

Ultimamente, SHLAES e associados (<sup>36-37</sup>) 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 sômente. 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 sômente 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.<sup>a</sup> 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<sup>o</sup>/<sub>100</sub> 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 <sup>3</sup>

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 <sup>3</sup>
Solução de glicose a 30 % .....	10	cm <sup>3</sup>
Solução aquosa de fenolsulfonaftaleína a 5 ‰ .....	1,4	cm <sup>3</sup>
Suspensão-mãe do estafilococo dourado .....	1	cm <sup>3</sup>

Empregamos como padrão uma solução a 0,5 unidades por cm<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>
Solução fisiológica de cloreto de sódio	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>
Caldo semeado	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>	0,5 cm <sup>3</sup>
Diluições	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	
Concentrações em penicilina em unidades por cm <sup>3</sup>	0,25 u/cm <sup>3</sup>	0,125 u/cm <sup>3</sup>	0,0625 u/cm <sup>3</sup>	0,0312 u/cm <sup>3</sup>	0,0156 u/cm <sup>3</sup>	0,0078 u/cm <sup>3</sup>	

#### 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  $\text{cm}^3$

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)

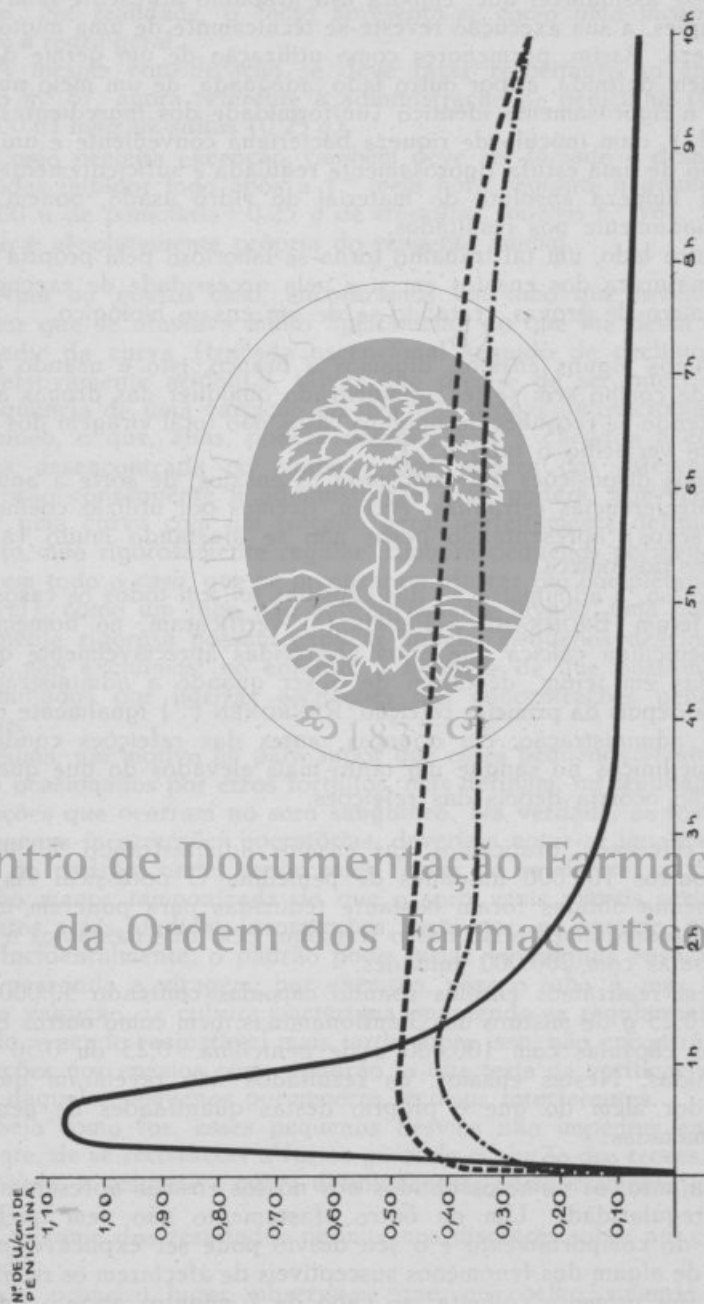
Coelhos	Horário das colheitas								
	7 m	15 m	1 2 h	1 h	2 h	4 h	7 h	10 h	P
71	1+	3	6	2	↓	↓	↓	↓	4
72	4	4+	4	4	↓	2	2	↓	4
73	↑	↑	↑	5	4	3	2	2+	4
74	2	↑	3	4+	↑	2	2	↓	4
75	2	2	3	3	3	3	2+	2	4
76	4	4	5	3+	↓	↓	↓	↓	4
77	↓	↑	↑	5	6	↑	↓	↓	4
78	4	↑	3	↓	↓	↓	↓	↓	4
79	3	4	6	4	2	↓	↓	↓	4
80	4	5	0	5	4	3	2	↓	4

## 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

**CURVAS DAS CONCENTRAÇÕES DE SUBSTÂNCIAS ANTIMICROBIANAS**  
(expressas em unidades de penicilina por cm<sup>3</sup>)



**LEGENDA:**  
 — CURVA CONSEQUENTE À ADMINISTRAÇÃO DE 1 CÁPSULA COM 200.000 U DE PENICILINA G POTÁSSICA  
 - - - - - " " " " 200.000 U " " " " + 0,50 g DE TRI-SULFAS  
 - · - · - · " " " " 0,50 g DE TRI-SULFAS

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## APRECIACÃO

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<sup>(9)</sup> 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<sup>(35)</sup> 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 penicínicas 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.<sup>a</sup> 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

### 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/cm<sup>3</sup> 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/cm<sup>3</sup>) 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) — BIOCICA 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.<sup>11º</sup> 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.<sup>11º</sup> 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).

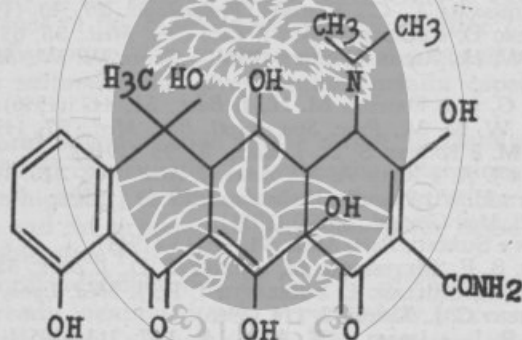
# RESUMOS

## 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 CO<sub>2</sub> 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 metabisulfito de sódio.

2) — A solução de bitartrato 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 bitartrato 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:

Solutu de Lugol .....	0,10 cm <sup>3</sup>	(10 partes)
Formaldeído .....	0,15 cm <sup>3</sup>	(15 partes)
Tintura de mertiolato a 1:1000 .....	0,75 cm <sup>3</sup>	(75 partes)

1 cm<sup>3</sup> 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 eritrocitos 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 PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT-BRITAIN — 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:

- BRITISH (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) — *Espanña 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 telefónico 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 preferência 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.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> 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 da 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 farmacéuticas, 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 farmacéuticas, 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 farmacéuticas 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 antiepticos ou 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 melindro 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;  
 Drogeria Graça & Ferreira Júnior — Rua Marquês de Alorna, 23-B, Lisboa, em 30-1-952;  
 Drogeria Luz do Lar, Rua 59, «Sítio de Alvalade», Lisboa, em 2-8-952;  
 Drogeria Santa Joana, Largo Frei Heitor Pinto, Lisboa, em 2-8-952;  
 Drogeria «Dragão do Altino», Rua da Junqueira, 52, Lisboa, em 9-8-952;  
 Drogeria Pereira & Ferreira, Lda., Rua do Vigário, 14, Lisboa, em 13-8-952;  
 Drogeria J. Marques, Lda., Rua da Junqueira, 42, Lisboa, em 9-8-952;  
 Drogeria 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 .....	Gaetânia	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 (\*)

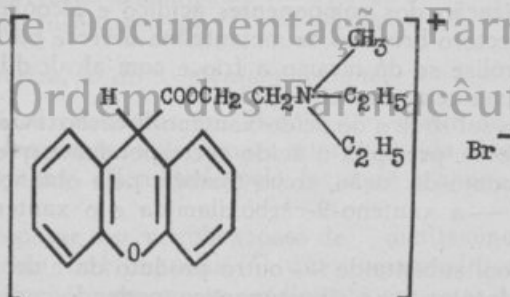
J. A. DE ALMEIDA BALTAZAR e A. LUPI NOGUEIRA

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 cm<sup>3</sup> de água e juntar 20 cm<sup>3</sup> 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  $cm^3$  de  $SO_4H_2 N/1$ ; extrair com 50  $cm^3$  de clorofórmio; repetir a extracção com mais duas porções de 30  $cm^3$  e 20  $cm^3$  do mesmo dissolvente. Evaporar os extractos clorofórmicos reunidos, a banho de água fervente; recrystalizar o resíduo 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 (2): — 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  $cm^3$  de cloreto de tionilo, durante 15 a 20 minutos. Arrefecer o tubo de ensaio e verter o liquido sobre 10  $cm^3$  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  $cm^3$  de álcool metílico e 0,1  $cm^3$  de  $SO_4H_2$  concentrado. Arrefecer; adicionar 15  $cm^3$  de água; extrair com 20  $cm^3$  de éter; secar o éter com sulfato de sódio anidro, evaporar o solvente a pressão reduzida. Recrystalizar o resíduo do álcool diluído, 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 (2): — 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  $NO_3Ag$ , filtrar e a 10  $cm^3$  do filtrado ajuntar 3  $cm^3$  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 cm<sup>3</sup> do filtrado anterior ajuntar 2 cm<sup>3</sup> de soluto de ácido silico-túngstico. Forma-se precipitado branco solúvel em acetona.

6) — *Hidrólise com OHNH<sub>4</sub>*:

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 cm<sup>3</sup> de água destilada; adicionar 5 cm<sup>3</sup> de OHNH<sub>4</sub> 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 cm<sup>3</sup> de água destilada e extrair com 10 cm<sup>3</sup> de éter sulfúrico. Evaporar o éter, dissolver o resíduo em 3 cm<sup>3</sup> de álcool e reprecipitar por adição de 20 cm<sup>3</sup> de água. Aquecer ligeiramente para aglomerar o precipitado, arrefecer, filtrar, lavar com água destilada. O residuo constituído por xanteno, depois de seco na estufa a 70°, apresenta aroma que lembra hortelã-pimenta.

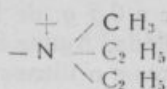
Determinar o seu ponto de fusão.

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 cm<sup>3</sup> de água destilada; ajuntar 20 cm<sup>3</sup> de OHNa N/10; titular o excesso de alcali com SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> N/10, em presença da fenolftaleína. Se for *n* o número de cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de ácido azótico concentrado; extrair o ácido xanteno-9-carboxílico libertado com 50 cm<sup>3</sup> de clorofórmio e depois duas vezes com 20 cm<sup>3</sup> do mesmo dissolvente. Reunir os extractos clorofórmicos, lavar duas vezes com 30 cm<sup>3</sup> de água destilada; evaporar o clorofórmio a banho de água fervente. Dissolver o resíduo em 50 cm<sup>3</sup> da mistura álcool-éter neutralizada e titular com OHNa N/10 até viragem à fenolftaleína.

Se for *n* o número de cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de água destilada. Agitar fortemente; deixar em contacto 20 minutos; filtrar, lavar o matrás e o filtro com 30 cm<sup>3</sup> 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 extração 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

- (<sup>1</sup>) *Farmaco*, 6, 121 (1951).  
 (<sup>2</sup>) CONANT, J. B. e GARVEY, B. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, 49, 2980 (1927).  
 (<sup>3</sup>) HENSTOCK, H., — citado por WILD, F. — *Characterisation of Organic Compounds* — pg. 53 (1948).  
 (<sup>4</sup>) 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 cm<sup>3</sup> de água. Arrefecer em gelo fundente. Juntar 2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de soda a 10 %.

Desenvolve-se imediatamente uma coloração vermelho-cereja.

b) Aquecer 2 cg de p-amino-salicilato de sódio com 1 cm<sup>3</sup> de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> conc. e um pouco de nitrito de sódio, até coloração violeta (15 segundos). Verter em 2 cm<sup>3</sup> de água e saturar com um excesso de amónia.

Produz-se coloração violeta fluorescente.

c) 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de água. Juntar cerca de 50 cm<sup>3</sup> de água e 10 cm<sup>3</sup> de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> a 10 % e completar com água o volume de 100 cm<sup>3</sup>.

(\*) Determinação da água usando o reagente Karl Fischer e o aparelho, para este fim, de Townson & Mercer Ltd., representado na Fig. 1.

A 1 cm<sup>3</sup> desta solução, juntar 10 cm<sup>3</sup> de água, arrefecer em gelo até equilíbrio de temperatura e juntar 0,5 cm<sup>3</sup> de nitrito de sódio a 1 %. Depois de 3 minutos em gelo, juntar 5 cm<sup>3</sup> de solução aquosa de carbonato de sódio a 10 %. Depois de 15 minutos à temperatura de laboratório, completar 20 cm<sup>3</sup> com água.

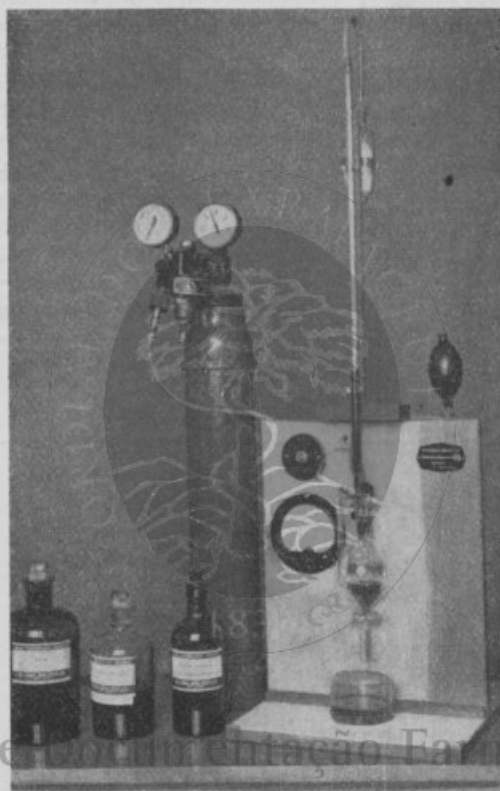


Fig. 1

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 SH<sub>2</sub>. 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 cm<sup>3</sup> de água. Juntar 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de água e acidificar com SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> até pH=1-2. Extrair 3 a 4 vezes com 20 a 30 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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.<sup>mo</sup> 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°.

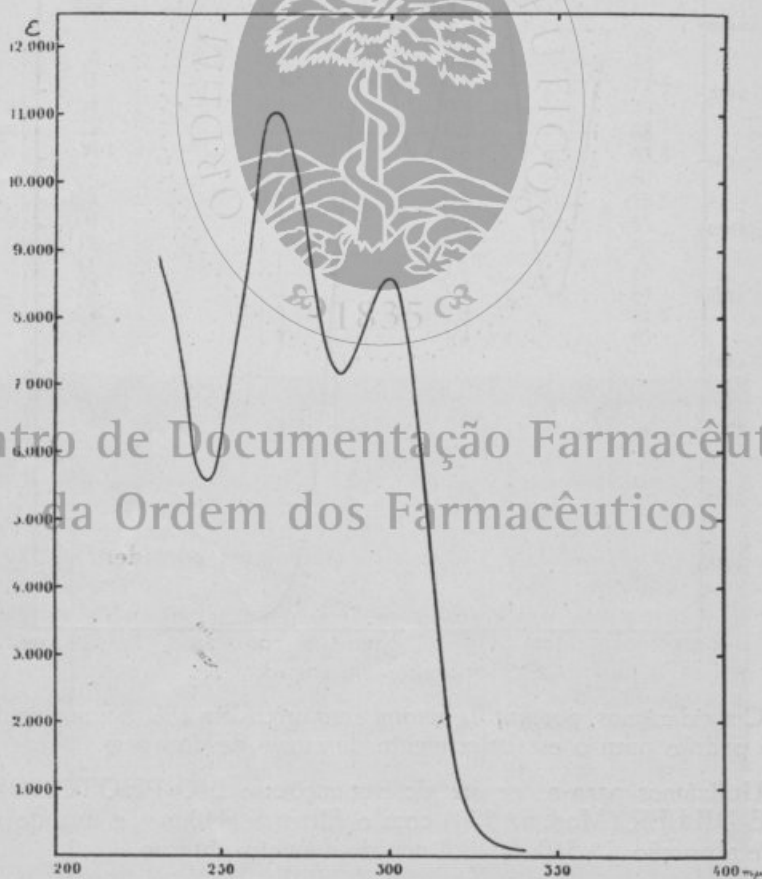
Dissolvemos o ácido p-amino-salicílico em tampão de acetato com pH=5, obtendo uma solução com 0,000668 % (0,0000436 M), que utilizámos como padrão nas determinações espectrofotométricas.

#### 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)

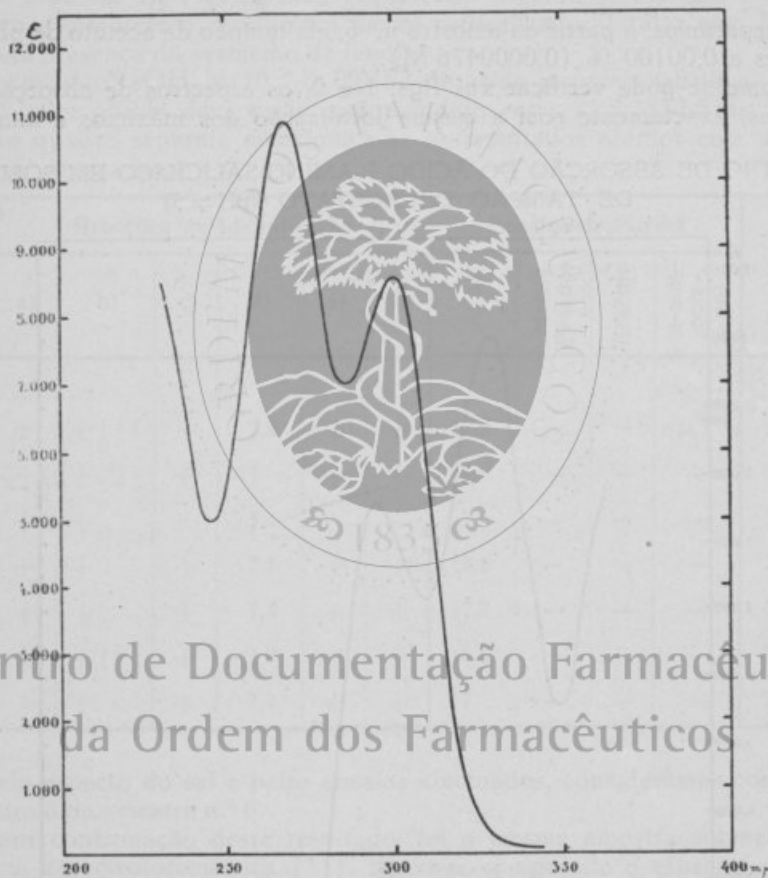


$\lambda$ máx.	300 m $\mu$	e	267 m $\mu$
$\lambda$ mín.	285 m $\mu$	e	245 m $\mu$

As intensidades dos máximos são ligeiramente diferentes no padrão e na amostra n.º 6.

$\lambda$ máx.	300 m $\mu$	265 m $\mu$
	$\epsilon$ máx.	$\epsilon$ 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 $\mu$  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:

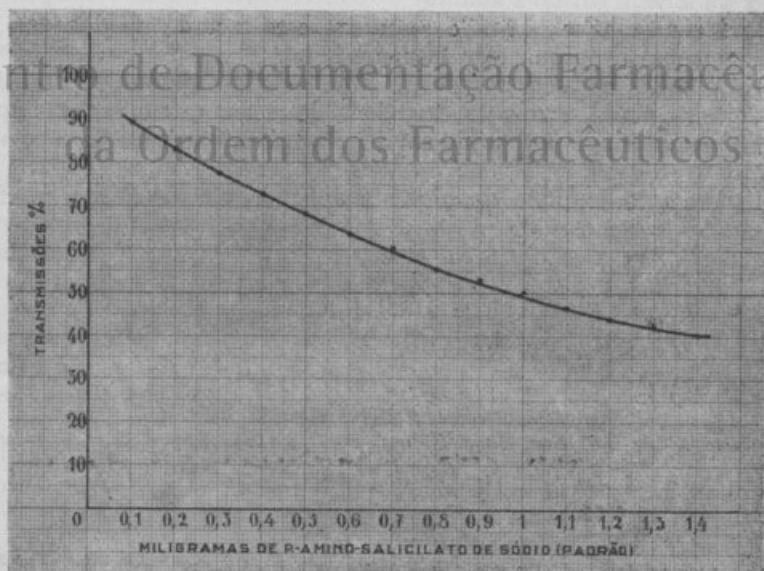
Preparámos um soluto a 0,1 % de p-amino-salicilato de sódio (amostra n.º 6) e deitámos nas células do fotocolorímetro, numeradas de 1 a 14, quantidades crescentes de soluto, variáveis de 0,1 cm<sup>3</sup> a 1,4 cm<sup>3</sup> (0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1; 1,1; 1,2; 1,3 e 1,4).

Juntámos a cada 1 cm<sup>3</sup> de soluto alcoólico a 2 % de aldeído salicilico e perfizemos o volume total de 5 cm<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> 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

- (<sup>1</sup>) *Ann. pharm. franç.*, **9**, 612 (1951).  
 (<sup>2</sup>) *New And Nonofficial Remedies*, 1951, págs. 89, 480 e 652.  
 (<sup>3</sup>) PESES, M.: *Bull. Soc. Chim. France*, **16**, 918 (1949), apud *Brit. Abstracts*, 1951, pág. 89.  
 (<sup>4</sup>) 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  $\gamma$  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).

Pròpriamente 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 $\mu$  (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 NO<sub>2</sub>Na 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  $\text{SO}_4\text{Cu}$ ) (\*\*), 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  $\text{cm}^3$ ) pesar cerca de 0,15 g. (p) de isoniazida e dissolvê-la em 15  $\text{cm}^3$  de álcool; colocar o copo num banho de gelo (0 a 5°) e juntar 10  $\text{cm}^3$  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  $\text{cm}^3$  de álcool absoluto, arrefecido (0 a 5°), e depois com 3x5  $\text{cm}^3$  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 cm<sup>3</sup>. Tomar 20 cm<sup>3</sup> desta solução (p=0,10 g), adicionar 10 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico diluído (F. Port.) e titular com MnO<sub>4</sub> K 0,1N, até coloração rósea, persistente durante 1 m. (n cm<sup>3</sup>). Admitindo que cada cm<sup>3</sup> 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 CÄNBACK (25):

QUADRO I

Amostras	Mét. ponderal			Mét. manganomét.		Mét. iodométrico	
	tomada de ensaio	peso do pp.	%	MnO <sub>4</sub> K gasto em cm <sup>3</sup>	%	lodo gasto em cm <sup>3</sup>	%
A	0,1499	0,6423	98,9	25,6	99,6	14,4	98,8
A <sub>1</sub>	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 <sub>1</sub>	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 <sub>1</sub>	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 B<sub>1</sub> 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. md.* **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 ORGANICA (\*)

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- $\beta$ -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.<sup>a</sup> 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 B<sub>12</sub> — 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 B<sub>2</sub> e B<sub>12</sub>.

A vitamina B<sub>12</sub> 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<sub>T</sub> 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 B<sub>6</sub> 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  $\alpha$  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- $\alpha$ -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 B<sub>6</sub> 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.<sup>a</sup>, 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 cm<sup>3</sup> de metanol e adicionar mais 100 cm<sup>3</sup> de metanol e 750 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 CO<sub>2</sub> 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.

### 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.

Chegaram 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 estreptomina* 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<sup>o</sup>/<sub>00</sub> em uma solução aquosa de ácido benboico a 2<sup>o</sup>/<sub>00</sub>; 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- $\beta$ -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- $\beta$ -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.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> 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 B<sub>12</sub>, 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, estreptomomicina, 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.

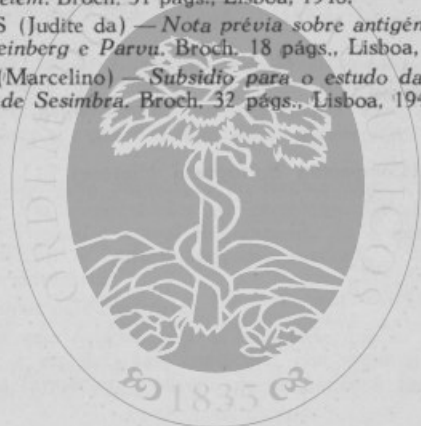
A. M. LEAL

## 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.<sup>o</sup> — *Memória. II — Doses médias de CNH*. Broch. 9 págs. Lisboa, 1948. — *Contribuição ao estudo da cianidrização de substâncias alimentares*. 3.<sup>o</sup> — *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

**C**OOPERAM 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 <sup>3</sup>
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.<sup>a</sup> 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 interferindo 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:

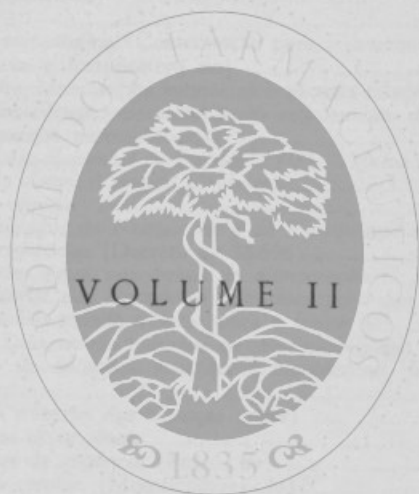
Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Emílio Augusto da Costa Cabral .....	Melo	Seia
Clara Stela Vila Verde Gonçalves .....	da Misericórdia	Arraiolos
Maria Lorga Teixeira .....	S. Domingos	S. Domingos
Maria Augusta Ferreira .....	Confiança	Funchal
Maria Isabel da Silva Couto .....	Maque	Ermezinde
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 Aguiar 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



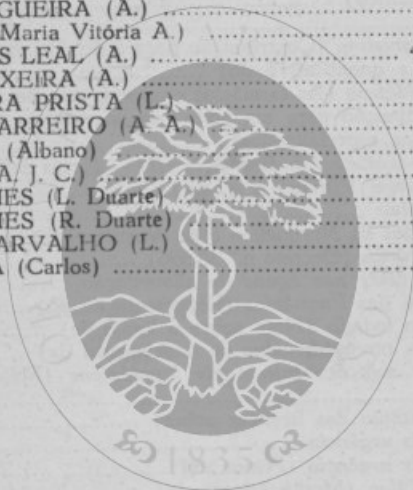
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# 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>Ptaeroxylon 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

