lista dos medicamentos susceptíveis de serem considerados de urgência, a organizar, nunca poderá, a nosso ver ser perfeita;

c) considerando que não será possível proibir que os postos de medicamentos de urgência venham a possuir uma existência de medicamentos superior em variedade à que for estabelecida;

d) considerando que possivelmente alguns destes postos — muito poucos, é certo — poderão vir a ser, pelas razões já expostas, considerados no sentido prático, verdadeiras farmácias;

e) considerando que se a lista destes medicamentos for forçadamente reduzida, não atinge a finalidade em vista;

f) considerando que os postos que não possam por razões de ordem puramente económica vir a ter em existência a totalidade dos medicamentos dessa lista, também não atingirão a finalidade pretendida;

g) considerando que as condições de funcionamento destes postos não estão clara e suficientemente estabelecidas e ficam dependentes das propostas duma repartição (N.º 2 da Declaração em referência);

h) considerando ainda a dificuldade que, dum modo geral, se verifica em fazer cumprir as leis sobre o exercício de Farmácia;

i) considerando finalmente que se não poderá provar que determinado posto farmacêutico é de facto uma delegação duma farmácia legalmente estabelecida, tal como se não consegue hoje provar que determinadas farmácias não são propriedade de facto de farmacêuticos;

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos como legítimo representante dos farmacêuticos portugueses, a cargo dos quais está inteiramente a Actividade Farmacêutica do País, é de opinião — deste modo respeitosamente submetida ao superior critério e inteligência de V. Excelência — que só o restabelecimento dos partidos farmacêuticos poderá — a bem da Saúde Pública — resolver eficientemente e em realidade o problema social em questão.

Esta Direcção fica evidentemente à disposição incondicional de V. Excelência para concretizar ou desenvolver qualquer ponto da presente exposição que porventura venha a ocasionar dúvidas no esclarecido espírito de V. Excelência.

Lisboa, 7 de Fevereiro de 1952.

A BEM DA NAÇÃO

O Presidente,

Sebastião José Monteiro Rego

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Autos levantados — Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou, no presente trimestre, os seguintes estabelecimentos:

- Drogaria (Idalina dos Anjos Martins), Avenida de Paris, 12-B, Lisboa, em 17-4-952);
 Drogaria (Abílio Várzea Nobre), Rua Senhora da Glória, 82-B, Lisboa, em 26-5-952;
 Drogaria Veneza, Rua Senhora da Glória, 118, Lisboa, em 26-5-952.

FALECIMENTOS

Registamos, com os nossos votos de pesar, o falecimento dos seguintes colegas, sócios deste Sindicato:

- D. Adélia Augusta Pereira Pontes — Vila Nova de Gaia.
 Angelo Cavaleiro Pinto Bastos — Aveiras de Cima.
 Anibal Isidro Paulo Noronha — Rio Maior.
 António Antunes dos Santos — Coimbra.
 António Leal — Monchique.
 Augusto Pereira da Silva — Lisboa.
 Eduardo Augusto César — Lisboa.
 João Augusto Sampaio Mariz — Braga.
 João Crisóstomo Pereira de Barros — Foz do Douro.
 José Maria Vieira Borges Júnior — Lisboa.
 Júlio de Faria Cerqueira — Ponte de Lima.

A Direcção

PESTANA & FERNANDES, LDA.

DROGAS, PRODUTOS QUÍMICOS E ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

Telefones: 2 4286 - 2 4287 - 3 1753

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, 39

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. 4 1433 — 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. II ★ 1952

JULHO-SETEMBRO ★ N.º 3

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTIRIL DERIVADOS DA NORQUELINA E DA NORVISNAGINA (*)

ALBERTO J. C. RALHA

Prof. da Escola de Farmácia de Lisboa

1 — DERIVADOS DA QUELINA

A quelina é, das furanocromonas da *Ammi visnaga*, a que tem acção farmacológica e terapêutica mais acentuada; por isso, é sobre ela que principalmente tem incidido a atenção dos químicos.

Muitos são já os derivados da quelina descritos na literatura. Estes têm sido geralmente preparados com o fim de encontrar substâncias mais activas ou, de qualquer outra forma, mais vantajosas.

SCHÖNBERG e SINA (*) prepararam vários derivados de síntese da quelina, para estudar a relação entre a constituição química e a actividade farmacológica.

Citaremos, em primeiro lugar, a norquelina e os seus derivados: 2-etil, 2-n-propil, 2-fenil e éster etílico do ácido norquelina-2-carboxílico.

Além dos derivados indicados anteriormente, os autores condensaram a quelinona com aldeídos aromáticos (anisaldeído, p-dimetilaminobenzaldeído, piperonal e vanilina), obtendo as calconas coradas correspondentes, algumas das quais tinham semelhança estrutural com a vitamina P e apresentavam a actividade desta.

(*) De uma dissertação de candidatura ao título de Professor Agregado da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Posteriormente SCHÖNBERG e SINA ⁽²⁾ prepararam ainda os seguintes derivados da quelina:

6-hidroxi-4,7-dimetxi-3',4'-dimetoxi benzalcumaronona. (Condensação da quelinona com o veratraldeído), 2-metil-5,8-dihidroxi- [3',2':6,7]-furanocromona e seus éteres dietílico, di n-propílico, dialílico e di- (ω -carboeto-ximetílico).

Conseguiu-se a desmetilação da quelina por aquecimento com iodeto de magnésio, na ausência de dissolvente, e por hidrólise subsequente com ácido sulfúrico dil.

Conforme verificaram CLARKE e ROBERTSON ⁽³⁾, não é viável a desmetilação com ácido iodídrico.

Mais recentemente, GARDNER, WENIS e LEE ⁽⁴⁾ prepararam derivados da quelina — 2-ceto-3 (2H)-dihidro-6-acetilquelina e 3-acetoxi-6-acetilquelina, entre outros — por um processo que difere dos anteriores.

Já depois de realizado este trabalho, ABU-SHADI e SOINE ⁽⁵⁾ prepararam a 5-desmetilquelina e alguns derivados desta.

2 — DERIVADOS DA VISNAGINA

SCHÖNBERG e SINA ⁽¹⁾ condensaram a visnaginona com o piperonal. Posteriormente ⁽²⁾, prepararam, por processos análogos aos usados para a quelina, os seguintes derivados:

Norvisnagina, 2-etilnorvisnagina, 6-hidroxi-4-metoxi-4'-hidroxi-3'-metoxibenzalcumaronona, 6-hidroxi-4,3',4'-trimetoxibenzalcumaronona e 6-hidroxi-4-metoxi-4'-dimetilaminobenzalcumaronona.

Recentemente, GEISSMAN ⁽⁶⁾ descreveu outros derivados da visnagina:

2-anilinometilnorvisnagina e 2-iodometilnorvisnagina.

3 — DERIVADOS DO QUELLOL

GEISSMAN ⁽⁶⁾ preparou vários derivados do quelol, a fim de se estudarem as suas acções farmacológicas. Um deles, o tosilato, encontrou também outra aplicação, por servir de composto intermediário na transformação do quelol em visnagina.

O acetato do quelol foi anteriormente preparado por FANTL e SALEM ⁽⁷⁾.

PARTE EXPERIMENTAL

Os derivados preparados até agora têm sido obtidos com o fim de encontrar compostos farmacologicamente mais activos; nalguns casos, também, para estudar a relação entre a estrutura e a coloração obtida com OHK sólido ⁽⁸⁾.

Os compostos que preparámos foram sintetizados directamente a partir da quelina e da visnagina, com o fim de estudar os espectros de absorção e verificar se apresentariam diferenças que justificassem a sua aplicação nos doseamentos de quelina e de visnagina, quando em mistura.

PREPARAÇÃO DA 2-ESTIRIL-5,8-DIMETOXI-[3',2':6,7]-FURANOCROMA.
2-ESTIRILNORQUELINA.

A quelina possui uma função cetona α - β não saturada (*). Assim, o metilo na posição 2 está activado pelo carbonilo e pode condensar-se (⁹) com aldeídos aromáticos para dar estirilderivados. Substituintes na posição 3 ou no núcleo benzénico não impedem esta condensação, a qual também não é afectada por substituintes em ciclos ligados ao núcleo benzénico (¹⁰).

O facto de a cetona α - β não saturada estar contida num heterociclo não modifica apreciavelmente as propriedades, como verificaram MOOKERJEE e GUPTA (¹¹).

Técnica — 0,26 g (0,001 moles) de quelina e 0,15 g (0,0015 moles) de aldeído benzóico foram dissolvidos em 3 ml de etanol absoluto com o auxílio do calor. Depois do arrefecimento adicionaram-se, pouco a pouco e agitando, 2,8 ml de uma solução de etilóxido de sódio (0,082 g de sódio metálico, recentemente fundido em xileno absoluto, solubilizados em 10 ml de etanol absoluto, previamente destilado sobre sódio). Terminada a adição, a mistura foi aquecida em refluxo durante uma hora. Ao juntar-se o etilóxido de sódio, o líquido tomou uma coloração amarela intensa, que passou lentamente a alaranjada e, finalmente, a vermelha. Por arrefecimento obtiveram-se cristais que, depois de separados por filtração no vácuo e lavados com etanol gelado, se cristalizaram do etanol. Os cristais obtidos, agulhas amarelas, pesavam 0,25 g. Rendimento, 72 %.

A substância, recristalizada do etanol, sublimou a 183° e fundiu a 192-5°.

12 mg foram cuidadosamente secos (aquecidos a 100° durante 4 h à pressão de 0,05 mm em presença de P₂O₅) e enviados para a análise elementar (**).

3,924 mg deram 10,41 mg de CO₂ e 1,59 mg de OH₂
C₂₁H₁₆O₅ : 348

calc. 72,40% de C, 4,54% de H
enc. 72,41 4,59

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

PREPARAÇÃO DA 2-ESTIRIL-5-METOXI-[3',2':6,7]-FURANOCROMA.
2-ESTIRILNORVISNAGINA.

0,23 g (0,001 moles) de visnagina e 0,15 g (0,0015 moles) de aldeído benzóico foram condensados usando uma técnica semelhante à indicada a propósito da preparação da 2-estirilnorquelina.

Rendimento: 42 %.

(*) O facto de a cetona α - β não saturada estar contida num heterociclo não modifica apreciavelmente as propriedades, como verificaram MOOKERJEE e GUPTA.

(**) As microanálises deste trabalho foram executadas pelo Dr. K. RITTER do «Analytisches Laboratorium» de Basileia.

A substância obtida, recristalizada do etanol, fundiu a $177-8^{\circ}$, e, depois de seca em condições análogas às indicadas no caso anterior, deu os seguintes resultados na análise elementar:

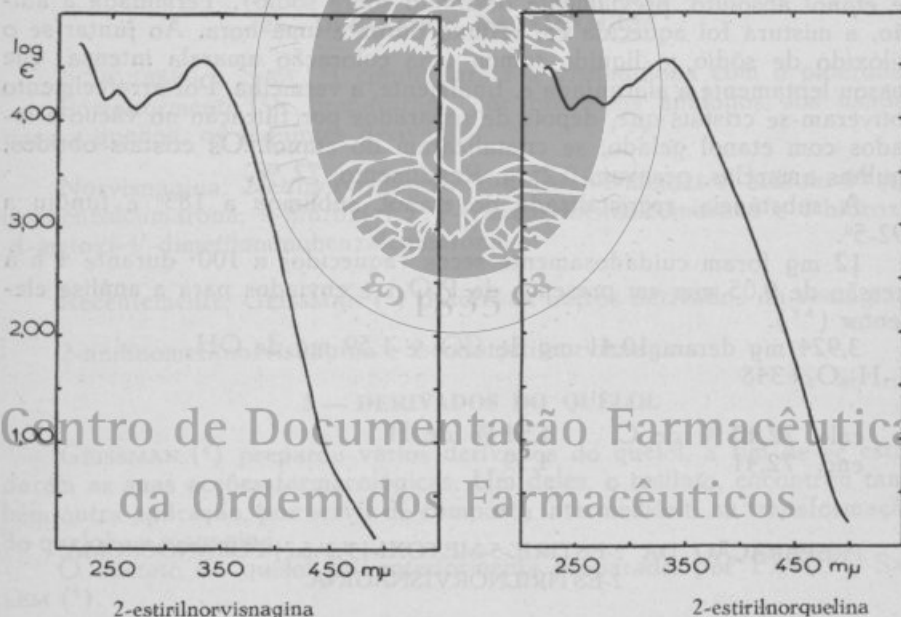
3,868 mg deram 10,72 mg de CO_2 e 1,53 mg de OH_2

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_4$: 318

calc. 75,46 % de C,	4,40 % de H
enc. 75,63	4,43

ESPECTROS DE ABSORÇÃO DA 2-ESTIRILNORQUELINA E DA 2-ESTIRILNORVISNAGINA (*)

Os espectros foram tirados com o espectrofotómetro Beckman DU, utilizando soluções em álcool absoluto espectrográfico.



As diferenças entre os máximos de absorção (220, 250-60 e $330\text{m}\mu$) e a diferença da intensidade de absorção de luz na região visível do espectro não eram suficientemente grandes para permitirem o doseamento das duas substâncias em mistura.

(*) Estes dois espectros foram tirados pelo Dr. A. P. GOUVEIA do Laboratório Químico da Faculdade de Ciências de Coimbra.

Verifica-se, para a 2-estirilnorvisnagina, a existência de bandas de maior intensidade do que as da 2-estirilnorquelina. Aliás, observou-se fenómeno idêntico com a visnagina e a quelina⁽¹²⁾. Por outro lado, no visível, a 2-estirilnorquelina absorve mais intensamente.

Nota-se também, comparando os espectros das soluções alcoólicas da 2-estirilnorvisnagina e da 2-estirilnorquelina, um ligeiro deslocamento dos dois primeiros máximos para a região dos menores comprimentos de onda. Porém, o último máximo (331 m μ) não se encontra deslocado (*).

Os espectros das duas substâncias correspondem a um cromóforo aromático com um grupo carbonilo cetónico conjugado. Os grupos metoxilicos (diferenças entre os espectros da 2-estirilnorquelina e da 2-estirilnorvisnagina) e o resto 2-estiril (***) devem contribuir para a ressonância da molécula.



BIBLIOGRAFIA

- (¹) SCHÖNBERG, A., e SINA, A.: J. Am. Chem. Soc. **72**, 1611 (1950).
- (²) SCHÖNBERG, A., e SINA, A.: J. Am. Chem. Soc. **72**, 3396 (1950).
- (³) CLARKE, J. K., e ROBERTSON, A.: J. Chem. Soc. 302 (1949).
- (⁴) GARDNER, T. S., WENIS, E., e LEE, J.: J. Org. Chem. **15**, 841 (1950).
- (⁵) ABU-SHADY, H., e SOINE, T. O.: J. Am. Pharm. Assoc. **41**, 325 (1952).
- (⁶) GEISSMAN, T. A.: J. Am. Soc. **73**, 3355 (1951).
- (⁷) FANTL, e SALEM: Biochem. Z. **226**, 116 (1930).
- (⁸) SCHÖNBERG e SINA: J. Chem. Soc., 3344 (1950).
- (⁹) EILBRON, BARNES e MORTON: J. Chem. Soc., **123**, 2566 (1923).
- (¹⁰) CHAKRAVARTI: J. Indian Chem. Soc. **8**, 129 (1931).
- (¹¹) MOOKERJEE e GUPTA: Indian J. Physics., **13**, 439 (1939).
- (¹²) BAILEY, GEARY e WALD: J. Am. Pharm. Assoc., **40**, 280 (1951).

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

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

(*) O espectro da visnagina, comparado com o da quelina, apresenta todos os máximos deslocados para a região dos menores comprimentos de onda⁽¹²⁾.

(***) Comparando o espectro da quelina (max. a 247, 281 e 331 m μ) com o da 2-estirilnorquelina (max. a 222, 263 e 332 m μ), nota-se que os dois primeiros máximos se encontram deslocados para a região dos pequenos comprimentos de onda, no caso da última substância. Outro tanto se verifica ao comparar o espectro da visnagina (max. a 243, 275 e 322 m μ) com o da 2-estirilnorvisnagina (max. a 220 (?), 254 e 331 m μ).

O P. A. S. SÓDICO COMO ESTABILIZANTE DOS INJECTÁVEIS DE RIBOFLAVINA (*)

ALUIÍSIO MARQUES LEAL, MARIA AMÉLIA ANDRADE E MARIA DE LOURDES ALVES

Licenciados em Farmácia

Já em tempo abordámos o assunto da preparação das soluções injectáveis de riboflavina, ao apresentar uma nota sobre a possibilidade de obtenção de solutos desta vitamina a 0,2 %, pelo emprego de antipirina como solubilizante (1).

Nesse trabalho fizemos então uma referência sumária à grande maioria dos processos publicados com o fim de obter soluções concentradas de vitamina B₂, os quais podem ler-se com mais pormenores num estudo recente de DOTTORI (2).

Entre esses variados processos, mais ou menos satisfatórios, ocupa lugar de destaque o emprego de sais e derivados de oxiácidos e de aminoácidos aromáticos, nomeadamente o p.aminobenzoato de sódio, o gentisato de sódio e o salicilato de sódio. Este medicamento, em especial, pelo seu alto poder solubilizante da riboflavina (pois em soluto a 62,5 % dissolve 12 % de vitamina) tem sido utilizado frequentemente na preparação de injectáveis e mesmo em solutos orais contendo concentrações superiores a 0,1 %.

Era lógico pensar que o p.aminosalicilato de sódio — composto de fraca toxicidade, usado em doses elevadas como quimioterápico da tuberculose — fosse dotado de propriedades solubilizantes análogas, dada a sua semelhança de estrutura com os compostos atrás referidos. De facto, ensaios preliminares já em tempo efectuados haviam mostrado a possibilidade de obter solutos com mais de 30 mg. de riboflavina por cm³ utilizando como dissolvente uma solução a 30 % de P.A.S. sódico (**).

Apesar das possíveis limitações que a relativa estabilidade dos injectáveis de P.A.S. sódico poderia trazer ao emprego deste composto como estabilizante dos injectáveis de vitamina B₂, resolvemos estudar as condições mais favoráveis para a preparação de solutos nas concentrações mais usuais (0,2 a 0,5 %) e ainda a estabilidade ao calor e ao fim de alguns meses — assunto que constitui o presente trabalho.

PARTE EXPERIMENTAL

Utilizámos nos nossos ensaios um P.A.S. sódico «Lepetit», satisfazendo às características de pureza descritas na literatura (3, 4, 5, 6) e que dava uma solução aquosa a 30 % só levemente amarelada. A riboflavina era

(*) Trabalho apresentado ao 2.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

(**) Posteriormente à apresentação deste trabalho, RUNTI (Farmaco, 7, 344, 1952) num estudo sobre hidrossolubilização da vitamina B₂ refere o ensaio de vários compostos ainda não referidos na literatura e entre eles o p. aminosalicilato de sódio.

um produto «Merck» (U.S.A.) e apresentava as características físico-químicas descritas na Farmacopeia Americana (7).

Começamos por adicionar a 10 cm³ do soluto de P.A.S. sódico a 30 % quantidades crescentes de vitamina (100 a 600 mg.) até que, após um contacto de cerca de meia hora, a frio (15°-20°), houve um excesso de riboflavina por dissolver. No filtrado do soluto saturado doseou-se aquele composto por espectrofotometria, na zona dos 450 m μ (Colleman Jr.; diluição 10 / por cm³) tendo-se verificado que a quantidade máxima solubilizada nestas condições era 4 g % de riboflavina.

Todas estas soluções se mantiveram sem precipitação quando colocadas no frigorífico e à temperatura ambiente, durante três meses. O seu pH (Beckmann, mod. G.; electrodo de vidro) era sensivelmente análogo e vizinho de 7,6-7,7.

No intuito de fixar as quantidades de P.A.S. sódico suficientes para a preparação de soluções de vitamina a 0,2 e 0,5 %, prepararam-se solutos com percentagens de estabilizante de 3 a 10 %, tendo-se verificado que bastavam concentrações de 2 e 6 %, respectivamente, de p. aminosalicilato para se obterem essas soluções de riboflavina.

Prepararam-se então, em quantidades de 100 cm³, quatro soluções injectáveis de riboflavina, duas a 0,2 % (com 3 % de P.A.S. sódico) e outras duas a 0,5 % (com 6 % de P.A.S. sódico), que foram metidas em ampolas de vidro amarelo e esterilizadas a 100°, 30 m. Todos esses solutos foram obtidos por dissolução do p. aminosalicilato em cerca de 3 partes de água, acabada de redestilar, adicionando depois a vitamina e deixando dissolver esta a frio, por agitação durante alguns minutos; só então se completava o volume final. Dois dos solutos, um de cada concentração, foram levados, com ClH N/10, a pH vizinho de 6,5 (A e B); e os outros dois, com ClH N/1, a pH compreendido entre 5,0 e 5,5 (A₁ e B₁) (*).

Em todos estes injectáveis foram efectuadas determinações de pH e dosagens da riboflavina antes de esterilização, após esta e ao fim de três meses. No quadro I acham-se os resultados obtidos (média de duas determinações).

As ampolas foram conservadas à temperatura ambiente e inspeccionadas periodicamente com o fim de apreciar qualquer possível precipitação.

QUADRO I
da Ordem dos Farmacêuticos

Solutos injectáveis	pH			Riboflavina %		
	antes est.	após est.	3 meses	antes est.	após est.	3 meses
A	6,6	7,3	7,65	0,196	0,196	0,196
A ₁	5,05	6,75	7,0	0,192	0,192	0,192
B	6,45	7,1	7,65	0,48	0,48	0,48
B ₁	5,6	6,75	7,1	0,48	0,48	0,48

(*) Tentativas no sentido de descer ainda mais o pH (até cerca de 4,5) mostraram que, nessas condições, começava a notar-se já precipitação do ácido p.aminosalicílico.

O exame deste quadro mostra que todas as soluções preparadas sofreram um leve aumento de pH após aquecimento, facto que se observa, também, normalmente nas soluções simples de P.A.S. sódico de iguais concentrações, quando preparadas sem a adição de qualquer reductor. Ao fim de três meses o pH de todas as soluções tinha subido um pouco, embora menos que durante a esterilização. Quanto à concentração de vitamina B₂, não houve modificações apreciáveis devidas à esterilização e ao tempo.

O exame dos caracteres organolépticos dos injectáveis preparados, feito periódicamente, levou à verificação de que os solutos A₁ e B apresentavam já ao fim de dois meses uma leve poeira, sem cristalização, em massa, da vitamina B₂ em nenhuma ampola. Os outros dois solutos estavam perfeitamente limpidos ao fim de três meses (*).

CONCLUSÕES

1) — Uma solução de P.A.S. sódico a 30 % dissolve cerca de 4 % de riboflavina; e podem preparar-se injectáveis desta vitamina a 0,2 % e 0,5 % usando, respectivamente, 3 e 6 % de p.aminosalicilato de sódio.

2) — Estes injectáveis podem esterilizar-se a 100°, 30 m. sem baixa apreciável de riboflavina; e apresentam um pH final de cerca de 7,0.

3) — Ao fim de três meses, praticamente não houve modificação na concentração da vitamina, havendo apenas um leve aumento de pH; e duas das soluções injectáveis, uma de 0,2 % e outra de 0,5 %, apresentavam-se ainda sem qualquer precipitação.

(Trabalho efectuado no Laboratório da C. P. Higiene)

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

- (¹) MARQUES LEAL, A.: *J. Farmac.* **9**, 1 (1950).
 (²) DOTTORI, D. N. A.: *Rev. San. Mil. Arg.* **5**, 357 (1951).
 (³) JUSTONI, R.: *Farmaco* **4**, 745 (1949).
 (⁴) Anon.: *Pharm. Weekbl.* **85**, 221 (1950).
 (⁵) Ref. dos «N. N. R.»: *J. Am. Med. Assoc.* **145**, 905 (1951).
 (⁶) Ref. da Com. Farm. Belga: *J. Pharm. Belg.* **6**, 219 (1951).
 (⁷) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. XIV).

(*) Ao fim de seis meses, as mesmas ampolas ainda se apresentavam lípidas.

NOTA PRÉVIA SOBRE A ACÇÃO CIRCULATORIA DOS ALCALOÍDES DO *PTAEROXYLON OBLIQUUM* (THUMB.) RADLK (*)

A. C. CORREIA DA SILVA E L. NOGUEIRA PRISTA
 Prof. da Faculdade de Farmácia do Porto Assist. da Faculdade de Farmácia do Porto

Já em nota anterior ⁽¹⁾ nos referimos ao *Ptaeroxylon obliquum* e ao seu uso na medicina indígena de Angola. Utilizando, para o nosso estudo, a casca da planta, foi-nos possível verificar a existência de vários princípios com provável interesse farmacológico, entre os quais os alcalóides.

O estudo aí iniciado foi depois continuado por um de nós ⁽²⁾, tendo-se conseguido obter no decurso dos trabalhos um soluto alcalóidico suficientemente puro para ser submetido a alguns ensaios farmacodinâmicos de orientação. É o resultado destes primeiros ensaios que nesta breve nota se relata.

As primeiras experiências a que procedemos consistiram em verificar o efeito dos alcalóides sobre a tensão arterial, utilizando para isso o coelho. Os animais eram anestesiados pelo uretano e preparados para o registo da tensão arterial segundo a técnica corrente. As injecções do soluto de alcalóides

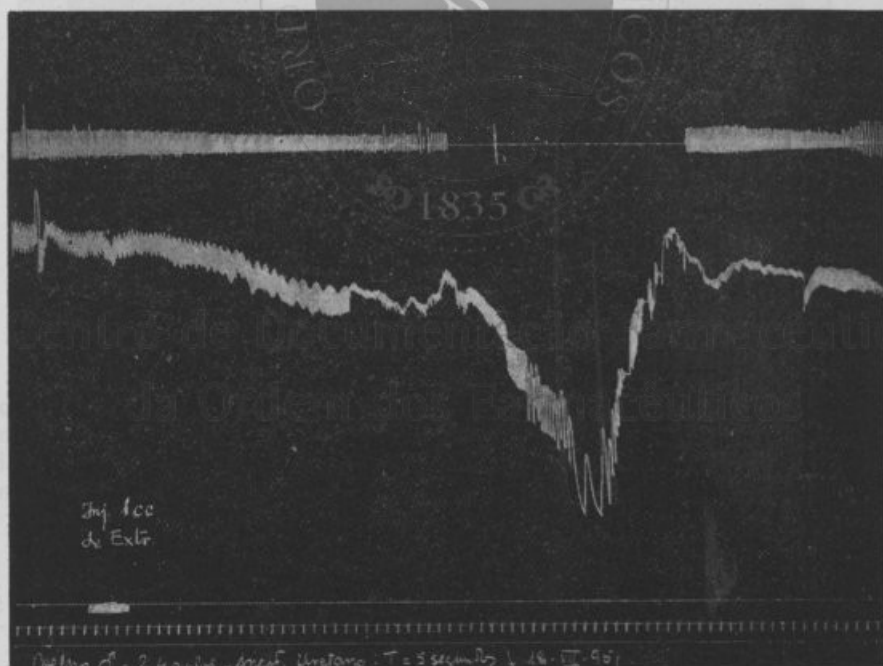


Gráfico n.º 1 — Coelho ♂ 2^h,400, registo dos movimentos respiratórios e tensão arterial. Injecção de 1 cm³ de soluto alcalóidico.

(*) Apresentada ao Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências — Málaga 1951.

lóides foram praticadas na veia marginal da orelha e em alguns casos na veia jugular.

Na curta série de experiências a que procedemos, foi possível verificar que, após a injeção do soluto alcalóidico, se dava uma queda bastante acentuada da pressão sanguínea, que, em alguns casos, chegou a atingir 2 cm. de Hg. A queda da tensão manifestava-se umas vezes imediatamente depois da injeção, outras vezes após um intervalo de tempo variável. A intensa hipotensão obtida em alguns ensaios mantinha-se durante vários minutos, normalizando-se depois com rapidez também variável. Simultaneamente com a queda da tensão pôde observar-se quase sempre uma pausa respiratória de diferente duração, como se vê nos gráficos n.ºs 1 e 2.

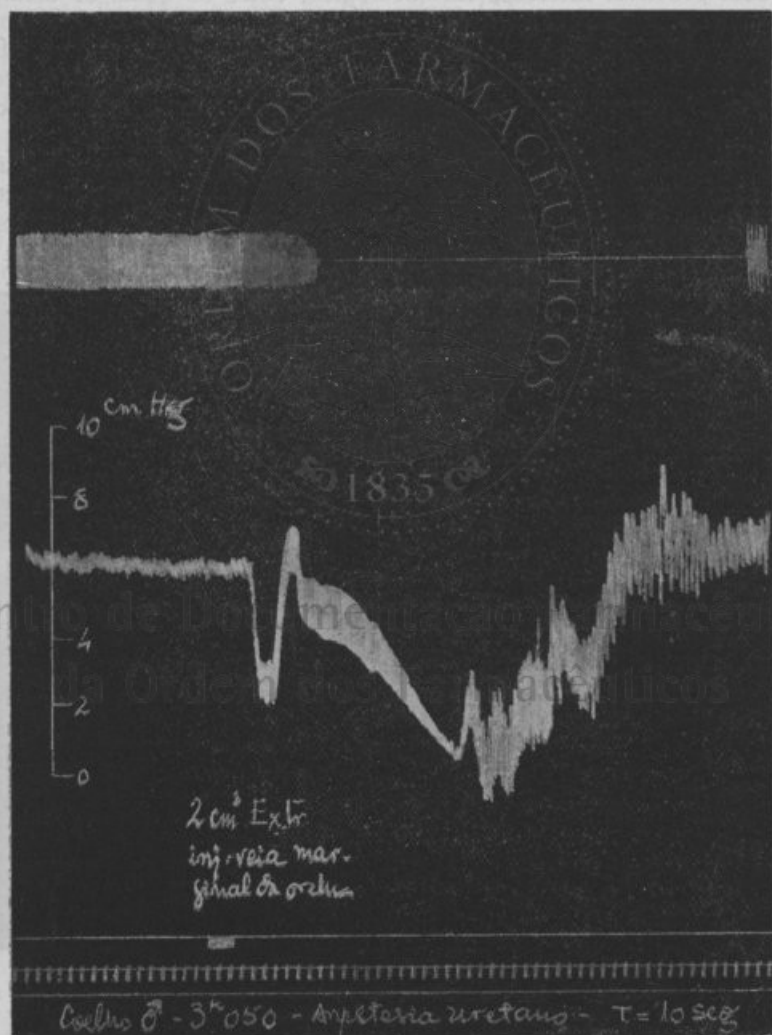


Gráfico n.º 2 — Coelho ♂ 3^o050, registo dos movimentos respiratórios e tensão arterial. Injeção de 2 cm³ de soluto alcalóidico.

Com o fim de verificar a acção cardíaca do soluto dos alcaloides, foram realizadas algumas experiências com o coração de rã, isolado segundo a técnica de Clarck. A adição do soluto alcalóidico ao liquido de perfusão determinava efeitos de diferente intensidade segundo a concentração, mas traduzindo-se sempre por uma imediata e bem marcada baixa da amplitude da contracção, como pode ver-se nos gráficos n.ºs 3 e 4, juntos. Doses relativamente elevadas determinaram paralisação cardíaca, que a lavagem pelo liquido de Ringer fazia desaparecer.



Gráficos n.ºs 3 e 4—Coração de rã isolado, perfundido pelo liquido de Ringer.

O pequeno número de ensaios realizados, apenas destinados a dar uma ideia do tipo de actividade farmacodinâmica dos alcaloides, não nos permitiu tirar qualquer conclusão sobre o mecanismo destas acções. O ensaio destes constituintes e de outros, possivelmente até de maior interesse farmacológico, está em curso, sendo oportunamente publicado.

BIBLIOGRAFIA

(¹) A. C. CORREIA DA SILVA, A. C. e NOGUEIRA PRISTA, L. — «Ensaio sobre a composição química do *Ptaeroxylon obliquum*» — *Anais Faculdade Farm. Porto*, 10, 169, (1950).

(²) NOGUEIRA PRISTA, L. — «*Ptaeroxylon obliquum* — estudo químico» — Tese de doutoramento — Porto, 1951.

À CERCA DO PODER ANTIMICROBIANO DO SORO SANGUÍNEO DO COELHO RESULTANTE DA ADMINISTRAÇÃO DE PENICILINA G POTÁSSICA E SULFONAMIDAS (*)

L. SILVA CARVALHO E MARIA VITÓRIA A. GOMES

Licenciados em Farmácia

Desde pouco depois do começo da penicilinoterapia que extensamente tem sido assinalado um efeito sinérgico ou aditivo entre a penicilina e as sulfonamidas. Este facto tem sido referido tanto em ensaios *in vitro* (2, 3, 5-7, 10, 22-24, 29, 36, 41, 43-46), como em observações *in vivo* (1, 4, 6-7, 12, 25, 33, 37, 40, 43, 45-46).

Aliás, os resultados clínicos colhidos pelo emprego da associação da penicilina com vários compostos sulfonamídicos têm corroborado aquela observação experimental (8, 11, 13, 16, 19, 21, 26-28, 30-32, 34, 39, 42, 47-50).

Ultimamente, o interesse por esta terapêutica associativa cresceu bastante, sobretudo depois de que a parte sulfonamídica passou a ser constituída por uma mistura de 3 destas substâncias (o que permite obter maior efectividade e mais reduzido prejuizo tóxico), em vez de uma só, passando a aparecer no mercado, particularmente norte-americano, vários preparados para administração oral de penicilina + 3 sulfonamidas seleccionadas (**), destinadas à terapêutica de infecções mistas do tracto urinário, do aparelho respiratório e do tubo gastrointestinal.

Tem-se procurado explicar este efeito sinérgico como devido a um aumento de eficiência antimicrobiana da associação medicamentosa em relação a cada um dos componentes penicilina e sulfonamidas.

Este acréscimo de actividade seria resultante, por um lado, por ser maior o número de microrganismos afectáveis pela associação, em confronto com o número que seria sensível em referência apenas a um dos componentes associados (aumento do espectro antibacteriano), por outro, por se desenvolver maior vulnerabilidade microbiana, actuando cada um dos componentes associados por mecanismos diferentes, a penicilina exercendo-se sobre um sistema enzimático bacteriano e as sulfonamidas interferindo com um processo nutritivo essencial, e, ainda, devido a uma tal associação medicamentosa estorvar o desenvolvimento de resistência adquirida, por interferência com o fenómeno de mutação microbiana.

(Vide o capítulo *Mecanismo do efeito sinérgico* do artigo «O sinergismo da associação penicilina-sulfonamidas», escrito por um de nós (28)).

(*) Trabalho apresentado no II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia.

(**) Entre os vários produtos norte-americanos, podemos assinalar: — *Biosulfa 250 M* de The Upjohn Comp., *Cilfomide* de Winthrop-Stearns, Inc., New York, *Dram-Cillin with Penicillin* de The Wm. S. Merrell Comp., *Penicillin Tablets with triple Sulfonamides* de Lederle Laboratories Division, *Penicombisul* de Shering Corp., *Pentrasamide* de Sharp & Dohme, *Pentrisul* de U. S. Vitamina Corp., *Pentrizine Tablets* de The Tilden Comp., *Tetracillin* de Schenley Lab., Inc., *Trisulfalin* de Irwin, Neisler & Comp.

Entre nós, apresentam-se no mercado os preparados nacionais: *Combissulfa* do Lab. Atral e *Tricilina* do Inst. Luso-Fármaco.

Ultimamente, SHLAES e associados (³⁶⁻³⁷) sugeriram que as sulfonamidas poderiam reforçar a actividade da penicilina por retardar a sua excreção.

Pareceu-nos interessante elaborar um trabalho que pudesse trazer alguma contribuição para esclarecer esta eventual faceta do mecanismo justificativo do sinergismo observado na medicação penicilina-sulfonamidas.

Nesta tentativa se baseia a justificação deste trabalho. Foi orientado no sentido de se avaliar qual o efeito inibidor revelado pelo soro de um animal de experiência (coelho) após vários lapsos de tempo depois de administração oral de penicilina, de penicilina e sulfonamidas e de sulfonamidas sòmente. Desta forma, pretendeu-se reconhecer se era ou não observável um prolongamento do poder antimicrobiano no soro, isto é, se a acção antibacteriana do soro se mantinha, por forma significativa, por um lapso de tempo mais extenso quando se administrava penicilina associada às sulfonamidas do que quando se fornecia ao animal apenas aquele antibiótico.

DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

Animal utilizado:

Empregou-se como animal de ensaio (para apreciação da penicilinemia, após administração oral da penicilina) o coelho, usando animais com um peso à volta de 2 kg.

Administração das substâncias medicamentosas:

Quer a penicilina isoladamente, quer este antibiótico em associação com sulfonamidas ou ainda estas últimas foram administradas *per os*, em cápsulas gelatinosas. A utilização de cápsulas gelatinosas permitiu-nos não só respeitar precisamente a forma de administração correntemente seguida na medicação associativa penicilina e sulfonamidas, como — objectivo fundamental em vista — nos assegurou a total ingestão das drogas, sem o risco de perdas possíveis na administração *per os* no animal, visto as substâncias se libertarem das cápsulas sòmente no meio estomacal.

Quantidade das substâncias medicamentosas administradas:

Praticaram-se diferentes ensaios em que se usaram quantidades diferentes de substâncias activas.

A cada coelho administrou-se, em jejum, uma cápsula gelatinosa contendo quantidades determinadas de penicilina G potássica nuns casos, desta penicilina associada a uma mistura em partes iguais de 3 sulfadrogas — sulfadiazina, sulfamerazina e sulfametazina — noutros, ou só destas 3 substâncias ainda.

As cápsulas contendo a penicilina ou esta e as sulfonamidas incluíam, também, como neutralizantes do meio gástrico, citrato de sódio e gele de hidróxido de alumínio.

As quantidades utilizadas não foram sempre as mesmas em todos os ensaios.

Nuns casos, 50.000 u de penicilina G potássica, por cápsula, e 50.000 u de penicilina G potássica + 0,083 de cada uma daquelas 3 sulfonamidas, por cápsula.

Noutros, 100.000 u de penicilina G potássica, por cápsula, e 100.000 u de penicilina G potássica + 0,166 gr de cada uma daquelas 3 sulfadrogas, por cápsula.

Estas relações correspondem às proporções utilizadas na medicação humana, e que constam, por cápsula, de 100.000 u de penicilina e 0,5 g de uma mistura, em partes iguais, das 3 sulfonamidas.

E ainda 200.000 u de penicilina G potássica, por cápsula, e 200.000 u de penicilina G potássica + 0,166 de cada um dos 3 compostos sulfonamídicos.

Horário da colheita do soro:

O sangue foi colhido da veia marginal da orelha do coelho, após a administração das cápsulas, em intervalos de tempo de hora a hora nas primeiras horas, e colheitas espaçadas de 2 em 2 horas mais tarde.

À fim de se observar o ritmo de absorção na 1.^a hora após a administração, também se praticou uma série de ensaios em que, além daquele horário, se praticaram, também, colheitas de sangue findos 7, 15 e 30 minutos após a administração das cápsulas.

O soro foi separado por centrifugação e utilizado na dosagem.

Técnica da titulação:

Usou-se uma técnica das diluições, empregando como germe de ensaio o *Staphylococcus aureus*, e avaliando o limiar de inibição pela viragem de um indicador, a fenolsulfonaftaleína (viragem do vermelho para amarelo, por acidificação, devido a produção de ácido láctico pelo desenvolvimento bacteriano).

A técnica usada foi inspirada nas de FIELDING (17) e VELU e CHABANES (47) e adequada às condições do trabalho (ver paradigma no Quadro 1).

Meio de cultura do ensaio:

Preparámos separadamente os seguintes componentes que entram na obtenção deste meio: caldo-base, solução aquosa de glicose a 30 %, solução aquosa de fenolsulfonaftaleína (ajustada a pH final 8,0) a 5^o/₁₀₀ e suspensão-mãe de *Staphylococcus aureus*.

Caldo-base:

Peptona Difco	20 g
Cloreto de sódio	5 g
Glicose	2 g
Água destilada	1.000 cm ³

Ajustado ao valor de pH 7,8 com solução de NaOH.

Suspensão-mãe do organismo de ensaio:

Partiu-se de uma cultura de *Staphylococcus aureus* em tubos de gelose inclinada, conservada no frigorífico e repicada semanalmente. De cada

um destes tubos de gelose inclinada de obtenção semanal, semeia-se um tubo de caldo-base, que se replica diariamente, de tubo de caldo para tubo de caldo, tendo-se o cuidado de manter constantes o tempo de incubação e volume inoculado.

A suspensão-mãe do estafilococo resulta pela diluição a 1 : 100 do caldo cultivado em caldo-base.

No momento do emprego, o meio resulta pela associação de:

Caldo-base	70	cm ³
Solução de glicose a 30 %	10	cm ³
Solução aquosa de fenolsulfonaftaleína a 5 ‰	1,4	cm ³
Suspensão-mãe do estafilococo dourado	1	cm ³

Empregamos como padrão uma solução a 0,5 unidades por cm³ de uma penicilina titulada (penicilina G potássica).

Utilizou-se uma gama de tubos de Wasserman (no número mínimo de 6) para cada dosagem de soro, dispondo em todas as titulações de uma gama-padrão de igual número de tubos, utilizando o padrão referido.

QUADRO I
GAMA DO SORO (OU PADRÃO)

	Número dos tubos						
	1	2	3	4	5	6	T
Soro a titular ou padrão a 0,5 u/cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³
Solução fisiológica de cloreto de sódio	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³
Caldo semeado	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³	0,5 cm ³
Diluições	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	
Concentrações em penicilina em unidades por cm ³	0,25 u/cm ³	0,125 u/cm ³	0,0625 u/cm ³	0,0312 u/cm ³	0,0156 u/cm ³	0,0078 u/cm ³	

Cálculo do teor penicilínico:

A leitura dos resultados fez-se ao fim de 16 horas de cultura na estufa a 37° C.

As quantidades de penicilina no soro em cada ensaio foram estabelecidas apreciando qual o primeiro tubo virado (amarelo) e tomando como valor a média do título em penicilina desse tubo e o do tubo anterior (último vermelho). No caso de aparecer algum tubo alaranjado, o teor de peni-

lina correspondente será a média entre os teores correspondentes aos tubos vizinhos.

Nas condições que criámos para o ensaio, o padrão virava no tubo n.º 4, ou seja numa concentração vizinha de $0,045 \text{ u/cm}^3$ de penicilina G potássica.

Para calcular a concentração de penicilina nas diferentes colheitas de soro sanguíneo, multiplicámos o inverso da diluição correspondente à média da viragem pela concentração penicilínica média igualmente dos valores correspondentes ao último tubo por virar e ao primeiro virado do padrão.

Por exemplo, se num exame, o primeiro tubo virado (amarelo) foi, suponhamos, o tubo n.º 5, o teor de penicilina no soro sanguíneo será:

$$\left(\frac{16+32}{2}\right) \times 0,045 \text{ u} = 1,08 \text{ u por cm}^3.$$

TABELA DE EQUIVALÊNCIA DOS NÚMEROS DOS TUBOS DE PENICILINA, EM UNIDADES POR cm^3

Tubo		$\times 0,068 \text{ u por cm}^3$		
> 1	0,068	>	>
> 1+	0,10	>	>
> 2	0,13	>	>
> 2+	0,20	>	>
> 3	0,27	>	>
> 3+	0,41	>	>
> 4	0,54	>	>
> 4+	0,81	>	>
> 5	1,08	>	>
> 5+	1,82	>	>
> 6	2,16	>	>
>	> 2,16	>	>

Legenda:

↑ — Significa que nenhum tubo virou para amarelo, mantendo-se todos vermelhos.

↓ — Significa que todos os tubos viraram para amarelo.

N.º+ — Significa tubo com cor alaranjada.

RESULTADOS

A fim de não transplantarmos para aqui a totalidade dos valores numéricos obtidos no trabalho, o que acarretaria grande extensão sem qualquer vantagem de maior, limitamo-nos a publicar conjuntos de ensaios em 10 animais, tirados do nosso caderno de notas indiscriminadamente e em bloco, isentos portanto de qualquer determinação selectiva.

QUADRO II

RESULTADOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO ORAL, NO COELHO, DE 200.000 U DE PENICILINA G POTÁSSICA (N.º DOS TUBOS VIRADOS)

Coelhos	Horário das colheitas								
	7 m	15 m	1/2 h	1 h	2 h	4 h	7 h	10 h	P
45	5+	6	6	3+	1+	↓	↓	↓	4
46	↑	↑	↑	6	3	1+	↓	↓	4
47	↓	3+	5	3	2+	2	2	↓	4
48	4	6	5	6	4	2	2	1+	4
49	3	4	4	↓	2+	3	3	2	4
50	4+	6	5	3	↓	↓	↓	↓	4
51	4	3	2	1+	1+	↓	↓	↓	4
52	4	4	4	4	5	3	2	2	4
53	3	5	6	6	4	3	2	2	4
54	3	5	6	↓	2	↓	1+	↓	4

QUADRO III

RESULTADOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO ORAL, NO COELHO, DE 0,50 DE MISTURA EM PARTES IGUAIS DE SULFADIAZINA, SULFAMERAZINA E SULFAMETAZINA (N.º DOS TUBOS VIRADOS)

Coelhos	Horário das colheitas do soro sanguíneo								
	7 m	15 m	1/2 h	1 h	2 h	4 h	7 h	10 h	P
30	3	3	3	3	3	1+	4	3	4
31	3	3	3+	3	3	1+	3	3	4
32	3+	4	3+	4	3+	4	3+	↓	4
33	3+	4	4	3	5	4	3	3+	4
34	2+	3+	4	4	3	3	3+	4	4
35	3	3	3	3	3	1+	4	3	4
36	5	2	4	4	3	2	2+	4	4
37	2	2	3	4	3	2	2	3	4

QUADRO IV

RESULTADOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO ORAL, NO COELHO, DE 200.000 U DE PENICILINA G POTÁSSICA + 0,25 G DE TRI-SULFAS (N.º DOS TUBOS VIRADOS)

Coelhos	Horário das colheitas								
	7 m	15 m	1 2 h	1 h	2 h	4 h	7 h	10 h	P
71	1+	3	6	2	↓	↓	↓	↓	4
72	4	4+	4	4	↓	2	2	↓	4
73	↑	↑	↑	5	4	3	2	2+	4
74	2	↑	3	4+	↑	2	2	↓	4
75	2	2	3	3	3	3	2+	2	4
76	4	4	5	3+	↓	↓	↓	↓	4
77	↓	↑	↑	5	6	↑	↓	↓	4
78	4	↑	3	↓	↓	↓	↓	↓	4
79	3	4	6	4	2	↓	↓	↓	4
80	4	5	0	5	4	3	2	↓	4

QUADRO V

RESULTADOS APÓS A ADMINISTRAÇÃO ORAL, NO COELHO, DE 200.000 U DE PENICILINA G POTÁSSICA + 0,50 G DE TRI-SULFAS (N.º DOS TUBOS VIRADOS)

Coelhos	Horário das colheitas								
	7 m	15 m	1 2 h	1 h	2 h	4 h	7 h	10 h	P
82	3+	3+	3	3+	3+	3+	3+	3	4
83	4	3+	4	3	3	4	4	4	4
84	5	5	5	5	4	3	4	4	4
85	4	3	4	5	4+	5	4	3+	4
86	3+	4	4	3+	3+	3	3	3	4
87	4	3	4	5	4+	5	4	3+	4
88	3	3	3	4	3+	3+	3	3+	4
89	2+	2+	2+	2+	3	2+	2+	2+	4
90	3+	4	4	3+	3+	3+	3+	3	4
91	3	3+	4	4	4	3	3	3	4

APRECIÇÃO

Torna-se assinalável que, embora este trabalho apresente uma estruturação simples, a sua execução reveste-se tecnicamente de uma muito notável delicadeza. Assim, pormenores como utilização de um germe de sensibilidade bem definida, e, por outro lado, adequada, de um meio nutritivo apropriado e rigorosamente idêntico (uniformidade dos ingredientes constituintes, pH), dum inóculo de riqueza bacteriana conveniente e uniforme, da utilização de uma estufa rigorosamente regulada e suficientemente espaçosa, duma limpeza absoluta do material do vidro usado, podem interferir acentuadamente nos resultados.

Por outro lado, um tal trabalho torna-se laborioso pela própria morosidade da natureza dos ensaios em si e pela necessidade de execução de elevado número de provas, tratando-se de um ensaio biológico.

Praticámos alguns ensaios, digamos a branco, isto é usando o soro sanguíneo de coelho sem se ter administrado qualquer das drogas antimicrobianas, tendo-se reconhecido nalguns casos não total viragem dos tubos, mantendo-se vermelho o tubo n.º 1.

Tomámos disposições uniformizando os ensaios, de sorte a anular as possíveis interferências estranhas. Assim, fizemos por utilizar coelhos (de ambos os sexos) apresentando pesos não se afastando muito (à volta de 2 kg) uns dos outros.

Além disso, a administração das cápsulas foi, em todos os casos, praticada em jejum. BROHKAHN e PEDRIK⁽⁹⁾ verificaram, no homem, que doses de penicilina cálcica que eram absorvidas apreciavelmente quando administradas em jejum, deixaram de o ser quando a administração se fazia 1 hora depois da primeira refeição. RENKONEN⁽³⁵⁾ igualmente observou que a administração, em crianças, antes das refeições conduzia a valores penicilínicos no sangue um tanto mais elevados do que quando a administração ocorria depois das refeições.

Como referimos, praticámos uns ensaios administrando 50.000 unidades e noutros 100.000 unidades de penicilina G potássica. As taxas de penicilinemia obtidas foram bastante reduzidas para poderem interessar para o prosseguimento do nosso trabalho, pelo que passámos a administrar cápsulas com 200.000 unidades.

Também realizámos ensaios usando cápsulas contendo 50.000 u de penicilina + 0,25 g de mistura das 3 sulfonamidas, bem como outros em que empregámos cápsulas com 100.000 u de penicilina + 0,25 ou 0,50 g das 3 sulfonamidas. Nestes ensaios, os resultados não revelaram qualquer efeito inibidor além do que é próprio destas quantidades de penicilina ou de sulfonamidas.

No conjunto, os números obtidos nos nossos ensaios apresentam uma adequada regularidade. Um ou outro afastamento não vem quebrar a linha geral do comportamento e o seu desvio pode ser explicável por interferência de algum dos fenómenos susceptíveis de afectarem os resultados.

Assim, na primeira colheita, ao cabo de 7 minutos após a administração da penicilina, encontrou-se normalmente um teor penicilínico elevado no soro sanguíneo. Porém, como flagrante excepção, temos que no

coelho 47 o teor era nulo ao fim desse tempo. O facto pode interpretar-se como possível retardamento da chegada da cápsula ao estômago, por aderência ao esófago, ou dificuldade de início de absorção por qualquer motivo. Na realidade, o facto apresenta-se como uma incontestável excepção à regra geral.

A mesma consideração se deve fazer respeitante ao ensaio com o coelho n.º 67, agora referente à administração de penicilina (G potássica, 200.000 u) mais tri-sulfais (0,25 g).

Como perfeita excepção, também deve ser tomado o desaparecimento do poder inibidor logo após a 1.ª meia hora seguinte à administração de 200.000 u de penicilina + 0,25 g de tri-sulfas (coelho n.º 76). Uma tal excepção é absolutamente própria do reagente animal.

Num ou noutro caso, encontrámos um tubo que revelou um valor inibidor que se afastava muito ligeiramente do que lhe devia competir no progredir da curva (traçado ascensional seguido de declínio). O facto, por relativamente accidental, talvez não precise de ser interpretado como consequência de uma variação do teor das drogas antimicrobianas no soro sanguíneo, o que, aliás, poderá ocorrer, pois a chegada à corrente sanguínea desencontrada no tempo e nos valores das diferentes vias de absorção consequente à administração oral, poderá, por ventura, determinar uma curva com um traçado geral perfeitamente definido, mas, no entanto, não rigorosamente regular. Embora pequenos pormenores accidentais (em todo o caso, que se procuraram afastar tão completamente quanto possível), como um tubo não impecavelmente lavado, uma pipetagem não justamente rigorosa possam explicar aqueles pequenos desvios nos resultados, não excluimos, no entanto, a hipótese de que possam ser apenas determinados por ligeiras oscilações nas concentrações penicilínicas do sangue.

Aliás, um motivo há para supor que esses pequenos afastamentos não sejam ocasionados por erros fortuitos, mas definam, na realidade, pequenas oscilações que ocorram no soro sanguíneo. Na verdade, se fossem devidos a pequenas incorrecções operatórias, deveriam notar-se igualmente nos ensaios do padrão, onde, sendo mais fáceis de se darem as viragens, por solução menos tamponizada do que o soro, mais viáveis seriam os afastamentos pelas aludidas incorrecções, facto que, no entanto, não se observou. Incidentalmente, o padrão pode variar (e nalguns ensaios isso succedeu) passando a viragem, por exemplo, para o tubo 3, mas isso deve-se a uma variação da cultura bacteriana, mantendo-se regularmente o desvio sofrido, e sendo reajustável mais tarde. Fora isso, não encontrámos aquelas oscilações nos ensaios com o padrão, o que teria de verificar-se se se tratasse daqueles pequenos pormenores técnicos interferentes.

Seja como for, esses pequenos desvios não impedem em nada, não obstante, de se reconhecer a forma geral de evolução dos teores, e de traçar, sem riscos, a respectiva curva definindo esse comportamento geral.

O exame dos resultados permite-nos discorrer sobre um certo número de dados.

Em primeiro lugar, observa-se que, no coelho, quando administradas oralmente, apenas doses elevadas de penicilina (penicilina G potássica) são susceptíveis de determinarem teores significativos no soro san-

quino. Tal observação representa mais um dado para o tão debatido problema da quantidade necessária a administrar *per os* deste tão utilizado antibiótico.

Por outro lado, a absorpção ocorreu por uma forma bastante rápida. Outro tanto se observou na mistura das 3 sulfonamidas. O facto vem harmonizar-se com as observações colhidas por RENÉ FABRE e colab. (15) que, em experimentação no cão, anotaram que um certo número de drogas (sulfanilamida, sulfaguanidina, salicilato de sódio, ácido acetilsalicílico), quando administradas por via estomacal (por meio de sonda), passavam a denunciar-se mais rapidamente no soro sanguíneo do que no quilo e a apresentar-se em teores mais elevados, o que faz concluir o elevado grau de absorpção realizável na administração medicamentosa pela via estomacal.

Os resultados obtidos mostram que a associação das sulfonamidas à penicilina se traduz num prolongamento do poder inibidor do soro sanguíneo do coelho, em relação ao poder observado a quando da administração singela do antibiótico. No entanto, não nos é lícito poder-se aceitar — uma das hipóteses apresentadas por SHLAES *et al.* (37) — que a presença das sulfonamidas retarde a eliminação da penicilina, pois não se observa qualquer fenómeno acumulativo quando presentes as sulfonamidas, o qual se deveria traduzir numa elevação do poder antimicrobiano e que não ocorre, visto os valores encontrados para aquele horário em que a penicilina, quando administrada isoladamente, já não era denunciável, são perfeitamente e apenas justaponeáveis aos valores obtidos, ao fim dos mesmos lapsos de tempo, quando se praticou a exclusiva administração das sulfonamidas.

A associação das sulfonamidas à penicilina parece ainda traduzir-se num efeito um tanto impeditivo da acção antimicrobiana da penicilina, pois, como se observa pelos quadros juntos, os poderes antibióticos da mistura penicilina + sulfonamidas (Quadro n.º V) mostram-se menos elevados do que os obtidos com soros de coelhos a que se administrou apenas a penicilina (Quadro n.º II). O facto deve certamente ser apenas aparente e resultar do efeito inibidor por parte das sulfonamidas sobre a cultura do *Staphylococcus aureus* impedir a perfeita acção da penicilina que, como se sabe, se exerce na fase logarítmica do desenvolvimento bacteriano. Na realidade, no organismo animal, tal efeito não deve, obviamente, ocorrer.

CONCLUSÕES

Nas condições em que operámos, pode deprender-se:

1 — A absorpção da penicilina G potássica, administrada por via oral, em jejum, faz-se, pelo menos no animal utilizado, por uma forma bastante rápida.

Só de um modo absolutamente excepcional, a sua presença no soro sanguíneo deixou de ser denunciada ao cabo de 7 minutos após a administração.

2 — A absorpção de uma mistura em partes iguais de sulfadiazina.

sulfamerazina e sulfametazina administrada oralmente (cápsula gelatinosa) faz-se com igual prontidão.

3 — A administração oral de uma cápsula, ao coelho, em jejum, contendo 200.000 u de penicilina G potássica determina uma penicilinemia cujos valores mais elevados se situam até à 1-2 horas após a administração. Depois da 2.^a hora, o valor decai, não se observando já praticamente a presença da penicilina no soro sanguíneo depois de 4-7 horas após a administração.

4 — A administração oral de 0,25 g da referida mistura tri-sulfonamídica só muito despresivelmente determina aumento da actividade antimicrobiana do soro do coelho. A ingestão de uma cápsula contendo 0,50 g daquela mesma mistura apenas promove o aparecimento de um aumento do poder inibidor do soro do coelho num grau bastante reduzido.

5 — É assinalável uma diferença entre o poder inibidor apresentado pelo soro sanguíneo do coelho após a administração, em jejum, de uma cápsula de 0,5 g da mistura dos 3 citados compostos sulfonamídicos e de uma cápsula com 200.000 u de penicilina G potássica. Enquanto, no caso da mistura das 3 sulfonamidas, o poder inibidor, nunca tão acentuado (só excepcionalmente atinge o valor máximo expresso em unidades de penicilina G potássica, de $0,54 \text{ u/cm}^3$), se prolonga por mais tempo (ao cabo de 10 horas após a administração ainda se mantém nos mesmos valores), no caso da penicilina, o poder inibidor do soro atinge cifras mais elevadas (até além de $2,16 \text{ u/cm}^3$), mas não se mantém tão duradouramente (ao fim das 10 horas é sempre nulo).

6 — A administração, de 200.000 u de penicilina G potássica + 0,5 g de sulfonamidas não ocasiona valores de poder antimicrobiano do soro do coelho mais elevados do que os obtidos com a simples administração daquela quantidade de penicilina, antes ao contrário, mas determina um nítido prolongamento do poder inibidor, que se apresenta, no entanto, praticamente, como apenas consequente à presença das sulfonamidas.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

SUMMARY

Much clinical interest has been aroused by the association of penicillin and sulfonamides. SHLAES has suggested that the sulfonamide drugs might be able to delay the excretion of penicillin.

The authors outlined some experiments which might be able to help clear up this particular point of the mechanism determining the synergism observed in penicillin + sulfonamide medication.

The work attempted to determine the inhibitory effect shown by the serum of an experimental animal (rabbit) after several lapses of time after the oral administration of penicillin, of penicillin and sulfonamides, and of sulfonamides alone. In this way, it was intended to learn whether or not it was possible to observe any prolonging of the bacteriostatic power in the serum, that is, if the bacteriostatic power of the serum was maintained for a significantly longer period of time when the penicillin was administered associated with sulfonamides than when it was given alone.

Tests were carried out to evaluate the inhibitory power of the blood

serum of rabbits who had been given, *per os*, in fasting, gelatin capsules containing:

- I) — 50000 U, 100000 U or 200000 U of penicillin G potassium
- II) — 0.25 G or 0.50 G of a mixture in equal parts of three sulfa drugs (sulfadiazine, sulfamerazine and sulfametazine)
- III) — 0.25 G of the above mixture of three sulfonamides + 200000 U of penicillin G potassium or 0.50 G of the above mixture of sulfonamides + 200000 U of penicillin G potassium.

The samples of blood serum were taken 7, 15 and 30 minutes, and 1, 2, 4, 7 and 10 hours after the administration of the capsules.

The method of evaluation used a technique of dilution, employing as test organism *Staphylococcus aureus* and evaluating the inhibitory power of the serum by the end point of an indicator, phenolsulfonphthalein.

The authors reached the following conclusions:

1) — The absorption of penicillin G potassium given orally in fasting takes place quickly in the kind of animal used. Only in exceptional instances was its presence in the blood serum not found after 7 minutes.

2) — The absorption of a mixture of equal parts of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfametazine given orally (gelatin capsule) takes place equally well.

3) — The oral administration to the rabbit, in fasting, of one capsule containing 200000 U of penicillin G potassium determines a penicillinemia which reaches its highest 1 to 2 hours after administration. After the second hour it decrease and the presence of penicillin in the blood serum is practically not observable after 4 to 7 hours.

4) — The oral administration of 0.25 G of the mixture of the three sulfonamides already mentioned only very slightly increases the bacteriostatic activity of the rabbit's blood serum. The ingestion of one capsule containing 0.50 G of the same mixture increases the inhibitory power of the rabbit serum to a very slight degree.

5) — There is a noticeable difference between the inhibitor power of the rabbit's blood serum after the administration, in fasting, of one capsule of 0.50 G of the three sulfonamides and of one capsule with 200000 U of penicillin G potassium. While in the case of the mixture of the three sulfonamides the inhibitory power, never very marked (only seldom reaches the maximum value of 0.54 U/cm³ expressed in units of penicillin G potassium) lasts longer (10 hours after administration it still maintains the same value), in the case of penicillin the inhibitory power of the serum reaches higher values (even more than 2.16 U/cm³) but does not last as long (after 10 hours it is always zero).

6) — The administration of 200000 U of penicillin G potassium + 0.5 G of the mixture of the three sulfonamides does not give higher bacteriostatic power to the rabbit's blood serum than those obtained by the administration of that quantity of penicillin alone but the inhibitory power is noticeably prolonged, which for all practical purposes is due only to the presence of the sulfonamides. The lower bacteriostatic power found under the conditions of the test may be explained by the fact that the action of the penicillin is in part counteracted by the effect of the sulfonamides on bacterial growth.

BIBLIOGRAFIA

- (1) — BIERI L. e WIEDERKEHR K., *Schweiz. Mediz. Woch.*, **80**, 1192 (1950).
 (2) — BIGGER J. W., *Lancet*, **2**, 142 (1944).
 (3) — BIGGER J. W., *Lancet*, **2**, 46 (1950).
 (4) — BIOCCHA E. e AMARAL J. P., *Mém. Inst. Butantan*, **19**, 49 (1946).
 (5) — BONÉT-MAURY e PÉRAULT R., *Ann. Inst. Pasteur*, **72**, 496 (1946).
 (6) — BOROLOSSY A. W. BUTTLE G. A. H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 82 (1950).
 (7) — BOROLOSSY A. W. BUTTLE G. A. H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 152 (1950).
 (8) — BRAID F. e MEYER R. B., *Brit. Med. J.*, **2**, 11 (1949).
 (9) — BROHKAHN R. H. e PEIRIK R. F., *Amér. J. Med. Sci.*, **212**, 691 (1946).
 (10) — CHAIN E. DUTHIE E. S. (e assist. técn. de CALLOW D.) *Lancet*, **1**, 652 (1945).
 (11) — COMERFORD C. H., RICHMOND H. e KAY W. W., *Lancet*, **2**, 343 (1946).
 (12) — DOUGLAS A. D. M. e HUBBARD D. C., *Brit. Med. J.*, n.º 4698, 124 (1951).
 (13) — DOWLING H. F., HUSSEY H. H., HIRSH H. L. e WILHELM F., *Ann. Int. Med.*, **25**, 950 (1946).
 (14) — EL BOROLOSSY A. W. e BUTTLE G. A. H., *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 82 (1950).
 (15) — FABRE R., M.^{11º} RÉGNIER M. T. e GRASSET M. E., *Acta Pharm. Int.*, **1**, 13, (1950).
 (16) — FENNER W., *Deuts. Zhnarzt. Zeitsch.*, **5**, 946 (1950).
 (17) — FIELDING J., *Brit. Med. J.*, **1**, 136 (1947).
 (18) — FISCHBACH H., WELCH H., KING E. R., LEVINE J., PRICE C. W. e RANDALL W. A., *J. Amer. Pharm. Ass.*, **38**, 544 (1949).
 (19) — FIL'SHTINSKAIA L. C., *Vestnik Oftalmologii*, **29**, 40 (1950).
 (20) — GOLDBERG D. e KAGAN B. M., *J. Lab. Clin. Med.*, **35**, 63 (1950).
 (21) — HALL W. H., ALDEN J., BURT G. M. e SPINK W. W., *Minnesota Med.*, **29**, 553 (1946).
 (22) — HOBBY G. L. e DAWSON M. H., *J. Bact.*, **51**, 447 (1946).
 (23) — KIRBBY W. M. M., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **57**, 149 (1944).
 (24) — KLEIN M. e KALTER S. S., *J. Bact.*, **51**, 95 (1946).
 (25) — KOLMER J. A. e RULE A. M., *Amer. J. Med. Sci.*, **215**, 136 (1948).
 (26) — KOSITSYN H. V., *Vestnik Oftalmologii*, **29**, 40 (1950).
 (27) — LIVIO R., *Min. Ginecol.*, **3**, 290 (1951).
 (28) — MARTIN e SUREAU, *Paris Med.*, **34**, 11, 113 (1944).
 (29) — MASSEL B. F., MEYESERIAN M. e JONES T. D., *J. Bact.*, **52**, 33 (1946).
 (30) — MAYOUX R. GAILLARD L. e REBATTU J. P., *J. Med. Lyon*, n.º 761, Set. 1951.
 (31) — MOSWEENY C. J., *Lancet*, **2**, 114 (1946).
 (32) — NEMIR R. L. e ISRAEL J., *J. A. M. A.*, **147**, 213 (1951).
 (33) — PRICE C. W., RANDALL W. A., WELCH H. e CHANDLER V. L., *Am. J. Publ. Health.*, **39**, 340 (1949).
 (34) — RAMMELKAMP C. H. e KEEFER C. S., *J. Clin. Invest.*, **22**, 425 (1943).
 (35) — RENKONEN S., *Acta Paediat.*, **38**, 538 (1949).
 (36) — SHLAES W. H., VOLINI I. F., FELSENFELD O. e BURBIDGE E., *Antibiotics*, **2**, 25 (1952).
 (37) — SHLAES W. H., VOLINI I. F., FELSENFELD O. e BURBIDGE E., *Antibiotics*, **2**, 25 (1952).
 (38) — SILVA CARVALHO L., *J. Med.*, **18**, 155 (1951).
 (39) — SMITH H. V., DUTHIE E. S. e CAIRNS H., *Lancet*, **1**, 185 (1946).
 (40) — SOO-HOO G. e SCHNITZER R. J., *Arch. Biochem.*, **5**, 99 (1944).
 (41) — STEWART G. T., *J. Hyg.*, **45**, 282 (1947).
 (42) — STIVELMAN B. P. e KAVEE J., *Ann. Int. Med.*, **25**, 66 (1946).
 (43) — SULTAN E. H. JENKINS D. W. e CUTTING W. C., *Arch. Int. Med.*, **76**, 161 (1945).
 (44) — THOMAS J. C. e HAYES W., *J. Hyg.*, **45**, 313 (1947).
 (45) — T'UNG T., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **56**, 8 (1944).
 (46) — UNGAR J., *Nature*, **152**, 245 (1945).
 (47) — VELU H. e M.^{11º} CHABANES D., *Ann. Int. Pasteur*, **75**, 189 (1948).
 (48) — VOOLLMER H., POMERANCE H. H. e BRANDT I. K., *N. Y. State J. Med.*, **50**, 2293 (1950).
 (49) — WARING A. J. Jr. e SMITH M. H. D., *J. A. M. A.*, **126**, 418 (1944).
 (50) — WHEATHEY D., *Lancet*, **2**, 686 (1951).

(Departamento de Investigação e Verificação, Secção de Bacteriologia, dos Laboratórios Atral, de Lisboa).

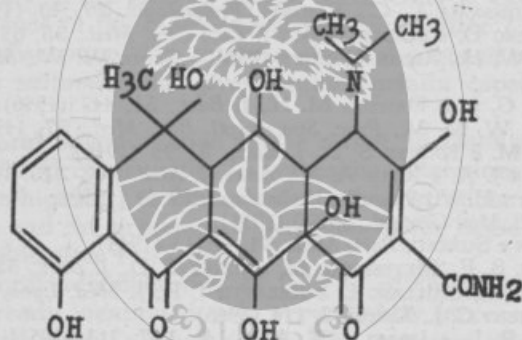
RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Estrutura química da terramicina

POSTERNACK, R. & col.: *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1926 (1952) e 1928 (1952) e 3708 (1952).

Uma série de trabalhos de investigadores americanos levou à conclusão de que a terramicina — antibiótico extraído das culturas do *Streptomyces rimosus* e já largamente utilizado na clínica, sobretudo por via oral — era a 4,8 diceto-1-dimetilmina 2,5,6,10,15,17 hexahidro-15-metil 1,4,5,8,15,16,17,18, octahidro-3 naftacenocarboxamida, de fórmula:



O esclarecimento da estrutura deste antibiótico foi levado a cabo após isolamento e identificação de uma série de produtos de degradação obtidos por hidrólise ácida e alcalina. A hidrólise com soda a 20% dá uma mol. de amoníaco e outra de dimetilamina; a hidrólise alcalina, em presença de zinco, origina o ácido terracinóico (pf=232 — 234°) e uma lactona fenólica (pf=110 — 112°); e a fusão com potassa cáustica, a 200°, permitiu o isolamento dos ácidos salicílico, *m.* oxibenzóico e succínico.

Pela acção moderada do ácido clorídrico obtém-se o cloridrato duma base orgânica (pf=198-202°); por hidrólise enérgica com o mesmo ácido, isolaram-se, além de CO₂ e dimetilamina, um ácido (pf=200-212°) e um composto não azotado (dec 215-245°). A hidrólise com ácido acético, em presença de zinco, origina dimetilamina e outro ácido orgânico, azotado (pf=175-180°).

Estudos de degradação e síntese mostraram ainda que o ácido terracinóico é o ácido 4-carboxi-5-hidroxi 3-metil-indana 2-acético; e a lactona fenólica referida, o 7-hidroxi 3-metilftalido.

A. M. L.

FARMÁCIA GALÊNICA

Estabilidade das soluções de noradrenalina

WEST, G. B., *J. Pharm. Pharmacol.*, 4, 560 (1952)

O A. procurou investigar quais as condições óptimas de estabilidade das soluções concentradas de noradrenalina (droga de escolha para o tratamento da hipotensão aguda consequente à esplancnicetomia e simpatectomia lombar e usada, em gota a gota endovenosa, por várias horas, para manter a pressão sanguínea, na remoção de feocromocitoma), bem como se ocorre alguma alteração quando as suas diluições são conservadas em condições aproximadas às da sua utilização cirúrgica.

Com este programa, o A. chegou às seguintes conclusões:

1) — As condições óptimas para a estabilidade e conservação das soluções de noradrenalina quando encerradas em ampolas são: a) um pH inicial de aproximadamente 3,6, e b) a presença de 0,1 por cento de metabissulfito de sódio.

2) — A solução de bitartarato de noradrenalina com o metabissulfito satisfaz estas condições, e pode ser esterilizada por autoclavação (115° C por 30 minutos), sendo desprezível a perda de actividade.

3) — Diluições de solução de bitartarato de noradrenalina com metabissulfito são mais estáveis em solução de glicose a 5 por cento, em água destilada e no plasma do que em solução fisiológica de cloreto de sódio ou no sangue total.

L. S. C.

FARMACOGNÓSIA E ANÁLISES APLICADAS

Centro de Documentação Farmacêutica

Técnica melhorada de coloração, pelo iodo, dos protozoários intestinais

da Ordem dos Farmacêuticos

SAPERO & col. *Science*, (23 Nov. 1951)

O Autor descreve uma técnica simples e rápida de fixação e coloração pelo iodo, dos protozoitos e dos quistos dos protozoários intestinais.

A solução MIF, assim denominada por na sua composição entrarem o mertiolato, o iodo e o formaldeído tem a seguinte composição:

Soluto de Lugol	0,10 cm ³	(10 partes)
Formaldeído	0,15 cm ³	(15 partes)
Tintura de mertiolato a 1:1000	0,75 cm ³	(75 partes)

1 cm³ da mistura é suficiente para fixar e corar de 20 a 25 preparações. A mistura convém seja preparada na ocasião do emprego porquanto algumas horas depois de preparada sofre alterações que a inutilizam.

Técnica de fixação e coloração

Numa das extremidades de um porta-objectos deita-se um pouco de fezes frescas e 1 gota de soro fisiológico. Na outra extremidade deposita-se uma gota de água destilada e uma quantidade de fezes dupla da que se deitou na primeira e 1 gota da mistura MIF, cobrem-se as duas extensões com as respectivas lamelas e observam-se ao microscópio: primeiro a preparação salina depois a corada pela MIF, para observar os detalhes nucleares e citoplásmicas. É conveniente utilizar um filtro azul para favorecer a diferenciação dos detalhes celulares.

O A. afirma que por esta técnica as várias espécies de protozoitos amebianos são fixadas sem prejuízo apreciável e sem perda de microorganismos, o que tantas vezes sucede com as montagens em hematoxilina férrica.

O protoplasma toma primeiro uma cor amarelada que muda depois para o rosa-salmão, em contraste os elementos nucleares coram-se de escuro ou mesmo de preto.

As amebas disentericas coram particularmente bem mostrando com mais nitidez os eritrócitos ingeridos do que nas preparações não coradas. Observam-se os mesmos resultados com os protozoitos de todas as amebas humanas incluindo a *Dientamoeba fragilis*. Com protozoitos de flagelados a morfologia celular e os elementos nucleares ficam bem evidenciados.

A fórmula da mistura MIF proposta dá resultados satisfatórios mas desejando-se maior nitidez de diferenciação pode aumentar-se o iodo até 12,5 ou 15 partes diminuindo-se proporcionalmente o mertiolato.

J. O.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

FORMULÁRIO DE MEDICAMENTOS DO HOSPITAL JULIO DE MATOS

1.ª Ed. 1951

Normalmente os formulários hospitalares costumam ser assinados por uma comissão em que não abundam os farmacêuticos. Este, pelo contrário, foi praticamente elaborado pelo Dr. Bettencourt dos Santos, chefe dos Serviços Farmacêuticos daquele hospital psiquiátrico, e pode dizer-se que o seu trabalho honra-o e ao departamento que dirige.

Num volume de cerca de 100 páginas, este *Formulário* reúne 386 fórmulas, onde se vêem — além de medicamentos mais ou menos especializados para o tratamento de doentes mentais — a maioria dos medicamentos de uso geral em qualquer estabelecimento hospitalar.

Pela primeira vez entre nós — e contrariando a rotina e os hábitos adquiridos — se elaborou um *Formulário Hospitalar*, chamando aos medicamentos os seus nomes oficiais, ou oficializados, em primeiro lugar; os principais nomes registados aparecem também e o índice permite ao médico procurar a droga que pretende, sem qualquer dificuldade.

Pelo facto de neste *Formulário* se ter incluído um grande número de medicamentos novos, ainda sem designação oficial entre nós, houve que apontar alguns nomes oficializados, ou oficiais, estrangeiros; e, dum modo geral, o critério seguido parece-nos satisfatório. Alguns lapsos passaram, como é natural, por ex.: difenilhidramina (em vez de difenidramina); piranisamida (em vez de piranisamina); dissulfito de tetraetiltiurano (*) (em vez de dissulfureto); e, no caso do «mephenesin», teríamos antes usado mefenesina, à portuguesa.

Sob o ponto de vista estético, a impressão do *Formulário* do Hospital Júlio de Matos é bastante cuidada; porém seria talvez mais ainda se a mancha fosse um pouco maior, de modo a evitar que, em várias fórmulas, alguns dos componentes ocupassem mais do que uma linha.

Concordamos plenamente (como já afirmámos noutra parte) com o critério de não incluir técnicas de preparação nos injectáveis, colírios, comprimidos, etc.; e de adoptar as fórmulas oficiais dos preparados galénicos inscritos na Farm. Portuguesa.

Quanto aos medicamentos incluídos neste *Formulário*, e fórmulas adoptadas, pode dizer-se que foram eliminadas quase todas as «velharias» e admitidos os principais medicamentos novos, de uso corrente, que interessavam à psiquiatria. Discordamos apenas de se ter incluído um elixir e um soluto injectável de ácido fólico, com vitaminas do grupo B preparados do tipo dos quais existem, de facto, alguns medicamentos especializados entre nós, mas cuja estabilidade (especialmente no que diz respeito ao ácido fólico) é muito precária, como foi demonstrado recentemente por investigadores americanos.

da Ordem dos Farmacêuticos A. M. LEAL

THE NATIONAL FORMULARY — 1952

Formulário nacional inglês editado pela Associação Médica Britânica e pela Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha

Este formulário, cuja primeira edição foi publicada em 1949, é um precioso auxiliar de médicos e farmacêuticos; de tamanho especialmente idealizado para se tornar facilmente portátil, condensa nas suas páginas — 196 — aquele conjunto de dados de que todos necessitamos no dia a dia da medicina ou da farmácia. O *Formulário* é, por outro lado, mais uma tentativa para que os fabricantes adoptem os nomes não registados aprovados pelo

(*) Próximamente quanto à tradução de «tetraetiltiuram» por tetraetiltiurano, não sabemos também se é correcta; e gostaríamos que sobre isso se pronunciassem os químicos portugueses. (Autores brasileiros chamam-lhe dissulfureto tetraetiltiurâmico, ou dissulfureto de bis-(dietiltiocarbamil).

conselho médico, procurando assim acabar com as múltiplas designações para um mesmo produto. Eis como está organizado:

I — *Notas para receitauário.* — Tratamento de urgência de envenenamentos com uma lista de antidotos; drogas analgésicas, anti-ácidos, antibióticos, anti-histamínicos, enemas, expectorantes, hemáticos, hormonas, hipnóticos, purgativos, sulfonamidas, tónicos e vitaminas;

II — *Drogas perigosas;*

III — *Classificação farmacológica;*

IV — *Formulário;*

V — *Secção Infantil* (com diversas fórmulas de posologia adoptada);

VI — *Apêndice.*

DENTAL PRACTITIONERS FORMULARY — 1952

Para uso no National Health Service

É uma ligeira publicação de 28 páginas, editada pelas mesmas sociedades anteriores, e cujas fórmulas — exceptuam-se 4 — são as do *National Formulary*, que têm especialmente uso na estomatologia.

ANTIBIÓTICOS — REVISÃO DAS PROPRIEDADES E USOS

Uma esplêndida publicação editada sob a direcção do Conselho da Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha. É a segunda edição que abrange os mais recentes antibióticos, uma vez que a primeira se dedicou apenas à penicilina. Este livro, de 277 páginas de cuidadosa apresentação, é dos mais completos que se nos tem proporcionado ler sobre este assunto. Nas suas páginas sintetizam-se, desde a história da descoberta da penicilina até às mais recentes aquisições neste campo, centenas de artigos, como se pode ver pela bibliografia referida, dum modo que procura sobretudo esclarecer de maneira prática certos assuntos que, por muito dispersos, se tornam difíceis de estudar.

Os vários capítulos do livro tratam de:

I — *Sumário histórico;* II — *Fabricação comercial* (com um interessantíssimo esquema e várias fotografias explicativas); III — *Química;* IV — *Estabilidade;* V — *Padrões e métodos de ensaio;* VI — *Modo de acção;* VII — *Uso clínico;* VIII — *Uso veterinário;* IX — *Farmácia e preparações farmacêuticas;* X — *Aspectos legais dos antibióticos;* XI — *Preparações comerciais.*

No capítulo *Farmácia e Preparações farmacêuticas*, além de numerosas fórmulas das várias formas farmacêuticas em que se usa cada antibiótico, tem uma descrição com todas as indicações para instalação de uma câmara asséptica para a manipulação destas substâncias.

CALENDAR OF THE PHARMACUTICAL SOCIETY OF GREA-BITAIN — 1951-1952

Trata-se de um volume com todas as indicações referentes a esta bem organizada Sociedade Farmacêutica. Nas suas páginas encontram-se também indicações sobre ensino, leis profissionais sobre venenos, drogas perigosas, etc.

Interessante a referência à Biblioteca, com 25.000 volumes e 300 publicações periódicas em 21 línguas recebidas correntemente.

Todas estas publicações foram amável oferta de *The Pharmaceutical Press*. A Direcção agradece.

C. SILVEIRA

BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

Obras entradas, por oferta dos seus Autores e Editores, durante o 1.º semestre de 1952:

- BRITISCH (THE) PHARMACEUTICAL CODEX, 1949* (Suplemento). 1 vol. enc. 1562 págs., Londres, 1952.
- CALENDAR OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN.* 1 vol. enc. 308 págs., Londres, 1951-1952.
- COLECTÂNEA DE ARTIGOS SOBRE O EMPREGO TERAPÊUTICO DO H-365 FRENANTOL.* Broch. 52 págs., Lisboa, 1952.
- CATALOGUE OF SCIENTIFIC PUBLICATIONS.* Broch. 65 págs., Amesterdão, 1952.
- CHEMICAL ACHIEVEMENT AND HOPE FOR THE FUTURE.* Broch. 241 págs., Washington, 1951.
- COLLECTANEA PHARMACEUTICA SUECICA.* 1 vol. enc. com diversas separatas. Estocolmo, 1952.
- DENTAL PRACTITIONERS FORMULARY.* Broch. 28 págs., Londres, 1952.
- GUTIERREZ-COLOMER (Francisco) — España ante la cuna del nuevo mundo.* Broch. 51 págs., Madrid, 1951.
- MERC (THE) INDEX (Sixth Edition).* 1 vol. enc. 1167 págs., U. S. A., 1952.
- NATIONAL AND INTERNATIONAL PHARMACOPEIAS A CHECKLIST.* Broch. 9 págs., U. S. A., 1952.
- NATIONAL (THE) FORMULARY.* 1 vol. enc. 196 págs., Londres, 1952.
- PEREIRA DA GAMA (Jorge) — Pequena notícia histórica sobre a origem da Farmacopeia Portuguesa.* Broch. 8 págs., Lisboa, sem data.
- RALHA (A. J. Correia) — Contribuição para o estudo das cromonas da amivisnaga L (LAM).* Broch. 76 págs., Lisboa, 1951.
- RELATÓRIO DO SERVIÇO DE FOMENTO MINEIRO.* Anos de 1944-1946. Broch. 102 págs., Lisboa, 1951.
- RIBEIRO (Leonídio) — Vida e Obra de Afrânio Peixoto.* Broch. 38 págs., Lisboa, 1951.
- SILVA CARVALHO (Luis da) — O sinergismo da associação penicilina-sulfonamidas.* Broch. 14 págs. Porto, 1951. — *Noções de Farmacotécnica Ultramarina, 1 — Preparação de supositórios.* Broch. 19 págs. Coimbra, 1945. — *As tiossemicarbazonas (principalmente o TB1/698) como agentes terapêuticos na tuberculose.* Broch. 51 págs. Coimbra, 1950. — *Apreciação espectrofotométrica das modificações sofridas pela solução aquosa de isobutirato de novocainio por efeito da autoclavagem.* Broch. 13 págs. Coimbra, 1946. — *O Probenecide como útil reforçador da acção p-aminossalicílico.* Broch. 12 págs. Porto, 1951. — *Noções de farmácia galênica. Xaropes.* Broch. 66 págs. Coimbra, 1948. — *O decamatónio (C 10), importante curarizante sintético.* Broch. 38 págs. Coimbra, 1950. — *Os anti-histamínicos de síntese na terapêutica do resfriado vulgar.* Broch. 40 págs. Porto, 1951. — *Sobre o «Modus Faciendi» do xarope de bálsamo de tolu.* I. Estudo de alguns processos operatórios. Broch. 35 págs. Coimbra, 1949.
- TELLES PALHINHA (Ruy) — Resenha Bibliográfica.* Broch. 3 págs. S. Miguel-Açores, 1952. — *Subsídios para o conhecimento da Flora Açoreana.* Broch. 10 págs. Angra do Heroísmo, 1950. — *Discurso pronunciado na sessão plenária comemorativa do centenário do nascimento do professor, agrônomo e fitógrafo D. António Xavier Pereira Coutinho, em 7 de Junho de 1951.* Broch. 16 págs. Lisboa, 1951.
- WALTER (W. Grey) — Electroencephalography.* Broch. 11 págs. Washington, 1951.

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

AS FARMÁCIAS E AS SUAS RELAÇÕES COM AS CAIXAS DE PREVIDÊNCIA

Existem algumas Caixas de Previdência — a maior parte delas não federadas nos Serviços Médicos Sociais — que entre os muitos benefícios e regalias que conferem aos seus beneficiários lhes prestam também assistência medicamentosa. Esta assistência é feita através das farmácias que, no fim de determinados prazos previamente estabelecidos, apresentam às Caixas a conta do receituário aviado a fim de consequentemente poderem cobrar o seu valor.

No entanto, as relações entre as farmácias e as Caixas não são uniformes, como seria lógico que fossem.

Não sabemos todas as diferentes modalidades em uso nem é nosso intuito descrevê-las. Sabemos, sim, que Caixas há que procedem para com as farmácias de maneira lógica e clara, ao passo que outras adoptam modalidades e fazem imposições destituídas do mais simples bom-senso e espirito corporativo, de modo a poder-se admitir que as relações comerciais entre elas e algumas farmácias eleitas não seriam tão claras como deveriam sê-lo.

As Caixas de Previdência que, sob este aspecto, se colocam fora de qualquer suspeita ou crítica procedem invariavelmente do seguinte modo: as receitas médicas individuais, entregues aos doentes, são por estes aviadas ou mandadas aviar nas farmácias que elles próprios escolhem. Estas apresentam às Caixas as receitas preçadas com os descontos autorizados a fim de poderem cobrar as respectivas importâncias.

Os organismos que assim procedem põem-se assim a coberto de, pelo menos, maus pensamentos.

Qualquer outra modalidade, como a que, por exemplo, vamos dar, conduzem-nos à suspeita de existência de «combinações» condenáveis.

Em determinada altura appareceu numa farmácia da capital um individuo, beneficiário duma Caixa de Previdência, com uma receita-médica para aviar. Como era a primeira vez que nesta farmácia apparecia uma receita dessa Caixa e sabendo que nem todas procedem uniformemente para com as farmácias, resolveu o farmacêutico pôr-se no mesmo momento em contacto telefonico com a Caixa em questão, perguntando se podia aviar a receita e se as condições de descontos e pagamentos eram as geralmente estabelecidas. A resposta não se fez tardar e foi assim concebida: — Não há condições; esse beneficiário sabe muito bem que deve ir aviar a receita à farmácia X, na rua Z, como tem feito sempre.

Evidentemente que, se este doente não foi à farmácia previamente estabelecida pela Caixa, só o poderia ter feito por dois motivos:

- a) por comodidade, o que é de considerar;
- b) ou por não ter confiança ou haver deixado de a ter na farmácia X.

Se se perguntasse (não nós, evidentemente) à Direcção desta Caixa o motivo porque assim procede, ella responderia que *nada de estatuido a impede de o fazer* — o que é certo — e mais nada alegaria, pois que nem sequer poderia dizer que obtinha nessa farmácia melhores condições do que nas outras, e isto porque, para chegar a essa conclusão, era mister ter consultado as outras — o que não fez.

A única resposta a dar seria portanto, repetimos: — *porque nada nos impede de o fazer*.

É claro que não acreditamos que a preferéncia dada pela Caixa a uma ou outra farmácia tivesse sido tirada à sorte entre todas as outras, ou, pelo menos, as mais próximas. Vamos mais longe, admitindo que entre as farmácias protegidas (ou exploradas...) e a Caixa existem vantagens reciprocas, mas que não redundam em beneficio dos doentes. Urge, portanto, estabelecer doutrina que acabe com estas situações equivocas, doutrina que, à semelhança do que está legislado para as Associações de Socorros Mútuos, uniformize as relações das Caixas com as farmácias na pura defesa dos interesses sagrados dos doentes — neste caso dos beneficiários. Assim foi que o Grémio Nacional das Farmácias, conhecedor dos factos, resolveu representar a S. Excelência o Senhor Ministro das Corpo-

rações e Previdência Social com o fim de que doutrina seja feita de harmonia com a boa moral corporativa.

(Adiante e com a devida autorização, publicamos essa representação).

Por nossa parte e sem deixar de estar completamente de acordo com o Grémio Nacional das Farmácias, que trata o problema corporativamente, permitimo-nos encerrar o assunto a outra luz.

Partindo do princípio, aliás provável, de que a preferência dada pela Caixa à farmácia X se baseia simplesmente em descontos concedidos superiores aos autorizados, ou-samos desviar o problema para o campo da Saúde Pública, cuja defesa está a cargo dos outros departamentos do Estado aos quais o caso não deve ser alheio.

Assim, sempre se reconheceu e reconhece a necessidade de fixar e uniformizar os preços dos medicamentos, principalmente daqueles que são preparados nas farmácias. Para isso os Governos da Nação têm feito publicar o Regimento dos Preços dos Medicamentos, que não tem só por fim impossibilitar a exploração do público pela elevação arbitrária dos preços, mas, e *principalmente*, não consentir na concorrência através do seu aviltamento, porque, como é óbvio, o doente viria a ser o único prejudicado. Se estas disposições legais, aliás como todas as outras sem excepção, são criadas com o único fim de defender a Saúde Pública, e não os farmacêuticos, como alguém ainda ingenuamente possa supor, será destituído de lógica chamar a atenção da Direcção Geral de Saúde e pedir-lhe que, sob este aspecto, absolutamente dentro da sua alçada e responsabilidade, resolva o problema à semelhança do que se fez para as Associações de Socorros Mútuos?

Não será o problema precisamente o mesmo?

E com que facilidade ela o resolveria!

MOZ TEIXEIRA

REPRESENTAÇÃO DO GRÊMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS

Ao Senhor Ministro das Corporações e Previdência Social

Excelência:

O Grémio Nacional das Farmácias, com o devido respeito, vem pedir a boa atenção e o alto critério de V. Ex.^a para o seguinte:

A este Organismo têm chegado várias informações de diferentes casos, em que algumas caixas sindicais, que prestam assistência medicamentosa aos seus beneficiários, têm farmácia onde exclusivamente se aviam, proibindo os mesmos beneficiários de se aviarem onde eles quiserem ou mais lhes possa convir, pelo local onde moram ou por outras circunstâncias.

Ora, é certo que os diplomas que criaram e regulamentaram estas caixas não contêm disposição alguma proibitiva de tal atitude por parte daqueles organismos, isto é, não contêm preceitos que privem esses organismos de obrigar os seus beneficiários de aviarem receitas em determinadas farmácias.

Deve, no entanto, notar-se, antes de mais, que esses diplomas não prevêm o caso especial da «assistência medicamentosa», a qual veio a estabelecer-se, porém, dentro da faculdade que os mesmos diplomas conferem aos referidos organismos, especificadamente às Caixas Sindicais, de adoptar as modalidades acessórias de previdência para que forem autorizados, impondo-se a «assistência medicamentosa» como acessório necessário da assistência médica, que a lei declaradamente consigna.

Daí, possivelmente, a lacuna verificada na legislação respectiva.

Porém, legislação análoga do Estado Novo Corporativo, e fundada, portanto, na moral corporativa, prevê e regula esta hipótese.

Assim, de harmonia com a boa hermenêutica jurídica e a boa moral corporativista, deve observar-se, por analogia, o preceito contido no Decreto n.º 19.281, de 29 de Janeiro de 1931 (sobre associações de socorros mútuos), e ainda o Regulamento das associações mutualistas, aprovado pelo Decreto n.º 20.944, de 27 de Fevereiro de 1932, os quais declaram, respectivamente, no § único do art.º 6.º e no § único do art.º 17.º, que:

«às associações que tiverem por fim socorrer os sócios na doença é também proibido:

«a) obrigar os associados a aviar receitas em determinadas farmácias com ou sem contrato especial», ressalvando apenas o caso de as ditas associações terem farmácia privativa».

Com efeito, esta disposição tem inteira aplicação à hipótese das Caixas Sindicais e organismos com fins semelhantes, dada a omissão verificada e a perfeita identidade das duas hipóteses e da razão de decidir em qualquer delas.

Na verdade, as associações mutualistas e as caixas de previdência identificam-se em absoluto nos seus fins principais.

A Lei n.º 1.884, de 16 de Março de 1935, reconhece, no art.º 1.º, n.º 3.º, as associações de socorros mútuos como umas das categorias de instituições de previdência social, ao lado das caixas de reforma e de previdência.

E o Decreto n.º 25.935, de 12 de Outubro de 1935 (Regulamento das Caixas Sindicais de Previdência), estabelece os fins destas caixas, vendo-se neles uma perfeita correspondência com os daquelas associações.

Ora, se o princípio se respeitou quanto às aludidas associações, não pode admitir-se que o legislador, trilhando os mesmos caminhos, o quisesse eliminar com referência a outros organismos. Então, tê-lo-ia feito expressamente.

Acresce que os princípios orientadores da nossa legislação revelam a tendência e a justificação para que se não façam distinções entre as farmácias.

Estas prestam até os seus serviços por-meio de escalas ou de turnos, sempre de molde a estabelecer uma situação equitativa entre todas — o que só por si bastaria para demonstrar que determinado beneficiário não poderia aviar-se em certa farmácia, porque isso até o privaria da respectiva assistência no dia ou na noite em que a mesma se encontrasse obrigatoriamente encerrada, por o serviço pertencer a outra.

Na mesma ordem de ideias, também o Compromisso Deontológico da Ordem dos Médicos proíbe estes «de usarem da sua influência sobre os clientes para favorecer determinadas farmácias». E essa disposição já se encontrava nas mais antigas leis sobre serviços de saúde.

É que o farmacêutico, desempenhando uma função de alto interesse público, com as inerentes responsabilidades, não pode nem deve estar à mercê de determinados interesses particulares que afectem ou deturpem a sua função.

Tem, de resto, a lei em vista evitar o jogo de interesses entre determinada entidade e o farmacêutico e dar, pelo contrário, àquele que directamente beneficia do medicamento a confiança de que carece na farmácia que procura.

Como se frisou, sob o ponto de vista moral, as caixas ou outras entidades devem estar a coberto de quaisquer suspeitas, não interessando quaisquer empresas particulares em especial, mas pondo todas no mesmo pé de igualdade em relação às mesmas caixas.

Pelo exposto, muito respeitosamente se pede que seja feita doutrina sobre esta questão, concluindo-se, como é de lei, de justiça e de moral, que o princípio estabelecido no fornecimento das farmácias aos sócios das associações mutualistas seja o mesmo para os beneficiários doutras quaisquer entidades.

Lisboa, 10 de Julho de 1952.

A BEM DA NAÇÃO

O Presidente,

António Augusto Duarte da Silveira

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

59) Pergunta — O farmacêutico, director-técnico e proprietário de uma farmácia, deseja encerrá-la e tomar a direcção técnica doutra farmácia que está fechada há meses por falecimento do seu proprietário e director-técnico.

a) Pode fazer as respectivas declarações à D. G. de S. (Decreto n.º 17.636, art. 20.º) ao mesmo tempo?

b) Tem de juntar algum documento comprovativo do encerramento da farmácia? — M. R.

Resposta — Tem de fazer as declarações à D. G. de S. nos termos do art. 20.º do Decreto n.º 17.636, podendo fazê-las ao mesmo tempo e no mesmo documento, onde declare: primeiro, que encerra e cancela a direcção técnica da mesma, e, segundo, que toma a di-

recção técnica da farmácia ..., propriedade de ... situada em ... (localidade, freguesia e concelho).

Não se torna necessário juntar qualquer documento comprovativo do encerramento da farmácia porque as autoridades sanitárias o verificarão. — J. O.

60) Pergunta — A farmácia encerrada pode depois ser vendida com o mesmo alvará? — M. R.

Resposta — A farmácia encerrada pode ser vendida no prazo de 2 anos a contar da data do encerramento. — J. O.

61) Pergunta — Pode ser transformada em posto de medicamentos, de acordo com o recente despacho? Este já entrou em vigor? — M. R.

Resposta — Pode desde que obedeça às condições desse despacho, que já entrou em vigor. — J. O.

62) Pergunta — Não sendo, pelo proprietário, considerado em definitivo o encerramento de uma farmácia devido às possibilidades de reabrir novamente, a que disposições legais deve obedecer o proprietário que a encerra, além da participação à D. G. de S., ao Grémio e à Secção de Finanças? — M. R.

Resposta — Deve também participar o facto à Câmara Municipal para o efeito do cancelamento de contribuições, ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e à Caixa Sindical de Previdência do Pessoal da Indústria e Comércio dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. — J. O.

63) Pergunta — Para reabrir uma farmácia fechada pelo falecimento do seu proprietário, agora pertença dos herdeiros (Decreto n.º 23.422, art. 1.º), basta a participação do novo director-técnico? — M. R.

Resposta — Se o farmacêutico falecido não tiver deixado viúva, a farmácia pode reabrir dentro do prazo de 2 anos a contar da data do falecimento se for vendida a um farmacêutico e sem qualquer autorização especial.

No caso de ter deixado viúva, a farmácia pode reabrir e continuar aberta até ao prazo de um ano a contar da data do falecimento, para o que bastará comunicar à D. G. de S. o nome do novo director-técnico. Se a farmácia se tiver mantido encerrada durante mais de dois anos, a sua reabertura é sempre considerada como uma nova instalação e está portanto sujeita à autorização da D. G. de S. — J. O.

64) Pergunta — Podem os médicos veterinários proibir as farmácias de venderem seja o que for para uso veterinário sem receita médica? — M. L. B. T.

Resposta — Não podem. — M. T.

65) Pergunta — Além das drogas incluídas na Farmacopeia que exigem receita médica, há mais algumas que a exijam também desde que sejam para uso veterinário? — M. L. B. T.

Resposta — Não existem quaisquer drogas que, pelo facto de se destinarem a uso veterinário, necessitem de ser prescritas em receita médica, excepção feita àquelas que se destinam também a uso humano e que necessitam de receita médica. — M. T.

66) Pergunta — É permitido a um médico veterinário vender quaisquer medicamentos, incluindo soros e vacinas, ganhando os 20 % que a lei concede às farmácias? — M. L. B. T.

Resposta — A venda de soros e vacinas para uso veterinário, como medicamentos que são, não podem, por lei (art. 2.º do Decreto n.º 17.636), deixar de serem vendidos exclusivamente pelas farmácias. No entanto, desde há muito que se tem consentido que os médicos veterinários os requisitem e vendam directamente a fim de facilitar, em certas regiões desprovidas de assistência farmacêutica, a sua, por vezes, urgente aplicação. Por

motivos óbvios, são raros os médicos veterinários que vendem soros e vacinas e muito menos aqueles que se aproveitam do lucro que estes medicamentos lhes podem dar, cedendo-os pelo preço do custo. — *M. T.*

67) Pergunta — Tendo o proprietário de uma farmácia de se retirar do local por circunstâncias diversas e não podendo, portanto, assistir com assiduidade à mesma, como director-técnico, desejava saber se pode ficar a ser proprietário da farmácia passando a direcção técnica para outro farmacêutico, e se para o lugar onde vai residir pode assumir a direcção técnica doutra farmácia? — *A. M.*

Resposta — Pode continuar a ser sempre proprietário da sua farmácia, mas, quanto à direcção técnica, tem de ser outro farmacêutico que o substitua no seu impedimento.

Não pode ser director-técnico de outra farmácia uma vez que, como proprietário, é obrigado a estar inscrito também como seu director-técnico (art. 1.º do Decreto-lei n.º 23.422), e nenhum farmacêutico pode dirigir tecnicamente mais de uma farmácia (§ 2.º do art. 16.º do Decreto n.º 17.636). — *J. O.*

68) Pergunta — Gostaria que me informassem se, estando inscrito na Caixa de Previdência dos Empregados da Assistência, poderia mudar para a Caixa de Previdência do Pessoal de Indústria e Comércio dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. Sou director-técnico da farmácia de uma Misericórdia. — *C. M.*

Resposta — Por despacho superior de 3 de Julho de 1945, foi expressamente determinado que ao pessoal das farmácias das Misericórdias não fosse autorizada a transferência para a Caixa Sindical de Previdência do Pessoal da Indústria e Comércio dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. — *M. T.*

69) Pergunta — Peço o favor de me indicarem a fórmula de tintura de «Arning», pois não a encontro em nenhum dos livros que possuo. — *D. D. N.*

Resposta:

Tumenol — 4 g
Antracina — 1 g
Eter — 10 g
Tintura de benjoim — 15 g

(Hager, *Tratado de Farmácia*, tomo IV, apêndice, pág. 125). — *R.*

70) Pergunta — Tenho um empregado (ajudante-técnico) que está ao meu serviço há mais de 15 anos e, pretendendo despedi-lo, rogo o favor de me informarem qual o número de meses de que terei de o indemnizar ou qual a antecedência do aviso de despedimento. — *G. J.*

Resposta — Segundo o contrato colectivo de trabalho em vigor, para dispensar o empregado a que alude terá de o avisar com 12 meses de antecedência (aviso prévio de lei n.º 1.952). Neste caso conservá-lo-á ao serviço durante aquele período.

Querendo dispensá-lo imediatamente, terá de lhe pagar 12 meses de ordenado. — *C. S.*

71) Pergunta — Muito agradeço a fineza de me elucidarem do que está legislado acerca da distância entre a residência da pessoa que faz o serviço nocturno e a farmácia. Se o empregado ou farmacêutico reside a menos de 300 metros da farmácia, é obrigado a pernoitar na farmácia ou pode fazê-lo na residência? — *M. E. R.*

Resposta — Nada há expresso na lei donde se possa concluir que a pessoa a cargo de quem fica o serviço nocturno pode pernoitar fora da farmácia. Pelo contrário: da leitura das instruções sobre instalações de farmácias, expressas na pág. 754 de Farm. Portuguesa de 1946, depreende-se que essa pessoa deve dormir no compartimento que na farmácia se destina a esse fim. — *J. O.*

RECTIFICAÇÃO

No número anterior desta Revista, na *Pergunta* n.º 55, lê-se: «Pomada de óxido amarelo de mercúrio, composta», e deve ler-se: «Pomada de óxido de mercúrio, composta».

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

NORMAS PARA O FUNCIONAMENTO DOS POSTOS DE MEDICAMENTOS DE URGÊNCIA

Como complemento ao despacho de 13 de Julho de 1951 de S. Ex.^a o Sub-Secretário de Estado da Assistência Social, que determina as Normas para o estabelecimento dos Postos de Medicamentos de Urgência e Licenciamento de Novas Farmácias, publicado no n.º 3 desta Revista (3.º trimestre de 1951), foi recentemente dado outro despacho, que faz obedecer às seguintes normas o funcionamento desses Postos:

- a) — O posto só pode servir o público enquanto funcionar como delegação da farmácia, sua propriedade, e não existir no local ou a uma distância inferior a 10 quilómetros farmácia legalmente estabelecida;
- b) — Não é permitida qualquer manipulação farmacéutica no posto de medicamentos de urgência;
- c) — O posto poderá ter em depósito para venda directa ao público as especialidades farmacêuticas, as drogas e os produtos químicos medicinais cuja venda é permitida nas drogarias, nos termos do art. 2.º do Decreto n.º 17.636, bem como as especialidades farmacêuticas, unitárias ou não, constantes da lista publicada no *Diário do Governo*, 1.ª série, n.º 142, de 10 de Julho de 1951;
- d) — Poderão ser cedidas ao público sem receita médica as fórmulas farmacêuticas de preparação não extemporânea, quando acondicionadas em embalagens próprias e preparadas na farmácia sua propriedade, indicadas na Farmacopeia Portuguesa ou em formulários usuais e que não constem da tabela dos antígenos e abortivos e dos tóxicos cuja venda ao público é dependente de receita médica. Exceptuam-se desta disposição os seguintes produtos: água amónia canforada, essências, óleo de fígado de bacalhau, óleo de meimendo composto, tinturas de mostarda, iodo, cânfora e soluto de mercurocromo;
- e) — Pode o posto ceder ao público, mediante receita médica, para aplicação imediata e de urgência, medicamentos cardio-tónicos, anestésicos, soros de aplicação urgente, hemostáticos, antiespasmódicos e penicilina;
- f) — O farmacêutico director-técnico da farmácia de que depende o posto é directamente responsável pelo seu funcionamento, devendo dar-lhe a assistência possível e cumprir as disposições que pelos serviços oficiais lhe forem indicadas;
- g) — O ajudante de farmácia que estiver à frente do posto terá de ter prática registada nos termos do § 2.º do artigo 17.º do Decreto n.º 17.636;
- h) — Os carimbos, rótulos, requisições e outros documentos existentes no posto deverão ter o nome da farmácia, bem como o nome do director-técnico; a escrita referente a estupefacientes é comum à da farmácia;
- i) — Logo que a instalação esteja concluída deverá ser comunicada à Direcção-Geral de Saúde e o gerente técnico da farmácia de que depende o posto deverá declarar, em papel selado, com a assinatura reconhecida, que se responsabiliza pelo funcionamento do posto nas condições expressas.

REGIMENTO DOS PREÇOS DOS MEDICAMENTOS E MANIPULAÇÕES

No *Diário do Governo*, 1.ª série, n.º 188, de 26 de Agosto de 1952, foi publicada a Portaria n.º 14.064, que aprova o Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações, «para servir de directório aos farmacêuticos e para fiscalização e policia das farmácias».

«O sobredito regimento será observado com as condições e pela forma prescritas na legislação em vigor e os exemplares do regimento serão legalizados com o selo da Direcção-Geral de Saúde e o respectivo pertence assinado pelo director dos serviços técnicos do exercício de farmácia e comprovação de medicamentos, que também rubricará ou cancelará as restantes páginas» — conforme determina a referida Portaria n.º 14.064.

N. B. — Segundo nos foi informado o Grémio Nacional das Farmácias encarrega-se da legalização e distribuição dos exemplares do Regimento pelas farmácias, devendo os directores-técnicos destas fazerem a respectiva requisição aquele organismo.

IV — NOTICIARIO

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato atuou, no presente trimestre, os seguintes estabelecimentos:

Posto de Enfermagem de (Anibal de Oliveira) — Rua do Almacave, Lamego, em 8-7-952;
 Droguaria Graça & Ferreira Júnior — Rua Marquês de Alorna, 23-B, Lisboa, em 30-1-952;
 Droguaria Luz do Lar, Rua 59, «Sítio de Alvalade», Lisboa, em 2-8-952;
 Droguaria Santa Joana, Largo Frei Heitor Pinto, Lisboa, em 2-8-952;
 Droguaria «Dragão do Altino», Rua da Junqueira, 52, Lisboa, em 9-8-952;
 Droguaria Pereira & Ferreira, Lda., Rua do Vigário, 14, Lisboa, em 13-8-952;
 Droguaria J. Marques, Lda., Rua da Junqueira, 42, Lisboa, em 9-8-952;
 Droguaria Granado, Irmão & C.ª, Rua Sá da Bandeira, 118, Porto, em 17-9-952.

FALECIMENTOS

Registamos, com os nossos votos de pesar, o falecimento ocorrido recentemente dos seguintes colegas, sócios deste Sindicato:

António Afonso Lopes — Estói.
 Francisco de Sousa Gomes — Portimão.
 João António Pacheco Leite — Barcelos.
 José Simão Júnior — Lisboa.

A DIRECÇÃO

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Assinaturas:

CONTINENTE E ILHAS: Série de 4 Tomos (1 ano)	40\$00
Para estudantes (alunos de Farmácia) 25 % de desconto	
COLÓNIAS E ESTRANGEIRO: Série de 4 Tomos (1 ano)	50\$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 Colónias (sócios), Laboratórios, Anunciantes, Casas de Saúde, Hospitais Cívicos e Militares, Faculdades e Escolas Superiores, Sociedades Científicas, Universidades Europeias e Americanas, Bibliotecas, etc.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Armindo Joaquim Gonçalves	Veral	Lisboa
Júlio Ribeiro Garcia	do Bairro	Leiria
Helena de Jesus Martins Fernandes	Moderna	Satão
Fernando Soares Pombeiro Castelões	Nova Porta do Olival	Porto
Aura da Assunção Duarte Neves	Ferreira Pinto	Lisboa
Maria Augusta da Cunha Ferreira	Lapa	Lisboa
António Victor do Monte Júnior	Veirense	Veiros-Estremoz
José Maria da Silva	Ziler	Lisboa
Fernando Alberto Santos Veríssimo	Oliveira	Lisboa
Silvia Baptista Vaz	Vaz	Vinhais
Odete Gaiveo Madeira	Serqueira	Cova da Piedade
Maria Fernanda Silva Gueifão Marques	Misericórdia	Cadaval
João Artur do Cruzeiro Seixas	Moderna	S. Pedro da Torre
Maria das D. St.ª Bárbara Ribeiro Moreira	Higiene	Monte Redondo
Augusto Rosa dos Santos Arnaut	da Misericórdia	Povoação
Maria Helena Marques de Andrade	Central	Fiães
Clotilde Martins Romão Machado de Silveira	Gastromf	Viseu
Alvaro de Oliveira e Silva	Silva	Sebal Grande
Maria Violeta Correia	Igeia	Soure
Agripino Assis Maia de Almeida	Azevedo, Irmão & Veiga	Lisboa
Jacinto José Pereira	Latina	Lisboa
José Martins Rocha	Martins	Lamego
António Joaquim Guerra Semedo	Pinto Semedo	Borba
Albano Freitas Ribeiro Coimbra	da Misericórdia	Póvoa de Lanhoso
Maria Cipriana Esteves Mourão	Popular	Tortozendo
Aníbal Ventura Seco	Luso-Brasileira	Porto
Maria Emilia Pinto Henrique de Frias	Leite	Taveiro
Maria Manuela de Oliveira Brito	Rodrigues & Silva	Penamacor
Maria de Lourdes Marques Pires B. Esteves	Costa	Sobral de Monte
Lídia de Barros Guerreiro Pereira	Algarve	Agraço
Maria Maia dos Santos	Leite	Lisboa
Alberto Herculano Lamas de Oliveira	Fenix	Estarreja
Jaime Alberto Rodrigues Magro	João de Deus	Lisboa
Manuel Nogueira de Sousa Antunes	União	Silves
Maria de Lourdes Ribeiro Gaspar	Vaz	Lisboa
Maria Margarida Botelho de Castro	Lusitana	Cabeço de Vide
Fernanda de Santa Cruz Pacheco	Pacheco	Pardilhó
Ilda de Azevedo Correia Pinto	Confiança	Vide
Maria Izilda Arnaut Moreira de Matos	Monteiro	Sernancelhe
Maria Cecília Nunes	da Misericórdia	St.ª Comba Dão
Alexandrina Pereira	Bom Sucesso	Crato
Diniz Campos Amores	Moura	Lisboa
Maria Margarida Leal de Carvalho Pe- reira Norberto	Dimar, Lda.	Aljustrel
Maria Eugénia de Frias Pinto Moreira	Central	Lisboa
Maria Augusta Pacheco C. da S. Falcão	Dimar, Lda.	Valbom
Maria Fernanda da Cruz Pontes	Gomes	Lisboa
Maria Rosa Nunes	Piedade	S. Bento
		Albufeira

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Lucinda Soares de Oliveira	Ribeiro, Dias, Suc.	Porto Mar-Mira
José de Matos Cosme Pereira	Bráulio Monteiro Privativa da Junta Central das Casas dos Pescadores	Manteigas Lisboa
Jacqueline Piá Costa Santos	Alves	Porto
José Alves Dias	Abelense	Abela
Maria da Graça Moreira da Costa	do Hospital	Alijó
Matilde de Jesus Sampaio	Correia de Melo	Crestuma
Maria Laura Guimarães Parada	Ideal	Santa Cita
Alvaro dos Santos Bernardo	Esperança	Lisboa
Maria da C. Rodrigues Garcia de Brito	Honorato	Funchal
Maria Teresa Lourdes de Banhos Carvalho	Magalhães	Vila N. da Barquinha
Alice Azevedo Vaz Tecedeiro	Ferreira da Costa	Moura
Francisco Caeiro Queimado	Palma	Ervidel
Adriano Venâncio Coelho	Melo	Arcozelo da Serra
Amélia Augusta Costa Cabral	Occidental	Lisboa
Joaquim de Sousa Gago	Hospital da Misericórdia de	
Aldina Neves de Pinho	Igeia	Ílhavo
Alvaro de Oliveira Manaia	Paranhense	Soure
Maria Beatriz Lopes da Cunha	Central	Paranhos
Maria Teresa Maia Guerra	Roseiro	Serpa
Emanuel Luiz Sales Belo Catarino	Moderna	Mação
Alfredo dos Santos Balacó	Moderna	Ílhavo
Alzira Gomes de Oliveira	Almeida Cunha, Lda.	Ílhavo
Celeste Rosa de Sousa Martins Ferraz	Bordalo	Porto
Júlia Duarte Dias	Marques	Porto
Maria José de Macedo Dimiz	Torreense	Viseu
João Inácio dos Santos Ferro Baptista	Nova	Torres Vedras
Maria Lígia de Miranda Santiago	Lemos	Sangalhos
Berta de Oliveira Moreira Reis		Porto
Maria Valentina Albuquerque dos Reis Sá e Melo	Central	Fornos de Algodres
Fulgêncio José Lopes da Silva	Cunha	Matosinhos
Maria Augusta Gonçalves da Silva	Lux	Elvas
Mário Miranda Roldão	Roldão	Mira
Thebar de Oliveira Miranda	Garantia	Lisboa
Hermenegildo Rosado Bengala	Imperial	Lisboa
Aniceto Ferreira Pinto	Ferreira Pinto	Niza
Maria Rosa Nunes	da Misericórdia	Cuba
António de Sousa Marques	Estácio	Lisboa
Alice Natália Moreno Simão Taborda	Higiene	Benfica do Ribatejo
Maria Alayde Guerrero Mendes Correia	Higiênica	Póvoa de St.ª Iria
Heraida Lucília Pereira Valdez dos Santos	Veiga	Carrazeda de Anciães
José Calado Branco e Brito	Popular	Machico
Francisco Moniz Nogueira	Oliveira	Angra do Heroísmo
Maria do Carmo Santos Albuquerque	Lima	Poiães
José Ferreira do Vale Serrano	Laboratório Estácio	Porto
Maria Assunção Alves Deyrieux	Ariosa	Pontevel
João Wanzeler Pessoa	Lusitana	V. Franco do Ervedal

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: SEBASTIÃO 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. II ★ 1952

OUTUBRO-DEZEMBRO ★ N.º 4

TRABALHOS ORIGINAIS

CONTRIBUIÇÃO PARA A DETERMINAÇÃO QUÍMICA, QUALITATIVA E QUANTITATIVA, DO BROMETO DE METANTELINA (*)

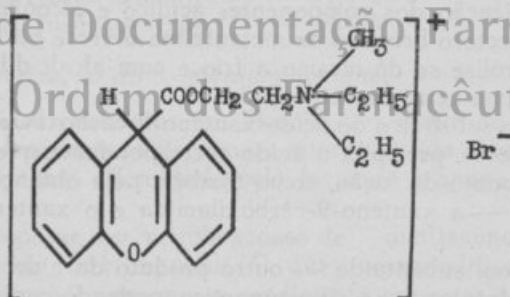
J. A. DE ALMEIDA BALTAZAR e A. LUPI NOGUEIRA

Lic. em Farmácia e Químico-Analistas da C. R. P. Q. e F.

Recentemente introduzido na terapêutica, o brometo de metantelina mostra-se promissor no tratamento da úlcera gastro-duodenal.

Quimicamente é o metil brometo de ester dietilaminoetilico do ácido 9-xanteno-carboxílico.

A sua fórmula pode representar-se do seguinte modo:



A necessidade de controlarmos este produto e a escassez de referências sobre o seu estudo analítico levou-nos a encarar o problema da sua determinação qualitativa e quantitativa.

Constituem objecto do presente trabalho os ensaios efectuados e as conclusões que deles se podem inferir.

(*) Comunicação apresentada ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

É um pó branco cristalino, solúvel na água, no álcool etílico, no álcool isopropílico; funde a 171-3°.

Determinou-se o ponto de fusão nas duas amostras com que trabalhámos, tendo-se encontrado 175-7° e 177-9° (*).

ENSAIOS QUÍMICOS QUALITATIVOS

A) — REACÇÕES DESCRITAS (1):

O brometo de metantelina dá precipitado branco com o iodeto de potássio, precipitado amarelo acinzentado com o nitrato de prata, precipitado cor de rosa com cloreto de ouro, precipitado amarelo citrino com o reagente de Esbach, precipitado alaranjado com o reagente de Draggendorf, coloração azul com o reagente de Marquis.

B) — REACÇÕES ORIGINAIS:

O brometo de metantelina precipita em castanho pelo iodo, em amarelo pelo bromo, em branco pelo nitroprussiato de sódio, pelo ferrocianeto de potássio em meio clorídrico, pelo cloreto mercúrico, pelos ácidos silicotúngstico e fosfotúngstico, em amarelo pelo cloreto de platina (os cristais do clo-roplatinato são em forma de ramos de árvores, de certo modo característicos; o seu ponto de fusão, mesmo após recristalização da água, não é nítido — 190-8°).

Contudo todas estas reacções não são suficientes para estabelecer a identificação do produto, já que muitas delas são apenas funcionais.

Assim, as reacções citadas com o ferrocianeto de potássio em meio clorídrico, com o reagente de Esbach, com cloreto de ouro, com o cloreto de platina, com o cloreto mercúrico, são gerais para aminas terciárias.

Para uma identificação mais completa há que preparar derivados cristalinos convenientes e com ponto de fusão bem definido. Para o caso de esteres é aconselhada frequentemente a sua hidrólise, seguida pelo isolamento e caracterização dos componentes ácido e alcoólico.

Sob este aspecto o brometo de metantelina oferece particular interesse, já que a sua hidrólise se dá mesmo a frio e com alcali diluído (N/10), o que se reveste duma certa especificidade.

Acidulando o sal sódico do ácido xanteno-9-carboxílico — um dos produtos da hidrólise —, precipita o ácido correspondente que caracterizámos não só pelo seu ponto de fusão, como também pela obtenção de dois derivados cristalinos — a xanteno-9-carboxilamida e o xanteno-9-carboxilato de metilo.

O amino-álcool substituído — outro produto da hidrólise — precipita com os ácidos fosfotúngstico e silicotúngstico, podendo caracterizar-se a sua função alcoólica pela formação de iodofórmio, com o iodo em meio alcalino.

Propomos as seguintes técnicas operatórias:

1) — Hidrólise com OHNa:

Dissolver 0,500 g. do produto em 50 cm³ de água e juntar 20 cm³ de OHNa N/10.

(*) Todos os pontos de fusão que figuram no decorrer do trabalho são corrigidos e determinados com um aparelho de Köfler.

2) — *Separação e caracterização do ácido xanteno-9-carboxílico:*

Acidular o soluto anterior, em ampola de decantação, com 5 cm³ de SO₄H₂ N₁; extrair com 50 cm³ de clorofórmio; repetir a extracção com mais duas porções de 30 cm³ e 20 cm³ do mesmo dissolvente. Evaporar os extractos clorofórmicos reunidos, a banho de água fervente; recrystalizar o residuo duas vezes, da água; filtrar, secar na estufa a 100° e determinar o ponto de fusão.

Ponto de fusão encontrado: — 221-3°

Ponto de fusão descrito (°): — 223-4°

3) — *Preparação da xanteno-9-carboxilamida:*

Ferver, com refrigerante de refluxo, a banho de água fervente, 0,100 g. do ácido isolado, com 2 cm³ de cloreto de tionilo, durante 15 a 20 minutos. Arrefecer o tubo de ensaio e verter o liquido sobre 10 cm³ de amónia gelada. Recolher o composto insolúvel por filtração, lavá-lo com água, recrystalizá-lo da água, secá-lo, sublimá-lo e determinar o seu ponto de fusão.

Ponto de fusão encontrado: — 250,5-1,5°.

Ponto de fusão descrito: — não encontramos referência a este derivado do ácido xanteno-9-carboxílico.

4) — *Preparação do xanteno-9-carboxilato de metilo:*

Ferver, com refrigerante de refluxo, a banho de água fervente, 0,100 g. do ácido xanteno-9-carboxílico com 2 cm³ de álcool metílico e 0,1 cm³ de SO₄H₂ concentrado. Arrefecer; adicionar 15 cm³ de água; extrair com 20 cm³ de éter; secar o éter com sulfato de sódio anidro, evaporar o solvente a pressão reduzida. Recrystalizar o residuo do álcool diluido, filtrar e secar sobre ácido sulfúrico ou no vácuo. Determinar o ponto de fusão.

Ponto de fusão encontrado: — 84,5-85°.

Ponto de fusão descrito (°): — 85-86°.

5) — *Caracterização do % dietilaminoetanol:*

Como derivados cristalinos dos alcoóis, com ponto de fusão bem definido, utilizam-se frequentemente alguns esteres. A sua obtenção reveste-se, neste caso, de bastante dificuldade pelo facto de o amino álcool estar em solução aquosa.

Tentámos preparar o p. nitrobenzoato de dietilaminoetanol seguindo uma técnica indicada por HENSTOCK (3), que é uma modificação do processo normal de esterificação e em que o rendimento em ester é aumentado por conveniente abaixamento de temperatura e adição de um sal ao álcool.

Não tendo obtido resultados satisfatórios, limitámo-nos a caracterizar a função álcool pela formação de iodofórmio com iodo em meio alcalino e a função amina por precipitação com silicotúngstico ou fosfotúngstico.

Propomos a seguinte técnica:

Ao soluto aquoso resultante da extracção do ácido xanteno-9-carboxílico adicionar um ligeiro excesso de NO₃Ag, filtrar e a 10 cm³ do filtrado ajuntar 3 cm³ de iodo decinormal e alcalinizar com OHNa a 10 %; aquecer

a banho de água fervente durante 2 minutos. Forma-se iodofórmio reconhecível pelo cheiro.

A 5 cm³ do filtrado anterior ajuntar 2 cm³ de soluto de ácido silicótungstico. Forma-se precipitado branco solúvel em acetona.

6) — *Hidrólise com OHNH₄*:

Alguns esteres simples (metílicos ou etílicos) reagem facilmente com a amónia para produzir aminas. Contudo, a maior parte deles só por aquecimento sob pressão originam a amida respectiva.

O brometo de metantelina, no que respeita à reacção com a amónia, oferece-nos particular interesse, pois que, além dos produtos de hidrólise atrás descritos, comporta-se como se fosse um ester simples, isto é, produz xanteno-9-carboxilamida. O rendimento e a velocidade da reacção dependem da concentração do produto.

Empregámos a seguinte técnica:

Dissolver 0,200 g. de brometo de metantelina em 10 cm³ de água destilada; adicionar 5 cm³ de OHNH₄ concentrado. Ao fim de alguns segundos forma-se precipitado branco cristalino. Filtrar, lavar o precipitado com água destilada, recrystalizar da água; filtrar, secar, sublimar e determinar o ponto de fusão.

Ponto de fusão encontrado: — 250-251°.

Não se observou depressão no ponto de fusão misto determinado com a amida preparada a partir do ácido xanteno-9-carboxílico e com o composto isolado pela técnica acima indicada, o que mostra tratar-se do mesmo produto.

7) — *Hidrólise com ClH*:

Fervendo um soluto aquoso de brometo de metantelina com ClH diluído, durante 10 minutos, obtém-se um precipitado cristalino que, após recristalização da água, apresenta um ponto de fusão de 220-222°. O ponto de fusão misto determinado com este produto e com o ácido xanteno-9-carboxílico isolado a partir da hidrólise com hidróxido de sódio não sofreu depressão.

8) — *Fusão alcalina*:

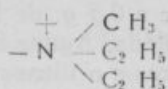
Introduzir em tubo de ensaio 0,100 g. do produto e 3 lentilhas de OHNa; humedecer com 3 gotas de água; aquecer o tubo cuidadosamente até completa fusão do hidróxido de sódio, evitando a carbonização: desenvolvem-se vapores com forte cheiro a peixe em decomposição; adicionar 5 cm³ de água destilada e extrair com 10 cm³ de éter sulfúrico. Evaporar o éter, dissolver o resíduo em 3 cm³ de álcool e reprecipitar por adição de 20 cm³ de água. Aquecer ligeiramente para aglomerar o precipitado, arrefecer, filtrar, lavar com água destilada. O resíduo constituído por xanteno, depois de seco na estufa a 70°, apresenta aroma que lembra hortelã-pimenta.

Determinar o seu ponto de fusão.

Ponto de fusão encontrado: — 100-1°.

Ponto de fusão descrito (*): — 100°.

Seguindo a técnica descrita, mas utilizando 0,100 g. de ácido xanteno-9-carboxílico, obtivemos igualmente xanteno, sem se observar o desenvolvimento de vapores com cheiro a peixe em decomposição, o que se explica facilmente pela ausência do agrupamento



ENSAIOS QUANTITATIVOS

A hidrólise alcalina, a frio, do brometo de metantelina é quantitativa, bem como a precipitação do ácido xanteno-9-carboxílico a partir do sal sódico formado.

Atendendo a estes factos, propomos as seguintes técnicas de dosagem:

Dissolver 0,5 g. do produto em 50 cm³ de água destilada; ajuntar 20 cm³ de OHNa N/10; titular o excesso de alcali com SO₄H₂ N/10, em presença da fenolftaleína. Se for *n* o número de cm³ de ácido sulfúrico gastos no ensaio, a percentagem de brometo de metantelina será dada pela expressão:

$$(20 - n) \times 8,4068$$

Transferir o soluto resultante do ensaio anterior para uma ampola de decantação; acidular com 3 cm³ de ácido azótico concentrado; extrair o ácido xanteno-9-carboxílico libertado com 50 cm³ de clorofórmio e depois duas vezes com 20 cm³ do mesmo dissolvente. Reunir os extractos clorofórmicos, lavar duas vezes com 30 cm³ de água destilada; evaporar o clorofórmio a banho de água fervente. Dissolver o resíduo em 50 cm³ da mistura álcool-éter neutralizada e titular com OHNa N/10 até viragem à fenolftaleína.

Se for *n* o número de cm³ de OHNa utilizados no ensaio, calcular a percentagem de brometo de metantelina pela expressão:

$$n \times 8,4068$$

No líquido aquoso resultante da extracção do ácido xanteno-9-carboxílico dosear o bromo pelo método de Charpentier-Volhard.

Pelas técnicas que acabamos de descrever conseguem-se assim três determinações quantitativas do brometo de metantelina com uma só tomada de ensaio.

Trabalhámos sobre duas amostras do produto de proveniência diferente, tendo obtido os seguintes resultados pelos métodos indicados:

Método de dosagem utilizado	Amostra A	Amostra B
Por hidrólise alcalina a frio	99,1 %	99,4 %
Por titulação do ácido xanteno-9-carboxílico isolado	98,7 %	99 %
Por dosagem do bromo no produto hidrolisado	98,4 %	98,8 %

O método é também aplicável à determinação do brometo de metantelina em comprimidos (geralmente a 0,050 g./comp.), utilizando a seguinte técnica:

Pulverizar alguns comprimidos e transferir para um matrás de rolha esmerilhada o pó correspondente a 0,5 g. de brometo de metantelina com o auxílio de 20 cm³ de água destilada. Agitar fortemente; deixar em contacto 20 minutos; filtrar, lavar o matrás e o filtro com 30 cm³ de água em pequenas porções, verificar se o último filtrado já não turva com o nitrato de prata.

Com o soluto aquoso obtido, proceder como se indicou para o brometo de metantelina puro.

Trabalhando com comprimidos de proveniências diferentes, encontrámos os seguintes resultados:

Método de dosagem utilizado	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4
Por hidrólise alcalina a frio	0,0487 g./c.	0,049 g./c.	0,0500 g./c.	0,0480 g./c.
Por titulação do ácido xanteno-9-carboxílico isolado (*)	0,0479 g./c.	0,049 g./c.	0,0485 g./c.	0,0470 g./c.
Por dosagem do bromo no produto hidrolisado	0,0475 g./c.	0,050 g./c.	0,0500 g./c.	0,0487 g./c.

CONCLUSÕES

Descrevem-se vários ensaios qualitativos originais, que permitem uma fácil e segura identificação do brometo de metantelina. Destacamos como principais a obtenção de xanteno, de ácido xanteno-9-carboxílico, de xanteno-9-carboxilamida e xanteno-9-carboxilato de metilo, produtos com ponto de fusão bem definido.

A hidrólise com OHNa N/10 a frio, a titulação do ácido xanteno-9-carboxílico isolado e a determinação do bromo após a extracção daquele ácido constituem três processos de determinação química quantitativa do brometo de metantelina, utilizando apenas uma tomada de ensaio. O método é aplicável ao doseamento deste produto em comprimidos.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) *Farmaco*, 6, 121 (1951).
 (²) CONANT, J. B. e GARVEY, B. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, 49, 2980 (1927).
 (³) HENSTOCK, H., — citado por WILD, F. — *Characterisation of Organic Compounds* — pg. 53 (1948).
 (⁴) KRUBER, O. e LAUENSTEIN, H.: *Ber.* — 74 B, 6193, (1941) cit. por C. A. 37, 374.

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

(*) Esta dosagem tem particular interesse no caso de comprimidos corados, porquanto nas outras determinações a observação da viragem dos indicadores é menos nitida.

UM NOVO MÉTODO DE DOSAGEM FOTOCOLO- RIMÉTRICA DO P-AMINO-SALICILATO DE SÓDIO (*)

L. DUARTE RODRIGUES E R. DUARTE RODRIGUES

Licenciados em Farmácia

O ácido p-amino-salicílico e os seus sais sódico e cálcico, apesar da descoberta de novas drogas com actividade terapêutica similar, continuam a desempenhar um papel preponderante no tratamento da tuberculose. Como consequência da sua larga divulgação, apareceram no mercado muitos e variados produtos especializados, que se resumem, afinal, à apresentação do ácido p-amino-salicílico ou qualquer dos seus sais, sob as formas farmacêuticas: comprimidos ou drageias, xaropes, granulados e solutos injectáveis.

O seu uso terapêutico está hoje divulgado em todos os países, mas, apesar disso, ainda se não encontram nas Farmacopeias, monografias referentes a estes compostos.

Sòmente nos *N. N. Remedies* de 1951 (*), no Suplemento de 1952 do *British Pharmaceutical Codex* e nos *Annales Pharmaceutiques Françaises*, num artigo *Pro Farmacopeia* (1), encontrámos a descrição pormenorizada do ácido p-amino-salicílico e do sal sódico, com indicação da composição química, propriedades físicas, reacções de identificação e pureza, dosagem, indicações terapêuticas, usos, posologia e formas farmacêuticas utilizadas.

Na restante bibliografia que nos foi permitido consultar, encontrámos, especialmente, trabalhos relacionados com a actividade terapêutica e métodos de dosagem, a maior parte dos quais aplicados a determinações biológicas.

Os métodos de dosagem propostos para este amino-ácido, de que faremos uma apreciação em trabalho a publicar, uns não são específicos e outros, pela sua técnica e pela sua pouca exactidão, não podem ser utilizados para as determinações diárias que há necessidade de efectuar, quer para análise das matérias-primas, quer para a verificação dos produtos especializados.

Descrevemos, neste trabalho, um novo método fotocolorimétrico, baseado na formação de uma base de Schiff, referida por nós noutra comunicação e obtida com o aldeído salicílico e ácido p-amino-salicílico (**).

Apesar de a reacção não ser específica para o ácido p-amino-salicílico, achámo-la porém de bastante valor, até porque o método proposto é muito mais prático, pela sua simplicidade e rapidez, do que qualquer dos descritos até agora. Este método de dosagem, quando associado a reacções de identificação e ensaios de pureza, pode servir, inteiramente, para satisfazer as exigências da nossa profissão.

Referimo-nos sòmente, nesta comunicação, ao p-amino-salicilato de sódio, por ser este o sal hoje mais usado, embora a técnica que adiante des-

(*) Comunicação apresentada ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

(**) *Rev. port. farm.* 2, 95 (1952).

crevemos possa ser adaptada para a dosagem do ácido ou qualquer dos outros sais.

Tivemos uma certa dificuldade na aquisição de um sal padrão para estabelecimento da curva de dosagem e optámos por um sal que nos pareceu, pelas razões que indicaremos, o mais conveniente.

Para este efeito, adquirimos sete amostras de sais de diversas proveniências, que foram submetidas aos ensaios de identificação, pureza e dosagem (1, 2) que a seguir descrevemos.

REACÇÕES DE IDENTIFICAÇÃO

a) Dissolver num tubo de ensaio 1 cg de p-amino-salicilato de sódio em 5 cm³ de água. Arrefecer em gelo fundente. Juntar 2 cm³ de ClH a 10 %. Arrefecer de novo. Juntar 10 cg de nitrito de sódio em cristais. Arrefecer. Verter esta solução num tubo de ensaio contendo 5 cg de β-naftol dissolvido em 2 cm³ de soda a 10 %.

Desenvolve-se imediatamente uma coloração vermelho-cereja.

b) Aquecer 2 cg de p-amino-salicilato de sódio com 1 cm³ de SO₄H₂ conc. e um pouco de nitrito de sódio, até coloração violeta (15 segundos). Verter em 2 cm³ de água e saturar com um excesso de amónia.

Produz-se coloração violeta fluorescente.

c) 10 cm³ de solução aquosa a 1 %, adicionados de V gotas de perclorêto de ferro a 1 0/00, dão uma coloração comparável à que se obtém com o salicilato de sódio na mesma concentração. A adição de I gota de ClH modifica a coloração para rósea, enquanto que, com o salicilato de sódio, se obtém uma cor violeta.

d) A solução aquosa deve apresentar um valor de pH compreendido entre 7 e 7,5.

e) Dissolver cerca de 1 g de p-amino-salicilato de sódio em 25 cm³ de água, acidificar a solução, recolher o precipitado depois de bem lavado com água e secar em exsiccador no vácuo. O ácido p-amino-salicílico obtido deve fundir a 146-147°.

f) Aquecer cerca de 0,2 g de ácido p-amino-salicílico, obtido no ensaio anterior, em banho de óleo a 145°. Depois de cessar a evolução de gases, recristalizar o produto pela adição de umas gotas de álcool a uma suspensão do produto em tolueno quente. Arrefecer, filtrar a mistura e secar o precipitado. Os cristais obtidos de m-aminofenol têm um ponto de fusão vizinho de 122°.

ENSAIOS DE PUREZA

1) água total:

Deve estar compreendida entre 16,5 e 17,5 % (*).

2) m-aminofenol (3):

Dissolver 0,1 g de sal em 5 cm³ de água. Juntar cerca de 50 cm³ de água e 10 cm³ de SO₄H₂ a 10 % e completar com água o volume de 100 cm³.

(*) Determinação da água usando o reagente Karl Fischer e o aparelho, para este fim, de Townson & Mercer Ltd., representado na Fig. 1.

A 1 cm³ desta solução, juntar 10 cm³ de água, arrefecer em gelo até equilíbrio de temperatura e juntar 0,5 cm³ de nitrito de sódio a 1 %. Depois de 3 minutos em gelo, juntar 5 cm³ de solução aquosa de carbonato de sódio a 10 %. Depois de 15 minutos à temperatura de laboratório, completar 20 cm³ com água.

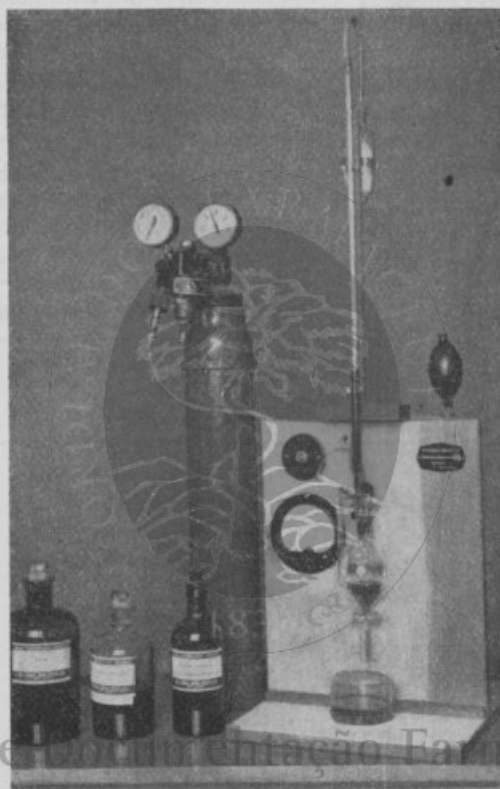


Fig. 1

A coloração é comparada com outra preparada em idênticas condições feita a partir de um sal isento de m-aminofenol.

O m-aminofenol pode ser doseado usando padrões com quantidades conhecidas. O seu teor não deve exceder 0,5 %.

3) metais pesados:

Fazer atravessar um soluto de p-amino-salicilato de sódio por uma corrente de SH₂. Não deve produzir-se coloração castanha superior à que se obtém com um soluto de chumbo a 5 mg %.

4) arsénio:

Dissolver 5 g de sal em 10 cm³ de água. Juntar 10 cm³ de reagente hipofosforoso. Levar a banho-maria fervente durante 1/2 hora. Não deve desenvolver-se coloração amarela ou castanha.

DOSAGEM (*)

Pesar exactamente 0,3 g de p-amino-salicilato de sódio, dissolver em 30 cm³ de água e acidificar com SO₄H₂ até pH=1-2. Extrair 3 a 4 vezes com 20 a 30 cm³ de éter de cada vez. Reunir as soluções etéreas, evaporar à secura e dissolver o residuo em álcool neutralizado. Titular com NaOH N/10 em presença do vermelho de fenol.

1 cm³ de NaOH N/10 < > 0,0153 de ácido p-amino-salicílico.

O valor obtido deve estar compreendido entre 71,5 e 72,5 de P A S.

No quadro seguinte mencionam-se os resultados obtidos com as sete amostras ensaiadas.

Amostras	Reacções de Identificação						Ensaio de Pureza				Dosagem PAS %
	a)	b)	c)	d)	e)	f)	Água	Metais Pesados	Arsénio	m-aminofenol	
1	+	+(*)	+	7,2	+	+	17,2	-	-	< 0,5%	70,5
2	+	+	+	7	+	+	17	-	-	-	72,05
3	+	+	+	7	+	+	7	-	-	-	71,5
4	+	+	+	7,1	+	+	17,6	-	-	-	71,78
5	+	+	+	7,4	+	+	17,3	-	-	-	71,78
6	+	+(*)	+	7,2	+	+	16,9	-	-	-	72,31
7	+	+	+	7,2	+	+	17	-	-	-	72,31

Pelo aspecto do sal e pelos ensaios efectuados, considerámos como sal mais puro o da amostra n.º 6.

Para confirmação deste resultado, foi a mesma amostra submetida à dosagem espectrofotométrica (**), tendo-se comparado o espectro obtido com o de um ácido p-amino-salicílico purificado.

Preparação do ácido p-amino-salicílico purificado:

Dissolvemos 5 g de p-amino-salicilato de sódio em água destilada e juntámos ácido sulfúrico dil. até pH 2-3. O ácido p-amino-salicílico obtido

(*) Maior fluorescência do que com os outros sais.

(**) Esta dosagem deve-se ao Ex.^{mo} Senhor Prof. Doutor Andrade de Gouveia, do Laboratório de Química da Universidade de Coimbra, a quem manifestamos a nossa gratidão.

foi separado por filtração e lavado com água destilada até reacção negativa com a solução de cloreto de bário. O resíduo foi dissolvido em álcool quente, donde se separaram cristais de ácido, que foram novamente recristalizados.

Os cristais obtidos eram brancos e tinham um p. f. = 146-147°.

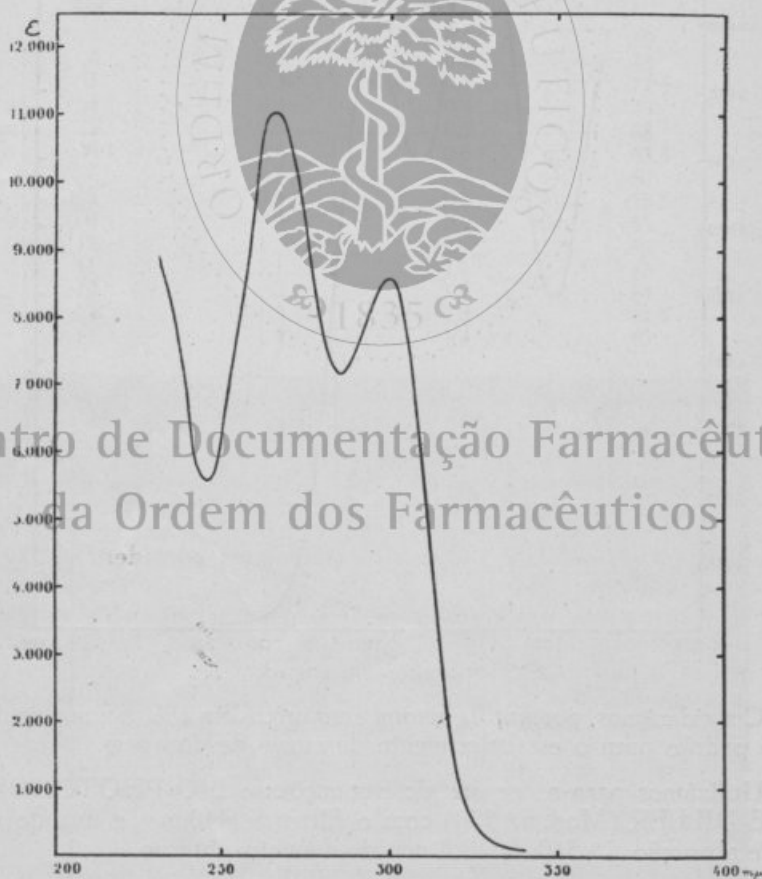
Dissolvemos o ácido p-amino-salicílico em tampão de acetato com pH=5, obtendo uma solução com 0,000668 % (0,0000436 M), que utilizámos como padrão nas determinações espectrofotométricas.

Determinações espectrofotométricas:

Preparámos, a partir da amostra n.º 6, em tampão de acetato de pH=5, soluções a 0,00100 % (0,0000476 M).

Como se pode verificar nas figs. 1 e 2, os espectros de absorção são análogos, exactamente com a mesma localização dos máximos e mínimos.

ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO ÁCIDO P-AMINO-SALICÍLICO EM SOLUÇÃO DE TAMPÃO DE ACETATO (pH=5)

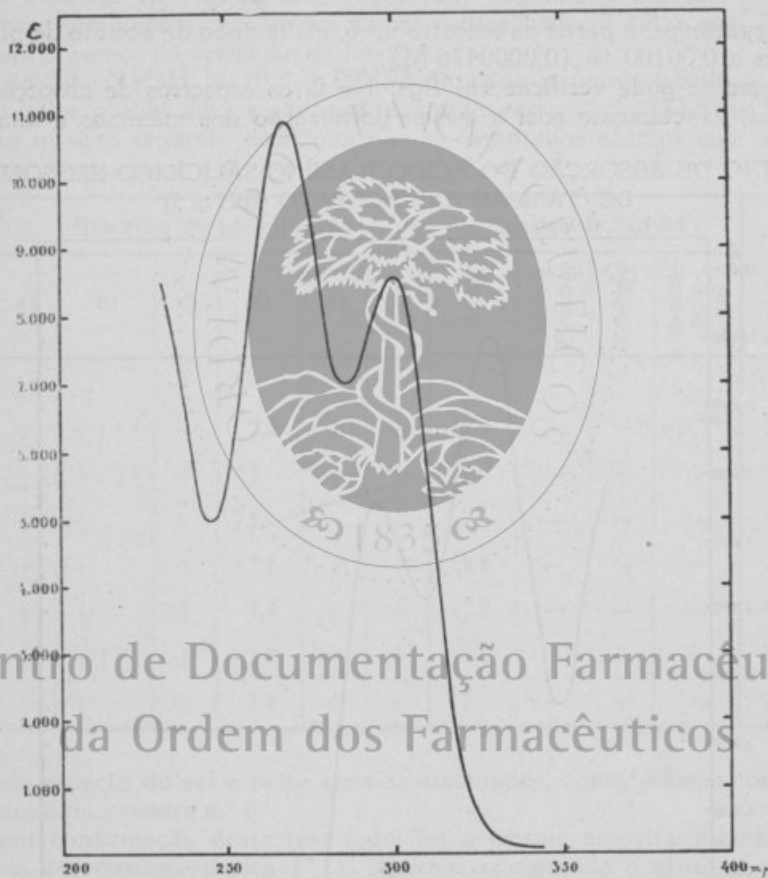


λ máx.	300 $m\mu$	e	267 $m\mu$
λ mín.	285 $m\mu$	e	245 $m\mu$

As intensidades dos máximos são ligeiramente diferentes no padrão e na amostra n.º 6.

λ máx.	300 m μ	265 m μ
	ϵ máx.	ϵ máx.
Padrão	8.580	11.010
Amostra n.º 6	8.570 (menos 0,09 %)	10.900 (menos 0,96 %)

ESPECTRO DE ABSORÇÃO DO P-AMINO-SALICILATO DE SÓDIO (PADRÃO)
EM SOLUÇÃO DE TAMPÃO DE ACETATO (pH = 5)



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Considerámos, portanto, com um erro inferior a 1%, a amostra n.º 6 (*), como padrão para o estabelecimento da curva de dosagem.

Utilizámos para as nossas determinações o BIO-PHOTOCOL HEL-LIGE-DILLER (Mod. n.º 500) com o filtro de 440 m μ e usando as células de absorção n.º 510 de 10,8 mm de diâmetro interno.

(*) Amostra n.º 212016 fornecida por N. V. Organon — Oss (Holanda).

Pelos ensaios preliminares efectuados, concluímos que o máximo de coloração se obtinha depois de cerca de 15 minutos, pelo que as leituras se fizeram passado este tempo.

TÉCNICA:

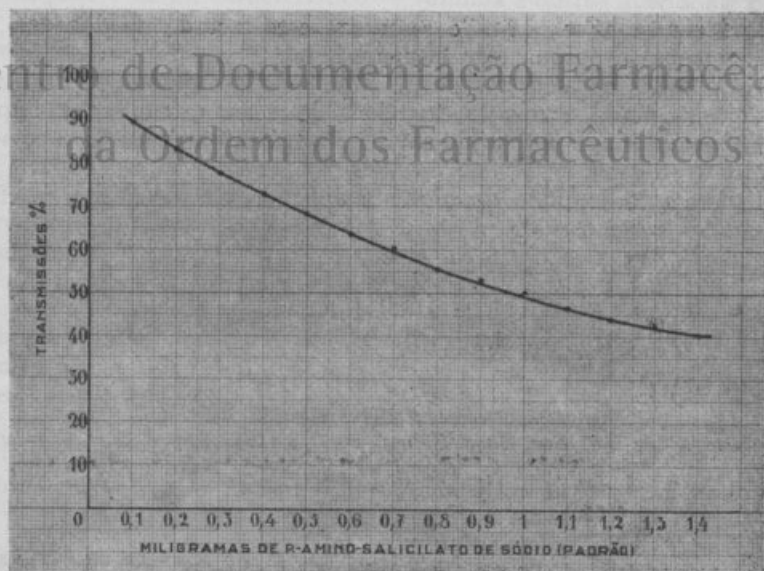
Preparámos um soluto a 0,1 % de p-amino-salicilato de sódio (amostra n.º 6) e deitámos nas células do fotocolorímetro, numeradas de 1 a 14, quantidades crescentes de soluto, variáveis de 0,1 cm³ a 1,4 cm³ (0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 1,1; 1,2; 1,3 e 1,4).

Juntámos a cada 1 cm³ de soluto alcoólico a 2 % de aldeído salicílico e perfizemos o volume total de 5 cm³ com água destilada. Agitámos e deixámos em repouso durante 15 minutos.

Depois de termos acertado o fotocolorímetro com uma célula contendo água destilada, procedemos às respectivas leituras.

No quadro seguinte indicam-se os resultados obtidos, com as correspondências em mg de p-amino-salicilato de sódio.

Células N.ºs	cm ³ soluto a		mg de PAS Na	Transmissões %
	0,1 g %			
1	0,1	0,1	0,1	89
2	0,2	0,2	0,2	83
3	0,3	0,3	0,3	77,5
4	0,4	0,4	0,4	73
5	0,5	0,5	0,5	68
6	0,6	0,6	0,6	63,5
7	0,7	0,7	0,7	60
8	0,8	0,8	0,8	55,5
9	0,9	0,9	0,9	53
10	1	1	1	50
11	1,1	1,1	1,1	47
12	1,2	1,2	1,2	44
13	1,3	1,3	1,3	42,5
14	1,4	1,4	1,4	40



Com os valores obtidos, marcando em ordenadas as transmissões e em abcissas os miligramas de p-amino-salicilato de sódio, construímos a respectiva curva.

Para verificação da curva fizemos, pelo método acidimétrico e pela técnica descrita, a dosagem das 6 amostras restantes, tendo obtido os seguintes resultados:

Amostras	Método Acidimétrico		Método Fotocolorimétrico	
	PAS	Na %	PAS	Na %
N.º 1	97,6		102	
N.º 2	99,36		98	
N.º 3	98,29		99	
N.º 4	98,99		99	
N.º 5	99,72		98	
N.º 7	99,72		100	

CONCLUSÕES

1) O método fotocolorimétrico descrito para a dosagem do p-amino-salicilato de sódio é de uma grande simplicidade e permite obter resultados bastante exactos.

2) A presença do m-aminofenol, como impureza, tem grande interferência nos resultados, pois a intensidade de coloração é bastante aumentada, mesmo com pequenas quantidades deste composto, obtendo-se, neste caso, resultados superiores a 100 % (amostra n.º 1).

3) Os resultados das nossas determinações, comparadas com os obtidos pelo método acidimétrico, na ausência de m-aminofenol, dão variações inferiores a 2 %.

4) É aconselhável, quando se utilize este método de dosagem, fazer simultaneamente a pesquisa do m-aminofenol.

5) De todas as amostras de p-amino-salicilato de sódio ensaiadas, só uma (amostra n.º 1) revelou a existência de m-aminofenol como impureza.

6) A quantidade óptima de sal a utilizar neste método está compreendida entre 0,1 e 1 mg.

7) Este método pode também ser aplicado para dosagens a efectuar em líquidos biológicos.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) *Ann. pharm. franç.*, **9**, 612 (1951).
 (²) *New And Nonofficial Remedies*, 1951, págs. 89, 480 e 652.
 (³) PESES, M.: *Bull. Soc. Chim. France*, **16**, 918 (1949), apud *Brit. Abstracts*, 1951, pág. 89.
 (⁴) VAN STEENBERGEN, H. A. M.: *Pharm. Weekblad*, **84**, 797 (1949) apud *Chem. Abstracts*, **44**, 3210 (1950).

(Trabalho efectuado nos Laboratórios BIAL).

DOIS NOVOS MÉTODOS DE DOSEAMENTO DA ISONIAZIDA

ALUFÍSIO MARQUES LEAL

e

MARIA ARMANDA ALVES

Chefe dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Escolar

Assistente livre

Desde que foram publicados os primeiros resultados experimentais e clínicos sobre a acção anti-tuberculosa da isoniazida (*) (1) vários investigadores se têm ocupado do estudo farmacológico, clínico, químico e galénico deste novo medicamento.

Os principais estudos sobre a farmacologia deste quimioterápico e sobre a sua utilização terapêutica, nas diferentes formas de tuberculose, devem-se sobretudo a investigadores americanos (2, 3, 4, 5), se bem que, presentemente, em todos os principais países, continue a experimentação clínica com a isoniazida, de modo a avaliar-se com maior segurança o seu verdadeiro valor como medicamento anti-tuberculoso (6-7).

Como se sabe, a hidrazida do ácido isonicotínico havia sido preparada pela primeira vez em 1912 (8), a partir da γ picolina, matéria-prima principalmente usada ainda hoje na sua síntese industrial, que pode fazer-se por vários processos, um dos quais a partir do ácido cítrico (9).

Os estudos publicados sobre as propriedades da isoniazida devem-se principalmente a BUCINELLI e ROCHI (10), WOJAHN (11), SCOTT (12) e ENGELUND e colab. (13), muito embora vários investigadores tenham referido também reacções de caracterização deste composto (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20). Destas, queremos assinalar uma série de reacções de redução — nitrato de prata (11, 12, 13), nitrato de prata amoniacal (11) óxido de selénio (12), reagente de Fehling (11, 13, 21), reagente de Nessler (14, 21) reagente fosfomolibdico-fosfotúngstico (14); outras com formação de precipitados, por vezes cristalinos e de pf. característico — vanilina e outros aldeídos e cetonas, (8, 9, 13, 19), ácido picrico (21, 22, 22a), iodo (11, 21), sal de Reinecke (17), cloreto mercúrico (11, 12, 21, 22a), ácido silico-túngstico (21), reagente de Dragendorff (21, 22a), iodeto de platina (22a), ácido iodídrico (22a), sulfato de cobre (11, 18, 21), cloreto de picrilo (15); e, finalmente, outras de coloração — p. dimetilaminobenzaldeído (12, 23, 23b, 23c), naftoquinonassulfonato de sódio (12, 23c), dinitroclorobenzeno, em meio alcalino (11, 12, 17, 23a, 23c), cloreto de trifeniltetrazólio e soda (20), ferrocianeto de potássio em meio alcalino (20), reagente nitroferriicianídrico (14), brometo de cianogénio e amónia ou uma arilamina (14, 17, 23b, 23c) e p. nitroanilina diazotada (23a).

Própriamente tendo em vista a avaliação de pureza da isoniazida, foram sobretudo investigadores italianos (10, 18, 24) que primeiro publicaram trabalhos com indicações das principais impurezas e sua pesquisa, e ainda referência a métodos de doseamento, também aplicáveis ao ensaio dos preparados galénicos.

Posteriormente, vários autores se ocuparam do doseamento deste composto (11, 12, 15, 17, 20, 23a, 23c, 25, 26, 27, 28) mas a primeira referência completa

(*) Nome adoptado pela Comissão da Farmacopeia Internacional para a hidrazida do ácido isonicotínico (*Pharm. J.* 168, 445, 1952).

sobre o seu ensaio de pureza aparece no trabalho de ENGELUND e colab. (13), que inclui a monografia destinada à Farm. Dinamarquesa, elaborada no laboratório de controle de medicamentos deste país.

Quanto aos preparados galénicos da hidrazida do ácido isonicotínico e estudo de algumas das incompatibilidades deste novo medicamento, queremos salientar o trabalho de SOLDI e colab. (24), além doutros (29).



Feita uma revisão sumária dos principais trabalhos sobre isoniazida, de maior interesse sob o ponto de vista farmacêutico, queremos referir-nos agora um pouco mais pormenorizadamente às técnicas de doseamento atrás citadas, e seus fundamentos.

Podemos agrupá-las nos quatro grupos principais seguintes: colorimétricas, espectrofotométricas no U. V., polarográficas e volumétricas.

Os métodos colorimétricos, embora também utilizados no ensaio de preparados galénicos (11, 12, 16, 20) têm sobretudo interesse na determinação quantitativa do medicamento nos líquidos biológicos (17, 23, 23a, 23b, 23c); baseiam-se nas reacções já referidas com o 1,2 dinitroclorobenzene (12, 17, 23a, 23c), p. dimetilaminobenzaldeído (12, 23, 23c), cloreto de picrilo (15), brometo de cianogénio e amónia ou uma arilamina (17, 23c) e ferricianeto de potássio (20). A espectrofotometria nos U. V. baseia-se na existência dum máximo de absorção na zona dos 263-266 m μ (10, 12, 23). A polarografia foi utilizada com uma solução de fundo de ClK (12, 28). Os métodos volumétricos descritos são: iodométricos (11, 18, 25, 26, 27), bromométricos directos e indirectos (11, 26), alcalimétricos em meio anidro (12, 27) e uma técnica que utiliza a reacção do NO₂Na em meio ácido (10, 12).

Muito embora não tenhamos experiência pessoal de alguns dos métodos de doseamento da isoniazida descritos até à data — a maioria dos quais foram publicados já quando havíamos concluído os nossos ensaios — efectuámos vários doseamentos de produtos puros pelos métodos iodométricos de KEBLITZ (18) e CÄNBÄCK (25) e pela técnica do nitrato, segundo as indicações de BUSINELLI e ROCHI (10). Com este último método não conseguimos resultados satisfatórios; e SCOTT (12) que utilizou uma técnica parecida, fala na necessidade de emprego dum coeficiente empírico. Embora HAUGAS e MITCHELL (26) prefiram a sua técnica bromométrica indirecta aos métodos iodométricos, temos utilizado como rotina, com resultados satisfatórios, (21) o método de CÄNBÄCK (25), que foi o adoptado também oficialmente na Dinamarca (13).

Quando, em Abril de 1952, tivemos oportunidade de tomar contacto com as primeiras amostras de hidrazida do ácido isonicotínico, praticamente poucos elementos analíticos haviam sido publicados, além do seu ponto de fusão. Entre as reacções de caracterização do composto então experimentadas e a que já nos referimos (21), a obtenção dum pp. com iodo em meio neutro e a formação de derivados cristalinos, insolúveis, com o sulfato de cobre e com o ácido picrico, levaram-nos a tentar o aproveitamento destas propriedades com fins quantitativos (*).

Uma iodometria indirecta, em meio neutro, após eliminação do pp. por filtração e doseamento do excesso de iodo no filtrado à maneira habitual,

deu-nos sempre resultados irregulares, mesmo trabalhando com proporções variáveis de iodo N/10 e tempos de contacto diversos. Também não conseguimos resultados satisfatórios, embora fossem um pouco melhores (90,1 a 108,3 %, admitindo a formação dum complexo de 1 mol. de hidrazida e 1 mol. de SO_4Cu) (**), utilizando uma técnica ponderal do tipo da descrita para o ácido nicotínico (30).

Pelo contrário foram aproveitáveis os números obtidos com uma técnica ponderal simples, com ácido picrico, em meio alcoólico, e ainda uma manganométrica, em meio ácido, métodos ainda não descritos até agora e que constituem o assunto deste trabalho.

PARTE EXPERIMENTAL

Utilizámos nestes ensaios amostras de isoniazida de origem italiana e americana, de p.f. 170°-172° (cor) e que satisfaziam às características de pureza descritas na literatura (13, 18, 24).

Quando tratámos de identificar o composto por meio da formação dum picrato, verificámos que as soluções aquosas, ou alcoólicas, a 0,5-1 % precipitavam imediatamente, quer pelo soluto aquoso saturado de ácido picrico, quer pelo soluto alcoólico saturado. O pp. microcristalino obtido (agulhas finas e compridas, bem visíveis com pequena ampliação), é mais solúvel na água, álcool diluído e acetona que no álcool absoluto, e praticamente insolúvel no éter; recristalizado do álcool diluído tem p.f. 186°-188° (cor.), se bem que se ache citado 175°-182° (22).

Depois de alguns ensaios preliminares, assentámos na seguinte técnica ponderal baseada na formação do picrato: Num pequeno copo de Boémia (50 cm^3) pesar cerca de 0,15 g. (p) de isoniazida e dissolvê-la em 15 cm^3 de álcool; colocar o copo num banho de gelo (0 a 5°) e juntar 10 cm^3 de soluto alcoólico, saturado, de ácido picrico (cerca de 10 %); deixar em contacto 10 a 15 m. à mesma temperatura e passar o pp. para uma placa de vidro poroso, tarada. Lavar então o pp. com 2x5 cm^3 de álcool absoluto, arrefecido (0 a 5°), e depois com 3x5 cm^3 de éter, à mesma temperatura; secar a 50°-60° até peso constante (P). Admitindo que o pp. obtido contém duas moléculas de ácido picrico e uma molécula de hidrazida, a percentagem será assim calculada:

$$\text{Isoniazida \%} = P \times \frac{137,140}{595,356} \times \frac{100}{p} = P \times 0,2303 \times \frac{100}{p}$$

No quadro I transcrevem-se os resultados obtidos em doseamentos efectuados nalguns dos produtos analisados.

As propriedades reductoras da hidrazida do ácido isonicotínico levaram-nos também a tentar uma técnica manganométrica, do tipo clássico.

(*) Agradecemos às nossas assistentes livres Maria de Lourdes Alves e Ema Quinta Lopes a colaboração prestada nalguns destes ensaios.

(**) O pp. obtido com o sulfato de cobre a 10 %, operando sobre o soluto a 0,5 % da isoniazida, é imediato, microcristalino, característico (agulhas finas, agrupadas, visíveis com grande ampliação) e tem ponto de fusão cerca de 270°. Recentemente, SORKIN e colab. *Helv. Chim. Acta* 35, 1736, 1952) referiram que a fórmula bruta deste derivado é $\text{CoH}_7\text{O}_2\text{N}_2\text{SCu}$.

Os ensaios preliminares efectuados mostraram-nos que, muito embora fosse constante o volume de permanganato gasto para uma certa quantidade de isoniazida, não havia equivalência entre o número de moléculas deste medicamento e os equivalentes de permanganato. Estabelecido um coeficiente empírico assentámos na seguinte técnica:

Dissolver 0,5 g de isoniazida em água destilada, completando o volume de 100 cm³. Tomar 20 cm³ desta solução (p=0,10 g), adicionar 10 cm³ de ácido sulfúrico diluído (F. Port.) e titular com MnO₄ K 0,1N, até coloração rósea, persistente durante 1 m. (n cm³). Admitindo que cada cm³ de permanganato equivale a 0,003891 g de hidrazida a percentagem será:

$$\text{Isoniazida \%} = n \times 0,003891 \times \frac{100}{p} = n \times 3,891$$

No quadro seguinte acham-se reunidos os resultados obtidos com as mesmas amostras analisadas; e, a título de comparação, transcrevemos também os números que encontramos doseando os produtos pela técnica iodométrica de CÄNBÄCK (25):

QUADRO I

Amostras	Mét. ponderal			Mét. manganomét.		Mét. iodométrico	
	tomada de ensaio	peso do pp.	%	MnO ₄ K gasto em cm ³	%	lodo gasto em cm ³	%
A	0,1499	0,6423	98,9	25,6	99,6	14,4	98,8
A ₁	0,1531	0,6594	99,2	25,7	100,0	14,35	98,4
B	0,1505	0,6411	98,2	25,65	99,8	14,3	98,1
B ₁	0,1509	0,6379	96,6	25,7	100,0	14,4	98,8
C	0,1497	0,6642	102,2	25,75	100,2	14,4	98,8
C ₁	0,1502	0,6504	99,5	25,6	99,6	14,3	98,1

O exame deste quadro mostra que o método ponderal que propomos — embora um pouco mais demorado e exigindo certos cuidados para que o arrastamento do pp. para o filtro e a sua lavagem se faça perfeitamente — dá resultados razoáveis. Os números obtidos no ensaio dos produtos B₁ e C devem-se, sem dúvida, a perda do pp. ou sua lavagem menos correcta. Resultados mais constantes obtivemos com o método manganométrico, que é muito simples e só apresenta o inconveniente de ter de se usar um coeficiente empírico.

Os valores obtidos com o método iodométrico estão também de acordo com os limites encontrados pelo seu autor e outros investigadores (97,5 a 100,5 %) (13, 25).

Os dois métodos por nós estudados para o doseamento da isoniazida podem utilizar-se na verificação dos comprimidos e soluções injectáveis. Nestes é mais cómoda a utilização da manganometria; nos comprimidos ambas as técnicas são aplicáveis, após extracção do medicamento com álcool (método ponderal) ou com água (método volumétrico) e eliminação dos excipientes insolúveis por filtração.

CONCLUSÕES

- 1) A isoniazida pode ser doseada ponderalmente por transformação em picrato, em meio alcoólico.
- 2) Também pode dosear-se volumetricamente pelo permanganato de potássio N/10 em meio ácido, usando um coeficiente empírico.
- 3) Ambos os métodos são simples e dão resultados satisfatórios, podendo utilizar-se na verificação dos preparados galénicos deste novo medicamento anti-tuberculoso.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GRUNBERG, E. e SCHNITZER, R. J.: *Quart. Bull. Sea View Hosp.* **13**, 3, (1952).
- (2) BERNSTEIN, J. e colab.: *Am. Rev. Tuberc.* **65**, 357 (1952).
- (3) ELMENDORF, D. F. e colab.: *Am. Rev. Tuberc.* **65**, 429 (1952).
- (4) ROBITZEC, E. H. e colab.: *Quart. Bull. Sea View Hosp.* **13**, 27 (1952).
- (5) SELIKOFF, I. J. e colab.: *Quart. Bull. Sea View Hosp.* **13**, 17 (1952).
- (6) Anon.: *Lancet* **262**, 702 (1952).
- (7) Anon.: *Lancet* **262**, 1293 (1952).
- (8) JOINER, C. L. e colab.: *Lancet* **263**, 843 (1952).
- (9) MEYER, H. e MALLY, J.: *Monatsh. Chem.* **33**, 393 (1912).
- (10) KLOSA, J.: *Apoth. Ztg.* **4**, 120 (1952).
- (11) BUSINELLI, M. e ROCCHI, B.: *Farmaco* **7**, 153 (1952).
- (12) WOJAHN, H.: *Arzneim. Forsch.* **7**, 324 (1952).
- (13) SCOTT, P. G. W.: *Pharm. J.* **169**, 165 (1952) e *J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 681 (1952).
- (14) ENGELUND, A. e colab.: *Arch. Pharm. Chem.* **59**, 560 (1952).
- (15) ROUX, A.: *Produits pharm.* **7**, 493 (1952).
- (16) KIRSCHBAUM, A.: *Pharm. Acta Helv.* **27**, 229 (1952).
- (17) ERCOLI, A. e colab.: *Farmaco* **7**, 170 (1952).
- (18) GERPE, M. C.: *Medicamenta* **1**, 259, (1952).
- (19) KETTLITZ, V.: *Boll. Chim. Farm.* **91**, 100 (1952).
- (20) CAVALLINI, G. e colab.: *Farmaco* **7**, 138 (1952).
- (21) LAUBIE, H.: *Bull. trav. soc. pharm. Bordeaux* **90**, 106 (1952).
- (22) MARQUES LEAL, A.: Relatório enviado à Dir. Ger. de Saúde (Junho, 1952).
- (23) Referência do *Lab. Red. Star*.
- (24) KELLY, J. M. e POET, R. B.: *Am. Rev. Tuberc.* **65**, 484 (1952).
- (25) SCHROOG, M.: *Munch. Med. Wschr.* **94**, 2135 (1952).
- (26) MORVILLO e GARANTINI: *Giorn. ital. Tuberc.* **6**, 2 (1952).
- (27) GINOULHIAC, E.: *Rass. mzd.* **29**, 86 (1952).
- (28) SOLDI, A. e colab.: *Farmaco* **7**, 200 (1952).
- (29) CANBACK, T.: *J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 407 (1952).
- (30) HAUGAS, E. A. e MITCHELL, B. W.: *Pharm. J.* **169**, 166 (1952) e *J. Pharm. Pharm.* **4**, 687 (1952).
- (31) ALICINO, J. F.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **41**, 401 (1952).
- (32) VARELA, G.: *An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* **48** (B), 713 (1952).
- (33) FOX, H. H.: *Pat U. S. A.* 2596069, C. A. **46**, 7294 (1952).
- (34) HARRIS, L. E. e DUIS, B. I.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **32**, 31 (1943).

NOTA: Quando este trabalho estava já em impressão tivemos conhecimento através da *Chemical Abstracts* (25 de Nov. 1952) de mais duas técnicas do doseamento da isoniazida: uma polarográfica (TACHI, I. e NAGATA, Y.: *J. Japan Chem.* **6**, 490, 1952) e outra colorimétrica com ácido fosfomolibdico (OZAWA, H. e KIYOMOTO, A.: *J. Pharm. Soc. Japan* **72**, 1059, 1952). Na mesma data também (Dez. 1952), NEUSS e colab. (*J. Am. Pharm. Assoc.* **41**, 670, 1952) publicaram técnicas de doseamento espectrofotométrico (no U. V. e I. V.) e polarográfico da isoniazida; e MONTEQUI (*An. R. Soc. Esp. Fis. Quim.* **48B**, 883, 1952) descreveu dois métodos (um volumétrico e outro gasométrico) baseados na oxidação com bicromato, em meio sulfúrico.

Este A. ensaiou também a manganometria noutras condições das nossas, tendo optado por outra técnica, em virtude da necessidade de utilizar um factor empírico.

REVISÕES DE CONJUNTO

OS PROGRESSOS DA QUÍMICA FARMACÊUTICA ORGÂNICA (*)

ALBERTO J. C. RALHA

Prof. da Escola de Farmácia de Lisboa

Falar de «Os Progressos da Química Farmacêutica Orgânica», mesmo limitando-nos aos últimos anos, é tarefa difícil de levar a bom termo nos escassos minutos de que dispomos.

Porém, como nos dirigimos a especialistas e a pessoas que têm também acompanhado a evolução desta ciência, que é, dentro das disciplinas que constituem os estudos farmacêuticos, se não a mais importante, pelo menos a que se tem desenvolvido mais nos últimos tempos, contentar-nos-emos com apresentar alguns dos factos capitais que consideramos como marcos da evolução desta ciência nos últimos anos. Assim, enunciaremos algumas das descobertas realizadas ultimamente, respeitantes aos seguintes assuntos: compostos orgânicos naturais, compostos orgânicos de síntese, reacções novas, técnicas novas.

Entre os compostos orgânicos naturais convém dar relevo especial aos antibióticos.

Depois da descoberta da penicilina, como medicamento, a atenção dedicada a esta substância e a outros antibióticos foi tão grande que, considerando o assunto em bloco, podemos dizer que as verbas atribuídas à investigação deste grupo de medicamentos figuraram, pela sua importância, em primeiro lugar entre as atribuídas pelas indústrias farmacêuticas. Só o problema mais recente da produção comercial da cortisona as conseguiu exceder durante algum tempo.

Apesar de ter sido a penicilina a substância que deu origem, praticamente, à criação do grupo dos antibióticos, não foi o primeiro a ter a constituição química conhecida (não estamos, é evidente, a considerar apenas os antibióticos mais importantes).

Embora o seu peso molecular seja relativamente baixo, a penicilina tem uma estrutura bicíclica — tiazolidina- β -lactâmica — não conhecida até então em qualquer outro composto natural, que lhe confere grande instabilidade. Essa constituição foi determinada por Robinson e colab. já há alguns anos e, se bem que não tenha sido ainda descrito nenhum processo conveniente de síntese, grande tem sido a actividade dispensada na solução deste assunto.

Após os primeiros trabalhos por Du Vigneaud, muitos outros se seguiram até à preparação indicada há pouco por Sheehan de um homólogo da penicilina, obtido por processo que deixa antever a possibilidade da resolução definitiva do problema.

(*) Palavras proferidas na 1.ª Subsecção da Secção de Química do 2.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, realizado no Porto em Maio de 1952.

Para dar uma ideia do que tem sido a actividade neste dominio, basta lembrar que até 1940 a química dos derivados do azoto (heterociclo tetragonal com azoto) não vinha citada nos tratados correntes de química orgânica e que relativamente pouco se havia publicado sobre este assunto. O material que hoje se pode obter sobre o azoto e, em especial, sobre as 2-azetidonas pode já permitir a publicação de um pequeno tratado.

Dos muitos antibióticos estudados, a estreptomycina, isolada por Waksman e colab. do actinomiceto — *Streptomyces griseus* — e cuja estrutura foi determinada por Folkers e colab., e o seu derivado menos tóxico — dihidroestreptomycina — ocupam, por ordem de importância, o segundo lugar.

Um outro, também importante — o cloramfenicol —, isolado por Bartz e colab. em 1948, activo contra um grande número de bactérias Gram positivas e Gram negativas, rickettsias e virus, mostrou ter uma constituição química relativamente simples. Foi um grupo de químicos da Parke Davis, sob a orientação da Sr.^a Rebstock, que, em 1949, o identificou com a d(-)-treo-2-dicloroacetamido-1-p-nitrofenil-1,3-propanodiol. Foi este mesmo grupo de investigadores que indicou os primeiros processos de síntese industrial conhecidos. Obtivera-se assim, pela primeira vez, por síntese, um antibiótico em escala comercial.

A aureomicina, a terramicina, a bacitracina, a tirotricina, a actidiona, a viomicina, a neomicina, a micomicina, a nisina, a polimixina, a fumagilina, a endomicina e muitos outros antibióticos de diversas origens foram isolados neste últimos anos, verificando-se que muitos deles são de natureza polipeptídica.

Nos compostos naturais, no campo das vitaminas, realizaram-se também nos últimos anos progressos apreciáveis. Isolou-se a vitamina B₁₂ — cianocobalamina — e determinou-se parcialmente a sua constituição. Foi também o grupo dirigido por Folkers que, em 1950, caracterizou entre os produtos de hidrólise desta substância, que contém N, P e Co, além de C, H e O, o 5,6-dimetilbenzimidazol ligado a uma ose e que chamou a atenção para certas analogias existentes entre as vitaminas B₂ e B₁₂.

A vitamina B₁₂ revelou-se como a mais activa das substâncias conhecidas, visto que as doses mínimas efectivas são da ordem de 1 µg.

Sobre a biotina, isolada da gema do ovo, em 1936, por Kögl, estabeleceu-se nos últimos anos certa controvérsia, a respeito da sua constituição, entre Kögl e Du Vigneaud e a sua síntese foi efectuada recentemente por Folkers e colab.

Dos progressos realizados no dominio das vitaminas, convém salientar ainda o isolamento de um análogo da lactoflavina — a lixoflavina —, a descrição de um método de síntese do caroteno feita pela escola de Karrer e a descoberta de uma nova vitamina do complexo B — vitamina B_T ou biocitina —, no estudo da qual têm colaborado muito recentemente várias firmas americanas, pois foi preciso tratar 25 toneladas de levedura para isolar, por processos cromatográficos especiais, 10 mg de biocitina. Sabe-se já que entram na sua constituição a biotina e a lisina.

Já este ano, foi indicado o primeiro processo de síntese da vitamina B₆ sob forma de fosfato de piridoxamina.

Nos últimos anos, atingiu-se uma meta há muito ambicionada — a da síntese total da vitamina A — que é já utilizada em grande escala. Nos processos, devidos a van Dorp e Arens e a Otto Isler, parte-se do citral.

Desde 1931, data em que Karrer descobriu a constituição da vitamina A, que se tentava encontrar um processo prático para a sua preparação industrial. No entanto, este grande compasso de espera não deixou de ter algumas vantagens pois que, da necessidade de a isolar em condições económicas dos insaponificáveis de óleos de fígados de peixes, resultou o aperfeiçoamento de uma técnica muito importante, a da destilação molecular.

O ácido folínico (um derivado sintético do ácido fólico) foi sintetizado, no ano passado, independentemente, por dois grupos de investigadores.

Nos últimos anos foram também indicados processos de preparação de outras vitaminas, diferentes dos conhecidos anteriormente.

Entre as substâncias isoladas de plantas, a peltatina do podófilo — que mostrou uma acção intensa sobre as células do sarcoma do rato; a quelina da *Ammi visnaga* — vasodilatadora das coronárias; um alcaloide, isolado de uma planta chinesa, que apresentou, em animais, uma actividade algumas vezes superior à da quinina e da qual, ultimamente, Williams e colaboradores conseguiram, por síntese, um derivado menos tóxico; alcaloides do *Veratrum*, em especial a germitrina e a neogermitrina, — com acção extraordinariamente acentuada sobre a hipertensão; são talvez os exemplos mais importantes de muitos que poderíamos apresentar.

Mas um dos assuntos que mais prenderam a atenção dos químicos nestes últimos anos foi, sem dúvida, o da cortisona. Esta substância, que fora isolada, em 1936, do córtex das suprarrenais, independentemente, por Wintersteiner e Pfiffner, por Kendall e por Reichstein, passou a ter uma importância decisiva depois dos ensaios clínicos, realizados há pouco por Hench, que mostraram a sua acção extraordinária nos casos de artrites reumatóides.

Para galardoar esta descoberta mais uma vez um prémio Nobel da Medicina, o de 1951, atribuído a Hench, Kendall e Reichstein, foi partilhado entre um médico e químicos.

Os esforços realizados até agora por vários grupos de investigadores, entre os quais citamos os nomes de Reichstein, Kendall, Sarett, Miescher, Meystre, Wettstein, Fishler, Rosenkranz, Robinson e outros, e grandes facilidades concedidas por firmas químico-farmacêuticas não foram ainda totalmente coroados de êxito. Melhorias notáveis se conseguiram contudo e o primeiro processo de síntese, que constava de 30 fases e que era o mais complicado que a indústria farmacêutica até hoje realizara, tem sido consideravelmente simplificado.

As dificuldades mais prementes, como a introdução do carbonilo no átomo de carbono 11 e de um hidroxilo orientado em α no átomo de carbono 17, têm sido abordadas de várias maneiras mas parece não se ter chegado ainda aos processos ideais.

A primeira das dificuldades apontadas levou a procurar, na natureza, esteróides que contivessem já hidroxilos ou carbonilos em 11, 12 ou duplas ligações no núcleo C. Além do ácido desoxicólico, usado pelos americanos; a sarmentogenina, — glucosido de uma espécie de *Strophantus*, isolado por Reichstein; a diosgenina, — sapogenina de uma espécie de *Dioscorea mexicana* trabalhada por Rosenkranz e colaboradores; a tomatidina

do tomate — proposta por Sato, Mosettig e Katz e até a gervina, — alcaloide mais abundante do *Veratrum viride* e com pouca importância medicamentosa, proposto por Wintersteiner; são exemplos de produtos de partida utilizados pelos diferentes grupos de investigadores que se têm dedicado à resolução deste problema.

Foi também devido ao interesse que a cortisona suscitou para o grupo dos esteróides, que Woodward e colaboradores resolveram estudar e conseguiram realizar um processo de síntese total — que consta de 20 fases, — de um precursor dos esteróides naturais, — o ácido dl-metil-3-ceto-4,9 (11),16-etiolatriênico. A importância, por agora teórica deste processo é muito grande visto ser o primeiro que permite obter por síntese total um esteróide com o núcleo A alicíclico e com todos os grupos metílicos angulares. A resolução do precursor indicado foi conseguida há poucos meses tendo conduzido ao colesterol, e deste, por processos já descritos, à desoxicorticosterona e às hormonas sexuais. Também, recentemente, foi indicada a possibilidade de introdução dos citados hidroxilos por processos biológicos.

O ACTH, hormona adrenocorticotrófica do lóbulo anterior da hipófise, com acção de certo modo análoga à da cortisona, tem sido alvo também de aturados estudos e muitos investigadores, trabalhando independentemente em vários países, deixam prever a possibilidade de, num futuro próximo, se vir a conhecer a composição exacta desta substância e, talvez, — atendendo aos progressos extraordinários realizados nos últimos anos no domínio dos peptidos e proteínas, — a estabelecer um processo de síntese.

Para os outros esteróides importantes sob o ponto de vista farmacêutico se têm também recentemente indicado processos de síntese. Assim, para obter o composto F, os grupos de Tishler e de Williams propuzeram dois processos diferentes.

A testosterona foi sintetizada recentemente por novo método e descreveu-se um outro processo de síntese total da estrona.

Conforme dissemos a propósito do ACTH, têm-se realizado nos últimos tempos progressos extraordinários relacionados com a síntese de aminoácidos e peptidos. Nesse domínio, Bonner indicou métodos aplicáveis à biosíntese de aminoácidos e foram também descritos, por diversos investigadores, vários processos para a síntese de peptidos. O de Sheehan, o de Anderson, o de Levy e o método de Max Brenner, são exemplos a citar.

Descobriu-se também que é possível obter, a partir de anidridos de N-carboxi- α -aminoácidos, polímeros de cadeia comprida do tipo do das proteínas. A reacção é iniciada com água ou com outro reagente que contenha H activo. Por este processo se conseguiu, a partir de anidridos de l-leucina e de dl-fenilalanina, por polimerização em benzeno, um polímero de peso molecular de cerca de um milhão.

Entre os compostos de síntese, houve grupos que apareceram nestes últimos anos e que atingiram, com uma rapidez extraordinária, o desenvolvimento que anteriormente, em casos análogos, — como por exemplo no dos barbitúricos, — levava muitos anos a conseguir. Desses grupos, o dos

antihistamínicos foi um dos que sofreram evolução mais rápida pois em poucos anos foram apresentadas muitas dezenas deles.

Dos antitiroideos de síntese se pode dizer praticamente o mesmo, e, dos muitos compostos descritos, salientamos o 1-metil-2-mercaptoimidazol,— o mais activo antitiroideo conhecido, sintetizado há pouco por Reveno e Rosenbaum.

No grupo dos analgésicos, descreveram-se novos derivados da piperidina e compostos de constituição diferente, como o cloridrato de d1-6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona ou metadona. Ainda nos analgésicos, viu-se recentemente resolvido por dois químicos da Universidade de Rochester, um dos problemas mais antigos da Química Orgânica — o da síntese da morfina. O processo, que comporta 27 fases, não tem utilização prática mas não deixa de ter grande interesse teórico.

Novas sulfamidas; diversos agentes curarizantes de síntese; antagonistas do curare; medicamentos para tratamento da hipertensão; antimálaricos de síntese; substâncias para contraste radiológico; anticoagulantes derivados do dicumarol e de ácidos poligalacturónicos de síntese; substitutos do plasma — dos quais citamos em especial o dextrano e a polivinilpirrolidona; estrogéneos do grupo do estilbeno; hipnóticos vários dos tipos conhecidos e ainda um que apresenta a particularidade de não conter N, restos de ureia, grupos sulfónicos ou Br, conhecido por Dormison e que é quimicamente o 3-metil-1-pentanol-3; diuréticos mercuriais, — entre os quais alguns utilizáveis por via subcutânea como os derivados do ácido alilcanforâmico que contêm Hg unido a um tiol; bactericidas, bacteriostáticos e fungistáticos de síntese; produtos para tratamento das úlceras gástricas — derivados do ácido xanteno-9-carboxílico e doutros grupos químicos; anticonvulsivantes, detergentes com acção esterilizante; etc. saem ininterruptamente dos laboratórios universitários e industriais.

Entre os tuberculostáticos de síntese têm-se estudado ultimamente substâncias com acções muito nítidas como o ácido p-aminosalicílico, certas sulfonas, uma série de tiosemicarbazonas iniciada na Alemanha por Domagk, em 1946, com a p-acetilaminobenzaldeidotiosemicarbazona, e, recentemente, a hidrazida do ácido isonicotínico — cujos resultados não são ainda completamente conhecidos, mas em volta da qual se firmam já as melhores esperanças.

Esta substância foi considerada como a melhor por grupos de investigadores, que trabalhavam independentemente em diversos países, o que mostra uma das características da investigação químico-farmacêutica actual — a do estudo exaustivo dos problemas apresentados. Assim, só numa das fábricas de produtos farmacêuticos se estudou, nos últimos tempos, preenchendo um programa de pesquisas intensivas, a actividade tuberculostática de cerca de 5.000 compostos diferentes, o que correspondeu a um dispêndio de 37.500 contos.

Além do grande número de novos compostos naturais ou de síntese, a Química Farmacêutica Orgânica conta também grandes progressos no que diz respeito a reacções químicas modernas, a aplicações diferentes das já conhecidas e a técnicas ou operações unitárias novas, as quais, por vezes aumentaram grandemente as possibilidades dos químicos orgânicos.

Diversas aplicações da Reacção de Diels e Alder; a utilização da N-bromosuccinimida num número variado de casos; o emprego dos hidretos de alumínio e lítio que, descobertos ainda há pouco, têm hoje aplicação mesmo na indústria, em sínteses de produtos farmacêuticos, como a do cloranfenicol (processo de Carrara e Weitnauer) e a da vitamina A (processo de van Dorp e Arens); o uso de novos métodos de cromatografia — líquida (devida a Reichstein), de partilha (devida a Martin e Synge), sobre papel (Martin e colab.) e ainda sobre resinas permutadoras de iões; têm também contribuído para tão grande desenvolvimento.

Por cromatografia em oxixelulose se separou recentemente o ACTH, com resinas permutadoras de iões a vitamina B₆ fosforilada e ainda, por estes processos, muitos outros compostos naturais importantes.

As técnicas de destilação molecular e, duma maneira geral, as referentes às operações unitárias clássicas, têm sido cada vez mais aperfeiçoadas de modo que, mais ou menos todas elas, se prestam hoje a uma interpretação matemática.

Novos catalizadores, como por exemplo o indicado por Isler para a hidrogenação parcial das triplas ligações, ou as resinas catiónicas empregadas por Astle e Zaslowsky — em substituição dos catalizadores fortemente alcalinos usados anteriormente nas Reacções de Knoevenagel e noutras condensações de tipo aldólico, — tornaram possível a preparação de novas substâncias ou facilitaram a obtenção de outras já conhecidas.

Acabámos de enumerar alguns factos que assinalam a rápida evolução da Química Orgânica Farmacêutica nestes últimos anos.

Se compararmos a extensão desta ciência no ano de 1932 — data da reforma do Ensino Farmacêutico em Portugal, que instituiu um curso anual de Química Orgânica Farmacêutica — com a que apresenta neste ano de 1952, notamos tão grande diferença que julgamos não ser difícil justificar a necessidade urgente de prolongar a duração do seu estudo.

No fim de 1951, numa reunião em que estiveram presentes cerca de dois mil farmacêuticos americanos, Powers, presidente da Comissão do Formulário Nacional dos E. U. e editor do *J. Am. Pharm. Assoc.* observou que «a química medicinal é um dos campos mais férteis para a investigação futura» e opinou que «o estudante de farmácia deveria ter de futuro uma melhor preparação para a investigação dentro da química farmacêutica do que qualquer outro estudante de química».

Na verdade, os químicos ou químico-farmacêuticos que se dediquem ao estudo de medicamentos não se podem especializar como os químicos orgânicos de outras indústrias, porquanto nos produtos farmacêuticos se incluem compostos orgânicos, praticamente, de todos os tipos, desde os alifáticos aos heterocíclicos.

Em muitos países os remédios são hoje estudados não só por farmacêuticos mas, especialmente, por químicos orgânicos não farmacêuticos, por médicos, por engenheiros químicos e por bioquímicos.

Se entendermos que ao farmacêutico compete apenas entregar ao doente os remédios preparados por outros profissionais e contribuir em pequena medida para a sua execução, ajudando a dar-lhe forma farmacêutica, e que a estas funções somente convém juntar outras acessórias, completamente afastadas da preparação dos medicamentos, como a das análises clínicas,

bromatológicas, etc., então, cremos que é suficiente um ano para ensinar aos alunos os rudimentos de Química Orgânica Farmacêutica necessários. Considerando, porém, que a função primordial do farmacêutico consiste na preparação dos medicamentos e entendendo-se ainda que a sua actividade se torna extensiva à descoberta e à preparação de remédios, parece-nos necessário dar-lhes os ensinamentos convenientes, os quais não podem ser ministrados, como até aqui, durante um ano lectivo, de mistura ainda com outras cadeiras.

Ouso pois sugerir a V. Ex.^a, Senhor Presidente, com fundamento nas razões expostas, que por este Congresso seja aprovado o voto de revisão do plano de estudos da Química Farmacêutica Orgânica (*).



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

(*) O autor congratula-se com o facto de entre as conclusões do citado Congresso figurar uma — a terceira — na qual se formula o desejo de que, numa futura revisão do plano de estudos farmacêuticos, entre outras modificações a introduzir, se amplie para dois anos a duração do curso de Química Farmacêutica Orgânica, à semelhança do que se faz em Espanha.

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Titulação de barbitúricos e sulfonamidas em soluções não aquosas

VESPE, V. & FRITZ, J. S.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **41**, 197 (1952)

A técnica descrita baseia-se na propriedade que apresentam alguns compostos fracamente ácidos de quando dissolvidos em determinados solventes não aquosos se comportarem como ácidos suficientemente fortes para serem titulados acidimêtricamente.

Os AA. utilizaram o método com bons resultados na dosagem de algumas sulfonamidas e barbitúricos. O dissolvente empregado foi a dimetilformamida (DMF) e como titulante foi utilizado um soluto 0,1 N a 0,2 N de metilato de sódio preparado do seguinte modo: Dissolver, ao abrigo do ar, 3 g de sódio metálico recentemente cortado em 50 cm³ de metanol e adicionar mais 100 cm³ de metanol e 750 cm³ de benzeno. Este soluto é aferido com ácido benzóico p.a. seguindo a mesma técnica de ensaio. Como indicador foi utilizado um soluto de azul de timol a 0,3 % p/v em metanol.

Técnica: Dissolver uma quantidade conveniente da amostra (0,3 a 0,8 miliequivalente) em 20 a 30 cm³ de DMF, juntar duas gotas de soluto de azul de timol e adicionar o soluto titulante com o auxílio de uma microbureta até viragem para azul claro. Proceder ao abrigo do CO₂ utilizando para melhor comodidade um agitador magnético.

Convém fazer sempre um ensaio a branco com igual volume de DMF em virtude deste dissolvente conter por vezes impurezas de reacção ácida que podem interferir no ensaio.

Os AA. mostram os resultados encontrados na dosagem de alguns barbitúricos nomeadamente do barbital, pentobarbital, pentotal e fenobarbital e de algumas sulfonamidas. Referem igualmente alguns dos produtos que podem interferir no ensaio.

da Ordem dos Farmacêuticos J. A. B.

Comparação da actividade antibacteriana de sulfonamidas isoladas e em associação

WEISTEIN, L. & MURPHY, E. B.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **80**, 519 (1952)

F. B. SCHWEINBURG e A. M. RUTENBERG (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **74** 480 (1952)) haviam referido que associações de algumas sulfonamidas, eram, nalguns casos, menos bactericidas do que as drogas simples que as acompanham.

Agora, WEINSTEIN e MURPHY procuraram verificar se se confirmavam os resultados daqueles outros experimentadores.

Chegam às seguintes conclusões:

1 — A actividade antibacteriana de misturas diversas de 2 ou 3 sulfonamidas é imprevisível (pode ocasionar 3 tipos de modificações nessa actividade, quando se compare com o efeito das drogas usadas isoladamente: efeitos aditivos, potenciação ou depressor).

2 — O efeito observado varia, por uma forma acentuada, com as diferentes espécies de microrganismos e com as várias estirpes da mesma espécie.

3 — Resulta frequentemente depressão da potência bactericida contra bactérias tanto positivas como negativas ao Gram quando se associam sulfonamidas.

4 — A mais acentuada e constante diminuição do efeito antibacteriano observou-se com a mistura de sulfamerazina, sulfatiazol e sulfadiazina.

5 — Estes resultados sugerem que as associações de sulfonamidas podem ter pequena vantagem clínica, em muitos casos, desde que, muitas vezes, não são tão eficientes como os simples agentes que as compõem.

L. S. C.



FARMÁCIA GALÉNICA

Previsão de incompatibilidades de novos medicamentos

MILLER, O. H.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Pract. Pharm. Ed.)* 13, 657 (1952)

Geralmente, após a introdução dum novo medicamento, poucas ou nenhuma informação são publicadas sobre as suas possíveis incompatibilidades. Também, até agora, o conhecimento das incompatibilidades de cada medicamento tem sido feito pela enumeração das mesmas, à maneira que vão sendo observadas.

O A. entende que a previsão das incompatibilidades de determinado composto só pode conseguir-se por meio do conhecimento de reacções de grupo; e, para tal, resolveu classificar os principais medicamentos orgânicos, de peso molecular relativamente elevado, nos três tipos geralmente adoptados para os produtos tensoactivos: aniónicos, cationicos e não iónicos.

Assim, seriam *aniónicos* os sabões, vários detergentes do tipo do lauril-sulfato de sódio, ácidos orgânicos aromáticos e seus sais, corantes ácidos, barbitúricos, penicilinas solúveis, anti-sépticos mercuriais, como o mercurocromo, etc.

Seriam *cationicos* os sais de amónio quaternário, anti-sépticos, os alcalóides e bases orgânicas sintéticas afins, os anestésicos locais hidrossolúveis, muito anti-histaminicos, a maioria dos outros antibióticos, corantes básicos, antimaláricos, etc.

Do tipo *não iónico* são os «spans», «tweens», monoestearato de glicerol, benzoato de benzilo, benzocaína, açúcares, amidos, metilcelulose, gomas, glicóis polietilénicos, etc.

Do mesmo modo que não existe incompatibilidade entre um detergente não iónico e os detergentes dos outros dois tipos, também qualquer medi-

camento não iónico poderá ser misturado sem inconvenientes, com outro de qualquer dos dois grupos atrás referidos. Pelo contrário, tal como acontece com os detergentes, não poderiam ser misturados medicamentos do tipo aniónico com os incluídos no grupo dos compostos catiónicos.

No intuito de tentar demonstrar esta hipótese, o A. misturou soluções aquosas de dez medicamentos aniónicos e dez catiónicos, em concentrações desde 0,1 % a 1 %, em 100 combinações diferentes, das quais 52 foram incompatíveis, com precipitação imediata.

Muito embora a observação de incompatibilidades possa ser favorecida, ou prejudicada, pelas concentrações das substâncias postas em presença, natureza dos dissolventes, presença de colóides protectores, etc., damos seguidamente algumas daquelas observadas pelo A. nestes ensaios e que apresentam mais interesse galénico:

A *acriflavina* é incompatível com o amaranço, penicilina G potássica, PAS sódico, alginato de sódio, carboximetilcelulose sódica, etc.

O *cloreto de benzalcónio* e o *cloreto de metilrosanilina* são incompatíveis com o amaranço, penicilina G potássica, sacarinato de sódio, PAS sódico, timerosal, secobarbital sódico, carboximetilcelulose sódica, laurilsulfato de sódio.

O *sulfato de estreptomycina* com o amaranço, alginato de sódio, carboximetilcelulose sódica e laurilsulfato de sódio.

O *cloreto de tiamina* com a fluoresceína sódica, alginato de sódio e laurilsulfato de sódio.

Muito embora muitas das combinações incompatíveis, estudadas pelo A., sejam prescritas com poucas probabilidades, é interessante notar que algumas fórmulas, publicadas como sendo estáveis, apresentam incompatibilidades agora observadas (colírios de penicilina com cloreto de benzalcónio; pomadas de acriflavina contendo laurilsulfato de sódio, etc.).

A. M. L.

Centro de Documentação Farmacêutica

FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

da Ordem dos Farmacêuticos

Sobre os saponosidos de duas salsaparrilhas (*Smilax ornata* LEM. e *S. Japicanga* GRISEB.) utilizados como anti-leprosas

PARIS, R.; VAILLANT, M. & BÉNARD, M.: *Ann. pharm. franç.* **10**, (5), 328 (1952)

Tendo, recentemente, WILDEMAN (1948) e ROLLIER (1950) chamado a atenção para o efeito anti-leproso, por via oral, de certas salsaparrilhas, em especial de duas, respectivamente *Smilax Japicanga* GRISEB do Brasil e *S. ornata* LEM. de Marrocos; os Autores empreenderam, após a identificação morfológica e histológica, o estudo químico das raízes das referidas espécies.

Efectuaram determinações de humidade, cinzas, substâncias extractivas pelo éter de petróleo, substâncias extractivas pelo éter sulfúrico, esteróis não afrogéneos e saponosidos. Paralelamente, fizeram as mesmas determi-

nações nas raízes da espécie mexicana *S. medica*, SCHLECHT et CHAM, que assim lhes serviu como termo de comparação.

Os Autores preocuparam-se especialmente com o estudo dos saponosidos, visto que parece serem eles as substâncias activas destes fármacos. Depois de tratado o pó das raízes com éter de petróleo e com éter etílico, obtiveram dele um extracto metanólico, do qual, após a separação dos esteróis não afrogéneos, fizeram precipitar os saponosidos brutos por meio de éter etílico. Realizaram a purificação fazendo passar uma solução dos saponosidos em metanol através de uma coluna de O_3Al_2 . Desta maneira, obtiveram da *S. ornata* LEM. um saponosido que, por hidrólise ácida, forneceu: glucose + galactose + sarsapogenina. Este saponosido difere, portanto, da conhecida sarsaponina de *S. medica* SCHLECHT et CHAM, porque esta possui a mais um resto de ramnose. Da *S. Japicanga* GRISEB obtiveram um saponosido que, hidrolisado, deu: glucose + galactose + ramnose + genina isómera da sarsapogenina.

A. P.

Modificação proposta ao método de Folin-Malmros (Micro Glicemia)

(FONTY, P.: *Ann. Biol. Clin.*, n.º 3 (Maio-Junho 1950) e *Laboratório* 7, 181 (1952)

A modificação proposta pelo A. na técnica de *Folin-Malmros* consiste no emprego de um coloide protector que evita a floculação do azul da Prússia. O coloide protector utilizado pelo A. é o subtosan (polivinilpirrolidona).

Reagentes:

1.º — Ácido tungstico diluído:

soluto de tungstato de sódio a 1 %	10 c. c.
ácido sulfúrico $\frac{2}{3}$ N	10 c. c.
água destilada q. b. p.	500 c. c.
conserva-se 15 dias.	

2.º — Ferricianeto de potássio a 2 %/100:

conserva-se ao abrigo da luz.

3.º — Soluto alcalino:

carbonato neutro de sódio	8 g
cianeto de potássio	1,5 g
água destilada q. b. p.	500 c. c.

4.º — Solução férica:

sulfato de ferro	3 g
ácido fosfórico a 85 %	75 c. c.
água destilada q. b. p.	1000 c. c.

5.º — Coloide protector:

polivinilpirrolidona	3,5 g
água destilada q. b. p.	100 c. c.
conserva-se 10 dias.	

Técnica: — Medir com pipeta de precisão 0,1 c. c. de sangue ou de líquido céfalo-raquidiano para um tubo de centrifuga contendo 10 c. c. de sol. de ácido tungstico diluído. Agitar várias vezes a mistura; centrifugar 3 minutos. Se o líquido não ficar límpido juntar 1 gota de ácido sulfúrico 2/3N e centrifugar de novo.

Para tudo de *Folin* de 25 c. c. medir 2 c. c. do líquido centrifugado, límpido. Para outro tubo igual (testemunha) medir 2 c. c. de ácido tungstico diluído. Verter em cada um dos tubos 1 c. c. de soluto de ferricianeto de potássio e 1 c. c. de soluto alcalino de cianeto.

Colocar em banho de água fervente 10 minutos. Arrefecer em água fria e juntar a cada tubo 3 c. c. da mistura coloide protector — solução férrica (em partes iguais). Agitar, esperar 5 minutos e completar os 25 c. c. com água destilada, misturar bem, voltando 3 a 4 vezes os tubos.

Ler no fotómetro (filtro vermelho) dentro de 15 minutos as densidades ópticas de cada um dos tubos.

Subtrair da densidade óptica da reacção a da testemunha e entrar com o valor obtido na curva padrão do aparelho utilizado. A curva padrão obtém-se da seguinte maneira:

Preparar uma solução de glucose (pura e anhidra) a 4^o/₀₀ em uma solução aquosa de ácido benboico a 2^o/₀₀; medir 0,1 c. c. desta solução e juntar a 10 c. c. de ácido tungstico diluído. Dispor 5 tubos de *Folin* de 25 c. c. iguais e medir:

	n.º 1	n.º 2	n.º 3	n.º 4	n.º 5
ac. tungstico	2 c. c.	1,75 c. c.	1,5 c. c.	1 c. c.	0,5 c. c.
sol. de glucose ...	0,0 c. c.	0,25 c. c.	0,5 c. c.	1 c. c.	1,5 c. c.

adicionar os reagentes. As densidades ópticas obtidas correspondem respectivamente para os tubos 2, 3, 4 e 5 a 0,5, 1, 2 e 3 g de glucose por litro.

A linha de calibração sobre papel milimétrico (densidade óptica em função da quantidade de glucose) é uma recta até cerca dos 3 g por litro.

Para uma quantidade de glucose que exceda este número utiliza-se 1 c. c. de defecado tungstico + 1 c. c. de ácido tungstico e multiplicam-se os resultados por 2 com a ajuda da curva anterior.

J. O.

BIBLIOGRAFIA

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DAS CROMONAS DA *AMMI VISNAGA* L. (LAM.)

Pelo Dr. Alberto José N. Correia Ralha, Professor da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa. Imp. Bertrand (Irmãos), Lda. — Lisboa, 1952

Este trabalho, apresentado pelo autor como dissertação de candidatura ao título de professor agregado da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa, foi realizado na Secção de Investigação do Laboratório Normal. O livro está dividido em duas partes. A primeira trata dos assuntos seguintes:

Furanocromonas existentes na *Ammi visnaga* L. (Lam.).

2-metil-5,8-dimetoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona. Quelina.

- a) — Constituição química da quelina;
- b) — Síntese da quelina;
- c) — Síntese de derivados da quelina.

2-metil-5-metoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona. Visnagina.

- a) — Constituição química da visnagina;
- b) — Síntese da visnagina;
- c) — Síntese de derivados da visnagina.

2-oximetil-5-metoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona. Quelol e

2-oximetil-5-metoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona- β -D-glucosido-2. Quelolglucosido.

- a) — Constituição química do quelol e do quelolglucosido;
- b) — Síntese de derivados do quelol.

Síntese de outras cromonas relacionadas com as existentes na *Ammi visnaga* L. e não incluídas nos capítulos anteriores.

Métodos físico-químicos usados para a caracterização e dosagem dos princípios activos da *Ammi visnaga* L.

Outras substâncias isoladas da *Ammi visnaga* L. de constituição química diferente das anteriores ou ainda não conhecida.

A segunda «Parte experimental» apresenta:

Extracção dos compostos cromónicos da *Ammi visnaga* L.

Identificação das substâncias isoladas dos extractos cloroformicos por cromatografia:

Identificação da 2-metil-5,8-dimetoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona. Quelina.

Degradação da 2-metil-5,8-dimetoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona a 6-hidroxi-4,7-dimetoxi-5-acetilcumarona (quelinona).

Identificação da 2-metil-5-metoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona. Visnagina.

Degradação da 2-metil-5-metoxi-[3', 2' : 6, 7]-furanocromona (visnagina) a 6-hidroxi-4-metoxi-5-acetilcumarona (visnaginona).

Esclarecimento da constituição química da substância de ponto de fusão 260-3° isolada, por cromatografia, dos extractos das diversas partes da planta.

Comparação das propriedades da flavona isolada da *Ammi visnaga* L. com dihidroximetoxiflavonas descritas na literatura (incluem-se flavonóis e isoflavonas).

Espectro de absorção da flavona isolada na região do ultravioleta.

Degradação alcalina da flavona isolada da *Ammi visnaga* L.

Síntese da 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona.

- a) — Preparação da 2, 4, 6-trihidroxiacetofenona. Floracetofenona;
- b) — Preparação do anidrido do ácido p-metoxibenzóico. Anidrido anísico;
- c) — Preparação da 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona.

Separação e identificação do 2-oximetil-5-metoxi-[3', 2':6, 7]-furanocromona-
- β -d-glucosido-2. Quelolglucosido.

Espectro de absorção do glucosido isolado.

Hidrólise do glucosido isolado.

Preparação de derivados.

Preparação da 2-estiril-5,8-dimetoxi-[3', 2':6, 7]-furanocromona.

2-Estirilnorquelina.

Preparação da 2-estiril-5-metoxi-[3', 2':6, 7]-furanocromona.

2-Estirilnorvisnagina.

Espectros de absorção da 2-estirilnorquelina e da 2-estirilnorvisnagina.

Método para o doseamento fotocolorimétrico da quelina quando em mistura com a visnagina e o quelolglucosido.

Preparação da 2-metil-5,8-diceto-[3', 2':6, 7]-furanocromona.

Quelinquinona.

Espectro de absorção da quelinquinona.

Influência da temperatura e do tempo de oxidação.

Estudo da estabilidade da quelinquinona em solução aquosa diluída.

Técnica proposta para o doseamento fotocolorimétrico da quelina.

Estudo da especificidade da técnica proposta para o doseamento fotocolorimétrico da quelina.

Resultados obtidos comparativamente com a técnica de Fahmy (sulfato) e a da quelinquinona.

Esta publicação tem 76 páginas e está bem documentada: — contém 151 citações bibliográficas, permitindo a quem pretender completar os seus conhecimentos, sobre qualquer ponto da matéria tratada, fazê-lo sem dificuldade.

Neste trabalho estudou o autor a distribuição da quelina e da visnagina nas diferentes partes da «*Ammi visnaga* L.» que se desenvolve espontaneamente em Portugal. Para isso, usou técnicas apropriadas e extraiu aquelas substâncias das raízes, do caule das folhas, dos raios da umbela e dos agúenios. Encontrou, além das substâncias referidas, uma outra de p. f. 259°-263°, não descrita na literatura química como existentes nesta planta. Usando métodos adequados de degradação e de síntese, conseguiu identificar esta substância com a 5,7-dihidroxi-4'-metoxiflavona.

Neste livro é também indicado um método quantitativo que permite determinar a quelina na presença da visnagina e do quelolglucosido. Este processo é de grande interesse prático.

Certas dificuldades surgidas durante a realização da parte prática do trabalho, como por exemplo a hidrólise da quelolglucosido, foram eficientemente resolvidas pelo autor.

Trata-se de um trabalho adequado ao fim para que foi feito, revelando nele o Dr. Ralha, ao lado de uma sólida preparação técnica, um apurado espírito crítico.

FERNANDO PINTO COELHO

da Ordem dos Farmacêuticos

THE EXTRA PHARMACOPOEIA (MARTINDALE)

23.ª Ed. (vol. I) — 1952

Com uma primeira edição publicada em 1883, contendo apenas cerca de 300 páginas, este formulário clássico inglês publicou, no espaço de 70 anos, vinte e três edições, das quais a penúltima (1941-1943) constava já de dois volumes, com perto de 2.500 páginas na totalidade.

Este facto parece suficiente para demonstrar o interesse com que tem sido sempre aceite o «Martindale» e como vai sê-lo também o primeiro volume da 23.ª edição, que acaba de ser oferecido gentilmente pela «Pharmaceutical Press», de Londres, à biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana.

Organizado dentro dos moldes da edição anterior, este livro inclui uma primeira parte destinada a matéria médica, ocupando cerca de 1.000 páginas, onde, a par dos medicamentos clássicos, se acham arrumados, por ordem alfabética, todos os medicamentos novos das Farmacopeias e Formulários oficiais ingleses e americanos.

As descrições dos medicamentos são perfeitamente actualizadas e ricas em informações de ordem galénica, farmacológica e terapêutica, e acham-se incluídos, entre outros o PAS, tiacetazona, curarizantes naturais e de síntese, vitamina B₁₂, ACTH, cortisona, anti-coagulantes naturais e sintéticos, anti-histaminicos, novos analgésicos do grupo da petidina, sulfonamidas, etc.

Em secções independentes são tratados depois os antibióticos (cerca de 100 páginas, com monografias para a aureomicina, cloranfenicol, penicilina, estreptomicina, bacitracina, tirotricina, polimixinas, etc.); os soros, vacinas e toxoides; sangue, seus derivados e substitutos (dextrana, polivinilpirrolidona); e material de penso e de sutura.

Este livro — que inclui ainda um capítulo sobre legislação farmacêutica inglesa e termina com um índice completo, ocupando cerca de 70 páginas — não deve faltar na biblioteca de todos os farmacêuticos estudiosos.

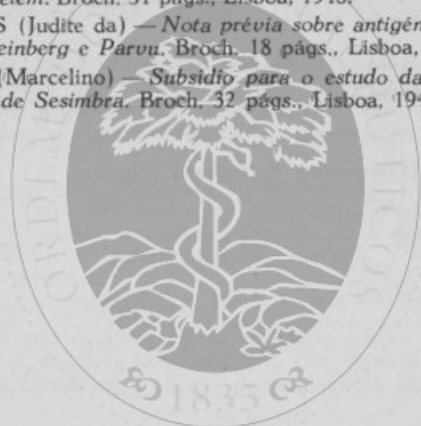
A. M. LEAL

BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

Publicações oferecidas pela Escola de Farmácia de Lisboa (Separatas do seu Boletim):

- AZEVEDO GOMES (Maria Vitória de) — *A casa dos vinte e quatro e a representação da arte da botica*. Broch. 28 págs. Lisboa, 1949.
- CARDODO (Nélio Nunes Afonso) — *Subsídios para a história dos primeiros analistas portugueses*. Broch. 20 págs. Lisboa, 1949.
- CARVALHO (Armindo Ayres de) — *A antiga botica do convento de Mafra e o material actualmente existente*. Broch. 26 págs. Lisboa, 1948.
- CARVALHO (Raúl de) — *Reportagem do I Congresso Luso-Espanhol de Farmácia*. Broch. 57 págs. Lisboa, 1949. — *Notas biográficas do farmacêutico José Alemão de Mendonça Cisneiros e Faria*. Broch. 6 págs. Lisboa, 1949. — *Prémio Jaime José da Costa*. Broch. 5 págs. Lisboa, 1949. — *Um caso de moniliose difusa osteolítica*. Broch. 13 págs. Lisboa, 1948. — *Um novo tubo para apreciar a prova de fermentação gasosa nos meios de cultura*. Broch. 7 págs. Lisboa, 1949.
- CARVALHO (Raúl de) e SILVA GONÇALVES (Judite da) — *Fumigação cianídrica*. Broch. 19 págs. Lisboa, 1948. — *Contribuição para o estudo da cianidrização de substâncias alimentares*. 2.^o — *Memória. II — Doses médias de CNH*. Broch. 9 págs. Lisboa, 1948. — *Contribuição ao estudo da cianidrização de substâncias alimentares*. 3.^o — *Memória. III — Doses fracas de CNH*. Broch. 8 págs. Lisboa, 1949. — *Os Grandes Períodos da Arte de Curar*. Broch. 93 págs. Lisboa, 1948.
- FIGUEIREDO (Telmo Teixeira de) — *Aspectos da Farmácia na Índia Portuguesa*. Broch. 32 págs. Lisboa, 1948.
- FERREIRA DOS SANTOS (Abílio Mató) — *Apontamentos sobre a Farmácia Naval Portuguesa*. Broch. 24 págs., Lisboa, 1948.
- MARQUES LEAL (Aluísio) e RIBEIRO (Maria Rosa C.) — *Sobre o doseamento de alguns barbitúricos pelo método argentimétrico de Budde*. Broch. 25 págs., Lisboa, 1948.
- MENDES RIBEIRO (J.) e RALHA (A. Correia) — *O emprego da reacção de legal no doseamento fotocolorimétrico dos glucosidos cardiotónicos*. Broch. 21 págs., Lisboa, 1948.
- MOREIRA (Matilde Cristóvão) — *Notas Bibliográficas do Farmacêutico José Evaristo de Moraes Sarmento*. Broch. 13 págs., Lisboa, 1948.
- MOURATO VERMELHO (Manuel A. Ferreira Pinto Basto) — *Biografias de Cientistas Portugueses Ilustres — Câmara Pestana*. Broch. 16 págs., Lisboa, 1948.
- NEVES RODRIGUES (Silvia das) — *Notas Biográficas do Farmacêutico Mariano de Carvalho*. Broch. 10 págs., Lisboa, 1949.
- NOGUEIRA PRISTA (Luís Vasco) — *Critica ao livro: Curso elementar de Physica e de Chymica de Luis da Silva Mousinho de Albuquerque (1824)*. Broch. 22 págs. Lisboa, 1949.

- NOVAIS LOPES (Maria Maximina da Costa) — *Subsídios ao estudo da contribuição dos Farmacêuticos portugueses para o desenvolvimento da química em Portugal*. Broch. 22 págs., Lisboa, 1948.
- NUNES (Maria Luísa Maurício) — *S. Cosme e S. Damião oragos dos Farmacêuticos*. Broch. 10 págs., Lisboa, 1948.
- PEDROSO (Celeste de Assunção) — *A vida e obra do Dr. Carlos França, 1877-1926 (49 anos)*. Broch. 30 págs., Lisboa, 1948.
- RAMOS BANDEIRA (José) — *Soares Poças e Silva Guardado, dois heróis de África*. Broch. 35 págs., Lisboa, 1946. — *João António Cardoso Júnior, grande herborizador de Cabo Verde*. Broch. 91 págs., Lisboa, 1948. — *Alguns comentários à Farmacopeia Portuguesa (1936)*. Broch. 50 págs., Lisboa, 1949.
- RAMOS LOPES (Maria Beatriz da Silva) — *O Laboratório Químico da Casa da Moeda 1801-1828*. Broch. 32 págs., Lisboa, 1948.
- RODRIGUES FILIPE (Maria Avelina) — *Biografias de Cientistas Portugueses Ilustres. Estêvão Pereira da Silva, sua vida—sua obra*. Broch. 15 págs., Lisboa, 1949.
- RODRIGUES PERES (Maria do Carmo) — *Investigação histórica sobre o Museu de História Natural de Belém*. Broch. 31 págs., Lisboa, 1948.
- SILVA GONÇALVES (Judite da) — *Nota prévia sobre antigénios estáveis com emprego na reacção de Weinberg e Parvu*. Broch. 18 págs., Lisboa, 1948.
- VIDAL MARQUES (Marcelino) — *Subsídio para o estudo da história do exercício da farmácia na Vila de Sesimbra*. Broch. 32 págs., Lisboa, 1949.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

COOPERAM na obra desta Revista, contribuindo para a sua publicação, as
Direcções dos seguintes Laboratórios nacionais:

ANDROMACO

ATRAL

AZEVEDOS (Sociedade Industrial Farmacêutica)

CELSUS

DAVI

DELTA

HIGIENE (Companhia Portuguesa Higiene)

J. NEVES

JABA

KEVEL

LAB

LESEQUE

MEDICAMENTA

NORMAL

NOVIL

PASTEUR (Instituto Pasteur de Lisboa)

SCIENTIA (Alfredo Cavalheiro, Lda).

SILMAR

UNITAS

VICENTE RIBEIRO & CARVALHO DA FONSECA, LDA

VITÓRIA

ZIMAIA



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

SECCÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

CEDER ...

«Existem no país mais de trinta farmácias que usufruem o privilégio — que não é concedido às mil e quinhentas restantes — de poderem adquirir os medicamentos especializados com maiores descontos.»

Nunca os farmacêuticos cederam alguns dos seus legítimos direitos em troca de concessões de outrem que daí tivessem tirado qualquer benefício. A cedência fica. A compensação nunca vem.

O actual Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados fez aos armazenistas uma concessão que nunca lhes tinha sido dada que é a de poderem adquirir os medicamentos especializados com descontos superiores aos concedidos às farmácias. Retirou portanto a estas o direito de se abastecerem dos produtores nas melhores condições.

Fazia-se constar quando da publicação do Regulamento que a vantagem dada aos Armazenistas tinha por fim compensá-los da proibição definitiva de fazerem concorrência às farmácias. O primeiro e actual Regulamento tinha neste pormenor a intenção, aliás louvável, de estabelecer a uniformidade dos preços e acabar com a concorrência entre as farmácias e os armazenistas.

Não o conseguiu, antes pelo contrário.

Em primeiro lugar não acabou com a faculdade que as farmácias tinham de se fornecerem directamente e em desiguais condições. Em segundo lugar continuou a permitir, para determinadas farmácias, o direito de se poderem fornecer com maiores descontos.

Desta maneira devia ter-se previsto que a situação da pequena farmácia, a única que precisa de protecção, não deveria melhorar.

É certo que a fiscalização estabelecida no artigo 17.º do Regulamento resolveria o problema reprimindo todos os abusos; mas o que é verdade é que essa fiscalização se chegou a ser efectuada, cedo foi mandada suspender.

Caberia aqui apreciar os motivos que determinaram a suspensão anti-corporativa de fiscalização, mas não é nosso intuito fazê-lo desta vez. Basta-nos, por hoje, encarar os factos que nos demonstram exuberantemente que a disciplina dos preços está cada vez mais longe de ser uma realidade e que neste ponto a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos não atingiu o seu fim.

O Regulamento retirou praticamente às farmácias o direito que tinham de se abastecer directamente da origem e prometu-lhe em compensação, a cessação de concorrência dos armazenistas. A Farmácia cedeu portanto alguma coisa de concreto e palpável dos direitos que usufruia mas a compensação onde está ela? Acabaram os armazenistas com a concorrência? Não. Ela continua e desenfreadamente através das suas farmácias!

Se até aqui o armazenista infringia a lei (art. 2.º do Dec. 17 636) quando vendia directamente ao público, agora faz a sua concorrência desleal através das suas farmácias.

Todas as farmácias à excepção das dos Armazenistas têm necessidade de cumprir o Regulamento porque lhe foi de facto vedado o poder obter os medicamento especializados com os máximos descontos. O armazenista não cumpre porque concorre livremente com as farmácias através das de sua propriedade e à custa precisamente da vantagem que lhes foi dada.

Pensa-se em remodelar e, talvez, até, em aperfeiçoar o actual Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. Para esta remodelação pediu a Comissão Reguladora aos Grêmios, Nacional das Farmácias, Laboratórios e Armazenistas as sugestões que entendessem dever apresentar-lhe.

Sabemos, e disso damos público conhecimento, que se pensa novamente pedir mais concessões para os Armazenistas. Prometer-se-á em troca de novas concessões — que não de ser feitas evidentemente à custa da Farmácia e portanto dos farmacêuticos — a tão almejada disciplina de preços?

Certamente.

A Farmácia vai-se pedir que concorde em ceder, que cede sempre em troca de possíveis compensações.

Apesar da situação privilegiada que, no que diz respeito ao comércio das «especialidades», usufruem já os armazenistas, estes não estão ainda satisfeitos. Querem mais... e melhor. Querem simplesmente isto: que a Farmácia se retire definitivamente o direito de se abastecer directamente — sejam quais forem as condições — junto dos produtores. Isto equivale a dizer que a farmácia, de futuro, só poderia abastecer-se do Armazenista. Ou ainda, o que é mais grave, que as farmácias receberão dos Armazenistas aquilo que eles lhes quizerem entregar e nas quantidades que entenderem. Assim elas poderão em casos de faltas, dificuldades de preparação ou de importação, reservar para as suas farmácias os produtos de que haja carência!

Eis até aqui o problema sob o aspecto económico e da Saúde Pública imediatamente lesado.

Mas o problema tem outro aspecto que no que nos diz directamente respeito, é muito mais importante. Trata-se da situação *chave* atentória da dignidade da nossa profissão, que os armazenistas, indivíduos, aos quais nem se lhe exige, para o serem, o exame de instrução primária, viriam ocupar neste sector da Saúde Pública.

A Assistência Farmacêutica, realizada pelos farmacêuticos quer produzam nos laboratórios, quer nas farmácias, é inútil e perigosa toda a interferência de elementos estranhos capazes de prejudicar o seu equilíbrio. Como se poderá exigir — e exige-se-lhes defacto — aos farmacêuticos o que é o mesmo que dizer às farmácias, que prestem com eficiência os seus serviços de utilidade pública, se ao mesmo tempo lhe colocam entaves à fácil aquisição dos medicamentos e se lhe afecta a sua economia?

Poderá alguém menos avisado pensar que negamos ao Armazenista o direito à existência. Pelo contrário. O Armazenista é susceptível de prestar em tempos normais e anormais, serviços à Farmácia e dos quais a Farmácia directamente beneficia. No entanto uma coisa é prestar serviços (sempre remunerados) e outra coisa é interferir directamente.

O Armazenista deve viver paralelamente com as Farmácias e nunca no seu seio. Deve limitar-se a viver à margem das Farmácias prestando-lhe os serviços que elas lhes solicitem e nunca pretender imiscuir-se nas suas funções.

Portanto, como o Armazenista é susceptível de prestar serviços às Farmácias quer por razões de ordem económica quer por comodidade e facilidade de aquisição dos medicamentos dos vários laboratórios, reunidos num só estabelecimento, *permite-se-lhe* que possa adquirir os medicamentos especializados nas mesmas condições das farmácias, podendo auferir, por motivo dos serviços que lhe são solicitados uma remuneração (percentagem) paga pelas farmácias suas clientes.

Eis o pé em que justamente se deve colocar o problema a bem da Saúde Pública.

Se esta situação não agrada aos Armazenistas só temos a dizer-lhes que procurem outro modo de vida.

Mas não procuram... porque eles sabem muito bem que os farmacêuticos têm processo não só de resolver o problema como até de o solucionar muito melhor.

Repondo o Armazenista no seu lugar e do qual saiu mercê de circunstâncias anormais que já não existem (1941 — em plena guerra) protege-se a Assistência Farmacêutica que necessita de facto de protecção dado o serviço social que presta e defende-se o doente, preocupação do Governo da Nação, digna dos maiores aplausos.

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

72) Pergunta — Se um farmacêutico, proprietário de Farmácia, resolver vender todo o conteúdo da sua farmácia, reservando apenas o alvará, este perde a validade ou pode em qualquer altura utilizá-lo para montar novamente uma farmácia no mesmo ou em local diferente? — *M. C.*

Resposta — O alvará não perde a validade durante 2 anos a contar da data do encerramento. A reabertura da farmácia dentro desse prazo só pode ter lugar no mesmo local. Se pretender abri-la noutra sítio tem que pedir autorização à Direcção-Geral de Saúde. — *J. O.*

73) Pergunta — Sou farmacêutico e herdeiro duma farmácia com mais irmãos não farmacêuticos. Pergunto se no caso de licitação sobre a farmácia tenho qualquer direito de opção. — *B. C.*

Resposta — Não tem. No caso da farmácia ficar na posse dum herdeiro não farmacêutico este não a poderá conservar em seu nome. Terá que a vender a um farmacêutico. — *J. O.*

74) Pergunta — Sendo eu proprietário e director técnico duma farmácia, sou obrigado a participar ao I. N. T. P. quando me ausento por menos de 30 dias? Na minha ausência posso fazer-me substituir por um ajudante técnico?

Ele está nestas condições sujeito ao horário de trabalho. — *N. R.*

Resposta:

- a) não é obrigado a participar ao I. N. T. P.;
- b) pode fazer-se substituir por um ajudante técnico;
- c) o ajudante fica sujeito ao horário de trabalho. — *J. O.*

75) Pergunta — Que habilitações e idade deve ter um rapaz para registar a prática? — *N. R.*

Resposta — Deve ter pelo menos o exame do 2.º grau e não menos de 16 anos de idade.

76) Pergunta — Não querendo o ajudante técnico gozar as férias sou forçado a obrigá-lo? — *N. R.*

Resposta — O ajudante não pode sob qualquer pretexto deixar de gozar as suas férias. — *J. O.*

77) Pergunta — Há um certo número de farmacêuticos que, ao terem de executar uma fórmula inscrita numa receita médica, entendem que, sob o ponto de vista deontológico, não podem introduzir qualquer modificação na mesma fórmula a não ser que o médico a isso os autorize.

Outros há — e eu pertença ao número deles — que entendem que o farmacêutico, desde que não modifique os componentes activos e as percentagens dos mesmos, deve introduzir os estabilizantes, adjuvantes ou conservadores, que entenda necessários para uma melhor tolerância, conservação da actividade ou perfeição galénica da fórmula obtida.

Cito três exemplos diferentes:

1.º)

salicilato de eserina	0,2 g
água destilada	10 g
para colírio	

2.º)

enxofre sublimado	3 g
acetato de chumbo	4 g
glicerina	25 g
álcool a 90º	200 g
água destilada	400 g

3.º)

Soluto de novocaina a 1% em soro glu- cosado isotónico	1000 cm ³
num frasco graduado para injeção endovenosa	

Pergunto agora — e gostaria que, se fosse possível, ouvissem a opinião dum médico, dum especialista da F. galénica e dum especialista da Deontologia:

Deve, de facto, o farmacêutico preparar o colírio, a mistura e o injectável, sem a adição de qualquer substância estranha à fórmula (o que galénicamente está errado, ou, pelo menos, representa desactualização dos conhecimentos da técnica farmacêutica)? Ou deve antes preparar um colírio tamponado, isotónico e com um redutor, uma mistura de aspecto mais perfeito (pela adição dum produto, como a bilis, que baixa a tensão superficial do líquido) e um injectável incolor (pela adição dum sulfito ou bissulfito)? — J. S.

Resposta:

1) Formula o Sr. J. S. uma dúvida e deseja V. Ex.^a que, no seu aspecto farmacotécnico, seja eu a esclarecê-la.

Analisando o problema apenas sob o ponto de vista que me é imposto, não hesito em afirmar que cumpre ao farmacêutico preparar os medicamentos magistrais segundo os melhores e mais modernos preceitos científicos, de modo a dotá-los, tanto quanto possível, de boa tolerância, boa conservação e máxima eficiência terapêutica. E, assim, nada deve impedi-lo de utilizar os conservadores estabilizantes que em cada caso a ciência aconselha, desde que a prescrição clinica doutra forma não subscreva e desde que, evidentemente, as doses indicadas e a acção farmacodinâmica das substâncias activas não sofram qualquer alteração. Prof. Anibal de Albuquerque.

2) A Lei farmacêutica (Dec. n.º 17 636) nada diz sobre o assunto e, nas disposições legais anteriores encontra-se, no artigo 72º da Lei de 3 de Dezembro de 1868, a transcrição do preceituado no artigo 249º do Código Penal Português, ou seja:

A pena de prisão correccional, nunca inferior a um mês, e multa correspondente, será imposta ao boticário ou farmacêutico, que, vendendo ou subministrando qualquer medicamento, substituir ou de qualquer modo alterar o que se achar prescrito na receita competentemente assinada, ou vender ou subministrar medicamentos deteriorados.

É certo que pode ver-se um esboço desta disposição em parte do disposto no alvará que pôs em vigor a Farmacopeia Geral (Alvará de 7 de Janeiro de 1794), e em certa determinação do Regimento do Físico-mór de 1810 (Alvará de 22 de Janeiro de 1810, § 15), mas a rígida disposição acima transcrita só aparece na lei de 1868, para onde deve ter ido do velho Código Penal de 1852.

A fonte desta disposição foi o artigo 248º do Código Penal Espanhol que exigia ainda que fossem prejudiciais à saúde os medicamentos fornecidos.

O preceito actualmente em vigor não existe só no nosso Direito Penal; em numerosos outros Códigos Penais se encontra, citando Luís OSÓRIO nas suas «Notas ao Código Penal Português», o «C. Brasileiro», art. 160.º; Esp., art. 353; Ital., arts. 319 e 321; Aust., § 345; Nor., art. 360; Rus., de 1903 § 200 e de 1922 § 21; Greg., arts. 562 e 563; Chil, art. 315; Argent., art. 204. De harmonia com este mesmo autor a justificação da sua existência

é baseada na necessidade de proteger a «incolumidade pública contra o perigo para a saúde proveniente de os farmacêuticos fornecerem medicamentos deteriorados ou diversos dos preceituados».

Objecto material do crime são os medicamentos; seu elemento material a venda dos referidos medicamentos DETERIORADOS, o que não dá lugar a dupla interpretação, ou a venda dos medicamentos SUBSTITUÍDOS ou ALTERADOS, o que, se presta a mais do que uma interpretação. Parece-me que, dizendo-se, no artigo acima transcrito, «substituir ou alterar» só poderá ter-se como substituído ou alterado o medicamento que FOR DIVERSO DO QUE FOI PRECEITUADO. Assim, por exemplo, fornecendo-se cloreto de quinina por sulfato de quinina.

Se, porém, como se indica na consulta, não deixa de se fornecer o medicamento pedido mas apenas, por adição de certas substâncias, se melhorou, à custa dos conhecimentos técnicos do farmacêutico, quer a apresentação, quer a conservação, quer mesmo a administração, não vejo nada que impeça o farmacêutico de introduzir na fórmula farmacêutica que lhe foi pedida um produto que não interfira com a base medicamentosa, vá melhorar o medicamento, tornando-o indolor ou diminuindo muito a sua dorosidade; aumentando a conservação do produto; dando melhor aspecto ao medicamento, etc.

Quer dizer, se numa interpretação rígida da norma legal, teremos de nos pronunciar pela negação da possibilidade de adição de substâncias não indicadas na receita salvo se nela se acharem as cabalísticas letras F.S.A. que tudo permitem neste campo; ao fazer-se a análise pormenorizada do preceito parece-nos que a afirmativa decorre lógica e racionalmente do que nele se consigna; assim, nenhuma dúvida temos em nos mostrarmos sinceramente partidários da possibilidade acima referida. De facto ao juntar o produto que vai juntar, o farmacêutico não «deteriorou» não «substituiu» nem «alterou» o medicamento que lhe foi solicitado mas limitou-se a MELHORAR tecnicamente, a sua apresentação, conservação ou aplicação.

Este salvo outro sempre melhor, é o parecer do Professor de Legislação e Deontologia farmacêuticas da Escola de Farmácia de Coimbra e advogado inscrito no Conselho Regional da mesma cidade. — Prof. Barros e Cunha.

N. da R. — Em harmonia com a sugestão do consultante, foi também pedida a opinião de um Professor da Faculdade de Medicina de Lisboa, do qual, embora solicitado duas vezes, não obtivemos resposta.

III — NOTICIÁRIO

CONCURSOS CIENTÍFICOS DA REAL ACADEMIA DE FARMÁCIA (Madrid)

Está aberto o Concurso para a apresentação, até 30 de Setembro de 1953, de trabalhos científicos perante a Real Academia de Farmácia, de Madrid. Este Concurso científico tem vários prémios e aos do grupo A podem concorrer todos os farmacêuticos dos países de língua espanhola e portuguesa.

As condições e regulamento podem ser consultadas na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou no presente trimestre, os seguintes estabelecimentos:

Drogaria Rodrigues de Sousa — S. Roque da Lameira — Porto, em 3-10-952.

Drogaria e Perfumaria Cruzal — Av. de Roma — Lisboa, em 17-10-952.

Drogaria e Perfumaria da Penha, Lda. — R. Penha de França, 121 — Lisboa, em 5-12-952.

Drogaria Lourenço — R. das Flores, 155 — Porto, em 20-12-1952.

FALECIMENTOS

DR. JORGE PEREIRA DA GAMA — Com a idade de 39 anos, faleceu no dia 14 de Dezembro do corrente, o nosso colega Dr. Jorge Pereira da Gama, que desempenhava as funções de administrador-delegado da Sociedade Industrial Farmacêutica.

O extinto, que concluiu a licenciatura em 9 de Agosto de 1940, fez parte da Comissão Administrativa do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, como 1.º Secretário, desde Abril de 1941 a Fevereiro de 1942. Colaborou activamente no «Jornal dos Farmacêuticos», na sua primeira fase, merecendo especial interesse o seu trabalho nele publicado: «Contribuição para a revisão da Farmacopeia Portuguesa» sobre *Azul de Metileno*; escreveu ainda alguns esboços históricos entre os quais um sobre as Farmacopeias Portuguesas. Como membro da Comissão da Biblioteca fez a inventariação e catalogação de numerosas obras, serviço prestimoso que o nosso Sindicato lhe ficou devendo.

Registando, com pesar, a morte do Dr. Jorge Pereira da Gama, endereçamos à família enlutada e aos Corpos Gerentes da Sociedade Industrial Farmacêutica, os nossos mais sentidos pêsames.

PROF. DOUTOR QUEIROZ VELOSO — Faleceu, em Lisboa, com 90 anos de idade, o Sr. Prof. Doutor Queiroz Veloso, distinta figura das Letras Nacionais e historiador de renome. Era sogro do Sr. Prof. Doutor Joaquim Mendes Ribeiro, ilustre Director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, a quem apresentamos sentidas condolências.

D. ANTÓNIA BORGES NUNES — Também faleceu, recentemente, nesta cidade, a Sr.ª D.ª Antónia Borges Nunes, extremosa mãe do Sr. Prof. Doutor Manuel Pinheiro Nunes, antigo Presidente do nosso Sindicato. A Direcção e o Corpo Redactorial da «Revista Portuguesa de Farmácia», da qual aquele ilustre Professor foi o primeiro Director, resolveram na sua sessão de 19 de Novembro do corrente, aprovar um voto de sentimento, a que se associaram, pessoalmente, todos os seus componentes.

Durante o 4.º trimestre de 1952 também ocorreu o falecimento dos seguintes sócios deste Sindicato:

Ernesto Antunes Gonçalves da Rocha e Castro — Lisboa.

Joaquim Camilo Sebastião Roque Colaço — Parede.

José Pedro Lourenço — Sacavém.

As famílias enlutadas dirigimos sentidos pêsames.

CONVITE

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Convidam-se todos os diplomados em Farmácia (inscritos ou não neste Sindicato) que necessitem de colocação ou de nova colocação — inclusivamente direcções técnicas — a enviarem-nos um postal ou carta com o nome e morada.

É indispensável indicar se nunca teve colocação; se já teve e está desempregado ou se tem colocação e procura uma nova.

Também se nos devem dirigir do mesmo modo os pretendentes a compra de farmácias seja qual for o capital de que disponham.

As informações prestadas serão tidas como absolutamente confidenciais se o interessado assim o desejar.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Emílio Augusto da Costa Cabral	Melo	Seia
Clara Stela Vila Verde Gonçalves	da Misericórdia	Arraiolos
Maria Lorga Teixeira	S. Domingos	S. Domingos
Maria Augusta Ferreira	Confiança	Funchal
Maria Isabel da Silva Couto	Maque	Ermezinde
Maria Helena Pereira Maia Mendes	Arnando Lima	Vila Cova
Joaquim da Costa Micael	Moreira	Lisboa
Alberto Arlindo Matos Correia	Correia	Lisboa
Isaura Maria Fernandes Reis Lima	S. Roque da Lameira	Porto
Arnaldo Vieira das Neves	A. V. Neves	Midões
Maria Fernanda Durão Antolin	Ripado	Lisboa
Maria José Pinheiro	Correia	Mesão Frio
Beatriz Marques Menezes e Vasconcelos	Fátima	Cova da Iria
Carlos Augusto Borges	Barbosa	Rio Maior
Saul Alirio Pereira da Conceição	Gomes	Tadim
Manuel Joaquim da Silva Agra Júnior	Teles	Póvoa de Varzim
Maria Odete dos Santos Ferreira	Nova	Venda Nova—Amad.*
Vasco Nunes da Franca	João XXI	Lisboa
Lidia de Aguilár Manso	Rosa & Viegas, Lda.	Lisboa
Maria do Rosário Garcia Mendonça	Silva Carvalho	Lisboa
Maria Fernanda dos Anjos Nobre	Martins	Muge
Maria Luiza Osório	Rodrigues	Braga
Maria da Glória Vasconcelos Pinheiro	Macieira	Outeirinho, Macieira,
João Inácio dos Santos Ferro Baptista	Moderna	Barcelos
Maria dos Prazeres da Silva	Almeida	Vila Chã de Ourique
João Almiro de Melo Menezes e Castro	Almiro	Rio Maior
Álvaro Andrade Gueifão Ferreira	Formosinho	Santiago de Besteiros
Alice Maria Valério	Latina	Lisboa
João Baptista de Abreu	Lusitana	Lisboa
Maria Manuel da Mota Dias Padrão	Central	Vila Franca do Erve-
Maria do Céu Novais da Costa Eiras	Moderna	dal da Beira
António Rodrigues Vieira de Sousa	Torriense	Oiã
Serafim Martins Vasco	Central da Penha	Ponte da Barca
Maria Adriana Reis de Carvalho	Artur Brandão	Torres Vedras
Manuel Gomes Ascenso	Lima Ribeiro	Lisboa
Manuel Lopes	Central	Parede
Maria Alda Rodrigues Simões Nunes	Laboratório Leseque	Ericeira
Maria das Mercês Trancoso	Arrochela	Torres Novas
Maria Helena C. Dias António	Minerva	Lisboa
Silvia Afonso Nunes	Xavier da Cunha	Régua
Alexandrina Pereira	Probidade	Coimbra
Henrique dos Santos Silva	Coelho	Redondo
Maria Celeste da Silva Tavares Pinto	Almeida	Lisboa
Carlota Maria Azevedo	Higiénica	Marmeleira
Júlio Mário do Nascimento Rosa	Eduardo A. César	Coruche
José da Silva Torres Caldinho	Figueiredo	Fão
Agostinha dos Santos	Monge	Lisboa
Fernanda de Pina Gonçalves	Gardunha	Freixianda
		Aldeia Nova de
		S. Bento
		Lourçal do Campo

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Maria Emília Sampaio Gomes	Teles	Lourosa
Manuel Jacinto do Prado Quintino	Higiene	Coruche
Amália Augusta Ferreira de Araújo	Lata	Arcos de Val-de-Vez
Maria de Lourdes Soares	Central	Porto
Maria de Lourdes Oliveira Abrantes Mendes Tarrafa	Júlio Maia	Anadia
Alda Perdigão Candeias	Gosil	Lisboa
Júlio Norberto Anciães Monteiro da Cunha Azevedo	Monteiro	Espozende
Isabel Maria da Silva Rocha Trilho y Blanco	da Liga das Associa- ções de Soc. Mútuos do Hospital	Coimbra
Ana da Costa Ferrão	Avenida	Gouveia
José Tomaz Pereira dos Santos	Abreu	Gaia
Maria Ruth Simões Dias	Hospital de N. S.ª dos Remédios	Alcanena
Lucília do Amparo Ferreira	Ferro Suc. Coutinho	Vila Flor
Flaviano Ramalho Gusmão	Aires da Silva	Évora
Maria Otilia de Abreu Ferreira Marques	Pinto	S. Miguel das Aves
Maria Amélia Ribas Lopes Praça		Lisboa
Maria da Graça Arsénio Tavares Dias da Costa Gonçalves		Vila Velha de Ródão
Maria do Carmo Amorim Cerqueira Ma- chado Cruz	Saúde Central	Ponte da Barca
Maria do Amparo Lemos	Vieira Ramos	Valadares
Emídio Faria Leite de Carvalho	Laboratório Fidelis	Barcelos
António Pedro de Gois Lupi Nogueira	Pitta	Lisboa
Mariana Rita Gonçalves Monteiro	S. A. E. Silva, Filhos	Sines
Maria Regina Fátima de Azevedo Pereira	Araújo Vicente	Lisboa
António Amílcar Miranda Guedes Alvim	S. Miguel	Troviscal
Clara de Jesus Marques Fonseca	Guerreiro da Costa	Cerdeira do Coa
José Maria Nogueira	Privativa dos C. T. T.	Lisboa
João Simões de Vilhena	Central	Porto
Maria da Conceição Souto Veiga Faria	Europa	Sines
Esmeralda Pedroso Marques	Formosinho	Lisboa
Aura da Assunção Duarte Neves	Teixeira Lopes	Lisboa
Maria Armanda Ferreira Alves	Botânico-Química, L.	Lisboa
Adelaide Marques da Silva		Lisboa

da Ordem dos Farmacêuticos

ÍNDICE



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

1952

« REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA »

LISBOA



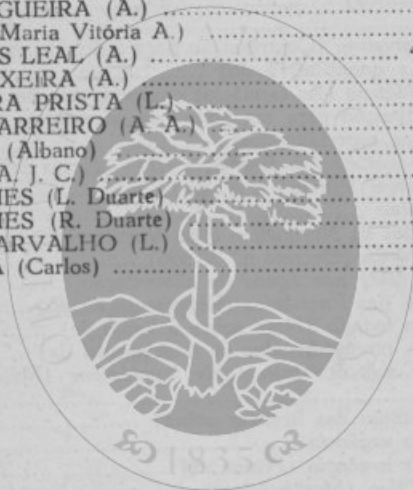
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

1) ASSUNTOS

	Pág.
Ácido p-amino-salicílico e... (Uma base de Schiff obtida com o)	95
Águas de Alimentação (As ferro-bactérias nas)	15
Alcaloides do <i>Paeroxylon Obliquum</i> (Thumb.) Radlk (Nota prévia sobre a acção circulatória dos)	129
Aldeído salicílico (Uma base de Schiff obtida com o ácido p-amino-salicílico e)	95
Algodão iodado (Nota sobre o limite de iodo no)	11
<i>Allium Cepa L.</i> (Isolamento e identificação da substância perturbadora da Mitose existente nas escamas de)	72
Antigenésicos ou abortivos e tóxicos	48
Base de Schiff (Uma) obtida com o ácido p-amino-salicílico e aldeído salicílico)	95
Bibliografia	40, 104, 149, 192
Brometo de metantelina (Contribuição para a determinação química, qualitativa e quantitativa do)	167
Caixas de Previdência (As farmácias e as suas relações com as)	152
Ceder... (Contribuição para um novo regulamento do comércio de medicamentos especializados)	197
Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (II) — Notas de Reportagem	109
Cromonas da <i>Amni Vitisnaga L.</i> (Lam)	54
Disposições oficiais	47, 108, 157
Estiril — derivados da Norquelina e da Norvisnagina	121
Ferriados obrigatórios (Decreto n.º 38.596)	47
Ferro-Bactérias (As) nas águas de alimentação	15
Grémio Nacional das Farmácias (Representação do)	153
Iodo no algodão iodado (Nota sobre o limite de)	11
Isoniazida (Dois novos métodos de doseamento da)	175
Isonização de soluções injectáveis hipotónicas (Método rápido para)	1
Letreiros (A questão das licenças sobre)	41
Medicamentos de urgência	105
Medicamentos de urgência (Postos de)	119, 157
Metabolismo celular (Modificadores do)	72
Mitose existente nas escamas de « <i>Allium Cepa L.</i> » (Isolamento e identificação da substância perturbadora da)	72
Norquelina e... (Estiril-derivados da)	121
Norvisnagina (Estiril-derivados da Norquelina e da)	121
P-Amino-salicilato de sódio (Um novo método de dosagem fotocolorimétrica do)	167
P. A. S. (O) sódico como estabilizante dos injectáveis de riboflavina	126
Penicilina G. potássica e... (Acerca do poder antimicrobiano do soro sanguíneo do coelho resultante da administração de)	132
Perguntas e Respostas	43, 106, 154, 199
Previdência (Fixação das contribuições para a Caixa Sindical de)	108
Química farmacéutica orgânica (Os progressos da)	180
Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações	157
Resumos	36, 99, 146, 187
Riboflavina (o P. A. S. sódico como estabilizante dos injectáveis de)	126
Soluções injectáveis hipotónicas (Método rápido para isotoniação de)	1
Sulfonamida (Acerca do poder antimicrobiano do soro sanguíneo do coelho resultante da administração de Penicilina G. potássica e)	132
Vitamina C (Sobre a preparação do soluto injectável de)	80

2) AUTORES

	Págs.
ALMEIDA BALTAZAR (J. A.)	80, 161
ALVES (Maria Armanda)	11, 175
ALVES (Maria de Lourdes)	126
ANDRADE (Maria A.)	80, 126
BRANCO (Vitor M. A.)	104
CORREIA DA SILVA (A. C.)	129
COSTA SANTOS (Jacqueline)	11
COUTINHO (Carlos)	15
DELGADO GUERREIRO (João)	15
FERREIRA (S. Duarte)	80
FITAS (Elisa)	80
LUPI NOGUEIRA (A.)	161
GOMES (Maria Vitória A.)	132
MARQUES LEAL (A.)	40, 80, 126, 149, 175
MOZ TEIXEIRA (A.)	105, 152, 197
NOGUEIRA PRISTA (L.)	129
PALLA CARREIRO (A. A.)	1
PEREIRA (Albano)	72
RALHA (A. J. C.)	54, 121, 180
RODRIGUES (L. Duarte)	80, 95, 167
RODRIGUES (R. Duarte)	167
SILVA CARVALHO (L.)	132
SILVEIRA (Carlos)	149



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

