



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

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. 4 1433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

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

VOL. III ★ 1953

JANEIRO-MARÇO ★ N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

NOVO MÉTODO DE DOSEAMENTO COLORIMÉTRICO DA MENADIONA EM PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

J. A. DE ALMEIDA BALTAZAR

Lic. em Farmácia

Depois que foi identificada a constituição naftoquinónica das vitaminas K_1 e K_2 , e se verificou ser possível a sua substituição por produtos sintéticos, os preparados galénicos da 2-metil-1,4-naftoquinona e de alguns dos seus derivados liposolúveis e hidrosolúveis têm sido largamente utilizados.

Deste modo, foi com justificado interesse que vários investigadores procuraram estabelecer métodos químicos e fisico-químicos para a dosagem de alguns daqueles compostos, quer na droga isolada, quer em preparações farmacêuticas. Para a menadiona estão descritas várias técnicas de dosagem, volumétricas e colorimétricas.

A Farmacopeia Americana ⁽¹⁾ indica, para a substância pura e em comprimidos, um método volumétrico que foi, inicialmente, descrito por ROSIN e colaboradores ⁽²⁾. Consiste este em reduzir o produto pelo hidrogéneo nascente e proceder à dosagem da hidroquinona formada com um soluto N/10 de sulfato cérico em presença da o-fenantrolina. Para o soluto oleoso em cápsulas ou ampolas adoptou esta farmacopeia um processo colorimétrico semelhante aos descritos por VONESH ⁽³⁾ e GIRAL e IGLÉSIAS ⁽⁴⁾. Este método, baseado na reacção de NOVELLI ⁽⁵⁾, consiste em fazer reagir a metil-naftoquinona com um soluto clorídrico de 2,4-dinitrofenilhidrazina, medindo-se, espectrofotométricamente em 630 m μ , a coloração obtida em meio amoniacal.

Mais tarde NOVELLI e CONTICELLO (6) utilizaram uma reacção do mesmo tipo empregando, porém, como reagente a p-carboxifenilhidrazina. A respectiva hidrazona, solúvel em meio alcalino, dá coloração vermelha.

ROSIN (2) descreveu também um método volumétrico por bromação que seria apenas indicado para a dosagem da droga.

Um método por iodometria indirecta, após redução da quinona a hidroquinona, foi proposto por JARROUSSE (7) e adoptado pela última edição da Farmacopeia Francesa (8).

O método de KOFLER (9) fundamenta-se na cor azul que produz a vitamina K₃ em soluto hidro-alcoólico quando é adicionada de algumas gotas de cianoacetato de etilo e amónia.

IRREVERRE e SULLIVAN (10) adaptaram a ensaios quantitativos uma reacção que foi utilizada inicialmente por DAM e KARRER (11) para a identificação das vitaminas K. Segundo estes autores obtém-se uma coloração azul quando a um soluto alcoólico de menadiona se adiciona alcoolato de sódio e soluto alcoólico de dietilditiocarbamato de sódio.

O método de SCUDI e BUHS (12) é baseado numa redução catalítica da quinona em presença de fenossafranina como indicador. A hidroquinona resultante adicionada de soluto butanólico de 2,6-dicloroindofenol dá, pela diminuição da cor do indofenol, a quantidade de quinona originalmente presente.

Aproveitando a coloração avermelhada que se obtém quando um soluto alcoólico de menadiona é aquecido, a banho de água, com éter e soluto de hidróxido de sódio, BIANCHI (13) estabeleceu um método espectrofotométrico bastante simples e rápido.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

A técnica que vamos propôr e que constitui a parte experimental do presente trabalho, é sensivelmente idêntica à que foi descrita por nós em nota publicada anteriormente (14). Não superando em correcção alguns dos métodos já descritos, fornece, todavia, resultados suficientemente precisos e apresenta a vantagem de não necessitar reagentes especiais e ser de simples e rápida execução.

Como então demos a conhecer, a menadiona produz por aquecimento a banho de água com ácido clorídrico concentrado uma forte coloração vermelha que, por arrefecimento, origina um precipitado vermelho-arroxado. Este é muito solúvel em alcool etílico originando uma solução limpa de cor vermelha, muito estável (pelo menos 24 horas).

Verificámos pela primeira vez esta reacção quando pretendíamos, por aquecimento em meio ácido, fazer a separação da menadiona de um dos seus derivados hidrossolúveis. Mais tarde, e já depois de termos publicado uma nota sobre a possibilidade de utilizar a reacção para fins quan-

titativos, vimos inscrita na última edição da Farmacopeia Francesa uma reacção corada do mesmo tipo para a identificação da menadiona.

Por um exame mais minucioso da bibliografia respeitante à vitamina K, verificámos que a reacção foi referida, pela primeira vez, por SCHULEK e RÓZSA⁽¹⁵⁾ que a utilizaram apenas como reacção de identificação da 2-metil-1,4-naftoquinona. Embora não tivéssemos tido possibilidade de ler o trabalho original destes autores, cremos que não procuraram fazer a interpretação da mesma.

Estes autores utilizaram na reacção o ácido clorídrico concentrado (38 % de ClH) ou o ácido sulfúrico a 50 %. Nós verificámos que o ácido bromídrico a 40 %, em iguais circunstâncias, comporta-se com a menadiona de modo semelhante ao ácido clorídrico concentrado.

Dão positiva esta reacção outros derivados hidrossolúveis e hipossolúveis da metilnaftoquinona, talvez por se dar a libertação desta durante o aquecimento em meio ácido, porém só a menadiona livre a dá com maior intensidade e de modo a poder ser utilizada, com bons resultados, em ensaios quantitativos.

PARTE EXPERIMENTAL

O produto resultante da reacção do ácido clorídrico com a menadiona foi isolado por filtração, lavado com bastante água destilada, seguidamente com um pouco de álcool e depois seco na estufa a 80°. Nestas condições apresenta-se de cor roxa, bastante intensa e amorfo.

Parecem confirmar a hipótese adiante apresentada alguns dos resultados obtidos nas reacções e determinações químicas efectuadas no produto assim preparado:

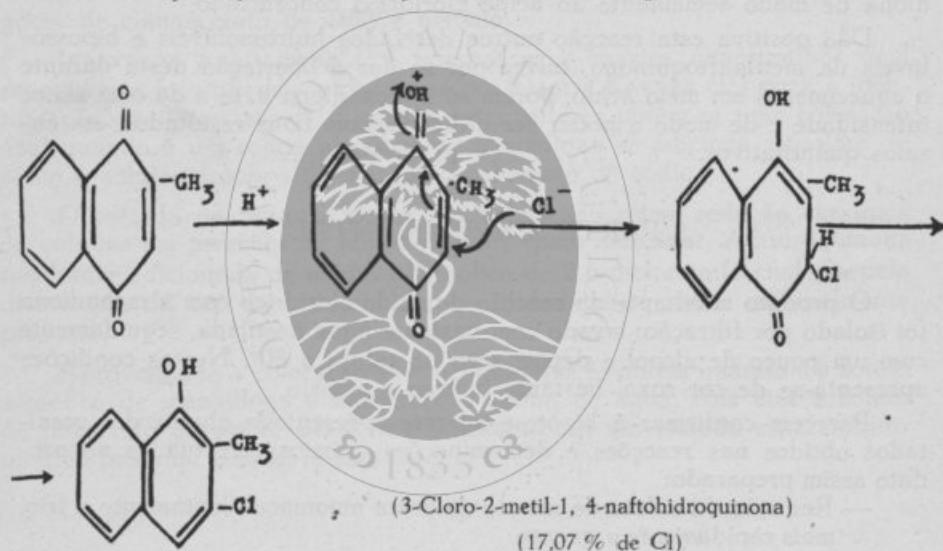
- Redução do soluto de nitrato de prata amoniacal, lentamente a frio, mais rapidamente a quente.
- Acção idêntica sobre os solutos dos ácidos silicotúngstico e fosfotúngstico em meio alcalino, com produção de cor azul.
- Reacção positiva com o reagente de Folin-Denis.
- A menadiona dá negativa qualquer destas reacções.
- Reacção negativa com o cianoacetato de etilo em meio amoniacal (reacção de Craven), o que parece constituir indicação de estar ocupada a posição 3 da naftoquinona.
- Dosagens do cloro no produto, pelo método de Piria e Schiff (*), deram as seguintes percentagens: 9,60; 9,56 e 9,47.
- A substância corada oferece outros aspectos interessantes, sendo para destacar a propriedade que apresenta de mudar de cor consoante o valor do pH do meio em que está dissolvida. Assim, a solução hidro-alcoólica que é vermelha na zona ácida, torna-se azul quando o meio é levemente alcalino e passa a incolor se a reacção for fortemente alcalina; porém, retoma a coloração vermelha logo que o meio seja de novo acidulado.

(*) Calcinação com mistura de óxido de cálcio e carbonato de sódio e precipitação dos cloretos em ClAg.

Atendendo às condições em que a reacção se desenvolve, aos reagentes utilizados e a algumas das propriedades apresentadas pelo produto corado resultante, fomos levados a admitir a hipótese de se tratar duma reacção de adição, provavelmente, semelhante à originada pelos compostos de estrutura 1,4-quinóide quando adicionados de reagentes do tipo RH (16-17).

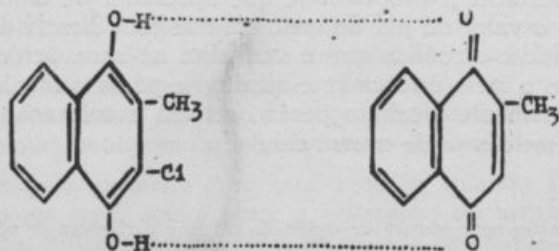
A reacção iniciar-se-ia pela fixação de um protão (hidrogenião) no grupo carbonílico que conduziria ao aparecimento dum centro acceptor na posição β . O anião combinar-se-ia neste ponto e o produto obtido sofreria uma isómerização da qual resultaria uma hidroquinona substituída.

A interpretação, no caso presente, seria a seguinte:



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

O produto final responsável pela intensa coloração produzida seria uma quinidrona mista, resultante da combinação da 3-cloro-2-metil-1,4-naftohidroquinona com a 2-metil-1,4-naftoquinona. A sua fórmula de constituição seria a seguinte:



A quantidade teórica de *Cl* (9,33 %) apresentada por esta quinidrona está de harmonia, embora dum modo aproximado, com as percentagens de *Cl* que encontramos no produto e que atrás indicamos.

OBTENÇÃO DA LINHA DE CALIBRAÇÃO

Pelos ensaios efectuados preliminarmente, com o fim de estudarmos as condições mais favoráveis para o aproveitamento da reacção em determinações quantitativas, verificamos que a curva da cor apresenta um máximo de absorpção em 520 $m\mu$ e que a reacção segue a lei de Beer.

A técnica que estabelecemos, em virtude desses ensaios, e que julgamos mais conveniente é a seguinte:

Medir para tubo de ensaio um volume conveniente da solução alcoólica de menadiona, adicionar 1 cm^3 de ácido clorídrico conc. ($d=1,19$), agitar e mergulhar em banho de água fervente durante exactamente 5 minutos (o banho deve estar em franca ebulição e o tubo, embora suficientemente mergulhado, não deve tocar no fundo do mesmo). Ao fim daquele tempo, adicionar mais 1 cm^3 de ácido clorídrico, agitar de novo e repetir o aquecimento por mais 10 minutos. Arrefecer em corrente de água, juntar 5 cm^3 de alcohol absoluto e transferir a mistura para uma proveta de 20 cm^3 com rolha esmerilhada, lavando o tubo com pequenas porções de alcohol que se reúnem ao primeiro liquido, de modo a completar os 20 cm^3 . Misturar bem a solução e fazer a determinação colorimétrica no comprimento de onda de 520 $m\mu$, usando como ensaio a branco a água destilada.

Para a determinação dos diversos pontos da linha de calibração efectuámos ensaios com volumes crescentes, entre 0,2 cm^3 e 0,7 cm^3 , de soluto padrão de menadiona, em alcohol absoluto a 0,5 mg/cm^3 .

A concentração deste soluto padrão e o pequeno volume tomado em cada ensaio justificam-se pela necessidade de manter o ácido clorídrico o mais concentrado possível no início da reacção.

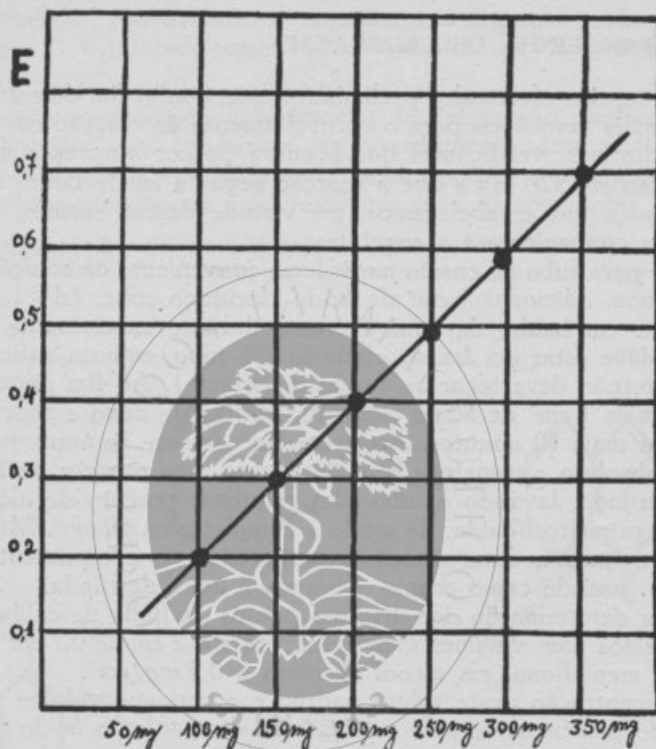
Para cada quantidade de menadiona efectuámos três determinações, representando-se assim o valor de cada ponto da curva pela média dos respectivos resultados.

As determinações colorimétricas foram efectuadas no Espectrofotómetro Universal de Coleman e os resultados obtidos podem ser observados no seguinte quadro:

Volumes tomados da solução padrão de menadiona	Quantidades equivalentes de menadiona em $\mu g.$	Densidades ópticas			Médias
		1.º ensaio	2.º ensaio	3.º ensaio	
0,2 cm^3	100	0,20	0,195	0,20	0,200
0,3 cm^3	150	0,305	0,29	0,31	0,300
0,4 cm^3	200	0,40	0,40	0,40	0,400
0,5 cm^3	250	0,49	0,50	0,495	0,495
0,6 cm^3	300	0,59	0,59	0,61	0,595
0,7 cm^3	350	0,69	0,71	0,70	0,700

Convém notar que a solução alcoólica de menadiona deve ser conservada ao abrigo da luz e não deve ser utilizada quando tiver mais de dois dias de preparada.

Pela observação da linha de calibração (Fig. 1) verifica-se que a zona de trabalho mais favorável está compreendida entre os 150 μg e os 300 μg .



DETERMINAÇÃO EM PREPARADOS GALÉNICOS

Centro de Documentação Farmacêutica

a) Em comprimidos:

Pulverizar 5 comprimidos e tomar do respectivo pó, para matraz de rolha esmerilhada, o correspondente ao peso médio de dois comprimidos habituais (cerca de 10 mg) de menadiona. Adicionar exactamente 20 cm^3 de alcool absoluto, aquecer cuidadosamente o conjunto a cerca de 40°, rolar bem o matraz e agitar durante 5 minutos consecutivamente. Deixar arrefecer, filtrar por filtro seco, rejeitar a primeira porção do filtrado e sobre o liquido restante fazer a determinação segundo a técnica atrás indicada.

Tomando 0,5 cm^3 deste soluto, o teor em menadiona por comprimido é dado pela expressão

$$M = p \times 20$$

em que p representa o peso de menadiona (dado pela linha de calibração) relativo à densidade óptica observada.

b) Em ampolas:

Juntar o conteúdo de 4 ou 5 ampolas e medir da mistura, para uma proveta de 20 cm^3 com rolha esmerilhada, um volume de solução oleosa cor-

respondente a cerca de 10 mg de menadiona. Lavar a chupeta utilizada com uma pequena porção de mistura álcool-éter (partes iguais v/v) que se adiciona à solução oleosa, completar com o mesmo dissolvente o volume de 20 cm³ e homogeneizar. Tomar 0,5 cm³ desta solução e continuar o ensaio pela técnica indicada anteriormente.

Nestas condições e partindo de 2 cm³ de solução oleosa, o teor em menadiona, por cm³ da solução, é dado pela expressão:

$$M' = p' \times 20$$

em que p' representa igualmente o peso de menadiona relativo à densidade óptica observada.

No caso presente, por se tratar de soluções oleosas, devem tomar-se, na parte final do ensaio, algumas precauções. Assim, para evitar a emulsão do óleo no álcool, deve efectuar-se a dissolução da substância corada, depois da adição do álcool, por meio de movimentos suaves de inclinação dados ao tubo de ensaio e depois à proveta.

Antes de se proceder à leitura no colorímetro deve o soluto ser passado por um pequeno filtro seco, rejeitando-se a primeira porção do filtrado.

A diluição do soluto injectável na mistura álcool-éter deve ser, depois de preparada, imediatamente submetida ao ensaio colorimétrico. Verificámos que, em determinações efectuadas com uma solução de 24 horas, os resultados eram cerca de 15 % mais baixos do que os obtidos após a preparação da solução.

No quadro a seguir estão reunidos alguns resultados encontrados em preparações farmacêuticas:

Preparados galénicos	Número de ordem	Teor em menadiona indicado mg/cm ³ ou mg/comp.	Teor em menadiona encontrado mg/cm ³ ou mg/comp.
Soluções oleosas	1	4,5	4,52
	2	4,5	4,45
	3	5	4,75
	4	5	4,7
	5	5	4,8
Comprimidos	1	4,59	4,44
	2	4,59	4,60
	3	5	5,04
	4	5	5

A amostra n.º 5 é uma solução recente, preparada por nós, exactamente a 5 mg por cm³.

Embora os resultados sejam igualmente satisfatórios, verificámos que nos ensaios efectuados com a solução proveniente do esgotamento dos comprimidos os valores obtidos eram mais constantes.

CONCLUSÕES

A reacção da 2-metil-1,4-naftoquinona com o ácido clorídrico concentrado pode ser utilizada em determinações quantitativas.

Pelos ensaios efectuados admite-se que o produto corado seja uma quinidrona.

NOTA: Depois de termos publicado uma nota prévia sobre o assunto versado no presente trabalho [*J. farm. (Lisboa)*, **9**, 57 (1950)] e já posteriormente à apresentação do mesmo ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952), tivemos conhecimento de um método para a determinação quantitativa da menadiona e de outras vitaminas K sintéticas [ARDAO, M. I., *PR* (Uruguay), **2**, 26 (1952)] baseado numa reacção do mesmo tipo da referida por SCHULEK e RÓZSA⁽¹⁵⁾, porém o autor deste trabalho optou pela utilização do ácido sulfúrico para a produção da cor.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. 1950).
- (²) ROSIN, J. ROSENBLUM, H. e MACK, H.: *Am. J. Pharm.*, **113**, 434 (1941).
- (³) VONESH, E. E.: *Rev. Farm.* **84**, 115 (1942).
- (⁴) GIRAL, F. e IGLÉSÍAS, S. J.: *Rev. Cienc.* **84**, 115 (1942).
- (⁵) NOVELLI, A.: *Science*, **93**, 358 (1941).
- (⁶) NOVELLI, A. e CONTICELLO, J. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 842 (1944).
- (⁷) JARROUSSE, J.: *Ann. farm. franc.* **3**, 128 (1945).
- (⁸) *Farmacopeia Francesa* (Ed. 1949).
- (⁹) KOFER, M.: *Helv. Chim. Acta*, **28**, 702 (1945).
- (¹⁰) IRREVERRE, F., e SULLIVAN, M. X.: *Science*, **94**, 947 (1941).
- (¹¹) DAM, H. GEIGER, A., GLAVIND, J., KÄRRER, W., ROTHSCHILD, E., e SALOMON, H. *Helv. Chim. Acta.*, **23**, 310 (1939).
- (¹²) SCUDI, J. V. e BUHS, R. P.: *J. Biol. Chem.* **141**, 45 (1941).
- (¹³) BIANCHI, C. D.: *Ann. chim. applicata*, **36**, 97 (1946).
- (¹⁴) BALTAZAR, J. A. A.: *J. farm. (Lisboa)* **9**, 57 (1950).
- (¹⁵) SCHULEK, E. e RÓZSA, P.: *Magyar Chem. Folyóirat*, **47**, 75 (1941).
- (¹⁶) JOHNSON, J. R.: *Gilman's Organic Chemistry*, Vol. II-1923 (1947).
- (¹⁷) FIESER and FIESER: *Organic Chemistry*, 733 (1944).

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

ESTUDO DE ALGUNS MÉTODOS DE DOSEAMENTO DA TIOACETAZONA (*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL, M. FERNANDA NOBRE e M. DE LOURDES ALVES
Licenciados em Farmácia

Quando, em 1950, publicámos um trabalho sobre reacções de caracterização da tioacetazona (**)⁽¹⁾ as técnicas de doseamento descritas para este medicamento eram quase exclusivamente colorimétricas e destinadas a determinações em líquidos biológicos.

(*) Trabalho apresentado ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

(**) Nome adoptado pela Comissão de Revisão da Farmacopeia Francesa para o TBI — 698, ou p.acetilaminobenzaldeído-tiosemicarbazona.

Pròpriamente tendo em vista a verificação da pureza do produto, só havia sido publicada até então uma técnica iodométrica indirecta, devida a MINGOJA e MOSCOVICI (2), aplicável também ao doseamento de comprimidos de TBI. Com o fim de verificação do mesmo preparado galénico, MATTA e NUNES (3) haviam igualmente referido um método colorimétrico, baseado na obtenção de um azóico, após hidrólise.

Posteriormente, outros métodos de doseamento foram publicados com o mesmo fim, nomeadamente um colorimétrico (utilizando o reagente de Grote, em meio alcalino) (2,4), o argentimétrico de MIDDELDORF (5) (precipitação com NO_3Ag , amoniacal, e titulação do excesso com sulfocianato) e o ponderal de HAUGAS e MITCHELL (6) (baseado na formação de um derivado argéntico, insolúvel, em meio metanólico).

Quando tivemos necessidade de completar a verificação de pureza de algumas amostras de tioacetazona com determinações quantitativas, resolvemos experimentar as técnicas de doseamento atrás referidas, no sentido de seleccionar aquela que, pela sua facilidade de execução e constância de resultados, mais nos conviesse para o nosso trabalho de rotina.

Os nossos ensaios preliminares não foram sempre muito animadores; e, por isso, resolvemos fazer um estudo comparativo, mais pormenorizado, das técnicas volumétricas e ponderal atrás referidas, e ainda tentar o estudo de outros métodos simples de doseamento, destinados ao fim em vista — assunto que constitui a parte experimental deste trabalho.

Durante a execução destes ensaios foram publicados outros processos de doseamento da tioacetazona dos quais não temos contudo experiência pessoal. WOLLEMBERG (7) cita uma técnica volumétrica baseada na redução do cloreto férrico, em meio ácido e titulação do sal ferroso com dicromato de potássio; LEVY e FERGUS (8) referem a espectrofotometria no U. V. (solução em álcool metílico; zona dos 3.280 Å); e SANDRY (9) cita três métodos volumétricos (um em que se titula com sulfocianato o pp. de SAg_2 previamente dissolvido; outro bromométrico, e outro ainda iodométrico, com periodato).

Também, recentemente, a Comissão de Revisão da Farmacopeia Francesa (10) adoptou como técnica de determinação quantitativa da tioacetazona — além da dosagem do enxofre total (sobre a forma de sulfato de bário, após destruição da matéria orgânica com peróxido de hidrogénio, em meio alcalino) — um método ponderal, que é uma modificação da técnica original de HAUGAS e MITCHELL (6) (*).

PARTE EXPERIMENTAL

Utilizámos nos nossos ensaios várias amostras de tioacetazona, de origem americana e suíça — de cor muito levemente amarelada e satisfazendo às características físico-químicas descritas na literatura (1,3,10) —, uma das quais foi recristalizada por nós do álcool n-butílico.

(*) Posteriormente à apresentação deste trabalho foi publicada uma revisão descritiva destes métodos de doseamento por GOOTJES e NAUTA (*Pharm. Weekbl.* 87, 485, 1952).

Os primeiros doseamentos que efectuámos pelas técnicas iodométrica e ponderal foram satisfatórios, o mesmo não sucedendo porém quando ensaiámos pela primeira vez a de MIDDELDORFF (5).

Este método consiste em dissolver o produto em álcool quente e precipitá-lo, também a quente, com excesso de $\text{NO}_3\text{Ag}, \text{N}/10$, em presença de amónia e acetato de amónio; no filtrado, após separação do SAg_2 , o excesso de nitrato é doseado com sulfocianato à maneira habitual. Logo de início, nos chamou a atenção a falta de precisão na descrição do método, quer na indicação da concentração da amónia, quer na quantidade de acetato de amónio, quer ainda na falta de referência das quantidades mais favoráveis de TBI e de nitrato de prata. Trabalhando com 0,10 g de tioacetazona, amónia diluída a 10 %, 1 a 2 g de acetato de amónio e 10 cm^3 de $\text{NO}_3\text{Ag}, \text{N}/10$, não conseguimos nunca concluir o ensaio, pois formou-se sempre sulfureto de prata coloidal, que passava através da placa porosa.

Abandonada por isso esta técnica, desde início, pensámos em experimentar dois métodos quantitativos ainda não ensaiados e que pareciam ter certas probabilidades de êxito. Um deles era uma argentimetria indirecta de tipo clássico, efectuada após dissolução do TBI em álcool metílico quente, mas os resultados obtidos foram sempre demasiado altos (102,4 a 107,1 %). A outra foi uma adaptação do método descrito na Farmacopeia Americana (11) para a bishidroxycumarina (dissolução do produto em soda diluída, reprecipitação pelo ClH a baixa temperatura, filtração por placa porosa tarada e lavagem com soluto aquoso, saturado e gelado, de TBI); mas, apesar da fraca solubilidade deste composto na água, os resultados obtidos foram sempre baixos (95,7 a 97,1 %).

Após estas experiências preliminares negativas, resolvemos então estudar mais pormenorizadamente os métodos de MINCOJA e MOSCOVICI (2) e de HAUGAS e MITCHELL (6).

Centro de Documentação Farmacêutica

1) — Método iodométrico:

Seguimos exactamente a técnica indicada pelos autores: pesar num copo de Boémia 0,25 g de tioacetazona, dissolvê-la (aquecendo levemente) em 30 cm^3 de soda N e completar com água 250 cm^3 ; a 10 cm^3 do soluto juntar 10 cm^3 de iodo N/10, agitar e deixar em repouso durante 1 h.; acidular o líquido com $\text{ClH}, 2\text{N}$ e titular o excesso de iodo com hipossulfito N/10, em presença de amido. Nestas condições, cada molécula de TBI reage com 10 átomos de iodo; e, portanto, a percentagem é calculada pela seguinte expressão:

$$\% \text{ TBI} = (10 - n) \frac{236,28}{100.000} \times \frac{250}{10} \times \frac{100}{0,25} = (10 - n) 23,628$$

Embora os primeiros ensaios que efectuámos por esta técnica tivessem dado números satisfatórios, como já dissemos, surpreendeu-nos porém a irregularidade de resultados que obtivemos ao efectuar uma série de dosa-

gens num mesmo produto. Procurando averiguar a causa deste facto, constatámos que os resultados eram mais próximos de 100 % quando se adicionava o CIH até reacção ligeiramente ácida; mas, nestas condições, libertava-se mais iodo após o fim do ensaio, se adicionássemos mais uma ou duas gotas de ácido clorídrico. Ora, como o volume de CIH, 2N necessário para acidular o liquido é relativamente pequeno (0,3 a 0,4 cm³), compreende-se bem a dificuldade de se fazer a acidulação sempre nas mesmas condições, tanto mais que a verificação da reacção tem de fazer-se com um ensaio de toque (com papel de pH Merck, por ex.).

O quadro seguinte mostra alguns dos números que obtivemos, em ensaios em que experimentámos também um contacto de 2h. com o iodo, para ver se deste modo os resultados eram melhores:

QUADRO I

Amostra	Tempo de contacto	CIH, 2N	Iodo gasto (10 - n)	Tioacetazona %
A	1 h.	1 cm ³	3,75	88,61
A	1 h.	1 cm ³	4,05	95,69
A	1 h.	1 cm ³	3,65	86,24
A	1 h.	0,3 cm ³	3,8	89,79
A	1 h.	0,3 cm ³	3,75	88,61
A	1,5 h.	0,3 cm ³	3,85	90,97
A	2 h.	0,4 cm ³	3,9	92,15
A	2 h.	0,3 cm ³	3,9	92,15
C	1 h.	0,4 cm ³	3,85	90,97
C	1 h.	0,3 cm ³	3,95	93,33

Pensámos depois que seria mais fácil fixar uma quantidade de ácido (e assim obter resultados mais regulares), utilizando o soluto normal. Usámos quantidades que iam desde 0,6 a 0,8 cm³ e verificámos que, com 0,75 cm³ de CIH N/1, a libertação de iodo era completa, mas os resultados eram ligeiramente baixos. No quadro II transcrevemos alguns dos ensaios efectuados deste modo, trabalhando com 1 e 2 h. de contacto, e que mostraram que o aumento de tempo não permite também fixar melhores condições para esta técnica de doseamento da tioacetazona.

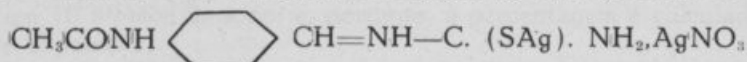
QUADRO II

Amostra	Tempo de contacto	ClH,N	Iodo gasto (10 - n)	Tioacetazona %
A	1 h.	0,6 cm ³	4,9	115,78
A	1 h.	0,7 cm ³	4,35	102,78
A	2 h.	0,8 cm ³	3,85	90,97
B	1 h.	0,75 cm ³	3,85	90,97
B	2 h.	0,70 cm ³	4,15	98,05
B	2 h.	0,70 cm ³	4,3	101,60
B	2 h.	0,75 cm ³	3,9	92,15
B	2 h.	0,75 cm ³	3,9	92,15
B	2 h.	0,75 cm ³	3,85	90,97
C	1 h.	0,75 cm ³	3,85	90,97

2) — Método ponderal:

Os resultados satisfatórios e constantes obtidos nalguns doseamentos de diferentes amostras de tioacetazona pelo método de HAUGAS e MITCHELL (6) levaram-nos a pensar desde início que este era, entre os que ensaiámos, o mais aconselhado para completar o ensaio de pureza desta tiosemicarbazona ou para a sua determinação em comprimidos.

Seguimos exactamente a técnica indicada por aqueles investigadores ingleses (com a qual eles referem resultados de 99,51 a 100,0 %), e que consiste no seguinte: num copo de Boémia pesar cerca de 0,20 g do composto e dissolvê-lo, a quente, em cerca de 60 cm³ de álcool metílico, p.a. (praticamente isento de aldeídos); sobre o liquido quente (cerca de 60°) adicionar um excesso de soluto saturado e quente de NO₃Ag (em álcool metílico); deixar arrefecer, filtrar por placa de vidro poroso, tarada, lavar com álcool metílico e secar a 100°-105°. Nestas condições uma molécula de NO₃Ag reage com uma de TBI dando um derivado insolúvel de fórmula:



e, portanto, a percentagem da tiosemicarbazona será dada pela expressão seguinte, em que P é o peso do pp. e p a tomada de ensaio:

$$\% \text{TBI} = P \frac{236,28}{513,048} \times \frac{100}{p} = P \times 0,4606 \times \frac{100}{p}$$

Quando pretendíamos reunir um número maior de resultados com esta técnica, a fim de documentarmos este trabalho, começámos a obter alguns

números disparatados e baixos, notando ao mesmo tempo que o aspecto do pp. do derivado argêntico não apresentava as características habituais (era menos denso e de difícil filtração). Não podíamos pensar numa lavagem exagerada do pp., ou quantidade insuficiente de soluto de nitrato de prata, porquanto desde início havíamos fixado quantidades de álcool metílico ($2 \times 10 \text{ cm}^3$ e $4 \times 5 \text{ cm}^3$) e de soluto precipitante (10 a 15 cm^3) e, portanto, outros factores — aparentemente sem importância de maior e que haviam passado despercebidos aos A.A. do método — deveriam ter importância capital na formação do pp. e, conseqüentemente, no seu aspecto e na sua quantidade.

Eis alguns desses resultados obtidos por nós em duas amostras puras de TBI que, noutra altura, já haviam dado valores vizinhos de 100 % (Quadro III):

QUADRO III

Amostra	Tomada de ensaio (p)	Peso do pp. (P)	Tioacetazona %
A	0,2000	0,2922	67,29
A	0,2000	0,3696	85,12
A	0,2000	0,2786	64,19
A	0,2004	0,3587	82,44
A	0,1998	0,3650	84,14
A	0,2000	0,4060	93,50
B	0,2001	0,3658	84,20
B	0,2010	0,2730	62,55
B	0,2000	0,3841	89,49
B	0,2000	0,3651	84,20

Experimentámos então a modificação deste método citada pela Farmacopeia Francesa (10) (dissolução da droga em 100 cm^3 de metanol; adição de 75 cm^3 de soluto saturado de nitrato de prata; filtração ao fim de meia hora) sem melhores resultados.

Fazendo variar cada um dos factores que nos pareceram ter influência nos resultados (temperatura do soluto de TBI, temperatura do soluto de nitrato, tempo de contacto do reagente precipitante à temperatura de 60° , agitação do líquido, velocidade de arrefecimento, velocidade de adição do soluto de nitrato) e mantendo os outros constantes, chegámos à conclusão de que é necessário, para se obterem bons resultados, manter durante alguns minutos o líquido à temperatura de 57° - 60° , após a adição do soluto

saturado de nitrato à mesma temperatura; e que este soluto deve ser adicionado lentamente e sem agitação à solução metanólica da tioacetazona.

Eis, portanto, a técnica exacta com que passámos a efectuar o método gravimétrico devida a HAUGAS e MITCHELL (6): Dissolver a b.m. num copo de Boémia cerca de 0,2 g de tioacetazona em 60 cm³ de metanol; colocar dentro do liquido um termómetro e, quando a temperatura esteja regulada entre 57°-60°, adicionar lentamente e sem agitar cerca de 15 cm³ de soluto saturado e quente (55°-60°) de nitrato de prata (em metanol); deixar reagir durante cerca de 3 m. mantendo o liquido entre 55°-60°, e tirar então o copo do banho-maria. Deste modo, quando o liquido arrefece, o pp. deposita perfeitamente e filtra-se bem através duma placa de porosidade média. A filtração era feita após arrefecimento e o pp., depois de passado para a placa porosa, lavado com 2×10 e 4×5 cm³ de álcool metílico; secar a cerca de 100°, até peso constante.

O quadro seguinte (IV) mostra alguns dos resultados por nós obtidos com os mesmos produtos e trabalhando exactamente nas condições atrás referidas (mínimo 97,98 %; máximo 100,16 %):

QUADRO IV

Amostra	Tomada de ensaio (p)	Peso do pp. (P)	Tioacetazona %
A	0,2000	0,4349	100,16
A	0,2000	0,4329	99,70
A	0,2000	43,28	99,67
A	0,2000	43,28	99,67
B	0,2000	0,4335	99,84
B	0,2020	0,4347	99,12
B	0,1996	0,4340	100,15
B	0,2045	0,4350	97,98
B	0,2011	0,4302	98,53
B	0,2021	0,4342	99,45

CONCLUSÕES

1) O método argentimétrico indirecto de MIDDELDORFF não pôde executar-se convenientemente, devido à formação de sulfureto de prata coloidal, que impossibilita a filtração em boas condições.

2) A técnica iodométrica indirecta de MINGOJA e MOSCOVICI dá, em geral, resultados baixos, mesmo acidulando o liquido com quantidade constante de ácido normal.

3) Os dois métodos ensaiados por nós pela primeira vez (uma argentimetria indirecta em meio metanólico e uma técnica ponderal, do tipo da descrita na Farmacopeia dos E. U. A. para a bishidroxycumarina) não deram resultados satisfatórios.

4) O método ponderal, baseado na obtenção dum derivado argéntico da tioacetazona insolúvel em álcool metílico, pode originar resultados irregulares e geralmente baixos, se não forem seguidos determinados cuidados não assinalados por HAUGAS e MITCHELL.

5) Operando exactamente nas condições que aconselhamos, este método dá resultados constantes e muito satisfatórios (valores médios de cerca de 99 %) aconselhando-se pela sua facilidade de execução, como método quantitativo de rotina, no ensaio de pureza da tioacetazona.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) MARQUES LEAL, A. e NUNES, M. L.: *An. Azevedos* 2, 206 (1950).
 (²) MINGOJA, Q. e MOSCOVICI, R.: *Arg. Biol.* 34, 128 (1950).
 (³) MATTA, G. e NUNES, M. L.: *An. Azevedos* 2, 144 (1950).
 (⁴) NAUTA, J. G. W. T.: *Pharm. Weekblad* 85, 869 (1950).
 (⁵) MIDDELDORFF, R.: *Südd. Apoth. Ztg.* 90, 804 (1950).
 (⁶) HAUGAS, E. A. e MITCHELL, B. W.: *J. Pharm. Pharmacol.* 2, 759 (1950).
 (⁷) WOLLENBERG, O.: *Arch. Pharm.* 284, 80 (1951) e *C. A.* 45, 7749 (1951).
 (⁸) LEVY, G. B. e FERGUS, D.: *Ann. Chem.* 23, 384 (1951) e *J. pharm. Belg.* 8, 316 (1951).
 (⁹) SANDRI, G.: *Ann. Chim. (Roma)* 41, 135 (1951) e *C. A.* 45, 6971 (1951).
 (¹⁰) ANON.: *Ann. pharm. franç.* 9, 369 (1951).
 (¹¹) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. xiv).

SOBRE A COLORAÇÃO AMARELA DAS SOLUÇÕES HIPERTÔNICAS DE GLUCOSE (*)

MARIA LUISA DOS SANTOS

MARIA ARMANDA ALVES

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

Assistente livre

da Ordem dos Farmacêuticos

Vários trabalhos têm sido publicados, sobre as causas determinantes da coloração amarela que, por vezes, aparece após esterilização das soluções hipertônicas de glucose.

Uma revisão desses trabalhos, com alguns comentários críticos, pode ler-se num artigo publicado recentemente por GARCIA (¹).

Alguns autores atribuem a causa dessa coloração à caramelização da glucose devido à temperatura e tempo exagerado de esterilização, ou ainda a um fenómeno de polimerização motivada pela presença de substâncias alcalinas cedidas pelos vidros dos recipientes habituais (²); e outros a uma oxidação do produto (³).

Assim, trabalhos recentes, tendo em vista o não aparecimento da coloração amarela, aconselham, além do emprêgo de água destilada

(*) Nota apresentada ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, (Porto, Maio de 1952).

neutra e recipientes de vidro neutro (⁴), a adição de pequenas quantidades de ácido para neutralizar a quantidade de álcali cedida pelos recipientes (^{3,4}); o emprego de carvão activado como agente descolorante (^{5,6}) e finalmente a esterilização a baixa temperatura em atmosfera de azoto (^{2,3}) (*).

Em opposição a estas opiniões, cita-se o emprego de pequenas quantidades de bicarbonato de sódio (⁷) — com o fim de compensar a baixa normal de pH ocorrida durante a esterilização das soluções glucosadas (^{3,7,8}) — sem que isso origine qualquer amarelecimento. No entanto, não resta dúvida, que um meio francamente alcalino, ou uma esterilização feita a uma temperatura exagerada ou durante um tempo mais longo que o normal, favorecem o amarelecimento das soluções hipertônicas de glucose. Essa coloração parece ser devida a uma oxidação do produto, o que justifica a baixa de pH destas soluções após esterilização (^{2,5,8}).

No trabalho de rotina deste Hospital por várias vezes se havia verificado (⁹) que somente se obtinham solutos corados, quando se empregava uma glucose, cujo soluto a 1:2 não era perfeitamente incolor como exige a Farm. Port., embora satisfizesse à Farm. dos E. U. A. (¹⁰); e que essa coloração desaparecia, não se notando mesmo após esterilização, quando se tratavam os solutos com carvão activado com o fim de despirogenização.

Estes factos levaram-nos a efectuar alguns ensaios que permitissem demonstrar, que, ao contrário do afirmado por alguns autores, o factor fundamental, para o não amarelecimento das soluções hipertônicas de glucose após esterilização, era a pureza do produto empregado.

PARTE EXPERIMENTAL

Nos ensaios a que procedemos, procuramos verificar a influência, sobre a coloração final dos solutos, da adição de pequenas quantidades de ácido clorídrico, bicarbonato de sódio e de carvão activado, independentemente das temperaturas de esterilização e da pureza da glucose; a influência das temperaturas e tempos de esterilização e finalmente a influência da pureza da glucose empregada.

Para isso começamos por fazer 10 litros de soluto a 30 % de glucose pura Farm. Port., que dividimos em fracções de dois litros cada. Uma dessas fracções foi tratada com carvão activado (0,1 g % durante 15 m.) (sol. A); outra com CIH (1 cm³ % de CIH N/10) (sol. B); duas delas com bicarbonato de sódio (0,03 g %) (sol. C), sendo uma destas tratada ainda com 0,1 % de carvão activado (sol. D); os restantes dois litros não sofreram qualquer tratamento (sol. E).

Os solutos foram em seguida esterilizados, a 115° durante 20 m., em frascos de vidro do tipo *Fenwal*, vulgarmente usados na preparação de soros artificiais neste Hospital e que satisfazem ao limite de alcalinidade

(*) Posteriormente à apresentação deste trabalho, VÖLKSEN (*Archiv. der Pharm.* 285, 392, 1952) estudando pormenorizadamente a questão, refere que a coloração depende de pH, grau de pureza da glucose, temperatura, tempo de esterilização e oxigénio do ar; um soluto do pH 3,5 (acidulado pelo CIH) poderia ser esterilizado a 120° sem modificação da coloração inicial.

habitual (ensaio da Farm. Port. com vermelho de metilo ácido⁽¹¹⁾). Após esterilização fizemos determinações de pH (Beckmann, mod. G, electrodo de vidro) e intensidade de coloração (determinação da transmissão num colorimetro fotoelétrico, Coleman Jr, filtro 440, tubo de 19 mm.).

Os resultados obtidos (média de duas determinações) são os que apresentamos no quadro I.

QUADRO I

Solutos	pH		Côr	
	Antes est.	Depois est.	Antes est.	Depois est.
A	6,45	5,10	98,0	97,5
B	2,95	2,90	95,5	96,5
C	7,10	6,25	94,5	91,5
D	7,25	6,10	97,5	94,5
E	6,05	5,15	95,5	94,0

Num segundo grupo de ensaios, submetemos os solutos de glucose a temperaturas e tempos de esterilização diferentes: 110° 25 m. e 120° 20 m. Fizemos 8 litros de soluto de glucose a 30 %, sendo 4 litros esterilizados sem qualquer tratamento (sol. F) e os restantes quatro, esterilizados após tratamento com carvão activado (sol. G).

Os resultados das determinações de pH e da transmissão das soluções encontram-se no quadro II.

QUADRO II

Solutos	pH			Côr		
	Antes est.	110°-25 m.	120°-20 m.	Antes est.	110°-25 m.	120°-20 m.
F	6,15	5,45	5,53	96,0	96,0	95,0
G	6,65	5,5	5,15	98,0	97,0	96,0

Finalmente num 3.º grupo de ensaios e atendendo somente à pureza da glucose, fizemos solutos de glucose Farm. Port. (sol. H), glucose p. a. (sol. I) e glucose impura (soluto a 1:2 bastante corado) (sol. J) e ainda glucose impura tratada pelo carvão activado (sol. K). Esterilizámos a

115° 25 m. e fizemos igualmente determinações de pH e de cor.
Os resultados encontram-se no quadro III.

QUADRO III

Solutos	pH		Côr	
	Antes est.	Depois est.	Antes est.	Depois est.
H	6,60	5,55	95,5	95,0
I	6,5	5,45	97,0	96,0
J	6,35	6,40	55,5	55,0
K	6,7	5,4	87,0	86,5

CONCLUSÕES

1) A quantidade de álcali cedida pelos recipientes de vidro especial para injectáveis e mesmo a adição de pequenas quantidades de bicarbonato de sódio, não influem praticamente na coloração final dos solutos hipertónicos de glucose.

2) Não se vê pois necessidade de acidular estes solutos que, já por esterilização, baixam o seu pH para valores compreendidos entre 5,0 e 6,0.

3) Soluções de glucose hipertónicas levemente amareladas, ao serem tratadas com carvão activado, ficam praticamente incolores, mesmo após esterilização.

4) A coloração final dos solutos hipertónicos de glucose depende essencialmente da pureza do produto empregado, não influenciando nem as temperaturas utilizadas nem os tempos de esterilização ensaiados (110°-25 m. e 120°-20 m.).

5) O limite de coloração dos solutos de glucose a 1 : 2, indicado pela Farm. dos E. U. A. é um pouco exagerado, devendo exigir-se neste ensaio de pureza, do produto destinado à preparação de injectáveis, que o soluto seja incolor, como refere a Farm. Port.

(¹) GARCIA, A.: *Rev. col. farm. nac. (Rosário, Arg.)*, **17**, 64 (1950) e *Mon. farm y terap. (Madrid)*, **57**, 75 (1951).

(²) NOBILI, L.: *Boll. chim. farm.*, **85**, 129 (1946).

(³) CAVANNA, D.: *Boll. chim. farm.*, **89**, 85 (1950).

(⁴) KOEFOED, H.: *Arch. Pharm. Chemi.*, **53**, 371 (1946) e *J. Am. Pharm. Assoc. (Abst.)*, **35**, 347 (1946).

(⁵) HOLTZ e STEINBRUCH: *Archiv. Pharm.*, **321**, 271 (1933) e CAZANNI H.: *Ipodermoterapia* (Ed. 1949).

(⁶) CAZANNI, H.: *Ipodermoterapia* (Ed. 1949).

(⁷) STUGER, K. e BERGMANN, M. *Schweiz. Apoth. Ztg.*, **84**, 812 (1946).

(⁸) HUDSON, T. A. e TARBOWSKI, L.: *Pharm. J.*, **158**, 451 (1947).

(⁹) MARQUES LEAL, A.: Comunicação pessoal.

(¹⁰) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. XIV).

(¹¹) *Farmacopeia Portuguesa* (Ed. 1946).

REVISÕES DE CONJUNTO

A NOMENCLATURA EM FARMÁCIA GALÉNICA

L. SILVA CARVALHO

A circunstância do corpo redactorial desta revista nos haver incumbido de responder a um consulente da secção de «Perguntas e Respostas» que inquire qual o conceito de «Misturas» e «Pós Compostos» sugeriu-nos aproveitar a oportunidade para levantarmos um problema que consideramos de certo interesse: a necessidade de se evitar uma crescente confusão sobre certos termos adoptados na designação de algumas formas farmacêuticas e outros utilizados em Farmácia Galénica.

É básica e primária a necessidade de numa ciência ou técnica se utilizarem termos a que se atribuam significados precisos, além de tanto quanto possível justos.

Esta condição está a deixar de se verificar, entre nós, em farmácia galénica, caminhando-se um tanto para um caos na terminologia.

Este ramo da farmácia evoluiu e evolui a cada momento. A par de formas farmacêuticas que veem cada vez mais restringindo o seu emprego, a ponto do seu uso se haver tornado quase obsoleto, outras formas surgiram conquistando interesse e impondo-se.

Urgia trocar pontos de vista, fixar termos, criar doutrina. E nada se tem feito ...

Esta crescente confusão entre nós na terminologia galénica — e de que a própria consulta que originou este desprezioso escrito é ilustração — deve-se a um conjunto de circunstâncias concorrentes:

a) — *Ausência de publicações, em português, de farmácia galénica que possam estabelecer doutrina.*

Tem-se explanado, e é óbvio, que o exercício da cátedra, ou seja a missão de ensinar, se desenrola por muitas diferentes, necessárias e vantajosas formas, sendo uma delas através o livro escrito pelo próprio professor. Tão manifestas são as vantagens que daí advêm, para ambas as partes colaborantes no ensino, que se tem chegado a preconizar a obrigatoriedade do professor publicar livros sobre a matéria de suas cadeiras.

Sobre farmácia galénica, porém, não nos consta que em Portugal haja sido publicado qualquer livro nas últimas dezenas de anos. Em todo o caso, torna-se de justiça acrescentar que a habitual indiferença e desinteresse da classe pelas suas fortuitas manifestações de vitalidade constitui uma força

negativa, desencorajante, para qualquer boa-vontade que tentasse abalancar-se ao merecedor empreendimento de escrever livros de farmácia na lingua de Camões.

b) — *Aparecimento extraordinariamente espaçado das edições da Farmacopeia* (o que priva este livro da sua justa autoridade) e *ausência da publicação de outros códigos officiosos que pudessem criar doutrina na matéria.*

Quando os males tomam raízes profundas, é difícil alterar-se-lhe o rumo facilmente! Habitua-mo-nos a dispensar a actualização da farmacopeia nacional durante nada menos de 60 anos (de 1876 a 1936), e agora as reedições tornaram-se problemas de solução espinhosa...

De outros códigos, oficiais ou officiosos, ao lado da farmacopeia, complementando-a na sua missão, como sucede nalguns outros países, é luxo de que nem estamos habituados, já que o há muito esgotado «Formulário Veiga», ainda que não inteiramente homologável aos livros a que nos estamos reportando (ao *British Pharmaceutical Codex*, inglês, ao *National Formulary*, norte-americano, etc.), parece ter morrido definitivamente.

c) — *Inexistência de uniformidade na terminologia adoptada no ensino nas 3 escolas.*

Tal circunstância ainda vem agravar esta falta de doutrina sobre uma terminologia oficial ou consagrada, criando maior confusão. Assim é, pois há escola onde ainda se está apegado à doutrina dos «Elementos de Pharmacotechnia» de J. S. Sacadura Botte (bom livro ao tempo, mas que data de 1890!), enquanto noutra não se vai além do *Traité de Pharmacie Galénique*, de A. Astruc, o que é pouco e nada original.

Daqui resultam bases de classificação diferentes e quando num sítio se diz excipiente, noutro clama-se intermédio, etc.

Enfim, uma pequena barafunda.

Haveria necessidade de se estabelecer um certo número de termos que fossem universalmente aceites e de se lhe imprimir carácter oficial.

É uma necessidade resultante da própria evolução da farmácia galénica; recomendável igualmente se tornaria impedir que a própria fantasia, por vezes, tomasse ares de desaforo.

Já ouvimos pessoa de responsabilidade doutrinária que entre nós não existe a forma farmacêutica Poção, designação a que se destituía individualidade própria, mas não se sonhando, porém, a Julepo! Ora é curioso que, ao contrário desta opinião, a F. P. perfilha doutrina inversa, pois adopta como designação principal para 2 preparações que inserem o termo Poção (Poção alcoólica de açafraão e Poção alcoólica de canela) e só em subtítulo usa a de Julepo (para o Solutio gomoso).

Também vimos publicar-se, numa revista farmacêutica, uma tradução do inglês executada tão levemente e por forma tão desconhecida de farmácia galénica (com a agravante de ser subscrita por pessoa ocupando um lugar que lhe proibia escrever tanto disparate) que, além de um chorilho de outros dislates, se deixou escrito, no que se reporta a designações de formas farmacêuticas, o estranho conjunto que se vai apontar.

Usou-se *Unguento* (tradução errónea de *Ointment*) em vez de *Pomada*, para uma fórmula em que o intermédio era exclusivamente constituído por alcoóis da lã; a um mesmo tipo de preparação, arbitrariamente, ora se apelidou de *Pomada* ora se designou de *Creme*; uma outra pomada foi baptizada *Mucilagem com glicerina*; lançou-se a forma *Losangos* (sic!) por *Pastilhas* (tradução bizarramente extravagante de *Lozenges*); um *Pó* composto designou-se por *Mistura*; usaram-se *Gotas* e *Cones* como formas farmacêuticas (que entre nós não têm qualquer consagração) e, até, se nos atirou com a estranha e inédita forma medicamentosa *Aplicação local* para designar aquilo que, muito inocentemente, era apenas uma simples *Geleia*!

Se acham que tanta tolice em tão pouca prosa é quase impossível, asseguro-vos que tudo isto existe publicado em letra redonda.

Quando o desconhecimento da matéria se alia a alguma confusão que já reina, chega a resultar, como se ilustra, uma barafunda de arrepiar!

Não se trata já, porém e apenas, de impedir a obliteração do sentido oficial, consagrado pelo uso ou abonado pela lógica; necessário se tornava também criar matéria nova, uma vez que os âmbitos galénicos se alargaram sem que se houvesse precisado matéria doutrinada no assunto.

No livro que publicámos em 1949 sobre penicilina, mais de uma vez, ao tratarmos da parte galénica deste antibiótico, deparámos com a insuficiência ou imprecisão da terminologia entre nós consagrada para cobrir toda a gama de preparações que hoje a oficina farmacêutica elabora.

Todas as facilidades de expansão dos dias que correm (divulgação de revistas e penetração das casas estrangeiras representadas), a par da inclusão no arsenal da terapêutica de novas drogas que, por sua natureza, criaram especiais exigências de ordem galénica e meios adequados de administração estão contribuindo para a evolução rápida deste sector farmacêutico.

Naquele citado livro, fomos, mais de uma vez, obrigados a definir, incidentalmente, conceitos de formas galénicas ou a defender classificações que nos encontramos obrigados a adoptar, em presença da mencionada indigência de termos. Essa necessidade foi, por exemplo, bem patente no campo das pastilhas, pois, além das pastilhas gomo-açucaradas correspondentes ao conceito oficial, houve que tratar de pastilhas gelatinosas, de pastilhas gelosadas, de pastilhas cerosas ou com parafina, de pastilhas gomosas para mastigar.

A falta de doutrinação durante várias dezenas de anos criou a própria necessidade de não só se estabelecer terminologia nova para o que é recente como a de se rever, actualizando-se, o que o único livro escrito em português sobre farmácia galénica traçara há já 62 anos.

Assim, por exemplo, não haverá mais forte razão em adoptar o termo *Loção*, forma galénica a vários títulos bem definida, vocábulo que o próprio uso entre nós em certa medida impôs, pois até ao vulgo ele não é estranho, a manter-se por exemplo o de *Julepo* (*), designação caduca, de âmbito

(*) Como é óbvio, uma forma não é sinónima da outra.

muito mais restrito e impreciso, que no entanto F. P. e Regimento de preços inserem?

Não haverá, por exemplo, no campo hoje extenso das Pomadas, grupos que, pela sua importância, impunham uma mais merecida designação própria do que os Cerotos — pomadas comuns, em número muito limitado, caracterizadas por um pormenor sem significado de maior —, forma farmacêutica que, no entanto, a F. P. mantém individualizada?

Aliás, não se torna necessário dar uma classificação moderna e arejada ao importante e extenso grupo das Pomadas?

Não se nota, por vezes, manifesta confusão entre Pastas, Pastilhas e certos comprimidos?

Não haveria muito mais que referir se nos propuzéssemos alongar?

E, agora sob outro ângulo de apreciação do problema, não poderemos perguntar se se deveria ou não introduzir termos que, embora inteiramente destituídos de qualquer tradição entre nós, outros povos usem para designar especificadamente tipos de preparações que, no entanto, também entre nós se usem?

Por mais de uma vez temos trocado impressões com alguns colegas sobre a vantagem, se não necessidade, de o problema da terminologia gálica ser debatido no sentido de se fixarem conceitos.

Já temos pensado em, à falta de melhores autoridades tocarem no assunto, tratarmos nós dele na revista, fraccionadamente, numa série de artigos. A escassez de tempo disponível tem-nos inibido, porém de levar por diante tal ideia.

Não quizemos, porém, sob o impulso momentâneo aludido — a pergunta dum consulente da revista que desperta o problema — deixar de levantá-lo, chamar para ele a atenção, ressaltando um tanto a sua própria importância.

Urgia que alguém, ou até mais do que um, de colaboração, escrevesse alguma coisa com feição doutrinária sobre a matéria.

É evidente que termos há em cujo conceito todos nos encontraremos de acordo. Outros, porém, levantarão, por certo, divergências de opinião. Mas é na tribuna publicitária de uma revista como a nossa que proveitosamente estes assuntos podem ser debatidos.

Os ingleses dão-nos, a este respeito, uma proveitosa lição. É muito corrente, tanto em revistas de farmácia como de medicina, a um artigo sobre dada matéria seguir-se, nos números seguintes, uma série de notas, de observações, de opiniões pessoais, de rectificações, em «Cartas dirigidas ao Editor», que, ditadas fundamentalmente por espírito construtivo, correctas e uma vez ou outra imbuídas do próprio humor britânico, contribuem para esclarecer uma questão, arrumar um problema.

Seria para augurar que nós ou outros — melhor seria que todos os que se interessam por estas questões que, no fundo, colidem com o bom nome da farmácia portuguesa — não deixássemos apagar o eco deste modesto bradar. São esses os nossos melhores votos, ao terminarmos este «desabafo» em que, despretenciosamente, chamamos a atenção para um problema que afecta o prestígio do nosso nome de farmacêuticos.

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

Determinação rápida e simples de cafeína em comprimidos

WIRTH, M. P. C.: *Drug Standards* 20, 226 (1952)

Pulverizar dez comprimidos (cada comprimido continha 0,03 g de cafeína), pesar cuidadosamente 4,0 g de pó (que contém cerca de 0,15 g de cafeína) e introduzir num balão marcado de 100 cm³. Adicionar água destilada q. b. p. 100 cm³. Agitar bem para dissolver a cafeína. Filtrar e rejeitar os primeiros 30 cm³ do filtrado. Medir 50 cm³ do restante filtrado para um segundo balão marcado de 100 cm³; adicionar 5 cm³ de ácido sulfúrico (10 %) e em seguida 25 cm³ de soluto N/10 de iodo. Completar o volume de 100 cm³ com água destilada e agitar. Filtrar (ou centrifugar se for necessário) e rejeitar os primeiros 25 cm³. Medir 50 cm³ do filtrado restante (correspondentes a 1 g de comprimidos pulverizados) para um matrás de 150 cm³. Titular o excesso de iodo com soluto N/10 de hipossulfito de sódio.

Cada cm³ de soluto N/10 de iodo equivale a 4,85 mg de cafeína anidra.

Este método foi ensaiado pelo A. para dosar a cafeína em presença de aspirina, fenacetina e acetanilida. Obteve resultados concordantes entre a quantidade de cafeína calculada (em amostras por ele preparadas) e a encontrada.

O A. cita 16 referências bibliográficas.

A. P. T.

Separação de cátions sem emprego do ácido sulfídrico

BIANCHI, F.: *Mon. farm. y terap.* (Madrid) 58, 139 (1952)

Com o fim de evitar o emprego do SH₂ — tóxico e desagradável — em análise química qualitativa, alguns investigadores têm evitado o seu uso, recorrendo para isso a outros reagentes.

O A. começa, assim, por assinalar os diversos métodos usados, dividindo-os em dois grupos:

- I) os que empregam substâncias com enxofre na sua molécula e podem portanto formar sulfuretos ou mesmo gás sulfídrico nos meios líquidos a analisar;
- II) os que adoptam marchas empregando reagentes não sulfurados.

São mencionados os diversos métodos pertencentes a cada grupo e após uma breve crítica aponta o autor a orientação dada ao método que propõe.

Assim, divide os cátions em seis grupos e menciona uma separação rápida, definida e satisfatória empregando apenas os reagentes mais comuns ao alcance de todos os analistas, destacando ainda o facto de os fos-

fatos e substâncias orgânicas, como os oxalatos e tartaratos, não prejudicarem os diversos ensaios, sendo desnecessária a sua eliminação.

Os ensaios realizados foram sobre misturas complexas de cátions — até 20 — com resultados satisfatórios até quantidades de 5 mg por cátion.

A mistura a ensaiar é dividida em três partes: uma para investigar os cátions; outra para os metais alcalinos e mercúrio, e a terceira para os aniões.

A marcha para os cátions é dividida em seis grupos:

- I) os que precipitam pelo $\text{Cl H} - \text{Ag, Pb e Hg}$ (I);
- II) os que precipitam pelo $\text{NO}_3\text{H} - \text{Sn e Sb}$;
- III) os que precipitam pelo $\text{SO}_4\text{H}_2 - \text{Pb, Ba, Sr e Ca}$;
- IV) os que precipitam pela adição de $\text{CO}_3\text{Na}_2 + \text{OH Na} + \text{O}_2\text{H}_2$, divididos em dois sub-grupos:
 - a) mantêm-se insolúveis pela adição de:
 $\text{Cl H} + \text{O}_2\text{H}_2 + \text{Cl NH}_4 + \text{NH}_3 - \text{Bi, Fe e Mn}$;
 - b) solúveis nas misturas de reagentes constantes em a) —
 $\text{Mg, Ca, Cu, Cd, Co, Ni e Hg}$;
- V) os que não precipitam nos grupos I) a IV) $\text{Cr} - \text{Al, Zn e As}$;
- VI) $\text{NH}_4 - \text{Na, K e Hg}$.

Como conclusões, apresenta o autor os seguintes factos:

- 1) Dispensar o uso do SH_2 ;
- 2) É de fácil realização;
- 3) A análise não é perturbada pela presença de fosfatos ou de substâncias orgânicas;
- 4) Os reagentes usados são os que ordinariamente se utilizam nos laboratórios;
- 5) Por modificações introduzidas nas marchas de pesquisa, não há os inconvenientes devidos à adsorção (principalmente de bismuto e cobre) pelo ácido metaestânico.

J. D. G.

FARMÁCIA GALÉNICA

Ensaio e preparados galénicos de cloranfenicol

PEDERSEN, V. & TROLLE-LASSEN, C.: *Arch. Pharm. Chemi.* 59, 595 (1952)

Os AA. começam por tratar do ensaio de pureza deste antibiótico, tal como é seguido no Laboratório de Verificação de Medicamentos da Dinamarca, apresentando seguidamente os preparados galénicos de maior interesse, destinados a serem incluídos no Formulário Nacional.

São eles uns supositórios (a 0,25 g), uns comprimidos (a 0,25 g), um colírio aquoso (a 0,5 %), uma solução para uso em otologia (a 10 %) uma pomada oftálmica (a 1 %) e um creme (a 1 %), cujas fórmulas e técnicas de preparação damos seguidamente:

Supositórios

Cloranfenicol, em pó fino	250 g
Óleo de cacau	750 g

f. s. a. 1.000 supositórios.

Comprimidos

I } Cloranfenicol	250 g
} Amido de batata	100 g
II — Cosimento de amido	q. b. (60 g)
III — Êter	5 cm
IV — Estearato de magnésio	1 g

Granular I com II e III; secar a 35°; juntar IV e comprimir (fórmula para 1.000 comprimidos).

Solução oftálmica

I — Cloranfenicol	5,0 g
II } Borato de sódio	1,9 g
} Ácido bórico	11,1 g
} Cloreto de sódio	2,2 g
} Água esterilizada	979,8 g

Esterilizar II por autoclavagem; dissolver I.

Solução para otologia

Cloranfenicol	10 g
Glicol propilénico	90 g

Dissolver a quente.

Pomada oftálmica

Cloranfenicol, em pó fino	1 g
Excipiente oftálmico (F. Din.)	99 g

Creme

I	{	Cetilano (*)	50 g
		Espermacete	50 g
		Monoestearina	75 g
II	{	Glicerina	100 g
		Mucilagem de gelose	661 g
		Borato de sódio	2 g
		Ácido bórico	12 g
III	—	Água destilada q. b.	
IV	{	Alcool	40 g
		Cloranfenicol	10 g

Fundir I e juntar II aquecido a cerca de 80°-90°; depois adicionar III até 950 g; deixar arrefecer, até 50°, e juntar o soluto IV, quente; misturar bem numa emulsionadora.

A. M. L.

O Polissorbato 80 não é um produto farmacologicamente indiferente

COGNI, G. & MORVILLO, V.: *Boll. soc. ital. biol. sper.* 28, 395 (1952)

O polissorbato 80, comercialmente designado por «Tween 80», mistura de derivados polioxietilénicos de monooleatos de sorbitanos, é largamente usado, como se sabe, na indústria farmacêutica como agente emulsionante, dispersante, humedecente.

Sucedo que, apesar do seu largo emprego e de ser considerado até aqui como produto indiferente, estes autores, do Instituto de Farmacologia da Universidade de Milão, acabam de lhe atribuir notáveis actividades farmacológicas.

Assim, tanto *in vitro*, sobre órgãos isolados, como *in vivo*, ficou demonstrada uma marcada actividade antispástica. O «Tween 80», numa concentração desde 1:100.000, inibe os movimentos autónomos do intestino isolado do coelho e diminuiu a reactividade aos agentes estimulantes (acetilcolina, por exemplo). Sobre o útero isolado, exerce uma certa actividade antispástica, a partir da concentração de 1:100.000. Sobre a orelha isolada do coelho, circulando numa concentração de 1:100, inibe a actividade de uma dose fortíssima de adrenalina da ordem de 1:100.000.

Estes resultados *in vitro* foram confirmados por efeitos *in vivo*.

A cobaia tratada com 1 ml/kg de «Tween 80» por via intramuscular resistiu a um aerossol de histamina a 1:1000, que deu a morte, por broncospasma, na cobaia de *contrôle*, depois de 4-5 minutos.

Estes autores puderam ainda observar, além deste efeito antispástico, um acentuado efeito hipotensivo do «Tween 80», quando injectado por via endovenosa no cão. Com uma dose de 1 ml/kg (de solução a 10%) ocorreu uma forte hipotensão, que só desapareceu depois de 5-6 horas.

Uma outra actividade que foi reconhecida, por uma forma segura, para o «Tween 80» foi o poder de inibir a acção convulsionante do cardiazol. Enquanto a cobaia injectada, por via intramuscular, com uma dose de 7 cg/kg de cardiazol apresenta, passados poucos minutos, fenómenos convulsivos que se repetem por largo tempo (4-5 ataques nos 20 minutos se-

(*) Nome oficial, na Dinamarca, do produto conhecido na Inglaterra com a designação de «Lanette Wax SX».

guintes à injeção), a cabaia pré-tratada com 1 ml/kg de «Tween 80» (10 ml de uma solução a 10 %) não sofreu convulsões para a mesma dose de cardiazol. Injectado endovenosamente, bastam 0,1 ml/kg para que a sintomatologia convulsiva se atenua.

Por este trabalho fica a reconhecer-se que o «Tween 80» possui uma importante actividade farmacológica, facto que não se deve deixar de ter presente, sobretudo no caso em que este solubilizante se encontre representado em forte concentração nos líquidos que se injectem por via venosa.

L. S. C.

FARMACOGNOSIA

O Colquicosido

BELLET, P.: *Ann. pharm. franç.* **10** (2), 81 (1952)

Durante mais de um século, a colquicina foi considerada como a única substância activa do *Colchicum autumnale* L. Foi somente nestes últimos dez anos que SANTAVY, REICHSTEIN e outros empreenderam o estudo aprofundado das sementes desta espécie, tendo conseguido isolar, ao lado da colquicina, vários outros alcalóides (substâncias B, C, G e I) com ela aparentados e a maior parte deles (subs. B, C e G) apresentando algumas características próximas das suas, tais como: espectro de absorção em luz U. V., poder rotatório e coloração amarela com o ácido sulfúrico.

O A. e seus colaboradores P. RÉGNIER e J. MOREZ, utilizando sementes de *Colchicum autumnale* L. originárias da Itália e da Jugoslávia, depois de desengordurarem o pó com éter de petróleo e de o esgotarem com álcool de 70°, concentraram o extracto até evaporação do álcool e agitaram o concentrado aquoso com clorofórmio a fim de retirar as substâncias anteriormente referidas.

Após este tratamento, concentraram de novo, no vácuo, a fase aquosa e agitaram-na, por várias vezes, com uma mistura de clorofórmio e álcool (4:1). Cada uma destas fracções cloroformicas foi, por seu turno, agitada com água.

As soluções aquosas reunidas foram descoradas com carvão e evaporadas, a pressão reduzida, até à secura. O residuo seco foi redissolvido em álcool absoluto ebuliente. Por arrefecimento formaram-se cristais rectangulares que fundiram a 192°-195° e que, submetidos a hidrólise ácida, forneceram uma molécula de glucose e outra de uma desmetil-colquicina. Tratava-se, portanto, de uma substância heterosídica, um gluco-alcalóide, que foi designada *Colquicosido*. O rendimento foi de 0,25 %.

É uma substância solúvel na água, no metanol, na piridina e nas misturas etanol-clorofórmio. É pouco solúvel, a frio, no etanol, no éter, no acetato de etilo, na acetona e é praticamente insolúvel nos hidrocarbonetos e no clorofórmio.

Pela acção dos ácidos minerais, o colquicosido cora-se de amarelo intenso, como sucede com a colquicina.

Posteriormente — *Ann. pharm. franç.*, **10** (4), 241, (1952) — foi confirmada a sua estrutura por síntese parcial a partir da acetobromoglucose e da 4-desmetil-colquicina (subs. C de SANTAVY & REICHSTEIN).

A. P.

BIBLIOGRAFIA

FORMULÁRIO DE MEDICAMENTOS PARA O SERVIÇO DE SAÚDE NAVAL

(Ed. 1952)

Aprovada por despacho ministerial de Dezembro de 1950 foi publicada, em fins de 1952, esta nova edição do Formulário do Hospital da Marinha.

Apresentado este Formulário num volume in 8.º grande, de 226 páginas, nele se incluem 802 fórmulas (ocupando 1155 págs.), ordenadas por ordem alfabética dos princípios activos; seguem-se uns quadros sobre intoxicações agudas e por gases de guerra (com os respectivos sintomas e tratamentos de urgência); e depois uma lista das doses máximas da Convenção Internacional de Bruxelas. Finalmente, um índice completíssimo (que ocupa 52 págs.) permite ao médico, ao farmacêutico e ao enfermeiro localizar facilmente o medicamento que pretende, o qual nele aparece não só com o nome oficial, ou oficializado noutros países, mas ainda com os nomes mais comuns entre nós; e até mesmo inclui os principais produtos especializados de que se citam fórmulas similares.

É natural que, num trabalho desta ordem, haja algumas gralhas ou pormenores com que se não esteja perfeitamente de acordo, sempre mais fáceis de observar por quem critica do que por quem teve a tarefa ingrata de elaborar um formulário como este e que tão bem cumpriu a sua missão.

Embora, por princípio, tenhamos defendido o critério da inclusão dos nomes oficiais ou oficializados dos medicamentos em primeiro lugar, concordamos plenamente com a dificuldade de adoptar tal sistema entre nós. Por isso, o princípio seguido no Formulário do Hospital da Marinha mereceu também o nosso acordo; e muito poucos reparos poderemos fazer falta de nome de fantasia, ou químico, da meperidina; metilbiscloroetilamina junto a mostarda azotada, por exemplo).

A arrumação dos medicamentos — uma das grandes dificuldades dos formulários deste tipo — pareceu-nos muito perfeita; preferíamos contudo ver incluído o pectinato de níquel em pectina e o xarope iodotânico fosfatado em iodo.

Pouquíssimos lapsos de revisão encontrámos também: extracto de passiflora composto em vez de elixir; glicerina em vez de glicose no soluto de azul de metilene e percaína; metilsulfato em vez de metosulfato no nome químico do desogese, a quantidade de banha na pomada de colargol; óleo de zinco em vez de óleo de óxido de zinco.

O sistema adoptado para a descrição das fórmulas sem indicação de técnicas de preparação, estabilizantes, etc., assim como a adopção de fórmulas da F. Port, sem a sua discriminação (o mesmo se poderia ter feito com a água de cal, pomada de iodeto de potássio iodada, tintura de iodo, etc.) merecem igualmente o nosso aplauso. Pelo mesmo motivo poderia ter-se deixado de incluir as percentagens de glicose nos solutos isotónico e hipertónico officinais e sol. injectável de cloridrato de morfina; e estabilizantes no injectável de novocaina e adrenalina.

Nalguns casos, porém, entendemos que seria preferível, ou mesmo necessária, a indicação de fórmulas (unguento dinamarquês, pomada de glicóis polietilénicos, pomada de rivanol), ou, pelo menos, as concentrações de princípios activos, especialmente para tentar propor normas para preparações sobre as quais não se encontram referências oficializadas (gase vaselinada, gase vioformada, gase vaselinada com bálsamo de Perú).

A escolha das fórmulas de cada um dos medicamentos incluídos no Formulário do Hospital da Marinha, e também o número e qualidade destes, pareceram-nos bastante criteriosos; e pode dizer-se que não só foram eliminadas as velharias, mas ainda incluídos os principais fármacos novos de uso hospitalar.

Comparando os medicamentos deste Formulário com os que, presentemente, se usam com regularidade no Hospital Escolar de Lisboa, muito poucos teriam de ser acrescentados: solutos injectáveis de progesterona e benzoato de estradiol; nosidrast a 35 e 70 %, clister de peptona composto, sais de Carlsbad, soluto injectável dos três cloretos (soro de Ringer), xarope de Colina, comprimidos de beladona e fenobarbital, soluto injectável de dextrano (tipo *Intradex*), pomada de aureomicina, pó de penicilina e óxido de magnésio, pomada de bacitracina, por exemplo.

Ao concluirmos o comentário crítico deste Formulário, é com prazer que felicitamos os seus autores — entre os quais se conta um dos nossos companheiros do corpo redactorial

da *Revista Portuguesa de Farmácia* — que muito contribuíram para que tenhamos presentemente um Formulário de um Hospital Geral, elaborado com um plano bem ordenado, muito completo, actualizado e de aspecto gráfico muito cuidado.

Parece-nos mesmo que outros organismos hospitalares do Estado, ou particulares, em vez de fazerem edições novas dos seus formulários privativos, poderão de futuro tomar como tipo o Formulário do Hospital da Marinha, adoptando-o; e publicar apenas em adenda (que se actualizaria com certa frequência) certas fórmulas de uso particular nesses hospitais e os novos medicamentos de maior interesse terapêutico.

A. MARQUES LEAL

ESTUDOS FARMACOGNÓSTICOS ACERCA DE FARMACODINAMIA EXPERIMENTAL

Pelo Dr. António da Piedade Noronha, Professor do Curso Farmacêutico da Escola Médico-Cirúrgica de Goa e Chefe dos Serviços Farmacêuticos do Estado da Índia

Trata-se de uma separata do Boletim do Instituto Vasco da Gama, de Goa. É uma publicação de 155 páginas que, pelo seu conteúdo e pela forma como se encontra exposta a matéria, se destina, possivelmente, a um curso de Farmacodinamia.

Começa o autor por apresentar as divisões da Farmacologia: Farmacografia, Farmácia propriamente dita e Farmacodinamia. Esta divide-a, por sua vez, em Farmacodinamia Geral e Farmacodinamia Especial, ocupando-se da primeira, que desenvolve. Além de outros, destacam-se os seguintes assuntos: Evolução da Farmacodinamia, Leis Farmacodinâmicas. Relação entre a acção fisiológica e a constituição química. Mecanismo de entrada dos medicamentos. Acção directa sobre as células. Fixação das substâncias medicamentosas. Administração e absorção dos medicamentos. Eliminação dos medicamentos. Transformações sofridas pelos medicamentos no organismo. Modificações do sangue sob a influência dos medicamentos. Acumulação dos medicamentos no organismo. Variabilidade das acções medicamentosas. Influência do individuo. Influência do meio exterior. Antagonismo e antidotismo. Intolerância.

Por este rápido esboço do trabalho, fácil é avaliar a sua boa estruturação; nem outra coisa seria de esperar de autor já consagrado por anteriores publicações e que ocupa tão destacada posição no ensino e no exercício profissionais.

Penas é que, de onde a onde, se note uma ou outra inexactidão resultante, sem dúvida, de uma apressada elaboração e até falta de revisão das provas tipográficas. So assim se pode explicar que tenha considerado a estovaina como produto natural; apareçam trocadas as fórmulas do trional e do tetralol; a propósito da atropina, refira, em vez do ácido trópico, o ácido atrópico, e, inclusive, a estrutura indicada não corresponda a este ácido, e ainda mais, acerca da morfina, diga existir na sua molécula, além do oxidrilo fenólico, «uma função ácida capaz de ser esterificada por um álcool ou vários radicais como CH_3 , C_2H_5 , etc.». São tanto mais lamentáveis estes e outros pequenos lapsos, por nos parecer que este trabalho tem, além do mais, um fim didáctico.

A. PEREIRA

CODE DE LA PHARMACIE

(Decreto de 6 de Novembro de 1951)

Trata-se de uma obra onde se encontra codificada toda a legislação respeitante à Farmácia Francesa, segundo decretou o Conselho do Estado Francês em 6 de Novembro de 1951.

Do interesse que a leitura deste livro deve merecer por parte dos colegas, em especial por todos quantos se interessam pelos assuntos legislativos, di-lo o resumo dos capítulos, que damos a seguir:

Código Legislativo da Farmácia:

I. — Disposições gerais: condições gerais para o exercício da profissão de farmacêutico. Ordem Nacional dos Farmacêuticos. Proibição de certas convenções entre farmacêuticos e membros de determinadas profissões. Regulamentação da publicidade. Inspeção das farmácias.

II. — Disposições particulares aos diversos modos de exercício da farmácia: condições de exercício da farmácia retalhista. Preparação e venda por grosso de produtos farmacêuticos. Disposições especiais para soros e vacinas e certos produtos de origem microbiana quimicamente não definidos. Regulamento das especialidades farmacêuticas, dos produtos de marca registada e dos soros e vacinas escolhidos para uso das colectividades públicas e instituições de Segurança Social.

III. — Restrições ao comércio de certas substâncias e objectos: Substâncias venenosas. Essências que sirvam para o fabrico de bebidas alcoólicas. Medicamentos antivenéreos. Anticonceptivos e abortivos. Termómetros clínicos. Biberões e tetinas.

IV. — Disposições diversas e transitórias: Exercício da profissão de ervanário. Disposições especiais para os Serviços Ultramarinos. Disposições transitórias para o exercício da profissão de preparador de farmácia. Sobre as especialidades antigas.

Textos de aplicação a certos serviços:

Advertência, Exercício de farmácia, Inspeção da farmácia. Organização da farmácia.

Textos regulamentares:

Laboratórios de análises. — Estatuto dos laboratórios de análises. Regulamento de administração pública. Diagnóstico biológico da gravidez. Conselho Superior dos Laboratórios. Material mínimo indispensável nos laboratórios.

Substâncias venenosas. — Decreto de 19 de Novembro de 1948. Regras de aplicação ao comércio, indústria, agricultura, medicina humana e veterinária. Regras sobre a rotulagem. Produtos capilares.

De desejar seria que, também em Portugal, se fizesse a reunião, num livro oficial, de toda a legislação farmacêutica em vigor devidamente actualizada e corrigida (Edição cuidada, distribuída por Masson et Cie., Paris).

da Ordem dos Farmacêuticos

M. CRISTIANO

BRITISH PHARMACOPEIA

(Ed. 1953)

Publicada sob a direcção do «General Medical Council», por uma comissão de doze membros e com a colaboração de algumas dezenas de consultores especializados, acaba de ser oferecida amavelmente pela «Pharmaceutical Press» esta nova edição da Farmacopeia Britânica, que será oficial a partir de Setembro do corrente ano.

Organizada dentro dos moldes clássicos e sensivelmente como a última edição da Farmacopeia dos E. U. A., consta de um volume de cerca de 900 páginas, das quais perto de 600 são ocupadas pelas monografias das drogas e seus preparados galénicos. As restantes páginas são quase todas destinadas à descrição dos reagentes e técnicas oficiais para as diversas determinações físicas, químicas e biológicas referidas nos ensaios de pureza e verificação dos medicamentos inscritos.

Para se avaliar bem a actualização desta nova Farmacopeia basta referir que, em relação à edição de 1948, foram incluídas mais 60 monografias e eliminadas mais de 140.

Entre os medicamentos novos citamos por exemplo o cloridrato de aureomicina, cianocobalamina, bismacetato de etilo, hexaclorobenzeno, cloridrato de fenadoxona, me-

toína, aminosalicilato de sódio, troxidona, dimercaptol, sulfato de dihidroestreptomicina, fenidol, propiltiouracilo, cloridrato de prometazina, maleato de mepiramina, etc., muitos dos quais já haviam sido incluídos na adenda de 1951.

Na organização das monografias das drogas oficiais a comissão da Farm. Brit. seguiu o critério habitual, com referência sumária ao modo de preparação e indicação das características físicas, identificação, impurezas e, na maioria dos casos, métodos de doseamento; indica-se, finalmente, a conservação do medicamento e doses médias.

As monografias dos preparados galénicos, dum modo geral e sobretudo nos comprimidos e injectáveis, não trazem indicações precisas dos processos de preparação, mas, sobretudo, as suas características físico-químicas e métodos de análise.

Embora nalguns casos (anatoxinas, supositórios, comprimidos, tinturas) se tenha incluído uma monografia com as características gerais de cada forma galénica, entendemos que se devia ter adoptado um critério uniforme neste ponto, definindo e estabelecendo normas gerais de preparação e ensaio de todas as formas galénicas oficiais (tal como se vê na maioria das outras principais farmacopeias, à excepção da dos E. U. A.).

A parte dedicada aos reagentes e métodos de análise é muito completa e pormenorizada; entre outros capítulos, aborda os seguintes: reagentes e soluções qualitativas e quantitativas; indicadores e métodos de determinação do pH; determinação de pontos de fusão, congelação, ebulição, etc.; viscosidade; dosagem de arsénio e chumbo; ensaios limites de cloretos, sulfatos, etc.; determinação de vários índices (acidez, iodo, acetilo, saponificação, etc.); cinzas; riqueza alcoólica; humidade, azoto total; ensaios biológicos (antibióticos, antioxinas, tuberculina, hormonas, arsenicais, vitaminas, digitálicos, heparina, curarizantes); ensaios de esterilidade, etc.

Ao concluirmos estes breves comentários sobre a *British Pharmacopeia (Ed. 1953)*, cumpre-nos agradecer aos editores mais esta obra valiosa que irá enriquecer a Biblioteca da Soc. Farm. Lusitana.

A. MARQUES LEAL

BIBLIOTECA DA SOCIEDADE FARMACÉUTICA LUSITANA

Obras entradas por oferta dos Autores e Editores até ao 1.º trimestre de 1953:

- ACTAS Y TRABAJOS DEL V CONGRESO SUDAMERICANO DE QUÍMICA
Broch. 462 págs. Lima (Peru), 1951.
- ANTIBIÓTICOS: A SURVEY OF THEIR PROPERTIES AND USES. 1.º vol. Encad.
277 págs. London, 1952.
- BRAGA PAIXÃO (Vitor M.) — O conselho ultramarino restaurado pela regeneração.
Broch. 53 págs. Lisboa, 1952.
- CASARES LOPEZ (Roman), COUTINHO (Carlos Cândido), GUEDES CAMPOS (Ramiro) e VILLANÚA FUNGAIRINO (Léon) — Determinação das durezas de uma água. Método de palmitato de potássio. Broch. 17 págs. Coimbra, 1948.
- CIGNOLI (Francisco) — *Pharmacopea Internationalis* (Editio Prima). Vol. I. Broch. 11 págs. Rosário, 1952.
- CODE DE LA PHARMACIE — DÉCRET DU 6 NOVEMBER 1951. Broch. 198 págs. Paris, 1952.
- COMISSÃO REGULADORA DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS
— Ensaio para o limite de carbonato alcalino no bicarbonato de sódio, etc. Broch. 107 págs. Lisboa, 1951.
- COMISSÃO REGULADORA DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÉUTICOS
— Estudo de medicamentos. Broch. 1111 págs. Lisboa, 1951.
- CONCURSOS CIENTÍFICOS PARA 1953 Y 1954. Broch. 8 págs. Madrid, 1952.
- COUTINHO (Carlos Cândido) e GONÇALVES (J. J. Antunes) — Índice de agressividade para o calcário. Broch. 11 págs. Coimbra, 1948.
- COUTINHO (Maria Amália de Sousa) — O ensaio do arsénio da Farmacopeia Portuguesa. Broch. 13 págs. Coimbra, 1949.
- FRAZÃO (A. C. Amaral) — Manual de orgânica administrativa e assistência social. Broch. 292 págs. Lisboa, 1952.

- GUARINO (Prof. Alberto) — *Novidades terapêuticas em medicina*. Broch. 268 págs. Bolonha, 1952.
- INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL — *Instruções para o ano económico de 1952*. Broch. 69 págs. Lisboa, 1952.
- Journées Pharmaceutiques Nationales (IV^{es}) — *Comptes Rendus. Verslagem*. Broch. 435 págs. Bruxelas, 1951.
- MENTIRA (A) DA GUERRA BACTERIOLÓGICA — *Carta aberta de John Steinbeck a um comunista italiano*. Broch. 9 págs. Lisboa, 1952.
- PIEIDADE NORONHA (António da) — *Estudos farmacognósticos acerca de farmacodinamia experimental*. Broch. 1155 págs. Goa, 1952.
- PHARMACOPEIA (BRITISH). 1 vol. Encad. 894 págs. London, 1953.
- PHARMACOPEIA MARTINDALE (23rd Edition). Vol. I. Encad. 1325 págs. London, 1952.
- PIRES DE LIMA (Américo) — *Regresso à Natureza*. Broch. 13 págs. Porto, 1952; *O Conde de Hoffmannsegg e a flora do Brasil*. Broch. 20 págs. Porto, 1952.
- REGULAMENTO DO EXERCÍCIO FARMACÊUTICO. Broch. 45 págs. Goa, 1952.
- TELES PALHINHA (Ruy) — *Alguns dados estatísticos acerca da flora geresiana*. Broch. 6 págs. Lisboa, 1950; *About the flowering of oporocactus flagelliformis (Miller) Lem.* Broch. 6 págs. Lisboa, 1952.
- UNIVERSIDAD DE MADRID — *Facultad de Farmácia*. Broch. 48 págs. Madrid, 1952.
- VANDROYER (Jean Louis) — *Quelques français en Italie*. Broch. 42 págs. Lisboa, 1952.

Publicações periódicas ultimamente recebidas em regime de permuta com a «Revista Portuguesa de Farmácia»:

Apotheker Zeitung
Arzneimittel-Forschung

ALEMANHA

ARGENTINA

Anales de la Asociacion Química Argentina
Archivos de Farmacia y Bioquímica de Tucuman
Farmalecta
Industria y Química
Revista de la Asociacion Bioquímica Argentina
Revista del Colegio de Farmaceuticos Nacionales
Revista de la Facultad de Ciencias Químicas
Revista de Sanidad Militar Argentina

BRASIL

Anais da Faculdade de Farmácia e Odontologia da Universidade de S. Paulo
Arquivos de Biologia
Correio do Mundo Farmacêutico
Gazeta (A) de Farmácia
Laboratório Clínico
Notas Terapêuticas
Raios X — Revista de Seleções Científicas
Revista Brasileira de Farmácia
Revista de Farmácia e Odontologia
Revista de Química e Farmácia
Tribuna Farmacêutica
Vida Médica

BÉLGICA

Annales Pharmaceutiques Belges
Journal de Pharmacie de Belgique

CHILE

Colegio Farmaceutico
Farmacia (La) Chilena

CUBA

Revista Farmaceutica de Cuba

DINAMARCA

Archiv for Pharmaci og Chemi
Dansk Tidsskrift for Farmaci

ESPAÑA

Afinidad
Anales de Bromatologia
Anales de la Real Academia de Farmacia
Anales de la Real Sociedad Española de Física y Química
Anuario de la Real Academia de Farmacia
Boletín de Información
Boletín del Instituto Provincial de Sanidad
Circular Farmacéutica
Farmacia Nueva
Farmacognosia
Farmacoterapia Actual
Galénica Acta
Índice Cultural Español
Ion
Laboratório
Medicamenta (Edição Farmacéutica)
Medicamenta (Edição Médica)
Monitor (El) de la Farmacia y de la Terapéutica
Rebotica

ESTADOS UNIDOS DA AMERICA

Farmacéutico (El) ()*
American (The) Journal of Pharmaceutical Education
American Journal of Pharmacy
Bulletin (The) American Society of Hospital Pharmacists
Chemical Abstracts
Current List of Medical Literature
Journal of the American Pharmaceutical Association
Medical Times
Surgical Equipment

FRANÇA

Annales Pharmaceutiques Françaises
Bulletin de L'Ordre des Pharmaciens
Bulletin des Travaux de la Société de Pharmacie de Bordeaux
France Pharmacie
Produits Pharmaceutiques
Travaux des Laboratoires de la Matière Médicale et de Pharmacie Galénique de la
Faculté de Pharmacie de Paris

GUATEMALA

Anales de la Academia de Ciencias Médicas Físicas y Naturales de Guatemala
Escuela (La) de Farmacia

HOLANDA

Bulletin de la Fédération Internationale Pharmaceutique
Pharmaceutisch Weekblad

(*) Por assinatura.

INGLATERRA

Pharmaceutical Journal
Journal of Pharmacy and Pharmacology
Science (The) Museum

ITALIA

Acta Vitaminologica
Bollettino Chimico Farmaceutico
Chimica (La) e L'Industria
Corriere (Il) dei Farmacisti
Farmacista (Il)
Farmaco (Il) (Edição Científica)
Farmaco (Il) (Edição Prática)

JAPÃO

Japanese Journal of Medical Sciences — Pharmacology

PERÚ

Anales de la Facultad de Farmacia y Bioquímica
Anales de la Facultad de Medicina
Boletín de la Sociedad Química del Perú
Farmacia y Química
Revista de la Facultad de Farmacia y Bioquímica

POLÓNIA

Farmacja Polska

PORTUGAL

Ação Médica
Actualidades Biológicas
Agronomia Lusitana
Anais Azevedos
Anais da Faculdade de Ciências do Porto
Anais da Faculdade de Farmácia do Porto
Anais do Instituto de Medicina Tropical
Anais Portugueses de Psiquiatria
Anuário Académico da Academia das Ciências de Lisboa
Anuário da Universidade de Lisboa
Arquivos do Instituto Bacteriológico Câmara Pestana
Bibliografia Científica
Bibliografia Farmacêutica
Bibliografia Médica Portuguesa
Boletim da Academia das Ciências de Lisboa
Boletim Bibliográfico
Boletim Clínico e Estatístico do Hospital do Ultramar
Boletim da Direcção do Serviço de Saúde Militar
Boletim da Escola Superior de Farmácia de Lisboa
Boletim do Grémio Nacional das Farmácias
Boletim do Instituto Nacional do Trabalho e Previdência ()*
Boletim do Instituto de Orientação Profissional
Boletim do Instituto Superior de Higiene «Dr. Ricardo Jorge»
Boletim Pecuário
Boletim da Sociedade de Geografia de Lisboa
Boletim da Sociedade Portuguesa de Ciências Naturais
Cadernos Científicos

(*) Por assinatura.

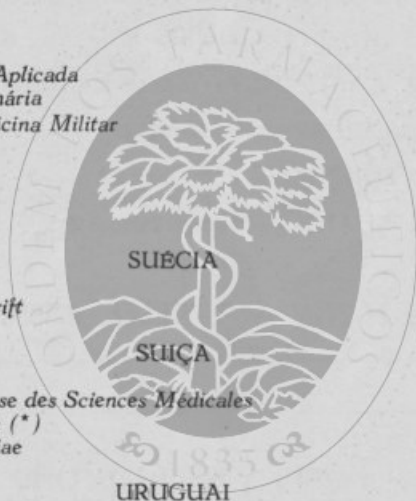
Clinica Contemporânea
Clinica, Higiene e Hidrologia
Clinico (O) (Goa)
Eco Farmacêutico
Ecos
Estudos, Notas e Trabalhos do Serviço Mineiro
Gazeta Médica Portuguesa
Hospitais Portugueses
Imprensa Médica
Jornal dos Farmacêuticos do Ultramar (Lourenço Marques)
Jornal do Médico
Medicina
Medicina Contemporânea
Medicina Moderna
Médico (O) (Goa)
Notícias Farmacêuticas
Portugal Médico
Revista de Química Pura e Aplicada
Revista de Medicina Veterinária
Revista Portuguesa de Medicina Militar
Seguros
Summarium Jaba
Terapêutica
Vida e Saúde

Svensk Farmaceutisk Tidskrift

Bulletin de L'Académie Suisse des Sciences Médicales
Journal Suisse de Pharmacie ()*
Pharmaceutica Acta Helvetiae

Anales de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay
Química y Farmácia
«PR»

Archivos Venezolanos de Nutrición
Revista del Colegio de Farmaceuticos del Distrito Federal.



URUGUAI

Centro de Documentação Farmacêutica

VENEZUELA

da Ordem dos Farmacêuticos

(*) Por assinatura.

CLÓVIS

PRODUTOS PARA A HIGIENE

Anidrótico (pó) cx.	15\$00
Champô (carteira)	3\$50
Oleo para a higiene INFANTIL	
frasco grande	22\$50
frasco pequeno	8\$50
Talco (boricado e sulfam.) cx.	10\$00
Tónico Capilar Loção . fr.	30\$00
Tónico Capil. Concentrado fr.	35\$00

DAIRE

PRODUTOS FARMACÊUTICOS

Bulgenatropa (gotas) . . fr.	85\$00
Dairefedril (Xarope) . fr.	18\$00
Pelvite (líquido) . fr. 15 cc.	11\$00
» » » 60 cc.	23\$00
Vagolítico (gotas) . . . fr.	25\$00

NOS PRINCIPAIS ARMAZENISTAS

AGENTES	}	NO PORTO — Licínio Menezes & Castro, Lda. Rua do Bonjardim, 428-3.º E. — Telef. 20868
		EM AVEIRO — Farmácia Central R. dos Mercadores — Telef. 170
		EM COIMBRA — J. Simões Rua Ferreira Borges, 145, 1.º
		NO FUNCHAL — Alfredo Câmara R. do Seminário, 28, 1.º — Caixa Postal, 281
		EM LUANDA — Dantas, Valadas & C.ª Lda. — Caixa Postal, 46

DEPÓSITO GERAL:

RUA VIRIATO, 27-27-A

TELEF. 4 8966

// LISBOA-N.

CONVITE

Centro de Documentação Farmacêutica

Convidam-se todos os diplomados em Farmácia (inscritos ou não neste Sindicato) que necessitem de colocação ou de nova colocação — inclusivamente direcções técnicas — a enviarem-nos um postal ou carta com o nome e morada.

É indispensável indicar se nunca teve colocação; se já a 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.

SECÇÃO PROFISSIONAL

PROF. DOUTOR RUY TELLES PALHINHA



Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos

A Academia das Ciências acaba de nomear seu sócio efectivo o Senhor Prof. Doutor Ruy Telles Palhinha, professor jubilado da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

O facto — que muito honra os farmacêuticos portugueses, pois o Sr. Doutor Ruy Telles Palhinha é também farmacêutico, aliás ilustre, e, há muitos anos, Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos-Sociedade Farmacéutica Lusitana — não podia deixar de ser assinalado pela «Revista Portuguesa de Farmácia», que exprime nesta simples mas sincera homenagem ao querido mestre de tantos e tantos farmacêuticos a admiração, o carinho e o muito respeito que nutre pelo ilustre homem de ciência.

ABERTURA DO ANO LECTIVO DA UNIVERSIDADE DE 1952-1953

Na abertura solene do ano lectivo de 1952-1953 da Universidade Clássica de Lisboa, realizada no anfiteatro do Instituto Português de Oncologia, sob a presidência do Chefe do Estado e com a presença dos senhores ministro da Educação Nacional, reitor da Universidade Técnica, presidente do Instituto para a Alta Cultura, director-geral do Ensino Superior e das Belas Artes e muitos professores das Faculdades e Escolas Superiores, o Senhor Reitor da Universidade Clássica a propósito das condições em que está a ser ministrado o ensino de farmácia na Escola Superior de Farmácia de Lisboa, dignou-se proferir as seguintes palavras:

«... Problema semelhante se apresenta agora e com aspecto alarmante na Escola de Farmácia, sendo particularmente impressionantes os apelos para as instâncias superiores a este respeito formulados pelo seu actual Director, que à vida e progressos da sua Escola se tem dedicado com uma solicitude e um acerto que o tornam credor de louvores e imprimem especial autoridade aos seus apelos.

Como é sabido, a Escola está actualmente funcionando em instalações consideradas provisórias, na chamada «Quinta da Torrinha», ao Campo Grande, num sítio isolado, onde mal chegam ainda os trabalhos de urbanização. Está por concluir a pavimentação da rua de acesso ao edifício, que assim fica isolado, como que na zona extrema da cidade, onde não há policiamento nocturno, o que faz com que na roda do ano se repitam com frequência desconcertante os roubos de canalização e do contador da água.

De há muito que se pensa na melhoria destas precárias instalações, e já tive ensejo de nestes relatórios aludir às obras que há anos ali foram feitas, após uma profícua visita do Senhor Ministro das Obras Públicas, e que dotaram providencialmente a Escola com duas salas de aula, modestas, mas limpas e arejadas e com boa luz, sem as quais nem sei o que se teria passado na vida deste sector da Universidade, frequentado por 311 alunos de ambos os sexos.

Mas apesar disso, a situação tornou-se de tal modo angustiosa que levou o seu Director a declarar em officio dirigido à Reitoria em Julho último que não julgava aconselhável iniciar novo ano de estudos, sem que se atendessem as necessidades mais urgentes em obras naquela dependência universitária.

A situação, de que o Dr. Mendes Ribeiro traça um quadro confrangedor, apresenta-se particularmente grave no que respeita a laboratórios. Instalados há 30 anos em casas construídas para recolha de alfaías agrícolas, sem esgotos, canalizações, ventilação e instalação eléctrica que permitam condições razoáveis de segurança para os que lá trabalham, funcionam em condições de salubridade deficientes e comportam reduzidíssimo número de alunos.

No ano lectivo transacto a Escola de Farmácia de Lisboa ministrou ensino prático a diversos cursos que contam desde o mínimo de 58 alunos, até 141, regulando a maior parte por cerca de 70 alunos. Para isso dispõe apenas de 5 laboratórios de dimensões reduzidas, o mais amplo dos quais comporta apenas 12 alunos. Isto obriga a numerosos desdobramentos, com notável acréscimo de trabalho para o escasso número de professores de que a Escola dispõe. E torna-se assim quase praticamente impossível organizar os horários, dentro das horas aproveitáveis do dia e da capacidade de resistência física dos professores.

O local afastado em que a Escola se encontra, aconselhou a instalação duma cantina para evitar aos alunos deslocações para a refeição necessária no intervalo entre os cursos da manhã e da tarde. Pois a cantina foi encerrada há vários meses por não oferecer as condições necessárias de comodidade e... de salubridade. Os alunos, além disso, não têm salas de estar; nos intervalos das aulas espalham-se pelo jardim, o que, pelo menos no inverno, e especialmente em dias de chuva, não é de grande conforto.

E mais poderíamos dizer, se quizéssemos reproduzir o quadro traçado pelo Director da Escola. Tem-se observado que se desaconselha fazer obras dispendiosas numa instalação provisória. Mas a verdade é que se tornou de urgência imediata a instalação definitiva. E cremos que esta se poderá fazer na própria Quinta da Torrinha, onde há terreno bastante e que não fica longe do novo Hospital Escolar, não parecendo, por outro lado, desvantajoso — segundo a opinião da especialidade — que se encontrem vizinhas a Escola de Farmácia e o Hospital Escolar, sede futura da Faculdade de Medicina.

A frequência da Escola de Farmácia e a utilidade pública do ensino que nela se

ministra, justificam que se pense sem delongas na sua conveniente instalação. Já em 1949-50 o número de alunos que frequentava o 1.º ciclo do curso de Farmácia era superior ao da soma dos que frequentavam o mesmo ciclo nas Universidades de Coimbra e do Porto; 298 alunos em Lisboa, 118 em Coimbra e 154 no Porto. A soma dos dois últimos números é apenas de 272 alunos, contra 298 em Lisboa.

E note-se que, no que respeita à licenciatura, que só se obtem no Porto, dos 130 alunos que a cursavam no citado ano lectivo a maior parte provinha da Escola de Lisboa; ali se deslocavam para completar o seu curso.

As circunstâncias referidas, e ainda o facto de que em Lisboa estão localizados mais de 2/3 da indústria farmacêutica do País, tornam injustificado o facto de o ensino completo de Farmácia se fazer apenas no Porto, em vez de Lisboa.

Seria do interesse do Estado facilitar e fomentar este ensino no País, localizando-o na Capital. Em 1949, segundo notas fornecidas à Reitoria pela Direcção da Escola de Farmácia, o valor dos medicamentos especializados selados no País para venda ao público, foi de cerca de quinhentos mil contos, e importámos nesse ano do estrangeiro medicamentos especializados no valor de Esc. 218.220.320\$00.

Grande parte destes medicamentos, muitos deles fabricados com matérias-primas por nós exportadas, poderia ser manipulada em Portugal, se as Escolas e Faculdade de Farmácia fossem dotadas de instalações e de laboratórios que permitissem aos seus alunos receber a preparação técnica que hoje têm que procurar no estrangeiro.

Aqui oferecemos à ponderação do Governo um problema, que, não apenas pelo aspecto cultural, senão também pelo aspecto económico-financeiro, é verdadeiramente de interesse nacional ...».

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos em nome dos Farmacêuticos Portugueses e através do seu órgão, a «Revista Portuguesa de Farmácia», agradece reconhecidamente ao Sr. Doutor Gabriel Pinto Coelho, Reitor da Universidade, a atenção que lhe mereceu o problema do ensino de farmácia na Capital e felicita-o vivamente pela maneira exacta e minuciosa como soube apresentá-lo.

A DIRECÇÃO

ELEIÇÕES NO GRÉMIO NACIONAL DAS FARMÁCIAS PARA O TRIÊNIO 1953-1955

No dia 31 de Janeiro último, na sede do Grémio Nacional das Farmácias, reuniu a Assembleia Geral Ordinária com o fim de efectuar a eleição dos corpos gerentes daquele Organismo para o triénio que vai de 1953 a 1955.

Com desusada concorrência deu-se início aos trabalhos tendo usado da palavra os associados Mário Veiga Fialho, Cândido de Magalhães, Joaquim Pestana, Molarinho Mendes, M. Silva Carvalho e Fernando Baptista.

Os 3 primeiros, componentes duma lista diferente da proposta pela Direcção cessante, fizeram aliás correctamente, a crítica dos actos daquela Direcção, a cujos reparos respondeu o Sr. Dr. Joaquim Pestana.

Foi a primeira vez que neste organismo se apresentaram duas listas à votação.

A eleita foi apresentada pela Direcção cessante. A outra era constituída do seguinte modo:

ASSEMBLEIA GERAL

Dr. António Borges Nunes
Dr. José Duarte Botelho de Medeiros
Cândido Falcão Guia de Magalhães

DELEGADOS DA ASSEMBLEIA GERAL AO CONSELHO GERAL

Dr. José Alberto Poças Martins
Dr. Henrique da Assunção Silva

DIRECÇÃO

Dr. Mário Veiga Fialho
Dr. Mário Coelho Simões
José Marcos do Nascimento

Esta lista, exclusivamente constituída por individuos mais jovens, deve ter sido menos votada pelo facto dos nomes que a constituíam serem pouco conhecidos. É sempre de atender a relutância de mudar sem se saber se para melhor ou pior. A fogosidade e a juventude criam por si só simpatias espontâneas; mas o que também é verdade é que há que contar com um fundo de prudência que leva a não entregar lugares de responsabilidade, como são os da Direcção do Grémio, aos primeiros que se propõem occupá-los.

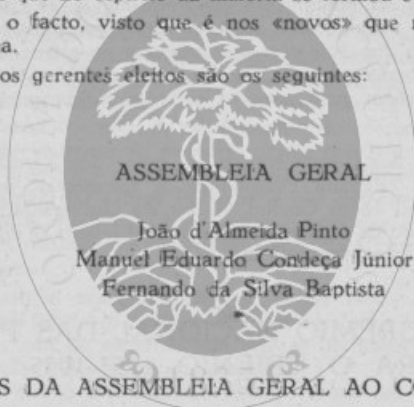
Pena foi que os «novos» de que tanto as direcções dos nossos organismos corporativos necessitam e que se apresentam tão desempoeirados e activos, não tivessem aproveitado o ensejo que lhes foi oferecido de fazerem parte duma lista em que tomavam parte os *velhos* e os *novos*. De facto os elementos de real valor uma vez dentro duma direcção acabam sempre por tomar automaticamente as rédeas do comando e em todo o momento a presidência pode mudar sem consulta prévia à classe que os elege.

Não aceitando o que lhes foi oferecido, aqueles nossos colegas demonstraram ter a preocupação, que no nosso entender não tem justificação, de dar como que uma «vassourada» nos antigos corpos gerentes.

Foi esta a ideia que no espirito da maioria se formou e daí o insucesso.

É de lamentar o facto, visto que é nos «novos» que reside a única esperança de salvação da Farmácia.

Os novos corpos gerentes eleitos são os seguintes:



DELEGADOS DA ASSEMBLEIA GERAL AO CONSELHO GERAL

José Augusto Lopes de Lemos
Augusto de Almeida

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

DIRECCÃO
António Augusto Duarte da Silveira
Ildefonso Boaventura Molarinho Mendes
Manuel António da Conceição

M. T.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

Dado o incremento que esta secção está a ter, achamos oportuno repetir as condições que publicámos no nosso primeiro número a fim de que os nossos consulentes as procurem respeitar na medida do possível.

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

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

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

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

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

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

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

78) Pergunta — Qual o critério usado hoje para a avaliação de uma farmácia no caso de transacção? Exemplificando: qual será o valor real de uma farmácia ... com um apuro médio de 250.000\$00 e uma existência de 25.000\$00? ... Muito agradecida se indicasse a fórmula usada hoje para a avaliação de uma farmácia. — L. J. G.

Resposta — Não conhecemos qualquer fórmula de cuja aplicação se possa obter o valor exacto ou mesmo aproximado de uma farmácia. Achamo-la mesmo impraticável uma vez que nela teriam de entrar como factores, além de elementos numéricos concretos, como ordenados, renda, contribuições, existência (stock) e instalação, etc., outros, abstractos e pessoais, a por em equação tanto pelo vendedor como pelo comprador. Em geral, computa-se aproximadamente o valor de uma farmácia pelo total das vendas nos últimos 12 meses (a média dos últimos três anos que indica é mais susceptível de erro). Este valor pode ser aumentado ou diminuído conforme o valor dos outros elementos que atrás citamos.

No caso concreto que apresenta e com os elementos que nos dá (apuros de 250 contos e a existência de 25 contos) a farmácia em questão valeria 250 contos se a instalação fosse regular e as suas despesas normais. A «existência» de 25 contos, por ser muito diminuta, não deve influir na apreciação. — M. T.

79) Pergunta — Vimos solicitar a vossa opinião técnica acerca do preço correcto de uma fórmula, visto ter surgido divergência entre esta e outra farmácia que preçaram a mesma fórmula diferentemente. Nós fizemos o 1.º preço, e a fórmula em questão é:

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Bicarbonato de sódio... }
Borato de sódio } ãa 200 (duzentos) gramas

1.º preço:

Borato de sódio, 200 gr.	2\$00
Bicarbonato de sódio, 200 gr.	3\$50

Manipulação:

Pós compostos até 50 gr.	2\$50	
por cada 25 gr. a mais, ou fracção, \$50 (14 fracções × \$50) ...	7\$00	9\$50
		<hr/>
		15\$00

2.º preço:

Borato de sódio, 200 gr.	2\$00
Bicarbonato de sódio, 200 gr.	3\$50

Manipulação:

Misturas até 100 gr.	3\$00	
por cada 100 gr. a mais, ou fracção, \$50 (3 fracções × \$50) ...	1\$50	4\$50
		<hr/> 10\$00

Em face do exposto, qual o preço bem feito? — M. A. C.

Resposta — O primeiro preço é que está certo. Trata-se de uma forma farmacêutica — *Pós compostos* — que não oferece a menor dúvida. — ADOLFO TEIXEIRA.

80) *Pergunta* — Que deveremos entender por «pós compostos» e por «misturas»? — M. A. C.

Resposta — *Pó composto* é uma preparação sólida, destinada tanto a uso interno como externo, resultante da associação de drogas de grau de divisão intenso e apropriado a resultar um todo quanto possível homogêneo.

Misturas são preparações líquidas, aquosas, destinadas a administração oral, que contêm em suspensão substâncias sólidas, finamente divididas. — L. S. C.

81) *Pergunta* — Tendo lido no Regulamento do Exercício Farmacêutico do Estado da Índia uma referência a medicamentos *aiurvédicos*, muito agradeço a favor de na «Revista Portuguesa de Farmácia» me dizerem o que são ou se entende por estes medicamentos. — H. G.

Resposta — Na primitiva Índia, a Medicina estava, como todos sabem, intimamente ligada à Religião. Os seus naturais atribuíam as enfermidades a manifestações de cólera divina, procurando aliviar os seus males com preces dirigidas a diferentes deuses, conforme a doença a debelar. Assim veneravam Brahma, Wichnu, Siwa, Parwati e outros.

Mais tarde, os sacerdotes intermediários entre os deuses e os enfermos juntaram às preces certas práticas de feitiçaria, vindo depois, ainda, o emprego de plantas com as quais se preparavam diversas beberagens, fricções, inalações, bem como outros géneros de terapêutica, como o atestam as *Quatro Panaccias*, símbolo das propriedades medicinais atribuídas aos vegetais, sem, contudo, deixar esquecer a origem sobrenatural da Medicina, inventada, segundo os índios, pelos próprios deuses.

Brahma tinha escrito *Aiur-Veda* (ciência da vida), mas outros apareceram, um por Characa e outro por Susruta, sendo a redacção deste último considerada da época aproximada de mil e trezentos anos antes de Cristo. Neles se trata da preparação de medicamentos por meio de plantas. Hoje há, ainda, na Índia médicos especialistas, com larga clientela, que praticam a Medicina inspirada nos citados tratados.

Medicamentos *aiurvédicos* são, como se vê, aqueles que se baseiam nos princípios preconizados pelos citados tratadistas (chamemos-lhes assim) que milénios não conseguiram fazer esquecer. — ADOLFO TEIXEIRA.

NOTICIÁRIO

CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL PARA O PROGRESSO DAS CIÊNCIAS

Cumprindo muito gostosamente com o que nos é solicitado pela Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências, informamos que o próximo Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências tem lugar, na cidade de Oviedo, de 27 de Setembro a 4 de Outubro do corrente ano.

«DEUXIÈME SALON DE LA CHIMIE»

Realiza-se em Paris, de 18 a 29 de Junho do corrente ano, o *Deuxième Salon de la Chimie*, que pela primeira vez se realizara em 1951.

Esta exposição tem por fim patentear o que de melhor e mais aperfeiçoado se prepara e executa na Europa no que diz respeito à indústria química.

Deste modo, a exposição abrirá ao público, repartindo-se pelos seguintes grupos:

- A — Laboratório — Óptica — Aferição — Verificação;
- B — Parte química — Aparelhagem geral — Aparelhagem especializada;
- C — Matérias-primas — Produtos puros — Produtos industriais;
- D — Organização — Documentação — Segurança — Higiene;
- E — Indústria dos plásticos.

BODAS DE OIRO DA REAL SOCIEDADE ESPANHOLA DE FÍSICA E QUÍMICA

Por motivo do 50.º aniversário da fundação da Real Sociedade Espanhola de Física e Química, celebram-se em Madrid diversas cerimónias comemorativas, de 15 a 21 de Abril do ano corrente.

Dignou-se aceitar a presidência de honra S. Excelência o Chefe do Estado Espanhol e diversas entidades, tais como a Universidade e o Conselho Superior de Investigações Científicas, ofereceram a sua colaboração para dar às cerimónias o brilhantismo correspondente a tão assinalada data.

Foram especialmente convidados todos os sócios de honra da Real Sociedade e os presidentes de numerosas entidades científicas estrangeiras. Conta-se com a participação de relevantes personalidades mundiais de física e de química.

Todo aquele a quem interesse assistir a estas comemorações deve dirigir-se a:

Dr. R. Pérez A. Ossorio — Secretário das Bodas de Ouro da Real Sociedade Espanhola de Física e Química — Instituto «Alonso Borba» — Serrano, 1119 — Madrid.

FALECIMENTOS

PROF. MANUEL JOSÉ FERNANDES COSTA

Em Coja, onde ultimamente residia, faleceu no dia 27 de Dezembro do ano passado o Sr. Doutor Fernandes Costa, lente jubilado de Farmácia da Universidade de Coimbra.

O ilustre professor, que foi sócio da Sociedade Farmacêutica Lusitana, formou-se em Farmácia aos 21 anos e em 1904 concorreu ao lugar de professor da Escola de Farmácia que, mais tarde, foi elevada a Faculdade segundo um projecto de reforma de que foi relator.

Exerceu os cargos de Reitor interino da Universidade de Coimbra e de director da Escola Superior de Farmácia. Regeu as cadeiras de Zoologia Farmacêutica, História Natural das Drogas, Bromatologia, Farmácia Galénica, Estudo Comparativo das Farmacopeias e Indústria Farmacêutica.

Atingiu o limite de idade em 25 de Novembro de 1940, data em que foi jubilado.

Do seu *curriculum vitae* destacamos: «Plantas vulgares de acção venenosa»; «Águas coradas das farmácias como motivo decorativo»; «Diversos atributos e emblema de farmácia e de medicina»; «Exercício ilegal de farmácia»; «Um caso delicado de exercício profissional»; «Esclarecendo»; «Acerca do soluto de lugol»; «Uma portaria notável»; «Comentando»; «Acerca da substituição de cânfora sintética no óleo canforado injectável»; «A propósito de um artigo sobre incompatibilidades farmacêuticas»; «O edificio da Escola Superior de Farmácia de Coimbra»; e o «Novo conceito de óleo de fígado de bacalhau».

À família enlutada, e especialmente ao Sr. Doutor Aloísio Fernandes Costa, ilustre professor da Escola Superior de Farmácia de Coimbra, a «Revista Portuguesa de Farmácia» apresenta as suas condolências.

Durante o 1.º trimestre de 1953 também ocorreu o falecimento dos seguintes sócios deste Sindicato:

ANTERO REIS GOMES — Ançã (Cantanhede).
 ANTÓNIO ALBERTO MARQUES — Lisboa.
 ANTÓNIO BAIÃO PEREIRA FALCÃO — Lisboa.
 LINO JOSÉ DUARTE — Encarnação (Mafra).
 MANUEL R. CORREIA DA SILVA — Figueira (Penacova).
 RENATO MARIA CARNEIRO DE FREITAS — Lavre (Montemor-o-Novo).

As famílias enlutadas dirigimos sentidos pêsames.

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou no presente trimestre:

Drogaria Norberto de Sousa — Padrão-Rebordosa (Paredes) em 20-2-953.
 Silva, Neves & C., Lda. — Lisboa em 19-3-953.

DIRECCÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS E LABORATÓRIOS

Passaram a exercer a sua profissão nos estabelecimentos e localidades abaixo mencionados os seguintes farmacêuticos:

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Luis da Silva Sardo	Lab. Ulzurum	Lisboa
Olinda da Silva Oliveira	Moderna	Monchique
José Manuel Vitorino Vieira Borges	Vieira Borges	Lisboa
Maria José Moreira Pereira do Soveral	Moderna	Sátão
Sofia Pessegueiro de Miranda e Brito	da Misericórdia	Portel
Aldina Neves de Pinto	Elisjo de Andrade	Cantanhede
Maria Trindade Matos Silva Vieira	Lucas	Entroncamento
Maria Manuela Gomes de Figueiredo Pais	Avis	Lisboa
Maria do Carmo da Silva Araújo	Silvério	Caldas das Taipas
Maria dos Anjos Ferreira Pimentel	Moderna	Oliveira de Azeméis
Maria José Braga da Rocha Soeiro	Gramacho	Matosinhos
Maria do Rosário Marques Maia	Costa	Ponta Delgada
José Borges Calado	Higiene	Torres Novas
Joaquim do Amaral Coutinho	Avenida	V. Nova de Gaia
Maria Manuela Correia de Campos	Moreira	Ferreira do Alentejo
Marília Leonor Cardoso de Vasconcelos	Catarino	Proença-a-Nova
Maria Luisa de Sousa Machado	Sitalia	Coimbra
Luis Cardoso Bacelar	Minerva	Lugar da Serra—Arco de Baulhe
Maria Fernanda dos Santos Banha Duarte...	Banha	Moscavide
Aurora da Silva Nogueira da Costa	Almeida	Vila Real
Odete da Conceição Martins Rivera	Santo Amaro	Lisboa
Maria Júlia Dias Moreira Padrão	Moreira Padrão	S. Mart.º — Bougado
Maria de Lourdes Ribeiro Lourenço Tavares	Bordalo	Fig. Castelo Rodrigo
António Godinho Nunes	Privativa dos C. T. T.	Lisboa
Maria Lila Militão de Almeida Lopes Gomes	Guerra Pedrosa	Vieira de Leiria
José Tomás Pereira do Santos	Central	Valbom — Gondomar
Carlos Cordeiro Idães	Martins	Lisboa
Maria Luisa Pereira Horta Correia Martins	Faria	Torrão—Alcác. do Sal
Fernanda de Pina Gonçalves	Pinto	Vila Velha de Ródão

Nome do farmacêutico	Farmácia	Localidade
Emília Ferreira Pinto	E. Matos Flores	Penamacor
Fernando Ferreira da Silva e Sá		Gondivai — Leça do Bailio
Assis Francisco Rei	Fresco de Almeida	Bustos
Maria Fernanda de Almeida Barreto Pinto de Miranda	Moderna	Aveiro
Maria Odília de Andrade Freitas	da Misericórdia	Funchal
António Ferreira da Costa	Lab. Bial	Porto
Leonor Marques Osório	Moura	Aveiro
Maria Adelaide Espinho Ascensão	Ascensão	Manteigas
Eduíno Geraldo Borges Garcia	Garcia	Ponta Delgada
Rita Moreira dos Santos Neto	Teles	Feira
Maria Leonor Jorge Teixeira Pinto de Almeida	Lab. Lux	Coimbra
Flávia Barreto Teixeira	Brandão, Sucr.	Alvaiázere
Maria Angela Ribeiro de Carvalho	Barbosa	Campelo
Marcelino Vidal Marques	Popular	Mafra
João Dias da Silva Alves Tavares	Casaca	Alferrarede
Alda da Assunção Marinho Fernandes	Joelindo Ferreira, Scr	Margaride
Maria do Sameiro Pontes da Piedade	Casa Pescadores	Quarteira — Faro
Julietta Maria dos Santos Campos	União Moitense	Moita
Sara Godinho Moreira	Morgado Duarte	Cebolais de Cima
Zulmira Benavenuta Fonseca	Progressiva	Lisboa
Maria da Conceição Martinho Carneiro	Confiança	Mosteirô
Ramiro Augusto Santos Leal	Pereira	Pernes — Santarém
Silvia Alves Ribeiro da Silva	Ant. Af. Lopes	Estói
Maria do Carmo Lencastre Freitas	Freitas	Vila Meã
Laura Leitão Fernandes de Carvalho	Portugal	Aguiar da Beira
Alexandre Morgado Duarte	Morgado Duarte	Castelo Branco
Maria Guilhermina Sampaio da Fonseca e Castro	Freitas	Vieira do Minho
Maria Emília Gomes	César	César
Maria Eugénia Frias Pinto Moreira	do Padrão	Porto
Ivone Mourão Monteiro	das Avenidas	Lisboa
Maria Eduarda Núncio Mendes Mosqueira	Pablo	Grândola
António Rodrigues Veiga	Ribeira do Neiva	Goães
João Delgado Guerreiro	Cruz de Malta	Lisboa
Maria Leonor Valongo	Nova	Montoito
Maria dos Prazeres Alves da Silva	Pinto Bastos	Aveiras de Cima
Maria José Pinto Pereira	Pereira	Vila Franca das Naves
Maria Margarida da Cruz Alves Pereira	Garcia	Obidos
Maria Augusta Gonçalves Serrão da Veiga	Pinheiro, Sucr.	Melgaço
Helena de Jesus Martins Fernandes	Central	Mogadouro
Almerinda Marques Leitão	da Misericórdia	Torres Vedras
Maria Cândida dos Prazeres Silveira Nunes	Mendes	Covilhã
Maria José da Providência Correia Henriques	Priv. da Casa dos Pescadores	Portimão
João Ernesto Lima Antunes	da Misericórdia	Vila Verde
Agostinha do Céu Andrade	Monge	Aldeia N. de S. Bento
Isaura da Silva Dias	Lab. J. Nobre	Porto
Maria Emília de Almeida	Unifa	Lisboa
Maria de Lourdes Nogueira	Moderna	Oliveira de Azeméis
Maria da Luz Pimentel Pereira Fernandes	Nova	Viana do Alentejo
Jaime Gonçalves Torres	Torres	Bemposta
José da Costa Marques	E. Falcão	Leça da Palmeira
Maria da Glória Oliveira Bomba	Cavaco	Boliqueime
Maria Emília Machado	Cerqueira	Ponte do Lima
Armando Palhares Magalhães	Salutar	Santo Tirso
Alcides Pinto Cardoso Teixeira	Ferreira da Costa	Lisboa

CONTAS

BALANÇO GERAL EM 31 DE DEZEMBRO DE 1952

ACTIVO

CAIXA:

Em cofre	6.114\$40	
Em depósito	19.001\$00	
		<u>25.115\$40</u>

PAPÉIS DE CRÉDITO:

Valor antes do apuramento	12.111\$00	
Flutuação (+)	1.056\$00	
		<u>13.167\$00</u>

IMÓVEIS	200.000\$00
---------------	-------------

MÓVEIS E UTENSÍLIOS:

Valor antes do apuramento	43.026\$60	
Depreciação (-)	4.302\$60	
		<u>38.724\$00</u>

BIBLIOTECA:

Valor antes do apuramento	32.439\$80	
Depreciação (-)	3.243\$90	
		<u>29.195\$90</u>

MUSEU:

Valor dos objectos existentes	2.100\$00
-------------------------------------	-----------

«REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA»:

Livraria Bertrand c/caucionada	2.000\$00
--------------------------------------	-----------

VALORES A COBRAR:

Quotas	13.470\$00	
Publicidade	3.970\$70	
		<u>17.440\$70</u>
		<u>327.796\$00</u>

PASSIVO

VALORES EMITIDOS:

Quotas	13.470\$00	
Publicidade	3.970\$70	
		<u>17.440\$70</u>

FUNDO SINDICAL:

No início do exercício	297.655\$90	
Saldo do exercício	12.699\$40	
		<u>310.355\$30</u>
		<u>327.796\$00</u>

Lisboa, 30 de Janeiro de 1953.

A Direcção,

CONTA DO EXERCÍCIO DE 1952

Quotização:

Quotas	188.920\$00	
Contribuintes	960\$00	
Secção do Porto	16.755\$00	
		<u>206.635\$00</u>

Juros:

De depósitos	105\$90	
De Papéis de Crédito	455\$40	
		<u>561\$30</u>

Recetas Diversas	62.326\$50
------------------------	------------

Flutuação de Papéis de Crédito	1.056\$00
--------------------------------------	-----------

<u>270.578\$80</u>

Centro de Documentação Farmacêutica

DESPESA

Administração	153.216\$85
---------------------	-------------

Representação Profissional	30.443\$15
----------------------------------	------------

Educação e Assistência	66.672\$90
------------------------------	------------

Depreciações:

Móveis e utensílios	4.302\$60	
Biblioteca	3.243\$90	
		<u>7.546\$50</u>

SALDO DO EXERCÍCIO	12.699\$40
--------------------------	------------

<u>270.578\$80</u>

Lisboa, 30 de Janeiro de 1953.

A Direcção,

RESUMO DO MOVIMENTO DE CAIXA EXERCÍCIO DE 1952

RECEITA

SALDO DO EXERCÍCIO ANTERIOR 18.445\$10

Capítulo I — *Quotizações:*

a) Sócios	188.920\$00	
b) Contribuintes	960\$00	
c) Secção do Porto	16.755\$00	
		205.635\$00

Capit. V — *Juros:*

a) de Depósitos	105\$90	
b) de Papéis de crédito	455\$40	
		561\$30

Cap. VII — *Receitas Diversas:*

a) de Revalidação, averbamentos e duplicados de Carteiras Profissionais	6.580\$00	
b) de Encargos de admissão (inscrição, jóia e Carteira)	4.520\$00	
c) de Reembolso (impressos e gastos de cobrança)	18.043\$50	
d) da «Revista Portuguesa de Farmácia» (anúncios e assinaturas)	33.183\$00	
		62.326\$50
		269.522\$80

287.967\$90

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

DESPESA

Cap. I — *Aquisições:*

1.º *Aquisições de:*

a) Móveis e utensílios	8.800\$00	
c) Biblioteca	3.689\$60	
		12.489\$60

Cap. II — *Despesas de Administração:*

2.º *Despesas c/ Pessoal Administrativo:*

a) Chefe da Secretaria	20.640\$00	
b) Guarda-livros	6.240\$00	
c) 3 escrivários	32.280\$00	
d) Bibliotecária	9.480\$00	
e) Cobrador-contínuo	9.504\$80	
f) Servente	2.400\$00	
		80.544\$80

A transportar 80.544\$80 12.489\$60

	Transporte	80.544\$80	12.489\$60
3.º	<i>Despesas de Reparação e Conservação:</i>		
	a) Imóveis	320\$00	
	b) Móveis	640\$00	
	c) Instalação eléctrica (renovação)	1.193\$00	
			2.153\$00
4.º	<i>Expediente:</i>		
	a) Impressos e artigos de expediente	5.730\$60	
	b) Portes de correio e telefone	6.334\$70	
			12.065\$30
5.º	<i>Água, Luz, Limpeza e aquecimento</i>		2.563\$40
7.º	<i>Outras Despesas de Administração:</i>		
	a) Contribuição para a Caixa de Prev. Empreg. Escritório	14.058\$75	
	d) Contribuição Predial	2.056\$00	
	e) Despesas de cobranças postais... ..	23.725\$10	
	f) Transportes, Seguros, Vigilância, etc.	7.050\$50	
	g) Contribuição para despesas com a Secção do Porto	12.000\$00	
			55.890\$35
			153.216\$85
Cap. III — <i>Despesas de Representação Profissional:</i>			
8.º	<i>Despesas com Directores:</i>		
10.º	<i>Fiscalização (Decreto n.º 30.428):</i>		
	a) Consultor Técnico, Fiscal e auxiliar	27.600\$00	
	b) Deslocações e diversos	2.843\$15	
			30.443\$15
Cap. IV — <i>Despesas de Educação e Assistência:</i>			
11.º	<i>Função Educativa e Recreativa:</i>		
	a) Contribuição p/ F.N.A.T.	9.479\$50	
	b) «Revista Portuguesa de Farmácia» (despesas de impressão e administração)	53.913\$40	
	c) Despesas de participação no II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia	2.500\$00	
			65.892\$90
13.º	<i>Subsídios:</i>		
	d) Beneficência	780\$00	
			66.672\$90
			262.822\$50
	Saldo para o exercicio seguinte		25.145\$40
			287.967\$90

Lisboa, 31 de Janeiro de 1952.

A Direcção,

ANO DE 1953

ORÇAMENTO ORDINÁRIO DA RECEITA E DA DESPESA
DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

RESUMO

RECEITAS:

Quotizações	207.840\$00
Juros	565\$40
Receitas diversas	58.569\$50
Total das Receitas	266.974\$90

DESPESAS:

Aquisições	3.000\$00
Despesas de Administração	158.640\$00
Despesas de Representação Profissional	36.500\$00
Despesas de Educação e Assistência	65.392\$00
Total das Despesas	263.532\$00

Aprovado em sessão de 17 de Outubro de 1952.

A Direcção,

Artigos	Designação das receitas	Importâncias por artigos
1.º	QUOTIZAÇÕES:	
	a) De 1.579 sócios	189.480\$00
	b) De 8 contribuintes	960\$00
	c) Da Secção do Porto	17.400\$00
		<u>207.840\$00</u>
5.º	JUROS:	
	a) De Depósitos	110\$00
	b) De Papéis de Crédito	455\$40
		<u>565\$40</u>
7.º	RECEITAS DIVERSAS:	
	a) De revalidação da Carteira Profissional.....	6.569\$50
	b) De encargos de admissão (Jóia, Estatutos, etc.)	4.000\$00
	c) De reembolso (impressos e despesas de cobrança postal)	18.000\$00
	d) Da <i>Revista Portuguesa de Farmácia</i> — anúncios, assinaturas e colaboração publicitária de Laboratórios	30.000\$00
		<u>58.569\$50</u>
	Total das Receitas	266.974\$90

Cap.	Artigos	Designação das despesas	Importâncias por capítulos
I		AQUISIÇÕES	
	1.º	<i>Aquisições de:</i>	
		c) Biblioteca	3.000\$00
			<u>3.000\$00</u>
II		DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO	
	2.º	<i>Despesas c/ Pessoal Administrativo:</i>	
		a) Chefe da Secretaria	20.640\$00
		b) Guarda-livros	6.240\$00
		c) 3 Escriurários	32.280\$00
		d) Bibliotecária	9.480\$00
		e) Cobrador-contínuo	9.600\$00
		f) Servente	2.400\$00
			<u>80.640\$00</u>
	3.º	<i>Despesas de Reparação e Conservação:</i>	
		a) Imóveis	2.000\$00
		b) Móveis	800\$00
		c) Instalação eléctrica	200\$00
		d) Biblioteca (encadernações)...	3.000\$00
			<u>6.000\$00</u>
	4.º	<i>Expediente:</i>	
		a) Impressos e artigos de expediente	6.000\$00
		b) Portes de correio, telegramas e telefone	7.500\$00
			<u>13.500\$00</u>
	6.º	<i>Água, Luz, Limpeza e Aquecimento ...</i>	3.500\$00
	7.º	<i>Outras Despesas de Administração:</i>	
		a) Cont. para a Caixa de Prev. dos Empreg. de Escritório	111150\$00
		d) Contribuição Predial	21100\$00
		e) Gastos de cobrança e taxas postais	24.000\$00
		f) Transportes, Seguro e diversos não especificados	5.750\$00
		g) Comparticipação nas despesas de Manutenção da Secção do Porto	12.000\$00
			<u>55.000\$00</u>
		<i>A transportar</i>	<u>158.640\$00</u>
			161.640\$00

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Cap.	Artigos	Designação das despesas	Importâncias por capítulos
		<i>Transporte</i>	161.640\$00
III		DESpesas DE REPRESENTAÇÃO PROFISSIONAL	
	8.º	<i>Despesas com Directores:</i>	
		b) Transportes	750\$00
		c) Alojamentos	750\$00
			1.500\$00
	10.º	<i>Fiscalização (Dec. 30:428):</i>	
		c) Consultor Técnico, Fiscal e auxiliar	27.600\$00
		d) Deslocações e diversos	7.400\$00
			35.000\$00
IV		DESpesas DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA	
	11.º	<i>Função Educativa e Recreativa:</i>	
		a) Contribuição para a FNAT.	10.392\$00
		b) «Revista Portuguesa de Farmácia» — composição, impressão e administração... ..	52.000\$00
		c) Comparticipação nas despesas de organização da instituição científica e quota da Fédération Internationale Pharmaceutique	2.000\$00
			64.392\$00
	13.º	<i>Subsidios:</i>	
		d) Beneficência	1.000\$00
			65.392\$00
		<i>Total das despesas</i>	263.532\$00
		<i>Saldo do orçamento</i>	3.442\$90
			266.974\$90

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

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. 4 1433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

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

VOL. III ★ 1953

ABRIL - JUNHO ★ N.º 2

TRABALHOS ORIGINAIS

NOVAS REACÇÕES CORADAS DA VITAMINA B₆ (*)

J. A. DE ALMEIDA BALTAZAR E MARIA MARGARIDA FERREIRA BRAGA

Licenciados em Farmácia

As reacções de coloração descritas para a vitamina B₆ devem-se, na sua maior parte, ao grupo fenólico existente na molécula. Algumas destas reacções, inicialmente referidas pelos investigadores que procederam ao estudo da piridoxina e ao esclarecimento da sua estrutura (1, 2), têm sido utilizadas em ensaios colorimétricos qualitativos e quantitativos.

A redução do reagente de Folin-Denis e as reacções de copulação com o ácido sulfanílico diazotado e com a p-aminoacetofenona diazotada, embora com reduzida aceitação pela sua pouca especificidade, foram utilizadas como base de algumas técnicas colorimétricas (10 a 13).

Também a reacção com o perclorato de ferro, igualmente atribuída ao grupo fenólico, tem sido utilizada na identificação (14) e dosagem do cloridrato de piridoxina (15, 16).

Dum modo semelhante e por apresentar livre a posição para em relação ao grupo fenólico, dá positiva a reacção de GIBBS (17). Assim, a coloração obtida com a dicloroquinona-cloroimida foi aproveitada como base de alguns métodos colorimétricos de dosagem desta vitamina (18 a 20), um dos quais está incluído no N. N. R. (14).

(*) Trabalho apresentado ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

Não sendo as reacções descritas específicas da piridoxina, podem no entanto dar resultados satisfatórios quando esta se encontra isolada ou em mistura com substâncias inactivas em relação àqueles reagentes. Porém, quando associada a outras vitaminas, a sua identificação por aquelas reacções é difícil ou quase impossível e a dosagem torna-se laboriosa e imprecisa.

A vitamina B₁ que aparece frequentemente nos preparados galénicos polivitamínicos, nomeadamente nos do complexo B, em quantidades superiores à B₆, dá também as reacções de copulação com a p-aminoacetofenona e com o ácido sulfanílico, diazotados, produz coloração com a dicloroquinona-cloroimida e reduz igualmente o reagente de Folin-Denis em meio alcalino.

A nicotinamida, que faz parte normalmente destes preparados galénicos, em doses muitas vezes superiores às da vitamina B₆, dá também coloração avermelhada com o perclorato de ferro (²¹, ²²).

A vitamina C produz forte coloração azul com o reagente de Folin-Denis e inibe completamente as reacções da vitamina B₆ com o perclorato de ferro e com a dicloroquinona-cloroimida, se não for previamente oxidada.

A riboflavina pela sua própria cor é também um perturbador de algumas destas reacções.

No presente trabalho descrevem-se, entre outras, duas reacções coradas que permitem uma rápida e segura identificação da vitamina B₆, quer isolada, quer em presença das vitaminas B₁, B₂, C, ácido nicotínico e nicotinamida.

Em ensaios efectuados por nós, tendo em vista a adaptação duma destas reacções a determinações quantitativas, não conseguimos obter, por enquanto, resultados inteiramente satisfatórios.

PARTE EXPERIMENTAL

Centro de Documentação Farmacêutica

Pela observação da fórmula estrutural do cloridrato de piridoxina pode verificar-se a existência no núcleo da piridina de um grupo metílico na posição 2, de um oxidrilo fenólico em 3 e de dois agrupamentos alcoólicos susceptíveis de oxidação nas posições 4 e 5.

Tratando este composto pelo ácido azótico fumante ou pelo bromo, em condições determinadas, adquire propriedades novas que se revelam por algumas interessantes reacções coradas. Embora não nos tenha sido possível fazer a identificação completa dos compostos obtidos nestas reacções, pudemos no entanto verificar que estes produtos apresentam propriedades muito semelhantes às dos aldeídos.

O produto da reacção da vitamina B₆ com o ácido azótico fumante, que fica como residuo depois da evaporação do ácido, apresenta-se de cor amarela, é muito solúvel na acetona, no alcool puro e alcool a 50°, um pouco menos solúvel na água e quase insolúvel no éter, clorofórmio e benzol. Quando isolado, parece ter pouca estabilidade, porquanto, ao ser separado por filtração da mistura alcool-éter, transforma-se numa massa de aspecto resinoso que escurece rapidamente.

Nas diversas reacções efectuadas empregámos como dissolvente do produto o alcool a 50°.

Nesta solução dá positiva a reacção de copulação com o ácido sulfanilico diazotado, pelo que parece conservar intacto o oxidrilo fenólico.

Dá reacção positiva com o reagente de Folin-Denis; porém, esta reacção pode ser devida não só ao grupo fenólico, mas também à função aldeídica porventura existente.

É negativa a reacção com a dicloroquinona-cloroimida, o que parece indicar não estar livre a posição *para* em relação ao grupo fenólico, isto é, o composto estaria nitrado na posição 6. Vem em favor desta suposição o facto de o composto dar coloração avermelhada, embora fugaz, quando é adicionado de amónia ou de solutos dos hidróxidos alcalinos.

Identificam de certo modo a função aldeído, as reacções de redução com o nitrato de prata amoniacal, a frio e mais rapidamente a quente, e as reacções de precipitação com a hidroxilamina e dinitrofenilhidrazina. Neste último caso obtém-se um abundante precipitado de cor vermelha, solúvel nos solutos alcalinos com a mesma coloração.

Atribuimos igualmente à função aldeído a reacção com a anilina (coloração avermelhada) e a reacção com o cianoacetato de etilo em meio levemente alcalino (intensa coloração vermelho-cereja).

Esta última reacção, de que daremos a técnica pormenorizada, constitui um meio seguro para a identificação da vitamina B₆ em preparados do complexo B. As vitaminas B₁, B₂, o ácido nicotínico e a nicotinamida, e até mesmo o ácido ascórbico, quando sujeitos ao mesmo tratamento, não dão qualquer coloração. A vitamina B₂ conserva a sua cor própria, mas, nas concentrações habituais, em preparados deste género, a coloração produzida pela reacção da vitamina B₆ é de tal modo intensa que torna quase imperceptível a cor daquela vitamina.

A reacção obtida com o derivado da piridoxina e o ester cianoacético é provavelmente uma reacção de tipo semelhante à de uma condensação aldólica. O cianoacetato de etilo, por conter um grupo metilénico reactivo pela presença do grupo CN, está em condições de dar, com os aldeídos, reacções de condensação idênticas às ocorridas entre os aldeídos que contêm átomos de hidrogénio no carbono vizinho do grupo carbonílico⁽²³⁾. O facto de a reacção se desenvolver apenas em meio alcalino parece confirmar esta hipótese. No entanto, a forte coloração produzida parece ser também de atribuir ao grupo substituinte, neste caso ao NO₂, visto o piridoxal, que preparámos a partir do cloridrato de piridoxina pela técnica de HEYL⁽²⁴⁾, modificada, dar, em idênticas circunstâncias com o cianoacetato de etilo, apenas uma ligeira coloração amarela e, ao fim de alguns minutos, fluorescência arroxeadada.

O produto de oxidação da piridoxina com o bromo dá também positivas algumas das reacções referidas, sendo para destacar, como de maior interesse, a obtida com o cianoacetato de etilo (forte coloração azul).

É interessante notar que, tanto nesta reacção como na anterior, a alcalinização do soluto só se deve efectuar depois da adição do cianoacetato, porquanto, procedendo pela ordem inversa, as reacções são negativas, ou, pelo menos, muito atenuadas.

Tendo por fim a utilização destas reacções na identificação da vitamina B₆ em preparados galénicos, propomos as seguintes técnicas:

1) — Tomar para tubo de ensaio cerca de 1 mg desta vitamina ou uma quantidade de soluto equivalente, adicionar 1 cm³ de ácido clorídrico diluído (3,7 % de ClH) e 2 cm³ de soluto de bromo a 1 % em soluto de brometo de potássio a 10 %. Mergulhar o tubo em banho de água fervente durante 5 minutos. Expulsar o excesso de bromo por uma rápida fervura a fogo directo, arrefecer, juntar água destilada até cerca de 5 cm³ e diluir ao dobro com álcool puro.

Adicionar III gotas de cianoacetato de etilo e 0,5 cm³ de amónia diluída a 50 % (cerca de 10 % de NH₃); obtém-se forte coloração azul, que passa lentamente a vermelha.

Se depois do desenvolvimento da coloração azul adicionarmos ao líquido 0,5 cm³ de ácido acético glacial, a cor mantém-se estável durante longo tempo.

Esta reacção pode ser utilizada na caracterização do cloridrato de piridoxina isolado ou em soluções simples.

2) — Evaporar numa cápsula de porcelana de cerca de 5 cm de diâmetro uma quantidade de soluto equivalente a 1 mg de vitamina B₆. Adicionar ao residuo seco 0,5 cm³ de ácido azótico fumante (d=1,52) e colocar a cápsula sobre um banho de água fervente durante 5 minutos.

Deixar arrefecer, dissolver o produto em 10 cm³ de álcool a 50° e transferir o líquido para tubo de ensaio. Adicionar III gotas de cianoacetato de etilo e 0,5 cm³ de amónia diluída a 50 %; desenvolve-se coloração vermelho-cereja, intensa. Esta coloração apresenta uma maior estabilidade se substituirmos a amónia diluída por 2 cm³ de soluto a 40 % de acetato de sódio.

Esta segunda reacção é especialmente aconselhável para a identificação da vitamina B₆ nos preparados galénicos de cuja composição façam parte outras vitaminas, em particular, do complexo B.

Nas fórmulas injectáveis deste complexo, vulgarmente denominadas «fortes», é conveniente utilizar 0,8 cm³ de ácido azótico em vez de 0,5 cm³.

CONCLUSÕES

O cloridrato de piridoxina, após tratamento a quente pelo ácido azótico fumante ou pelo bromo em soluto de brometo de potássio, adquire novas propriedades que se revelam por reacções de precipitação e coloração.

Os derivados obtidos da piridoxina pela acção daqueles oxidantes apresentam propriedades que parecem identificá-los como aldeídos.

As reacções intensamente coradas que se obtêm quando estes produtos em meio hidroalcoólico são adicionados de cianoacetato de etilo e amónia podem ser utilizadas na identificação da piridoxina em preparados galénicos, mesmo quando associada a outras vitaminas.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) KERESZTESY, J. C. e STEVENS, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1267 (1938).
 (²) KUHN, R. e WENDT, G., *Ber.* **71**, 1534 (1938).
 (³) STILLER E. T., KERESZTESY, J. C., e STEVENS, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 1237 (1939).
 (⁴) HARRIS, S. A., STILLER, E. T., e FOLKERS, K., *idem*, **61**, 1242 (1939).
 (⁵) HARRIS, S. A., e FOLKERS, K., *idem* **61**, 1245 (1939).
 (⁶) KUHN, R., e WENDT, G., *Ber* **72**, 305 (1939).
 (⁷) KUHN, R., ANDERSAG, H. WESTPHAL, K., e WENDT, G., *idem* **72**, 309 (1939).
 (⁸) KUHN, H., WENDT, G., e WESTPHAL, K., *idem* **72**, 310 (1939).
 (⁹) KUHN, R., e WENDT, G., *idem* **72**, 311 (1939).
 (¹⁰) KUHN, R., e LÖW, I., *idem* **72**, 1453 (1939).
 (¹¹) SWAMINATHAN, M., *Nature*, **145**, 780 (1940).
 (¹²) BINA, A. F., THOMAS, J. M., e BROWN, E. B., *J. Biol. Chem.* **148**, 111 (1943).
 (¹³) BROWN, E. B., BINA, A. F., e THOMAS, J. M., *idem* **158**, 455 (1945).
 (¹⁴) *New and Nonofficial Remedies* (1951).
 (¹⁵) GREENE, R. D., *J. Biol. Chem.* **130**, 513 (1939).
 (¹⁶) VILLELA, G. G., *Anais assoc. quim. Brasil.* **7**, 168 (1948).
 (¹⁷) GIBBS, H. D., *J. Biol. Chem.* **72**, 649 (1927).
 (¹⁸) SCUDI, J. V., BASTEDO, W. A., e WEBB, T. J., *idem* **136**, 399 (1940).
 (¹⁹) SCUDI, J. V., *idem* **139**, 707 (1941).
 (²⁰) HOCHBERG, M., MELNICK, D. e OSER, B. L., *idem* **155**, 109 (1944).
 (²¹) MARQUES LEAL, A. — Comunicação pessoal.
 (²²) SANTOS, M. L., e ALVES, M. A., *Rev. port. farm.* **1**, 60 (1951).
 (²³) KARRER, *Tratado de Quim. Org.* 201 (3.ª Edição Espanhola).
 (²⁴) HEYL, D., *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3434 (1948).

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

NOTA SOBRE A QUININA COMO PERTURBADOR DA REACÇÃO DE CARR Y PRICE PARA A VITAMINA A (*)

A. LUPI NOGUEIRA e ELVIGE NETO

Licenciados em Farmácia

Ao determinarmos o teor em vitamina A, em certas especialidades farmacêuticas injectáveis, contendo também cânfora, quinina e essências antissépticas em soluto oleoso, verificámos que por conveniente diluição com clorofórmio e adição do reagente de Carr y Price, embora se obtivesse coloração azul, se formava forte turvação que inibia a leitura colorimétrica.

No intuito de averiguar qual o elemento perturbador da reacção, prepararam-se solutos clorofórmicos de cânfora, de quinina e de essências antissépticas, em concentrações semelhantes às dos preparadores galénicos referidos, adicionando-se a cada um o reagente de Carr y Price.

Quer os solutos de cânfora, quer os das essências, ou ambos em conjunto, deram soluções límpidas com o citado reagente.

O mesmo não aconteceu com o soluto clorofórmico de quinina, em que se observou marcada turvação.

(*) Trabalho apresentado ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

A quinina se deve portanto atribuir a causa de tal facto.

Não encontrámos qualquer referência quanto à possível natureza do composto formado.

No entanto a quinina, quando aquecida 5 horas a 150° com Cl_3As em soluto clorofórmico dá 80 % dum composto de estrutura bastante complexa cuja fórmula bruta é $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_4\text{As}$ (1).

Por semelhança de comportamento químico, o Cl_3Sb poderia talvez originar um produto análogo.

Há que notar que a reacção por nós observada, se passa à temperatura ordinária e é imediata, o que afasta a hipótese acima formulada.

Com o fim de verificarmos não somente a percentagem a partir da qual a quinina é um elemento perturbador da reacção, como também se a ela cabe a responsabilidade pela diminuição do teor em vitamina A, assinalada em algumas das especialidades farmacêuticas, preparámos 20 lotes de ampolas contendo uma quantidade fixa de vitamina (1250 U. I./ cm^3) e quantidades crescentes de quinina básica (de 0,000 a 0,030g/ cm^3) em soluto oleoso.

Os lotes foram divididos em dois grupos, um dos quais sofreu um aquecimento de 100° C durante 30 minutos.

Determinou-se então o conteúdo em vitamina A, em todos os lotes e nos dois grupos, pelo método de Carr y Price, utilizando o Espectrofotómetro Universal Coleman, modelo 14, por comparação com o padrão internacional de vitamina A (acetato).

Por adição de 9 cm^3 do reagente a 2 cm^3 da solução clorofórmica obtida por conveniente diluição do conteúdo das ampolas, começou a observar-se turvação que prejudicava a leitura colorimétrica a partir do lote n.º 10 (contendo 0,0027g/ cm^3 , isto é, 0,000054 g de quinina básica na tomada de ensaio).

Nas determinações subsequentes (lotes 11 a 20) houve portanto necessidade de proceder a uma prévia extracção da quinina, para o que utilizámos a seguinte técnica:

«Dissolver 1 cm^3 do soluto oleoso em 50 cm^3 de éter isento de peróxidos; agitar, em ampola de decantação com 25 cm^3 de SO_2H_2 a 5 %; repetir mais duas vezes a extracção com igual volume de ácido. Secar o soluto etéreo com sulfato de sódio anidro, e evaporá-lo em corrente de anidrido carbónico, a banho de água não ultrapassando 40° C. Dissolver o resíduo em volume conveniente do clorofórmio, e proceder à determinação colorimétrica».

Os resultados obtidos nos ensaios efectuados imediatamente a seguir à esterilização e no grupo que não sofreu aquecimento, figuram no quadro n.º 1.

Cerca de 6 meses depois repetiram-se todas as dosagens de vitamina A, nos vários lotes.

Os valores encontrados constam do quadro n.º 2.

Da observação conjunta dos dois quadros pudemos concluir o seguinte:

- 1.º — A turvação devida à quinina básica, começou a notar-se a partir do lote que continha 0,0027 g desta substância por cm^3 do soluto oleoso.
- 2.º — O aquecimento a 100° C, durante 30 minutos, provoca uma diminuição do teor vitamínico, que oscila entre 12 e 16 % (em média 14 %).

QUADRO N.º 1

Número do Lote	Teor em quinina básica em g/cm ³	Teor em vitamina A, encontrado em U. I./cm ³				Diminuição do teor vitamínico pelo método extractivo	
		Sem extração da quinina		Com extração de quinina			Diminuição do teor vitamínico pela esterilização
		Lote não esterilizado	Lote esterilizado (100° - 30m)	Lote não esterilizado	Lote esterilizado (100 - 30m)		
1	0,0000	1,233	1,065	—	—	—	
2	0,0003	1,216	1,060	1,184	1,050	14 %	
3	0,0006	1,233	1,033	1,160	1,060	13 %	
4	0,0009	1,183	1,050	1,160	1,060	17 %	
5	0,0012	1,233	1,050	1,184	1,060	12 %	
6	0,0015	1,233	1,060	1,172	1,060	15 %	
7	0,0018	1,216	1,050	1,155	1,060	14,5 %	
8	0,0021	1,233	1,060	1,196	1,060	14 %	
9	0,0024	1,250	1,065	1,225	1,065	14,5 %	
10	0,0027	1,250	1,050	1,175	1,065	15 %	
11	0,0030	turvação ligeira	—	1,183	1,050	16 %	
12	0,0060	turvação nítida	—	1,150	990	12 %	
13	0,0090	turvação ligeira	—	1,170	1,028	14 %	
14	0,0120	turvação ligeira	—	1,165	1,002	13 %	
15	0,0150	turvação ligeira	—	1,152	980	14 %	
16	0,0180	turvação ligeira	—	1,148	976	15 %	
17	0,0210	turvação ligeira	—	1,145	1,008	15 %	
18	0,0240	turvação ligeira	—	1,138	991	12,5 %	
19	0,0270	turvação ligeira	—	1,140	969	13 %	
20	0,0300	turvação ligeira	—	1,142	960	15 %	

Centro de Documentação Farmacéutica da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO N.º 2

Número do Lote	Teor em quinina básica em g/cm ³	Teor em vitamina A, encontrado em U. I./cms				Diminuição do teor vitamínico no lote aquecido a 100º - 30m
		Sem extração da quinina		Com extração da quinina		
		Lote não esterilizado	Lote esterilizado (100º - 30m)	Lote não esterilizado	Lote esterilizado (100º - 30m)	
1	0,0000	716	670	---	---	7 %
2	0,0003	683	670	---	---	2 %
3	0,0006	733	683	---	---	7 %
4	0,0009	716	690	---	---	4 %
5	0,0012	750	725	---	---	4 %
6	0,0015	783	716	---	---	9 %
7	0,0018	760	680	---	---	10 %
8	0,0021	683	666	---	---	3 %
9	0,0024	783	733	---	---	7 %
10	0,0027	750	695	---	---	8 %
11	0,0030	turvação ligeira	716	670	670	7 %
12	0,0060	turvação nítida	650	633	633	3 %
13	0,0090	turvação ligeira	650	600	600	8 %
14	0,0120	turvação ligeira	633	600	600	6 %
15	0,0150	turvação ligeira	624	595	595	5 %
16	0,0180	turvação ligeira	680	650	650	5 %
17	0,0210	turvação ligeira	650	600	600	8 %
18	0,0240	turvação ligeira	705	670	670	5 %
19	0,0270	turvação ligeira	716	670	670	7 %
20	0,0300	turvação ligeira	702	624	624	11 %

3.º — A extracção da quinina segundo a técnica acima indicada, diminui também o teor em vitamina A, por perdas durante o processo extractivo, como pudemos comprovar executando o método nos lotes em que ele não era obrigatório (lotes 1 a 10).

O decréscimo observado, varia entre 2 e 6 % (em média 4 %).

4.º — A diminuição do teor vitamínico no decorrer dos 6 meses foi aproximadamente de 40 %.

5.º — A destruição da vitamina A nos lotes esterilizados em relação aos que não sofreram aquecimento, apresenta-se sensivelmente menor (6 % em média), após 6 meses, do que a observada inicialmente, depois da esterilização (cerca de 14 %).

6.º — A presença da quinina parece não influir na redução do conteúdo vitamínico.

Ensaio posteriores efectuados um ano depois, confirmaram sensivelmente os resultados obtidos 6 meses antes, o que leva a admitir uma estabilização na destruição da vitamina A.

É interessante o facto de preparados galénicos efectuados por nós, contendo quinina, cânfora, essências antissépticas e vitamina A, apresentarem, após um ano e meio, um decréscimo do teor vitamínico que não excedeu 30 %, o que nos leva a pensar num papel protector da cânfora ou das essências antissépticas, ou ainda do conjunto destes componentes.

Do trabalho por nós realizado, infere-se a necessidade de adicionar uma quantidade de vitamina A superior à teoricamente exigida pela preparação, dada a destruição causada pela esterilização e pela oxidação lenta.

No que se refere a esta última, pode evitar-se parcialmente os seus efeitos, fechando as ampolas em atmosfera de gás inerte.

Por este processo a destruição vitamínica não vai além de 15 a 20 %.

BIBLIOGRAFIA

(¹) ERBEN, F. X., PHILIPPI, E., e SCHNIDERSCHITZ, N.: *Ber.* 58, 2854 (1925) por *C. A.* 20, 1629.

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

da Ordem dos Farmacêuticos

NOTA SOBRE A PREPARAÇÃO DE SOLUÇÕES INJECTÁVEIS DE GLICOSE ISENTAS DE PIROGÉNIOS

ÂNGELO QUEIROZ DA FONSECA

Licenciado em Farmácia

Capitão-tenente farmacêutico naval

CARLOS SILVEIRA

Licenciado em Farmácia

1.º tenente farmacêutico naval

ANTÓNIO PERQUILHAS TEIXEIRA

Licenciado em Farmácia

1.º tenente farmacêutico naval

O trabalho a que se refere esta breve nota foi a consequência de reacções térmicas, que de há muito se verificavam no Hospital da Marinha, quando da injeccção, a doentes, de grandes massas líquidas — em especial soro glicosado —. Já em 1949, numa palestra sobre pirogénios, feita por um de nós (^a) neste Hospital, se descreveram reacções idênticas, largamente

(^a) QUEIROZ DA FONSECA.

relatadas na literatura, e se disse da necessidade dum apetrechamento à altura de se poderem preparar solutos injectáveis, e em especial soros salinos, isentos de pirogênios.

A Direcção do Hospital, inteligentemente e com larga visão, ordenou a aquisição dum bidestilador Quickfit que obedece aos requisitos apontados pelos principais investigadores do assunto, para obtenção duma água apirogénica.

O aparelho depois dum periodo experimental de controle químico, bacteriológico e pirogénico, começou a funcionar normalmente, com plena satisfação, dando-nos uma água bidestilada isenta de pirogênios, indispensável ponto de partida para o estudo do problema das reacções térmicas.

Sobre a água obtida neste aparelho, e em seguida sobre soluções glicosadas com ela preparadas, fizeram-se uma série de ensaios que constituem o assunto desta nota, publicada apenas com o fim de mostrar a resolução, como simples rotina quotidiana, dum problema que hoje preocupa todos os que trabalham em solutos injectáveis.

1.º ensaio:

O primeiro ensaio incidiu apenas sobre a água que foi isotonisada com cloreto de sódio, previamente apirogenado por aquecimento na estufa, a 200-205°, durante 2 horas. A injeção foi feita em 3 coelhos seleccionados de acordo com as normas inscritas na F. E. U. XIV, normas essas seguidas em todos os ensaios no que diz respeito ao tratamento dos animais antes e durante as provas, apirogenação de seringas, agulhas, balões, etc.

Injectaram-se sempre 20 c. c. de soluto na veia marginal da orelha do coelho, uma vez que os animais tinham o peso médio de 2 kg.

Para fazer a injeção, introduziram-se os coelhos numa caixa do mesmo género doutras descritas na literatura⁽¹⁾, evitando-se excitar os animais. As temperaturas rectais foram tiradas com um termómetro clínico vulgar, introduzindo-o até à profundidade duns 5 cm e, em vez de se observarem tempos, preferiu-se deixar estar o termómetro até à estabilização da temperatura; obtiveram-se assim resultados mais constantes.

Verificámos facilmente a influência de ruídos, mesmo de conversas, sobre as oscilações térmicas dos animais, pelo que observámos o mais rigoroso silêncio.

Passemos aos resultados obtidos neste ensaio:

Coelhos	Temperatura antes da injeção	Temperatura depois da injeção		
		1 hora	2 horas	3 horas
A	39,3	39,6	39,5	39,7
B	39,4	39,4	39,5	39,6
C	39,1	39,4	39,5	39,5

Como não se verificou para qualquer dos coelhos elevação de temperatura superior a 0,6°, nem sendo a soma das elevações lidas superior a

1.º, concluímos por estar a água ensaiada nas condições exigidas pelo ensaio de apirogenia da F. E. U. XIV.

2.º ensaio:

Este ensaio, e os seguintes, foram feitos com soro glicosado isotónico. Neste, o soro em exame foi retirado dum balão de 1.000 c. c. dum lote recente, com um mês de preparação, sobre o qual incidiam as referidas reclamações.

Eis as temperaturas verificadas:

Cochos	Temperatura antes da injeção	Temperatura antes da injeção		
		1 hora	2 horas	3 horas
A	39,5	40,4	40,5	40,1
B	39,4	40,1	40,5	40
C	39,6	40,5	40,3	

Pelas elevações de temperatura que encontrámos — superiores a 0,6º —, concluímos que se tratava dum soro pirogénico.

3.º ensaio:

Preparámos depois um soro, agora já com a água anteriormente dada como apirogénica (1.º ensaio) para verificar se seria a glicose a responsável pelo resultado do ensaio anterior, e portanto pelas reacções nos doentes, ou se essa responsabilidade caberia à água que usávamos anteriormente.

Obtivemos uma elevação de temperatura que chegou a 0,9º, como se pode ver pelas leituras feitas no coelho A:

Coelho	Temperatura antes da injeção	Temperaturas depois da injeção		
		1 hora	2 horas	3 horas
A	39,6	40,5	40,4	40

O resultado do ensaio não nos deixou qualquer dúvida sobre a responsabilidade da glicose nas reacções observadas, uma vez que as reacções subsistiam quando se lhe juntava aquele produto, apesar de a água utilizada ser reconhecidamente apirogénica.

Em vista dos resultados verificados nos ensaios anteriores, estudámos os processos descritos na literatura sobre a apirogenação dos soros salinos, procurando-se essencialmente um método, que pela sua simplicidade e eficiência, permitisse um uso prático diário.

A escolha recaiu no tratamento pelo carvão activado, utilizando as suas propriedades adsorventes, método a que muitos autores fazem boas referências. Procedemos assim ao tratamento do soro com 1 ‰ de carvão activado mantendo um contacto de 1/2 hora agitando de vez em quando e finalmente filtrando.

A filtração fez-se por papel de filtro, previamente passado, repetidas vezes, por água apirogénica.

O soro foi acondicionado em ampolas de 20 c. c. e balões de 1.000 c. c. também com a última passagem da lavagem feita com água apirogénica.

Com o soro das ampolas e balões assim preparado fizemos mais dois ensaios.

4.º ensaio:

Coelhos	Temperatura antes da injeção	Temperatura depois da injeção		
		1 hora	2 horas	3 horas
A	39,9	40,1	40,1	40,2
B	39,7	40	40,1	40
C	39,6	39,6	40	39,9

Subida de temperatura inferior a 0,6° e consequentemente soro apirogénico.

5.º ensaio:

20 c. c. do mesmo soro, mas agora directamente de balões de 1.000 c. c., para aproximar quanto possível as condições em que o soro é administrado a doentes, foram injectados em coelhos utilizando tubo de borracha e agulha convenientemente lavados, esterilizados e passados por um pouco de soluto antes de injectar.

Verificámos os seguintes resultados:

Coelhos	Temperatura antes da injeção	Temperaturas depois da injeção		
		1 hora	2 horas	3 horas
A	39,8	40,1	40,1	40,1
B	39,8	40,1	40,1	39,9
C	39,5	39,5	39,5	39,4

Elevação de temperatura sempre inferior a 0,6° e portanto soro apirogénico.

CONCLUSÕES

Feitos os ensaios e analisados os resultados obtidos passámos a usar o tratamento com carvão activado a 1 ‰ em todos os solutos de glicose, cloreto de sódio, citrato de sódio, etc., de quaisquer concentrações, desde que sejam acondicionados em ampolas de capacidade igual ou superior a 20 c. c., e, por mais forte razão, em todos os solutos normalmente injectados em grandes quantidades, como os soros salinos, etc. Chegámos à conclusão de que, apesar do que está descrito em detrimento do carvão activado, este, pela simplicidade do seu uso e pelos bons resultados verificados, pode servir como rotina num serviço de injectáveis.

A importância da água na apirogenia das soluções levou-nos a tomar os seguintes cuidados: num pequeno compartimento relativamente isolado, a água é destilada e bidestilada no aparelho de vidro neutro Quickfit com aquecimento de vapor, recebida em balões esterilizados que de novo são esterilizados depois de cheios, e utilizada dentro das próximas 24 horas.

Quando se trata de balões de 500 ou 1.000 c. c. é de importância fundamental a despirogenação do material de injeção — tubo de borracha, agulhas, torneiras.

Depois que começámos a usar os processos descritos não tivemos noticia de qualquer nova reacção térmica, sendo já decorridos 6 meses desde que se puseram em prática.

BIBLIOGRAFIA

(¹) DENOËL, A.: État actuel de la question des pyrogènes — *Bull. fédération intern. pharm.*, **24**, 1294 (1950/1951).

Lisboa, Novembro de 1952.

(Trabalho realizado no Laboratório Químico-Farmacêutico do Hospital da Marinha)

da Ordem dos Farmacêuticos

NOTA SOBRE A POMADA DE PENICILINA

CARLOS SILVEIRA
Licenciado em Farmácia
1.º tenente farmacêutico naval

A. PERQUILHAS TEIXEIRA
Licenciado em Farmácia
1.º tenente farmacêutico naval

Numa cuidada revisão de conjunto, SILVA CARVALHO (¹) reúne várias fórmulas de pomadas de penicilina e cita como factores que influem na conservação da pomada: *a*) a natureza e o grau de pureza do sal penicilínico usado; *b*) a natureza do intermédio; *c*) a humidade; *d*) a temperatura de conservação, especialmente se se utiliza penicilina pouco pura.

Tem-se usado a penicilina cálcica e também os sais sódico e potássico cristalinos, de elevada pureza.

Os intermédios usados têm sido variadíssimos: vaselina associada à lanolina ou produtos seus derivados, vaselina associada a óleos, ceras, etc., intermédios hidrossolúveis, etc. A Farmacopeia Inglesa cita na sua edição de 1948 (2), como intermédio, a pomada de alcoóis de lã, mas a Adenda de 1951 (3) substitui este intermédio por uma mistura de vaselina sólida e parafina líquida, que mantém na edição de 1953 (4). CULTER (5) estudou a conservação de várias pomadas de penicilina, indicando como mais estáveis as preparadas com vaselina, enquanto que as confeccionadas com carbowax, água, gel de hidróxido de alumínio e outros se mostraram pouco estáveis. Encontram-se citadas várias fórmulas em que entra a lanolina associada à vaselina, entre elas a inscrita na Adenda de 1950 à Farmacopeia Dinamarquesa de 1948 (6) e outras indicadas nos N. N. R. de 1948 (7). DIDING e SANDELL (8), estudando pomadas de penicilina com 10 % de lanolina anidra, verificaram que havia perda apreciável de potência ao fim de três meses e meio, estando esta perda relacionada com o teor de peróxidos da lanolina.

Quanto à humidade, a pomada de penicilina deve ser anidra. Pequena quantidade de água diminui consideravelmente a sua conservação.

De entre as numerosas fórmulas descritas, procuramos escolher uma na qual a penicilina se conservasse, sem perda apreciável, durante um período de tempo razoavelmente longo. Com a publicação desta nota, apenas pretendemos indicar a fórmula por nós adoptada no nosso serviço de rotina.

Em face do que acabamos de descrever resolvemos fazer duas preparações com cerca de 1.000 U. I. por grama (título usual das pomadas de penicilina), usando para isso penicilina G sódica cristalina de alta potência (1.670 U. I. por mg).

Na preparação n.º 1, usámos como intermédio 80 g de vaselina sólida, 5 g de parafina líquida e 20 g de lanolina.

Na preparação n.º 2 usámos o intermédio citado na Adenda de 1951 à Farmacopeia Inglesa de 1948 (3), constituído por 95 g de vaselina sólida e 5 g de parafina líquida.

Os intermédios foram esterilizados a 120-30°, durante 2 horas, na estufa de ar quente (também com a finalidade de exsiccá-los). A penicilina, em quantidade suficiente, juntou-se a parafina líquida e depois, a pouco e pouco, o restante intermédio. A pomada foi dividida por bisnagas de estanho. Estas, bem como todo o material utilizado na preparação da pomada, foram esterilizados ou desinfectados o melhor possível.

As bisnagas, contendo a pomada de cada uma destas preparações, foram divididas em dois lotes, um dos quais foi conservado no frigorífico (à temperatura de cerca de 4° C.) e o outro à temperatura do laboratório.

Para avaliarmos a conservação das nossas preparações, fizemos doseamentos químicos da penicilina utilizando a técnica indicada por BOYMOND (9) que resumidamente se transcreve: dissolver 15 g de pomada em cerca de 15 ml de benzol puríssimo, adicionar 30 ml de água, agitar, centrifugar e separar a camada aquosa (que contém a penicilina); desta, medir 5 ml (duas vezes) e dosear a penicilina pelo método iodométrico indicado por MUNDELL, FISCHBACH e EBLE (10).

Os resultados obtidos nos ensaios efectuados estão inscritos no quadro seguinte. Os números indicam U. I. de penicilina por grama de pomada.

Data do ensaio	Preparação n.º 1		Preparação n.º 2	
	Conservada no frigorífico	Conservada no laboratório	Conservada no frigorífico	Conservada no laboratório
Logo após a preparação	886	886	1084	1084
1 mês depois da preparação	436	225	1008	992
1 ano depois da preparação	—	—	899	833

Estes resultados levaram-nos a adoptar no nosso serviço de rotina a preparação n.º 2 (indicada pela Adenda de 1951 à Farmacopeia Inglesa de 1948) ⁽³⁾, visto que, nas condições em que nos foi dado trabalhar, se mostrou de melhor conservação. Indicamos como prazo de validade um ano, mas, como a perda de penicilina neste período de tempo foi de cerca de 17 % (quando conservada a baixa temperatura) e de cerca de 23 % (quando conservada à temperatura do laboratório), passámos a usar mais 20 % de penicilina do que a quantidade teórica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SILVA CARVALHO, L.: *Penicilina* (1949).
- (2) *British Pharmacopoeia* (1948).
- (3) *Addendum (1951) to the British Pharmacopoeia* (1948).
- (4) *British Pharmacopoeia* (1953).
- (5) CULTER, S. H.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **37**, 370-4 (1948).
- (6) *Pharmacopoea Danica* (1948) — *Addendum* (1950).
- (7) *New and Nonofficial Remedies* (1948).
- (8) DIDING, N. A. e SANDELL, E.: *Svensk. Farm. Tid* **53**, 617-21 (1949).
- (9) BOYMOND, P.: *Pharm. Acta Helv.* **22**, 353 (1947).
- (10) MUNDELL, FISCHBACH e EBLE.: *J. Pharm. Assoc.* **35**, 373 (1946).

Lisboa, Março de 1953.

(Trabalho efectuado no Laboratório Químico-Farmacêutico do Hospital da Marinha).

REVISÕES DE CONJUNTO

A ÁGUA NA PREPARAÇÃO DE SOROS ARTIFICIAIS

A. A. PALLA CARREIRO

Tenente farmacêutico

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

Os soros artificiais, constituídos por soluções diluídas a administrar em grandes volumes, são, como sabemos, medicamentos utilizados quando se pretende a sobrevivência dos animais, especialmente como agentes destinados a conseguir o equilíbrio hídrico dos organismos, promovendo o regresso da pressão arterial às condições normais depois de graves sangrias e como recuperadores da massa plasmática. São, na sua maioria, verdadeiros sucedâneos do sangue, destinados à substituição do líquido, dos protidos e do ferro (1).

Quer isto dizer que a medicação intravenosa destina-se a ser aplicada em indivíduos debilitados, onde qualquer acção nociva pode ter graves efeitos, de resultados por vezes dramáticos.

Somos, por isso, levados a considerar, numa distribuição de valores entre *solvente* e *substância activa*, a grande importância da água, dado o grande volume injectado, a qual, por propriedades intrínsecas, se pode tornar muito prejudicial, e até mesmo perigosa.

Se o tratamento ou cura é um aspecto de primacial importância na terapêutica, não será muito menos o dum possível prejuizo a ocasionar ao doente com o uso desse mesmo medicamento. Moralmente, e atendendo à junção do farmacêutico, parece-nos mesmo mais grave.

Durante a guerra e no pós-guerra deu-se grande impulso em todos os países ao estudo dos sucedâneos do sangue. Não só se aprofundaram os já conhecidos, como se fizeram ensaios com toda uma gama de novos compostos susceptíveis de servir de sucedâneos. Tal é o caso do Dextran, polímero de peso molecular próximo de 75.000, obtido pela acção do *Leuconostoc mesenteroides* sobre a glucose, das soluções de polivinipirrolidona, simples ou associada a sais minerais (Vinilone, Isoplasma), do Subsidon, em cuja composição entra a rutina, e de tantos outros.

Aos Serviços de Saúde do Exército interessa muito especialmente este assunto, pela possibilidade de grandes bombardeamentos a cidades inteiras, centros fabris muito populosos, e como processo de limitar o número de mortos numa guerra dotada de um poder destruidor e mortífero cada vez maior e de resultados mais vastos. Daí o tornar-se necessária a existência de grandes *stocks* de plasma humano e, pela dificuldade de o obter em quantidades apreciáveis, de seus sucedâneos, e meios convenientes para os preparar com o máximo de eficácia e nas melhores condições, atendendo sempre à via de administração: a veia.

Nestas considerações, vamos apenas ocupar-nos da parte solvente. Dum modo geral, uma água para ser aplicada na preparação de solutos

injectáveis deve obedecer a determinadas condições, como sejam: ausência de electrolitos, pH próximo da neutralidade (fraco conteúdo em CO_2) e ausência de impurezas bacterianas ou de outros microorganismos. Tais exigências são definidas pelas farmacopeias que incluem ensaios, limitando o uso apenas àquela água que obedeça a determinados requisitos.

Antigamente a ideia dominante na obtenção do veículo para estas preparações obedecia sobretudo à finalidade de o obter tão quimicamente puro quanto possível. Mais tarde passou a sobrepor-se uma nova noção de pureza da água a utilizar: a da pureza bacteriana.

O primeiro ponto designado, fica geralmente resolvido com um bom alambique (uma, duas ou mais destilações) e material de vidro duro para conservar a água. O segundo ponto necessita, além disso, de uma técnica operatória rigorosa e o emprego de produtos químicos de confiança.

A F. P. (2) e o Codex (3), para não citar outras farmacopeias, e CAZZANI (4) mandam empregar na preparação da água para injectáveis a água redestilada, isto é uma água obtida de uma outra, já obedecendo às condições de pureza química.

Para o caso de que estamos falando — os soros — o problema da pureza química, à parte a possível existência de metais (Cu, Pb, Fe, Zn, Sn, etc.) ou de compostos azotados, sempre testemunhas da existência de uma flora ou fauna inconvenientes (produtos difíceis de admitir desde que se empregue um destilador apropriado, de vidro Pyrex, por ex.), é de interesse secundário, quer por serem menores os possíveis prejuízos que podem causar no campo fisiológico, quer por serem de mais fácil *contrôle*.

Evidentemente, que o uso de uma água destilada já obedecendo às condições da F. P., como matéria-prima, na preparação da água para injectáveis, por nova ou novas destilações, permite deixar em campo apenas o problema bacteriológico.

No entanto, não é sempre o caso, sendo frequente hoje em dia, com os progressos verificados na construção de novos aparelhos de maior rendimento e de mais perfeito funcionamento, praticar-se apenas uma destilação. Assim, a U. S. P. XIV (5), no capítulo de água para injectáveis, não faz referência à necessidade de se proceder a mais do que uma operação destilatória.

Existe ainda no problema das águas para soros dois aspectos que é preciso ter presentes, dado o grande consumo de água, a produção, ou melhor, o rendimento e o preço.

PUREZA BACTERIANA

As bactérias são capazes de se multiplicar na água destilada dentro de certa medida. Tal possibilidade é influenciada por diversos factores, como, por exemplo:

1.º *A espécie de destilador na qual a água foi preparada.* A existência de impurezas metálicas dissolvidas a partir do metal do destilador pode ser suficiente para reter o crescimento de organismos que mais tarde ganham acesso à água.

2.º *A temperatura à qual a água destilada é armazenada.* Uma temperatura próxima do ótimo para o desenvolvimento bacteriano facilita o crescimento dos microorganismos.

3.^o *Contacto com o ar.* Se a água está exposta ao ar, por o recipiente estar mal vedado, ou se está contida num balão mal cheio com ar não esterilizado, existe uma fonte constante de contaminação.

4.^o *Presença de substâncias que sirvam de alimento aos microorganismos.*

Conforme as condições, o conteúdo bacteriano de uma água destilada armazenada pode variar consideravelmente.

Por curiosidade, citamos o facto de MARTINDALE (*) ter encontrado 3.800.000 organismos por c. c. numa água destilada armazenada por 15 dias.

A importância da existência de uma flora bacteriana na água destilada não interessa apenas por si só, mas também pelos produtos a que ela pode dar origem: os pirogénios.

O nome de pirogénios foi dado por SEIBERT (†) em 1923. Este investigador verificou que certas reacções violentas bem conhecidas dos cirurgiões, que se verificavam sobretudo quando se injectavam doses maciças de soros por via endovenosa, não eram devidas a qualquer impureza química dos medicamentos postos em solução na água nem a deficiências de esterilização, mas sim a substâncias hipertermizantes de origem bacteriana (*).

O problema dos pirogénios tem hoje grande importância e o conhecimento da sua existência veio trazer novas directrizes à técnica operatória dos injectáveis — especialmente no que se refere à preparação de soros artificiais, problema fundamental para os hospitais, onde já, normalmente, estes medicamentos formam uma razoável parte do volume total dos solutos injectáveis fornecidos.

Tratando-se de medicamentos que se injectam em grande quantidade (250 c. c., 500 c. c., 1.000 c. c.) e, geralmente, como dissemos, em doentes em estado grave, é realmente nos soros que o problema dos pirogénios atinge toda a sua agudeza.

Ainda hoje se verificam entre nós os acidentes resultantes de soros mal preparados. Arrepios de duração variável durante a hora que se segue à injeção, continuados por vezes nas quatro horas seguintes, de febre, diminuição de débito cardíaco, vaso-constricção cutânea — são sintomas que surgem com certa frequência nos operados tratados com soros glucosados, cloretados ou outros.

Para contrariar o aparecimento de possíveis impurezas de origem bacteriana existentes numa água destinada a ser usada em tais preparações e trabalhar com certa garantia e eficácia, tornar-se-ia necessário ter em consideração o seguinte:

1.^o Conhecimento tão aproximado quanto possível da estrutura dos pirogénios, da sua origem e formação;

(*) Foi CENTANNI (*), em 1894, que atribuiu, pela primeira vez, o estado febril no curso de doenças infecciosas, à libertação na corrente sanguínea de substâncias endógenas resultantes da lisis bacteriana, às quais chamou *pirotóxicas*. Tais substâncias são as mesmas a que SEIBERT denominou *pirogénios*.

2.º Conhecimento das suas propriedades, nomeadamente daquelas que podem dar indicações sobre a possibilidade da sua remoção ou da sua fragilidade;

3.º Técnica fácil, segura e precisa para os pesquisar.

*

Não é nossa intenção aprofundar cada um destes pontos, que já têm sido tratados, com grande profusão de dados, em numerosos trabalhos clássicos (9, 10, 11, 12, 13). Aproveitamos, porém, o ensejo para fazer algumas considerações, que achamos ter especial importância para a compreensão do problema, e outras que nos têm ocorrido durante o nosso trabalho de rotina.

1.º Apesar de todas as animosas pesquisas efectuadas por grande número de investigadores, a natureza química destas substâncias, dum modo geral, podemos dizer, continua misteriosa. Apenas está assente que não se trata de uma só substância hipertermizante e que não existe apenas um agrupamento químico responsável pela sua acção. Parece tratar-se de polissacaridos de peso molecular elevado (62.000 por centrifugação) e dotados de grande pluralidade de comportamento.

NESSET (14) e colabs., num esforço no sentido de melhor conhecimento químico dos pirogénios, conseguiram algumas constatações dentro do campo analítico que mereceram especial reparo. Podemos resumir as conclusões a que chegaram do seguinte modo:

Baseando-se no character polissacarídico dos pirogénios, prepararam um concentrado obtido por desproteinização (método da digestão tripsica, preferível ao método de SEVAG (15), e da extracção das proteínas pelo fenol a 95 %) das células de *Pseudomonas aeruginosa*. Procederam depois à análise elemental (C, H, N, P, cinzas) e ao estudo qualitativo do concentrado. Deste modo caracterizaram o ácido nucleínico, já apontado por RODNEY (16), e hexosamina — açúcar redutor, e confirmaram a negatividade do teste de proteínas da reacção de KILLIANI para os desoxiaçúcares e a de DISCHE (17), para os ácidos glicosónico e galactutónico. Em trabalho posterior (18), mas realizado sobre outras espécies bacterianas: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella Typhi*, *Bacillus subtilis* e *Serratia marcescens* os autores americanos confirmaram a existência comum de hexosamina, ácido nucleínico e de um açúcar não redutor. O ácido nucleínico parece ser contaminante bem como a hexosamina. No entanto, esta última não mostrou ter correlação directa entre a pirogenicidade e a percentagem existente em cada um dos diferentes germes. Os ensaios deixaram prever que as diferenças de actividade observadas possam ser devidas ainda a um produto até agora não identificado, ou, inclusivé, mesmo a diferença de estrutura molecular. Tais pontos estão ainda em estudo.

Seguindo um rumo inverso, CHORONNAT e LECHAT (19), autores que citaremos frequentemente, efectuaram ensaios com ácidos nucleínicos e outros produtos biológicos definidos, como a adenosina e o ácido adenosina-trifosfórico, e demonstraram que muitas das substâncias, algumas delas empregadas até como medicamentos, são pirogénicas quando injectadas por via endovenosa no coelho. Tais trabalhos que culminaram outros, realizados

com fenóis simples, que se mostraram pirogênicos quando impuros (19) e não pirogênicos quando especialmente purificados (20), abriram um novo campo de suposições de grande alcance.

Do que está feito, porém, não se infere que os pirogênios que aparecem nos soros possam conter, como contaminantes, substâncias daquele tipo, apesar de se poder admitir a formação destes compostos a partir das bactérias.

Seja como for, tal teoria estaria, pelo menos, de acordo com a ideia que parece estar definitivamente assente, de tratar-se de substâncias contendo na sua molécula uma estrutura polissacarídea e em que o fósforo figuraria normalmente e, podendo conter ou não, enxofre e azoto.

O ácido adenosina-trifosfórico, por exemplo, contém na sua molécula uma ribose e fósforo e mostra-se rapidamente pirogênico (6 mgs./Kg., $\Delta m = 1^{\circ},2$).

Os ensaios são, no entanto, muito melindrosos por ser necessário empregar substâncias rigorosamente puras para que não se esboce a dúvida da pirogenia ser proveniente de impurezas, e não das próprias substâncias. Assim, os ensaios efectuados por CHORONNAT e LECHAT com a adenosina deram a conhecer que esta substância, que se mostrava fortemente pirogênica (100 mgs./Kg. sob a forma de soluto a 1 %, $\Delta m = 1^{\circ},85$), devia o seu caracter pirogênico não à substância em si, mas a uma impureza.

Quaisquer que sejam os resultados práticos que venham a tirar-se das conclusões obtidas, a verdade é que os autores, preferindo o método sintético ao analítico, abriram novas possibilidades no sentido de um melhor conhecimento da estrutura dos pirogênicos, hoje ainda bastante incipiente.

O aparecimento dos pirogênios nos soros pode ser devido a numerosos microorganismos, especialmente bactérias, donde resultariam como uma formação do seu metabolismo.

Desenvolvem-se sempre que se deixa a água em repouso e em recipientes mal lavados, material de vidro úmido ou em qualquer sistema aquoso que não tenha um conservador e que esteja sujeito a inquinação, sobretudo se na água existem substâncias que lhes sirvam de alimento.

São muitas as bactérias capazes de produzir pirogênios, e muito especialmente as Gram negativas do grupo coli-tífico. Citemos, como mais comuns, as que nos têm servido para a preparação de pirogênio: *Escherichia coli*, *Eberthella typhosa*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

DORCHE (21), a partir de águas destiladas pirogênicas, isolou diversos microorganismos de propriedades hipertermizantes. Estes germens pertenciam aos géneros *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Chromobacterium*, *Sarcina*, *Serratia* e *Staphilococcus*. Co TUI e SCHRIFT (22), em 1942, fizeram um estudo bastante criterioso sobre diferentes bactérias, mais tarde completado por WILLIE e TODD (23), tendo considerado pirogênicas as seguintes bactérias: *Escherichia coli*, *formicae*, *cloacae*; *salmonella typhi* (*Eberthella typhosa*); *Alkaligenes fecalis*; *pseudomonas aeruginosa* (*B. Pyocianus*) e *P. fluorescens*; *Vibrio comma*, *Brucella abortus* e *B. melitensis*; *Proteus vulgaris* e *P. morganii*; *Pasteurella pestis*, *Pfifferella malei*, *Serratia marcescens* (*B. prodigiosus*), *S. keilensis*, várias espécies de *Archromobacter*; *Hemophilus influenza* e *H. bronquisepticus*, *Neisseria*

gonorrhoeae e meningitidis; *Micrococcus catarrhalis* e *M. tetragenes*, *Staphylococcus albus*, *S. citreus* e *S. aureus*; *Streptococcus pyogenes* e *S. lactis*; *Bacillus micoides*, *B. subtilis*, *megatherium*, *B. anthracis* e *B. aerosporus*; *corynebacterium diptheriae*.

Certos cogumelos inferiores, como o verificaram HARKNESS e cols. (24), cultivados em meio de Sabouraud, mostraram-se também pirogênicos. Citemos os já caracterizados como tais: *Blakeslea trispora*; *Aspergillus flavus*, *niger*, *oryzae*, *ochraceus* e *versicolor*; *Gliomastix convoluta*; *Fusarium roseum* e outra espécie desconhecida; *Cephalothecium roseum*, *Stachybotrys atra*, *Alternaria tenuis*, *Tsichoderma viride*, *Curvuleria lunata*, *Popularia sphaerosperma*, *Gliocladium roseum*.

Tal variedade de germens produtores de pirogênicos, como se verifica por estas relações, que de modo nenhum se podem considerar completas, explica a facilidade de contaminação e podem constituir um aviso para o cuidado a ter na manipulação dos soros.

Em regra, o produto vector destas substâncias hipertermizantes, que aparecem nos solutos injectáveis, é a água com que eles se fabricam; no entanto, as substâncias químicas nela incorporadas podem também conter tais produtos. CO TUI e WRIGHT (25) verificaram a existência deles no citrato de sódio, na glucose, e até mesmo nos sais minerais, quimicamente puros.

Do mesmo modo, a penicilina, sobretudo nos primeiros tempos da sua industrialização, continha elementos hipertermizantes originados possivelmente pelo *Penicillium notatum*, que, como verificaram WELCH, PRICE, CHANDLER e HUNTER (26), pode produzir pirogênicos. Outras substâncias, como a heparina, glucose e o gluconato de cálcio (especialmente o de fermentação), são também susceptíveis de os conter, necessitando de uma purificação particular. Os produtos utilizados devem, por isso, ser seleccionados, procurando-se adquiri-los num fabricante de confiança, e, mesmo assim, ensaiá-los sempre que varie o lote.

2.º Segundo CO TUI, Mc CLOSKEY, SCHRIFT e YATES (19), o tamanho dos pirogênicos provenientes das bactérias, por eles estudadas, estaria na ordem de grandeza de 50 milimicras a 1 micron. É portanto possível separá-los por filtração, ou, melhor, por adsorção, desde que o poro do filtro seja suficientemente pequeno para os reter. É o que sucede com o filtro de soros de Seitz n.º 3, os ultrafiltros com membrana de Zsigmondy n.º 200, ou com os filtros de placas em aço poroso.

Co Tui e cols. foram os primeiros a descrever a filtração por adsorção, fazendo passar os solutos através de placas de amianto comprimido com certa percentagem de pasta de papel, com o auxílio do vácuo ou da pressão. Tal processo, se bem que prático e cómodo, e de ser quantitativo, tem a desvantagem de a capacidade de cada placa filtrante ser limitada. Quando se excede a sua capacidade máxima, os filtros «envenenam-se» e os pirogênicos deixam de se eliminar por completo. Há necessidade, pois, de ensaiar a capacidade filtrante para o soluto (*).

(*) Certos filtros (26) (Ertel Engineering Company) têm uma capacidade de adsorção de cerca de 100 doses pirogênicas por cm² de superfície filtrante.

A filtração, como método para despirogenar líquidos, não é para certos autores — VELDEE e PROBEY, HORT e PENFOLD (29) —, tão satisfatória como a destilação.

Os pirogénios, são solúveis e, embora não sendo voláteis, são susceptíveis de serem arrastados pelo vapor de água. Por isso, se aconselha, a colocação de detectores de vidro nos destiladores para evitar o arrastamento mecânico das gotas.

Durante os primeiros tempos as substâncias pirogénicas foram consideradas como termoestáveis — SEIBERT (7), BANKS (30) — e dadas como não destrutíveis pelo calor. Hoje sabe-se que a termoestabilidade dos pirogénios não é constante para todas as espécies. Assim, por exemplo, os pirogénios do *Proteus vulgaris*, do *Bacillus subtilis*, e *P. aeruginosa* são destruídos na quase totalidade a 120°, duas horas, ao passo que os segregados pelo *M. tetragenus* perdem muito menos actividade naquelas condições.

Normalmente, podemos dizer que os pirogénios são destruídos a 250° meia hora, ou 200° uma hora. Hoje admite-se mesmo a possibilidade de serem destruídos, na totalidade, a 170°, durante duas horas. As temperaturas de esterilização, no entanto, que os medicamentos usuais suportam não são suficientes para os destruir. Há, porém, pirogénios termolábeis que são tornados ineficazes por uma esterilização moderada — WILLIE e TODD (13).

Os pirogénios são susceptíveis de serem adsorvidos por determinadas substâncias como o carvão activado e certas argilas. Daí o terem sido preconizadas estas substâncias na remoção dos pirogénios. O primeiro foi ensaiado por BRINDLE e RIGBY (31). Utilizaram um carvão activado pelo vapor, lavado com ácido clorídrico e, depois, com água isenta de pirogénios. Na prática, agita-se a água, com pequenos intervalos e durante 15 minutos, com 0,1 % de carvão, para despirogenar (*), o qual deve ter uma granulação própria, de modo a permitir que o líquido, passado por papel de filtro, fique limpo.

PRISTA (32) ensaiou argilas da região de Gondifelos, tipo montmorilónico, com resultados que considerou de muito satisfatórios.

Os pirogénios são, em grande parte, destruídos à ebulição pelo permanganato em meio ácido, pela mistura nítrico ou sulfo-crômica, água de Javel, ou ainda pela água oxigenada. Os tempos de contacto são porém variáveis, dada a pluralidade dos pirogénios, mostrando-se os facilmente oxidáveis e outros pouco. O tratamento por estes solutos constitui um processo muito corrente para privar o material de vidro de pirogénios. CHAMPBELL e CHERKIN (33) e MENCZEL (34) utilizaram também a água oxigenada na despirogenação das soluções de gelatina, para as quais a filtração e a adsorção não dão resultado. Pelo seu lado, TAUB e HARD (35), tendo inquinado soluções salinas e de glucose com pirogénios preparados a partir da *Eberthella typhosa*, verificaram ser efectiva a fervura com O^2H^2 e O^2Mn , a 11 0/00, durante 1 hora.

Uma propriedade curiosa que manifestam os pirogénios, assinalada primeiramente por COLLIER e PARIS (36) e que ainda hoje não se sabe bem explicar (HARTLEY (37) invoca a adsorção pela parede dos recipientes).

(*) Certos autores aconselham 2 %, 5 %, e mesmo 10 %.

é o que se verifica quando se conservam durante muito tempo soluções de soros pirogênicos. Dá-se uma *atenuação* ⁽³⁸⁾, independentemente da temperatura e da ausência ou presença de luz, das propriedades hipertermizantes, atenuação que atinge, por vezes, o desaparecimento total, em prazos que podem ir de meia dúzia de dias a meia dúzia de meses. Daí o ter-se recomendado utilizar apenas as soluções de soros depois de terem passado várias semanas ou meses da sua preparação.

Muitos pirogênicos são francamente susceptíveis à alcalinidade do meio, mesmo a frio, talvez porque se hidrolizam mais facilmente. É por isso frequente utilizarem-se soluções alcalinas, particularmente de fosfato trissódico, para lavar as seringas, os tubos de borracha, agulhas e sistemas transfusores, utilizados na aplicação dos soros.

3.º Para ter garantia de uma preparação conveniente dos soros, é necessário controlar as preparações e a técnica usada. Só assim se pode ter a certeza de preparar injectáveis com técnica isenta de surpresas e produtos de boa qualidade.

No estado actual dos nossos conhecimentos sobre a natureza dos pirogênicos, só os métodos biológicos podem ser empregados, devendo utilizar-se séries de animais tanto quanto possível numerosas.

Dois factores se podem tomar em consideração para os ensaios biológicos:

- a) a leucopenia;
- b) a elevação de temperatura.

A acção dos produtos pirogênicos sobre a leucocitose sanguínea foi assinalada por CO TUI, MC CLOSKY, SCHRIFT e YATES ⁽³⁹⁾ e proposta, como base de método de dosagem, por CHAPMAN ⁽⁴⁰⁾, YOUNG e RICE ⁽⁴¹⁾, e MUTERLICH ⁽⁴²⁾ confirmaram os resultados anteriores, completando-os.

No entanto, DORCHE e CASTAING ⁽⁴³⁾, em 1950, fazendo uma revisão do processo, concluíram que, embora se verifique uma leucopenia de curta duração e, três horas após o começo da experiência, uma hiperleucocitose relativa aos polinucleares, a instabilidade da fórmula sanguínea do coelho não permite basear sobre esta propriedade um teste mais sensível do que o teste da hipertermia.

Os animais de escolha para os ensaios de hipertermia são o cão e o coelho.

O mecanismo termo-regulador do coelho é menos rigoroso do que o do cão, podendo dar ensaios pseudo-positivos; mas um teste negativo, isto é, ausência de elevação térmica, apresenta no entanto todas as garantias. E, como é mais fácil de encontrar e é mais maneável, o coelho tem sido adoptado pela maioria dos autores.

Seja, porém, qual for o animal utilizado, os dados comparativos sobre as respostas dos humanos e dos animais não são absolutamente correspondentes, tendo-se verificado a existência de solutos pouco pirogênicos para o homem e hipertermizantes para o coelho, bem como o inverso.

Muito se tem discutido sobre a maneira como se devem conduzir os ensaios. Nós, nos ensaios que praticámos, tirámos algumas conclusões, que vamos transcrever:

— É vantajoso submeter os coelhos, seja qual for o peso, raça ou sexo,

a um estudo prévio com e sem soluto pirogénico testemunha (*). Verificámos a existência de alguns de sensibilidade anormal, independentemente das três características apontadas. A sensibilidade varia até para um mesmo indivíduo de dia para dia. Simultaneamente anotávamos sempre, nestes ensaios preliminares, as variações espontâneas de temperatura.

— A temperatura inicial dos coelhos pareceu-nos sempre de importância relativa, embora admitamos que a amplitude da reacção térmica dependa da temperatura inicial do coelho — KUNA, EDISON e BUTZ (44). Chegámos a utilizar lotes completos de coelhos que apresentavam sistematicamente temperaturas iniciais pelas 11 horas da manhã, em jejum, compreendidas entre 38° e 38,9 (mínimo indicado pela U. S. P., XIV), com resultados mais satisfatórios do que outros com temperaturas mais elevadas.

— Utilizámos, correntemente, os mesmos animais para diversos ensaios. A única dificuldade que encontrámos ao fim de vários testes foi a de praticar as injeções nas veias depois de muito perfuradas.

— Os coelhos devem estar em jejum; alimentados ou diferentemente alimentados, conduzem a interpretações erradas.

— É importante a hora a que se fazem as tomas das temperaturas; de tarde, em regra, os coelhos apresentam espontaneamente temperaturas mais elevadas.

— Como termómetro utilizámos, sempre com bons resultados, o termómetro para cobaios. Além de outras vantagens — mais resistente e mais manuseável — tem a de atingir o seu máximo ao fim de pouco tempo (cerca de 1 minuto). A temperatura, não sendo de máxima, pode ser lida fora do recto do animal, graças ao dispositivo de fixar a agulha.

— Deve ser introduzida sempre a mesma profundidade (cerca de 7,5 cm.).

— Os coelhos devem ser colocados, a partir de 2 a 3 horas antes do início dos ensaios, em caixas, ao abrigo de grandes variações térmicas, em local sossegado, e só devem estar imobilizados durante as tomas de temperatura.

O material utilizado nas injeções deve ser convenientemente lavado. Com esse fim utilizámos quer a mistura nitrosulfúrica (material de vidro), quer um soluto concentrado de fosfato trissódico a quente, subsequente tratamento por água apirogénica e esterilização a 120° durante três quartos de hora.

— Os solutos devem ser previamente isotonzados, levados a uma temperatura vizinha de 37° e injectados muito lentamente.

— Não se deve injectar menos de 10 c. c. por Kg. de animal. Doses mais pequenas aumentam a possibilidade de disparidade de respostas entre humanos e coelhos. DORCHE (43), com efeito, verificou que muitas doses de 5 c. c. não pirogénicas para o coelho o eram para o homem. Co TUI (45),

(*) Nos nossos ensaios utilizámos normalmente como soluto pirogénico a vacina T. A. B. recente, diluída a 20 % e 50 %. Em trabalhos publicados encontram-se descritas diversas preparações de solutos pirogénicos que, não só podem ter interesse para verificar a sensibilidade dos coelhos, como também para o doseamento dos pirogénicos, e o seu estudo químico e biológico (46, 47, 48, 49, 50).

numa crítica aos testes das farmacopeias, considera mesmo o volume de 10 c. c. muito fraco, quando o volume de soluto injectado no homem ultrapasse 500 c. c.

Muitas destas observações, quanto a pormenores de execução do ensaio, foram referidas pela primeira vez por autores diversos, podendo ser completadas com a leitura de outros trabalhos mais pormenorizados (9, 47, 46, 51, 52). As técnicas dos ensaios vêm descritas com pequenas variantes em qualquer das farmacopeias mais recentes — U. S. P. XIII (53) e XIV (5), Farmacopeia Britânica de 1948 (54), Codex (3), Farmacopeia Dinamarquesa (55), segundo suplemento da Farmacopeia Brasileira (56), Farmacopeia Britânica de 1953 (57).

TÉCNICA PARA OBTENÇÃO DE ÁGUA APIROGÉNICA

As técnicas de trabalho estão evidentemente condicionadas pelos processos de obtenção da água. Entre nós, no Laboratório Militar, como temos utilizado um aparelho de vidro de dupla destilação (fornecido pela casa Quickfit), que adiante descreveremos (Fig. 1) com uma produção horária que se pode classificar de suficiente para as necessidades normais do laboratório — 10 a 15 litros por hora — estudámos uma técnica que foi condicionada pelas suas características.

Tal técnica compreende a obediência às seguintes condições:

1.º — O aparelho é limpo antes de ser usado, para o que se rejeitam as primeiras porções do destilado. Deste modo assegura-se a remoção de impurezas e deixa-se o aparelho livre de bactérias que ganharam acesso durante o repouso.

2.º — A primeira destilação é feita em presença de permanganato de potássio em meio ligeiramente ácido; a segunda é feita em presença de hidróxido de bário. Esta técnica tem a vantagem de utilizar três possibilidades de eliminação dos pirogénios atendendo à pluralidade dos mesmos: a destilação propriamente dita, a oxidação pelo permanganato e a alcalinização, à qual, como dissemos, alguns pirogénios se mostram muito sensíveis. Simultaneamente promove-se a fixação de CO² que a água possa conter.

3.º — Recolha do destilado em recipiente de vidro neutro e esterilizado. O destilado estéril mantém-se desta forma também estéril. Por outro lado, sendo o destilado quase inteiramente livre de sólidos e utilizando-se um balão de vidro neutro, assegura-se uma elevada pureza química e particularmente ausência de álcali.

4.º — O balão receptor é tapado, depois de cheio, com um tampão de algodão cardado, envolvido em gase, previamente submetido a dupla esterilização. O cuidado especial a que se submete o tampão deve-se à possibilidade de existência de esporos no algodão, que, por vezes, ganham acesso à água. Evita-se assim a contaminação posterior.

5.º — Esterilização imediata do balão por autoclavagem. Procedendo deste modo, possíveis bactérias ainda existentes serão mortas antes de se reproduzirem ou elaborarem produtos hipertermizantes.

6.º — Conservação da água, não utilizada imediatamente, em local fresco. A água assim obtida pode conservar-se por largo tempo sem perigo. Embora se possa considerar, neste estado, a água asséptica e muito pouco

provável a contaminação, é de toda a vantagem a sua conservação a uma temperatura inferior à que é necessária para o desenvolvimento bacteriano.

Na nossa instalação, a água que nos serve de matéria-prima, é a da Companhia das Águas, filtrada e depurada, que já de si se mostra pouco pirogénica. Ensaio por nós efectuados forneceram valores, em regra, não superiores a +0,7 para Δm , elevação, de resto, não muito afastada das variações espontâneas da temperatura do coelho. O maior defeito que apresenta é o de uma elevada dureza. Por isso, para evitar depósitos de incrustações de sais de cálcio e magnésio, a água é previamente tratada num filtro de *permutites*, operando no ciclo do sódio (silicatos de alumínio e sódio $(Si O^2)^2 O^3 Al^2 Na^2, 6 OH^2$, mais conhecidos por *zeolites*) e regeneráveis por uma solução de cloreto de sódio.

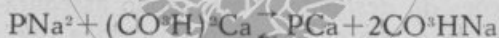
Fundamentalmente o processo consiste no seguinte:

Numa primeira fase, a água dura passando pelas permutites, contidas numa espécie de percolador, é descalcificada até que o poder de troca da permutite o permita (fazem-se ensaios com um soluto de sabão).

É esta água, rica em sódio, que é fornecida para alimentar o destilador.

Numa segunda fase, dá-se a regeneração das permutites, fazendo passar em sentido contrário uma salmoura concentrada que as transforma de novo em permutites sódicas. Esta fase pratica-se, de tempos a tempos, e sempre que se dá o «envenenamento» das permutites.

As reacções que se passam podem ser esquematizadas do seguinte modo:



O aparelho de que dispomos tem capacidade para 1.000 litros de água, podendo por isso trabalhar vários dias sem necessidade de regeneração das permutites.

Quando da preparação propriamente dita dos soros, utilizamos uma câmara asséptica com acesso apenas de ar filtrado esterilizado. As filtrações dos solutos são de preferência efectuadas com funis de vidro poroso, convenientemente lavados e esterilizados.

Entre nós, dada a garantia da água, o uso do carvão activado ou de substâncias oxidantes só tem razão de ser como precaução contra possíveis inquinações das substâncias dissolvidas nos soros. Por isso é prática que apenas temos realizado quando se trate de substâncias suspeitas, como é o caso, por vezes, da glucose (*).

A título de curiosidade, damos em seguida o processo seguido nos hospitais de Bicêtre (França) (18) para preparar o soro glucosado:

(*) Encontram-se com frequência na glucose em pó para uso farmacêutico fermentos e leveduras. Reconhecem-se também em certas glucoses officinais substâncias de natureza peptica não bem definidas com acção pirogénica (18).

Prepara-se, primeiramente, um soluto a 50 % em água desmineralizada com um pH não superior a 6,5, o qual é agitado durante 10 minutos com carvão activado (10 grs./litro). Dilui-se, depois, a suspensão ao décimo e, após nova agitação de 5 minutos, filtra-se por vidro poroso G³ ou G⁴ e distribui-se por balões que se esterilizam sem demora durante 1 h. e 30 m., a 120°. O material de vidro utilizado é lavado sucessivamente com uma solução fervente de carbonato de sódio, solução fervente de água simples e, depois, com ácido clorídrico muito diluído e, finalmente, com água desmineralizada fria.

Modernamente está-se vulgarizando o processo que utiliza a acção conjunta da Javelização e do carvão. Assim, nos hospitais de Paris (26), os solutos — preparados com água obtida por uma destilação conveniente, mas sem precauções especiais, num aparelho industrial — são tratados por água de Javel com 16° clorométricos na proporção de 0,5 cm³ por litro de soluto, e depois com 10 gramas de carvão activado (Acticarbone w). Após 30 minutos de contacto, acompanhados de agitação, os líquidos são filtrados para eliminar o carvão.

Os resultados obtidos com esta prática parece serem muito satisfatórios. De facto, além do efeito aditivo antipirogénico das duas substâncias, uma, actuando por oxidação, e outra, por adsorção, temos a acrescentar a acção especial catalítica que o carvão parece desempenhar na decomposição do hipoclorito excedente, deixando apenas ficar, como residuo, quantidades mínimas de cloreto de sódio.

PROCESSOS DE OBTENÇÃO DE ÁGUA

Das técnicas ensaiadas para a obtenção de água purificada, destinada à preparação de soros, aquela que nos oferece maior segurança é ainda a destilação, quer se utilize um aparelho de vidro como o que usamos no Laboratório Militar, quer um aparelho de termo-compressão (Cerini-Mascarini) que adiante descrevemos, ou outro qualquer tipo de aparelho que ofereça garantias de trabalho. Os processos modernos de bi-permutação e de electro-osmose foram sobretudo estudados para desmineralização de águas para fins industriais, se bem que este último tenha sido ensaiado com êxito sob o ponto de vista de despirogenação simultânea da água nos Établissements Clin-Comar.

Vamos referir-nos a eles como processos de obtenção de água desmineralizada, que, sendo particularmente económicos, podem vir a ter larga aplicação futura nos laboratórios na preparação de formas farmacêuticas líquidas, para lavagem de vidraria, na alimentação de aparelhos destilatórios e na obtenção de água destilada corrente, susceptível de ser usada em grande número de preparações injectáveis.

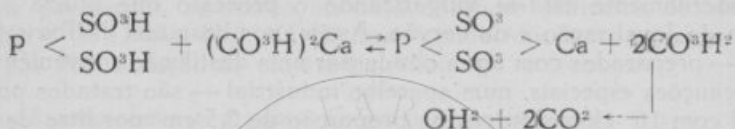
Bipermutação:

A bipermutação é uma purificação em dois sentidos, compreendendo uma troca de cationes e uma troca de aniões.

A troca dos cationes pratica-se no ciclo do hidrogénio, em vez de se utilizar o ciclo do sódio, de que já falámos, evitando-se assim que o sistema conduza a soluções salinas ou alcalinas.

Este processo só foi possível com a descoberta de zeolites carbonáceas e de certas resinas sintéticas (*) que funcionam como sais do metal hidrogénio, obtidos por acção do ácido sulfúrico fumante, anidrido sulfúrico ou ácido cloro-sulfúrico sobre certos carvões, ou por sulfonação de produtos aromáticos e seus polimeros. Os iões H dos grupos SO^3H permutam com os catiões em solução, do que resulta uma redução dos sólidos presentes e consequente remoção da dureza.

A equação que representa a permuta dos catiões, considerando como sal de cálcio o bicarbonato, é a seguinte:



Neste caso o cálcio fixa-se e o anião carbónico, correspondente ao ácido fraco CO^3H^2 , pouco ionizável, é facilmente eliminado.

O fornecimento de hidrogénios para a regeneração da permutite sulfonada consegue-se, na prática, facilmente, por lavagem com água acidulada com 1 % de ácido clorídrico ou sulfúrico.

Na troca de aniões utilizam-se os permutadores de aniões recentemente descobertos (ADAMS e HOMES), constituídos por resinas orgânicas (produtos de condensação de aminas com o formaldeído, polimeros de aminas do tipo da polietilenodiaminas, guanidinas, etc.) do género da *dimineralite*. Transportam grupos OH, e a sua fórmula geral pode escrever-se do seguinte modo:

$\text{P} < \begin{array}{c} \text{OH} \\ \text{OH} \end{array}$. Tem a possibilidade de fixar os produtos eliminados no ciclo do hidrogénio e neutralizar a acidez resultante.

A regeneração faz-se com soluções de carbonato de sódio, soda cáustica ou amoníaco.

As resinas permutadoras de iões possuem grande estabilidade em face do calor, ácidos e à acção mecânica. Tem também elevada capacidade, donde resulta que podem estar grandes períodos sem regeneração. Não removem, porém, a sílica e substâncias coloidais.

As instalações industriais são fundamentalmente uma duplicação da instalação de permutação simples, de que são exemplo as usadas na descalcificação.

Electrosmose:

O processo da electrosmose baseia-se num principio mais simples do que o da bipermutação.

A água é obrigada a circular através de uma célula, onde, por meio

(*) Algumas destas resinas, as metileno-poli-amino-poli-eti-lénicas já foram incluídas nos New and Nonofficial Remedies de (1951) como medicamento anti-ácido no tratamento da úlcera gástrica. Outras ainda, constituídas pelas resinas carbacrilica (resina poli-acril-carboxilica), carbacrilica e potássica e pela resina permutadora de aniões, poli-aminametileno, foram propostas pelo Council of Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association (20) para serem admitidas no próximo N. N. R. como medicamentos destinados à fixação do sódio em casos de edemas, etc.

de duas membranas porosas, se isola a parte média dos compartimentos onde mergulham o ânodo e o cátodo de uma pilha. Os iões passam através da membrana porosa — electrosmose —, descarregando-se junto aos electrodos, e daí o verificar-se uma diminuição da concentração dos sais na água que sai da célula. Percorrendo uma série de células, a água vai sendo privada sucessivamente dos sais que contém, até se desmineralizar e, ao mesmo tempo, os compartimentos anódico e catódico vão-se saturando de produtos secundários: cloro e ácido sulfúrico no ânodo, e sódio no cátodo, etc. Estes produtos eliminam-se lavando os electrodos com água corrente, água que é depois rejeitada para um esgoto.

O processo da electrosmose é relativamente económico; não tanto, porém, como o da bipermutação, e daí a preferência dada a este último para a alimentação das caldeiras. Mesmo assim, é relativamente barato, o que se conclui facilmente se considerarmos que o processo faz economia de toda a energia térmica. Necessita apenas de cerca de 2,5 centavos de energia industrial por litro de água, o que, sem dúvida, o torna muito acessível.

Embora estes aparelhos se destinassem apenas a privar água dos cristalóides em solução, os *Établissements Clin-Comar* ⁽⁶⁰⁾ ensaiaram-no com o fim de verificar o seu comportamento em face das moléculas hipertermizantes. Partindo do princípio que não são apenas os iões que possuem carga eléctrica — as moléculas de albumina e mesmo os pós finos também os possuem igualmente, em virtude dos iões adsorvidos — o processo foi ensaiado como despirogenador da água. Segundo afirmam, os resultados clínicos foram muito satisfatórios, tendo-se verificado que soluções pirogénicas passadas através das paredes da célula electro-osmótica e submetidas ao teste do coelho não apresentaram qualquer valor de Δm superior a 0,6.

Destilação em vidro:

O uso dos clássicos aparelhos metálicos, aquecidos a fogo nu ou a vapor, tem vindo sendo posto de parte para preparação de água para injectáveis. Geralmente apenas se usam para fabricar água destilada para as aplicações correntes e como matéria-prima para a preparação de água apirogénica, após subsequente destilação em aparelho de vidro. Atendendo ao preço do combustível, a água obtida por este processo é sempre muito mais onerosa.

Não é nossa intenção descrever todos os aparelhos que utilizam este sistema, muitos deles em funcionamento entre nós, com maiores ou menores modificações, de modo a conseguir-se maior rendimento ou água de melhor ou pior qualidade. Na conferência, inserta nas *Journées Pharmaceutiques Françaises de 1951*, da autoria de *DOLIQUE* ⁽⁶¹⁾, faz-se um estudo comparativo de diversos tipos de destiladores, sem dúvida de grande interesse para esclarecimento do problema.

Entre nós, no Laboratório Militar, utilizamos um aparelho, totalmente em vidro Pyrex, constituído por dois destiladores acoplados. O aquecimento é efectuado fazendo atravessar a parte inferior dos balões por um circuito de vapor de água fornecido por uma caldeira.

Na parte superior dos balões existem colunas de vidro contendo uma espécie de filtro ou armadilha, formado por uma camada de peças de vidro, em forma de cilindros, destinadas a impedir o arrastamento mecânico das

gotas para a zona de condensação. Os condensadores são de grande superfície e de tipo Dimroth. O aparelho possui ainda uma saída para gases e o sistema termina por um anel de vidro que faz vedação com o colo do balão receptor da água.

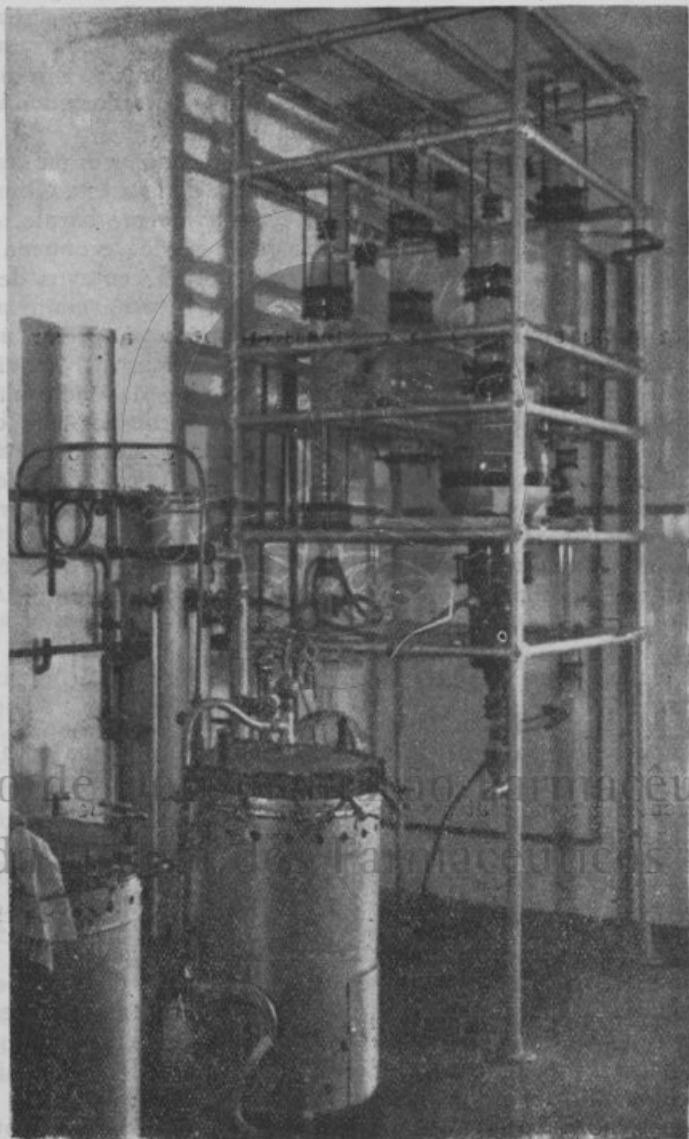


Fig. 1

A água de alimentação é, como já dissemos, uma água permutada. Estes aparelhos dão inteira satisfação para a produção normal do laboratório, embora admitamos ser pequena em caso de emergência — 10 a

15 litros por hora. O preço gasto em energia, se bem que bastante elevado, não se pode considerar excessivo se atendermos a que a caldeira fornece vapor para todo o laboratório. Realmente, o que vem sobrecarregar mais o preço é a água que se perde na refrigeração. Além disso, o ataque pelo vapor das junções das peças de vidro obriga a substituições sempre melindrosas.

Sob o ponto de vista de qualidade do produto obtido, o sistema dá-nos, no entanto, inteira segurança de trabalho e permite-nos, com a técnica operatória que atrás descrevemos, perfeita tranquilidade quanto aos soros ali fabricados, aliás comprovada pelos milhares de litros fornecidos.

Podemos resumir as suas vantagens em:

- Ausência de detritos metálicos;
- Água estéril à saída do aparelho;
- Fraco teor de CO², graças à saída especial para gases;
- Ausência de pirogénios.

Outros aparelhos em vidro, estudados para produções relativamente pequenas (1 a 3 litros), e, por isso, usados geralmente em bateria, como os modelos Cazzani e os modelos Baraglass e Baracap da firma Baird & Tatlock de Londres (este último com caldeira fortemente estanhada interiormente e para aquecimento eléctrico), podem ser utilizados em laboratórios com produção pequena ou média. Fornecem geralmente água de muito boa qualidade, com um pH vizinho de 6.2, mas tem como principal inconveniente o custo da água, que, embora comportável, é, relativamente a outros processos, bastante mais elevado. Especialmente, os aparelhos Baird & Tatlock estão construídos, conforme as indicações do fabricante, no sentido de se obter água isenta de pirogénios, tendo adaptado um sistema de tabique quádruplo.

A firma americana F. J. Stockes Machine Company, de Filadélfia, fabrica um modelo próprio, de grande aceitação, com capacidade de meio galão a cerca de 100 galões por hora, e em que se utiliza como fonte de calor, indiferentemente o gás, petróleo ou vapor. Alguns modelos destes aparelhos, especialmente destinados a laboratórios farmacêuticos, cujos pormenores de funcionamento vêm detalhadamente descritos em *Remington's Practice of Pharmacy* ⁽⁶²⁾, têm a cabeça da caldeira em vidro e todas as partes que contactam com a água estão revestidas de uma camada de estanho. São providos de um eliminador de gases. O dispositivo de entrada de água foi estudado de tal modo que a água a destilar serve, simultaneamente, para alimentar o refrigerante, não sendo necessário consumo de água de refrigeração.

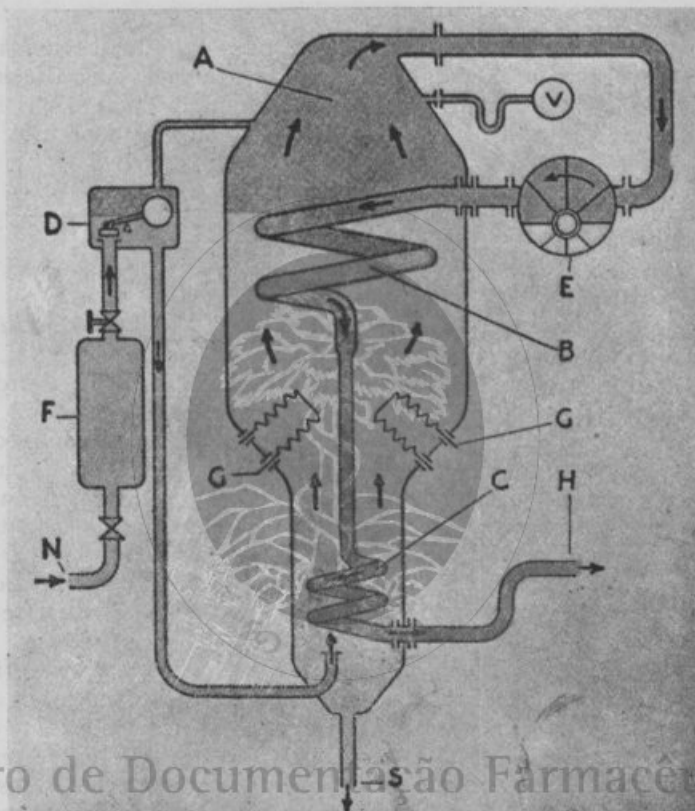
O processo de destilação sofreu, porém, nos últimos anos uma das maiores revoluções com o aparecimento do destilador de termo-compressão (*Mascarini-Cerini*), que, no dizer de DOLIQUE ⁽⁶¹⁾, oferece sob vários aspectos a solução quase ideal do problema.

Destilação por termo-compressão:

Os destiladores *Mascarini-Cerini*, de termo-compressão, concebidos com base em teorias completamente novas, são de patente italiana (*Ponzini e Mascarini*), sendo fabricados em Itália e em França, com as marcas respectivamente de *Mascarini* e *Cerini*.

Baseiam-se no seguinte princípio:

- 1.º Destilação sob vácuo parcial;
- 2.º Compressão e condensação do vapor assim produzido sob uma pressão ligeiramente superior à pressão atmosférica.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Como inovação curiosa, o aparelho não contém qualquer refrigerante e o aquecimento é feito eléctricamente, sendo o aparelho calorifugado.

O seu funcionamento, reportando-nos aos elementos fornecidos pelos representantes em Portugal da Soc. Ing. Giovanni Mascarini, é o seguinte:

Numa caldeira de destilação (A), a água é mantida a nível constante graças a um alimentador automático com sistema de bóia (D).

Por meio de um dispositivo de aquecimento de pequeno poder — resistências (G), leva-se à temperatura de regime a água contida em quantidade limitada na caldeira. Depois disso, o aquecimento é consideravelmente reduzido e não é mais utilizado senão para compensar as perdas de calor devidas a irradiação e na que é transportada pela água à saída do escoador.

Inicia-se então o ciclo de produção, entrando em movimento o aspirador-compressor volumétrico (E), que tem por fim aspirar o vapor à medida que ele se forma na caldeira e criando aí o grau de vácuo necessário. Em (E)

o vapor é, em seguida, ligeiramente comprimido no condensador de superfície (B), ligado ao permutador de calor (C). Em (B) o vapor é completamente condensado e é justamente durante esta mudança de estado que ele cede todas as calorias de vaporização, de modo que 1 quilograma de calor condensado produz um outro quilograma de vapor na caldeira. Em (C) o vapor condensado cede ainda as restantes calorias à água que, em contra-corrente, alimenta a caldeira.

O desmineralizador (F) completa a destilação para evitar que se utilizem águas duras e não se formem depósitos sólidos sobre as superfícies de evaporação.

Segundo o fabricante, o processo apresenta as vantagens seguintes:

1.^a Obtenção de uma água destilada absolutamente pura e aprotéica;

2.^a Consumo de energia desprezível — 45 litros por kWh consumido nas pequenas instalações e que pode ultrapassar 25 litros nas grandes instalações, graças ao compressor especial, às recuperações térmicas apropriadas e a um isolamento racional;

3.^a Começo da destilação muito rápido devido ao pequeno volume de água contido na caldeira;

4.^a Consumo nulo de água de refrigeração;

5.^a O aparelho é de construção sólida, de manobra simples, não necessita de pessoal especializado, e oferece as melhores garantias de duração e funcionamento ininterrupto;

6.^a O rendimento, sempre elevado, varia segundo as dimensões dos diferentes modelos (de 15 a 1.000 litros por hora).

Os aparelhos podem ser fornecidos ainda com um dispositivo de regulação para o funcionamento, inteiramente automático, graças ao qual o aquecimento é regulado de modo a manter o grau de vácuo nos limites desejados.

Existem modelos especiais para a destilação de águas do mar, para bases navais, e instalações a bordo de barcos, etc.

São já de centenas os fabricantes de diversos países, especialmente em França e Itália, que têm utilizado estes aparelhos e têm confirmado as pretensões dos fabricantes.

Os primeiros aparelhos apresentavam o inconveniente, comum de resto, à maioria dos alambiques de movimentação contínua, de não permitirem uma desgaseificação conveniente da água. Hoje o problema parece estar inteiramente resolvido com a introdução nos aparelhos de uma saída para gases incondensáveis. De resto, utilizando água de um permutador de zeólites, o anidrido carbónico fixado, sob forma de carbonatos e bicarbonatos alcalinos, reduzia consideravelmente a baixa de pH.

Muitos outros sistemas têm sido utilizados com maiores ou menores inconvenientes em grande número de laboratórios e fábricas quer nacionais quer estrangeiras. Seria impossível fazer aqui um estudo completo. De resto, a nossa pretensão referia-se apenas a fornecer alguns elementos sobre os processos que melhor conhecemos e que nos parecem oferecer melhores garantias, tanto sob o ponto de vista da pureza química e bacteriológica como o da economia.

São, com efeito, estas características que mais interessam na preparação de águas para os soros artificiais, preparação farmacêutica, que não nos cansamos de dizer, têm uma importância cada vez maior na recuperação de vidas nesta época agitada, em que um cataclismo universal pode desencadear-se em qualquer momento.

BIBLIOGRAFIA

- (1) LANG, K.: *Congrès de l'Association des Chirurgiens Rhenans*, Warbürg, (1951).
 (2) *Farmacopeia Portuguesa*, 3.^a edição (1946).
 (3) *Codex medicamentarius gallicus*, 653 (1949).
 (4) CAZZANI, U.: *Ipodermoterapia*, Milão (1939).
 (5) *The United States Pharmacopoeia*, 14.^a revision (1950).
 (6) COOPER, J. W., COLIN, G.: *Dispensing for Pharmaceutical Students*, 10.^a ed., 386 (1952).
 (7) SEIBERT, F. B., *Am. J. Physiol.* **67**, 90 (1923).
 (8) CENTANNI, E., *Deut. med. wochsche.*, **20**, 148, 176 (1893), apud *Chem. zentr.* (4.^a serie), **6**, 597 (1894).
 (9) DENOEL, A., *Trabalho apresentado à XIV^a Assembleia Geral da Federação Internacional Farmaceutica.* (1951).
 (10) GERMAN, A.: *Ann. pharm. franç.*, **6**, 464. (1948).
 (11) GRADNIK, B., KETTLITZ, V., *Boll. Chim. Farm.* **89**, 402 (1950).
 (12) TODD, J. P., LAURIE, J. T., MILLIE, G. R., *Pharm. J.*, **156**, 4297 (1946).
 (13) WILLIE, D. W., TODD, J. P., *J. Pharm. Pharmacol.* **1**, 818, (1949).
 (14) NESSET, N. M.; Mc LALLEN, J.; ANTHONY, P. Z.; GINGER, L. G., *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, **39**, 456 (1950).
 (15) SEVAG, M. G., LACKMAN, D. B. e SMOLENS, J.: *J. Biol. Chim.* **124**, 425 (1938).
 (16) RODNEY, G., e WELCKE, M., *J. Bact.*, **50**, 129 (1945).
 (17) DISCHE, Z. J. *Biol. Chem.*, **171**, 725 (1947).
 (18) GINGER, L. G.; NESSET, N. M., RIEGEL, FITGSIMONS, E. J., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **9**, 428 (1951).
 (19) CHEYMOL, J. e LECHAT, P.: *Ann. pharm. franç.*, **6**, 69 (1948).
 (20) DORCHE, J., *Ann. pharm. franç.*, **9**, 583 (1951).
 (21) CO TUI, SCHRIFT, M. H.: *J. Lab. Clin. Med.*, **27**, 569 (1942), apud *Ann. pharm. franç.* **6**, 464 (1948).
 (22) WILLIE, D. W.; TODD, J. P., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 240 (1948).
 (23) HARKNESS, W. D., LOVING, W. L. e HODGES, F. A., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **39**, 9, 502 (1950).
 (24) CO TUI, WRIGHT, *Ann. of Surg.*, **116**, 412 (1942).
 (25) CHARONNAT, M. R. e LECHAT, M., *Journ. Pharmaceutiques Françaises*, 109 (1951).
 (26) CO TUI, MC CLOSKI, SCHRIFT e YATES, *Ann. of Surg.* **106**, 1089 (1937).
 (27) TICE, L. F., *El Farmaceutico* **24**, 8, 36 (1948).
 (28) HORT, E. C. e PENFOLD, W. J., *Brit. Med. J.*, **2**, 1589 (1911).
 (29) BANKS, *Am. Clin. Path.*, **4**, 260 (1935).
 (30) BRINDLE, H. e RIGBY, G., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **19**, 302 (1946).
 (31) PRISTA, L. N., *Anais da Faculdade de Farmácia do Porto*, 163 (1950).
 (32) CHAMPBELL, D. H. e CHERKIN, A., *Science*, **102**, 535 (1945).
 (33) MENCZEL, E., *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.*, **40**, 3, 175 (1951).
 (34) TAUB, A. e HART, F., *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. ed.* **37**, 246 (1948).
 (35) COLLIER, H. O. J. e PARIS, S. K., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 376 (1947).
 (36) HARTLEY, *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 444 (1947).
 (37) DORCHE, M. J. e CASTAING, M., *Ann. pharm. franç.*, **8**, 365 (1950).
 (38) CO TUI, MC CLOSKI, e YATES, *J. Am. Med. Assoc.*, **109**, 250 (1937).
 (39) CHAPMAN, C. J., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **15**, 361 (1942).
 (40) YOUNG, E. G. e HAWKINS, F. A. H., *J. Lab. Clin. Med.*, **29**, 735 (1944) apud A. DENOEL, *Trabalho apresentado à XIV^a Assembleia Geral da F. I. P.* (1951).
 (41) MUTERLICH, S. C., *C. R. Sic. Biol.* **140**, 767 (1946) apud *Ann. pharm. franç.*, **8**, 353 (1950)

- (48) DORCHE, M. J., CASTAING, M., *Ann. pharm. franç.*, **8**, 353 (1950).
- (49) KUNA, EDISON e BUTZ, J. *Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **34**, 48 (1945).
- (50) CO TUI, J., *Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed.* **5**, 60 (1944).
- (51) WYLLIE, D. W. e TODD, J. P.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **21**, 240 (1948).
- (52) MOLLITOR, H., GUNDEL, M. E., KUNA S e OTT, W. H., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **35**, 356 (1946).
- (53) CHARONNAT, R., LECHAT, P., *Ann. pharm. franç.*, **8**, 161 (1950).
- (54) DORCHE, J., BOUTHIER, G., *Ann. pharm. franç.*, **7**, 267 (1949).
- (55) GIROUX, J., RIPOUL, J., CHARLES, M. *Travaux Société de Pharmacie de Montpellier*, **10**, fasc. I (1950).
- (56) OTT, W. H. *J. Am. Pharm. Assoc., Sc. Ed.* **38**, 179 (1949).
- (57) ANDRY, *Ann. Biol. Clin.* **189** (1949).
- (58) *The United States Pharmacopoeia*, 13.^a revision. (1948).
- (59) *The British Pharmacopoeia*. (1948).
- (60) *Pharmacopoeia Danica*, 9.^a Ed. (1948).
- (61) LIBERALI, C. H., *An. fac. farm. Odont. Univ. São Paulo.*, **7**, 129 (1948).
- (62) *The British Pharmacopoeia* (1953)
- (63) Y. KOBAYASHI e col., *Jap. J. Pharmacol.* **1**, 1 (1951), apud *Boll. Chim. Farm.*, **92**, 4. 138 (1953).
- (64) STORMONT, R. T., *J. Am. Med. Assoc.*, **151**, 211 (1953).
- (65) *Feuilles de Documentation, Etablissements Clin-Comas* (1951).
- (66) DOLIQUE, M. R., *Journées Pharmaceutiques Françaises*, 15 (1951).
- (67) REMINGTON'S, *Pratice of Pharmacy* (1951).



CONVITE

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 a 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.

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

A síntese de certas sulfamidas, marcadas com enxofre-35

BYRNE, P. J., ALBERTS, A. A. & CHRISTIAN, J. E: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 47, 77 (1953)

Em virtude do uso contínuo de certas sulfas, e em particular de misturas delas, é importante conhecer bem o seu modo de acção, metabolismo e processos de excreção.

O desenvolvimento, nos últimos anos, dos métodos de detecção dos radio-isótopos, tornando extensiva a sua aplicação a problemas de ordem biológica e analítica, sugeriu o uso do enxofre-35 para o estudo de muitas questões referentes às sulfamidas. Os A.A. descrevem detalhadamente os métodos usados para a síntese de 4 sulfamidas marcadas com enxofre-35.

*N*⁴-acetilsulfanilamida:

Como composto intermédio, os A.A. prepararam o cloreto do ácido acetilsulfanílico, fazendo reagir ácido sulfúrico concentrado, marcado com enxofre-35, com acetanilida, em presença de anidrido acético.

O ácido acetilsulfanílico obtido, adicionado de pentacloreto de fósforo deu origem ao respectivo cloreto de ácido. Adicionando hidróxido de amónio a 28 %, aquecendo posteriormente e acidulando a Ph-3 com SO₄H₂ dil., separa-se a *N*⁴-acetilsulfanilamida, que, depois de recristalizada da água e seca sob lâmpada infra-vermelha, apresenta um p.f. de 219°.

Centro de Documentação Farmacêutica *Sulfanilamida:*

Partindo do composto anteriormente preparado, os A.A. procederam à sua hidrólise com ClH dil. a banho de vapor durante 1 hora. A mistura depois de resfriada foi levada a Ph-5 com OHNa 5N e por último completamente neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio.

A sulfanilamida obtida, depois de recristalizada de água, fundiu a 164°.

2-(*N*⁴-acetilsulfanilamido) pirimidina:

A uma suspensão de 2-aminopirimidina em piridina anidra, adicionaram os A.A., lentamente e com agitação, o cloreto do ácido acetilsulfanílico, preparado como se indicou, aquecendo a mistura a banho de vapor por 1 hora. A piridina é depois destilada a pressão reduzida e a 2-(*N*⁴-acetilsulfanilamido) pirimidina separada, depois de purificação fundiu a 217°.

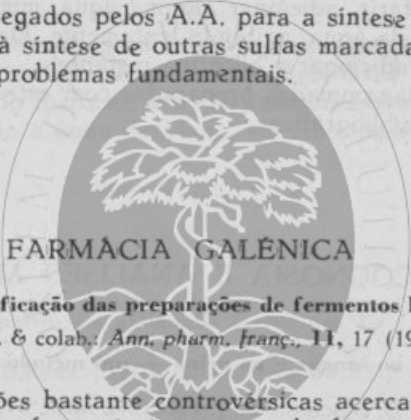
2-Sulfanilamidopirimidina:

Obtida por hidrólise alcalina de 2-(N⁴-acetilsulfanilamido) pirimidina com OHNa a 10 %, refluxando por 1 h. e 30 m. Por arrefecimento e neutralização com ClH dil., forma-se um precipitado que é depois lavado, seco e recristalizado do ácido acético a 60 % e finalmente da mistura alcool-água, apresentando então um ponto de fusão de 255°.

A radioactividade de todos os compostos sintetizados foi convenientemente determinada e a sua pureza demonstrada por cromatografia com resinas troca-ções.

Os métodos empregados pelos A.A. para a síntese dos compostos referidos são aplicáveis à síntese de outras sulfas marcadas com enxofre-35, úteis na resolução de problemas fundamentais.

A. L. N.



FARMÁCIA GALÉNICA

Sobre a verificação das preparações de fermentos lácticos

FABRE, R. & colab., *Ann. pharm. franç.*, 11, 17 (1935)

Apesar das opiniões bastante controversas acerca da utilidade terapêutica dos preparados farmacêuticos contendo fermentos lácticos, ainda hoje, entre nós, são de emprego corrente vários medicamentos especializados deste tipo, sob a forma de comprimidos e caldo de cultura.

Como nenhuma das Farmacopeias modernas inclui quaisquer indicações sobre ensaios de verificação destes medicamentos, achámos interessante resumir este trabalho, em que os AA. expõem as técnicas utilizadas em França, no Laboratório Oficial encarregado da verificação dos mesmos.

Os produtos são classificados inicialmente em dois grupos distintos — os que contêm germes vivos e os que contêm bactérias mortas — tratando os AA., separadamente, dos ensaios comuns a ambos os tipos e dos particulares a cada um deles e que são, em resumo, os seguintes:

1) *Exames comuns* (exame morfológico, estudo dos caracteres fermentativos).

2) *Exames especiais para os produtos contendo germes vivos* (pesquisa de bactérias estranhas ou leveduras, numeração dos germes vivos, estudo do envelhecimento do produto, determinação do poder acidogénio).

3) *Exames especiais para os preparados de bactérias mortas* (esterilidade, riqueza microbiana, determinação da acidez, avaliação da actividade clínica ou experimental).

Os AA. referem-se pormenorizadamente às técnicas utilizadas para cada um destes ensaios, e sua interpretação.

A. M. L.

Novo excipiente para pomadas: mistura de carboximetilcelulose sódica, água e glicerina

YALÇINDAG, O. N.: *Am. J. Pharm.* **124**, 386 (1952)

O A. cita como melhor fórmula a seguinte:

Carboximetilcelulose (de alta viscosidade)	2 g
Água destilada	18 g
Glicerina (d=1,26)	80 g

Misturar alguma glicerina (cerca de 20 % da quantidade total) com a C M C num almofariz, adicionar alguma água, misturar bem e adicionar em seguida o resto da água, agitando lentamente. Deixar em repouso algumas horas e então adicionar a glicerina restante.

O A. cita várias pomadas preparadas com este excipiente.

7 referências bibliográficas

A. P. T.

FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

Metionina no sangue e na urina — um método colorimétrico

BERMELT, J., DAVIS W. D. & SCHALS O.: *J. Lab. Clin. Med.*, **37**, 820 (1951) e *Laboratório*, **8**, 288 (1953)

Os autores descrevem um método colorimétrico para determinar a metionina no sangue e na urina, baseado na reacção do nitroprussiato de sódio. O erro é de $\pm 5\%$ para o soro e de $\pm 10\%$ para a urina.

Reagentes:

1) ácido acético a 0,4 %; 2) ácido tricloroacético a 20 %; 3) ácido tricloroacético a 15 %; 4) Na OH .5N; 5) HCl 1,3N; 6) HCl 0,3N; 7) nitroprussiato de sódio a 1 %; 8) ácido fosfórico a 85 %; 9) solução stock de metionina (1 g de metionina dissolve-se em 40 c. c. de HCl 6,4N e completa-se a 100 c. c. com H₂O); soluto padrão de metionina: diluir a solução stock a 1 % (5 c. c.=0,5 mg de metionina).

Dosagem no soro:

Para tubo graduado de centrífuga medir 3 c. c. de soro e 3 c. c. de ácido acético a 0,4 %, agitar e colocar 5 minutos em B. M. fervente, arrefecer, juntar H₂O até 7 c. c., agitar e centrifugar. Retirar com pipeta 4 c. c. do líquido sobrenadante, colocar em tubo de ensaio. Juntar 3 c. c. de ácido tricloroacético a 15 %, agitar e deixar em repouso. Centrifugar para separar o precipitado formado, filtrar por filtro Whatmann n.º 5. Para a reacção corada tomar 5 c. c. do filtrado. Simultaneamente fazem-se duas provas a branco, uma com o reagente e outra só com o soro.

Dosagem na urina:

Se contém proteínas, eliminam-se juntando 2 c. c. de ácido tricloracético a 20 % a 5 c. c. de urina, contacto de 10 minutos, centrifugar e filtrar por filtro Whatmann n.º 5.

Para tubo graduado, medir 5 c. c. do filtrado, alcalinizar com Na OH 5-N e completar 7 c. c. com H₂O. Abandonar o tubo uma noite no frigorífico para precipitar os fosfatos. Filtrar ainda frio. Para balão graduado de 25 c. c., medir uma parte alíquota do filtrado, juntar 0,5 c. c. de HCl e completar os 25 c. c. com H₂O.

Para a reacção corada, tomam-se 5 c. c. do filtrado.

Desenvolvimento da cor:

A 5 c. c. dos filtrados do soro ou da urina juntam-se 2 c. c. de Na OH 5 N, 1 c. c. de nitroprussiato de sódio a 1 %. Deixar passar 10 minutos, juntar 2,5 c. c. de ácido fosfórico a 85 %, misturar bem e medir a intensidade da cor em relação à água destilada, em colorímetro fotoeléctrico.

J. O.

Glucosidos Cardioactivos da «*Digitalis ferruginea* L.»

STOLL, A. & RENZ, J.: *Helv. Chim. Acta.* 35, 1310 (1952)

A *Digitalis ferruginea* L. é morfológicamente parecida com a *D. lanata* EHRH. Ambas crescem nos Balcans meridionais e outros lugares ⁽¹⁾. Nas partes montanhosas do norte e oeste da Ásia Menor encontra-se a *D. ferruginea* L. a maior parte das vezes isolada, mas também em comunidade com a *D. orientalis* LAM. Mais a leste, no Cáucaso e norte da Pérsia, foi assinalada também a presença de *D. ferruginea* L.

Enquanto a *D. lanata* EHRH. tinha já sido minuciosamente estudada, não havia aparecido até agora nenhum trabalho sobre a investigação química da *D. ferruginea* L., embora, baseados em determinações biológicas, vários autores tivessem atribuído às folhas desta última um elevado teor em heterosidos cardioactivos. Assim, em folhas recolhidas nos arredores de Viena tinha sido encontrada, por ensaios em rãs, uma actividade comparável à da *D. purpurea* L. e, posteriormente, folhas provenientes da Ásia Menor tinham-se mostrado mesmo, por determinações em gatos, 40 % mais activas.

Estes factos, associados a outros bons resultados farmacológicos e clínicos, levaram a propor a inclusão das folhas de *D. ferruginea* L. na Farmacopeia turca.

Os AA. iniciaram as suas investigações sobre a *D. ferruginea* L. cultivada na Suíça a partir de sementes de proveniência incerta, tendo isolado heterosidos cardioactivos em forma cristalina, mas o estudo mais aprofun-

⁽¹⁾ Para a *D. ferruginea* L., outros AA. indicam também explicitamente a Itália.

dado foi realizado com folhas de *D. ferruginea* L. espontânea, recolhidas por um dos A. (J. RENZ) em Julho de 1948 em Sultandag, no centro da Asia Menor, a 1.800-1.900 m. Foram aproveitadas as folhas do segundo ano, colhidas no início da floração e imediatamente secas ao Sol, para o que bastou um único dia, dado o clima quente da Anatólia. Por experiências com *D. lanata* EHRH., os AA. certificaram-se de que, com esta rápida secagem, não tem lugar qualquer desintegração dos glucosidos cardioactivos iniciais.

O pó das folhas foi esgotado com alcool diluido. Após concentração, o extracto aquoso foi agitado com clorofórmio. Por evaporação da solução clorofórmica ficou um residuo que foi retomado por uma mistura de alcool e água. Este soluto hidro-alcoólico foi purificado com hidróxido de chumbo. A solução resultante, depois de isenta do alcool, foi agitada de novo com clorofórmio. Na zona limite das duas fases separou-se um p.p. resinoso que, após secagem, deu positiva a reacção de KELLER-KILIANI, com um anel castanho avermelhado característico dos heterosidos da série da digitoxigenina.

A solução clorofórmica, evaporada até secura, também forneceu um apreciável residuo, que igualmente deu a reacção de KELLER-KILIANI, como o anterior.

Por sua vez, a fracção aquosa que ficou depois da agitação com clorofórmio, evaporada até secura, abandonou um residuo que também deu a reacção de KELLER-KILIANI, mostrando um anel vermelho característico dos heterosidos da série da gitoxigenina.

O residuo da sol. clorofórmica foi purificado por cromatografia sobre O_2 Al_2 . As fracções obtidas por lavagem da coluna com clorofórmio-metanol, reunidas e recristalizadas neste último, forneceram uma substância de p. f. 221-224°, que se mostrou idêntica à *acetil-digitoxina-β*.

Das fracções resultantes do exaurimento da coluna com metanol absoluto, depois de igualmente purificadas por sucessivas recristalizações no mesmo dissolvente, obtiveram outra substância (p. f. 232°), que se comportou como *lanatosido B*.

Finalmente, a partir do p. p. resinoso separado no limite das duas fases, isolaram, depois de apropriadas purificações com carvão animal e recristalizações em alcool, uma terceira substância (p. f. 243°), com todos os caracteres do *lanatosido A*.

Destes três heterosidos, a *acetil-digitoxina β* nunca tinha sido isolada de qualquer espécie como glucosido inicial, embora tivesse sido obtida da *D. lanata* EHRH. quando se procedia à extracção dos heterosidos sem impedir a acção dos enzimas das próprias folhas.

Há também a assinalar o facto de os AA. não terem encontrado na *D. ferruginea* L. heterosidos da digoxigenina, que, até agora, somente foram isolados da *D. lanata* EHRH. (*lanatosido C*) e da *D. orientalis* LAM. (*acetil-digoxina*).

No que respeita aos heterosidos cardioactivos, a *D. ferruginea* L. ocupa, pois, um lugar intermédio entre a *D. purpurea* L. e a *D. lanata* EHRH., porque, por um lado, semelhantemente à primeira, não apresenta glucosidos da série C (digoxigenina) e, por outro, apresenta heterosidos acetilados, do mesmo modo que a última.

BIBLIOGRAFIA

COLLECTANEA PHARMACEUTICA SUECICA

(Vol. VII, 1952)

Como habitualmente, esta publicação consiste num volume em que se acham reunidas separatas de trabalhos importantes publicados em revistas farmacêuticas suecas.

O presente volume, amavelmente oferecido pelo Instituto Farmacêutico de Estocolmo, consta de 14 trabalhos — alguns dos quais com resumo em inglês e outros até escritos totalmente neste idioma — que mostram bem o alto nível científico da Farmácia sueca. Registamos, entre outros, os seguintes:

- 1) Doseamento da saizopirina (BERGGREN e HANSEN).
- 2) Doseamento fotométrico da testosterona e derivados, com a 2,4 dinitrofenilhidrazina (DIDING).
- 3) Preparação e doseamento do p-nitrofenilfosfato de dietilo (FAGERLIND e colab.).
- 4) Propriedades anestésicas de alguns barbitúricos N-benzilados e N,N'dibenzilados (SANDBERG).
- 5) Separação da hiosciamina e escopolamina (SCHILL e AGRÉN).

A. MARQUES LEAL

DIE EMULSIONEM IN DER HAUTTHERAPIE

Por Schmidt la Baume e P. Lietz

Enviado pela Deutsche Hydrierwerker A. G., recebeu o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos este pequeno manual da autoria dos Drs. Schmidt La Baume e P. Lietz. Trata-se de uma obra cuja actualidade se torna desnecessário pôr em relevo dado o desenvolvimento verificado no estudo das emulsões e o aparecimento de numerosos emulsionantes.

Começando pela definição de emulsões e por uma resumida referência à moderna aparelhagem para a sua preparação mecânica, os AA. passam a descrever os agentes emulsivos usados primitivamente, fazem o estudo de diversos tipos de emulsões e pseudo-emulsões sob o ponto de vista físico e terapêutico, indicam a importância ue pode ter o conhecimento do Ph nas emulsões, cremes e pomadas usados em dermatologia e tratam, com maior desenvolvimento, das emulsões do tipo óleo em água, descrevendo numerosos meios hoje conhecidos para este fim. De notar, o reduzido número de fórmulas apresentadas, a maior parte das quais empregando os emulsionantes tipo Lanette (*Emulsifying Wax* da *British Pharmacopoeia* 1953).

Os AA. não se limitam, porém, à enumeração e descrição de agentes emulsionantes e dedicam algumas páginas do seu livro ao estudo da pele sã e doente, desenvolvendo especialmente o capítulo que trata da sua acidez.

Um estudo final sobre emulsões do tipo água em óleo, ao qual se segue o de pomadas não gordurosas e geleias, termina este trabalho, que não pode deixar de interessar aos técnicos farmacêuticos que pretendam dedicar-se à preparação deste género de medicamentos.

Edição de Hirzel Verlag (Stuttgart) de aspecto gráfico excelente.

S. REGO

SECCÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

PROTECCÃO AOS LABORATÓRIOS

A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos comunicou ao Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas o seguinte:

«Acaba de chegar ao conhecimento deste Organismo que os Laboratórios nacionais persistem no desrespeito sistemático das disposições do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados que orientam a venda das especialidades farmacêuticas, sobretudo no tocante a descontos.

Deste modo vêm avisar-se esse Organismo que deve imediatamente prevenir os seus agremiados que se vai intensificar a fiscalização repressiva de tais desmandos. Aos infractores do Regulamento citado, além de lhes ser applicável o disposto no n.º 3.º do art. 30.º do Decreto n.º 30.270, de 12-1-1940 (multa pecuniária de 1.000\$00 a 50.000\$00), encara ainda esta Comissão Reguladora a possibilidade de lhes serem recusados os boletins de registo para a importação de matérias-primas pelo período minimo de 6 meses».

Dias depois, em aditamento comunicou também:

«Em aditamento ao officio n.º 2.406/11.25, de 17 do mês findo, venho no sentido expresso naquela correspondência, comunicar mais o seguinte:

1.º — que as firmas inscritas nesse Grémio apenas deverão fornecer medicamentos nos termos dos artigos 3.º e 6.º do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados;

2.º — que em matéria de desconto tem de ser escrupulosamente observado o disposto no art. 10.º do mesmo Regulamento;

3.º — que acaba de ser comunicado ao Grémio Nacional das Farmácias para avisar os seus inscritos de que se procederá rigorosamente desde que haja conhecimento de que estão a exigir condições especiais para o fornecimento de especialidades farmacêuticas que impliquem inobservância das disposições legais vigentes».

Consta ainda, porque assim no-lo informa em circular um laboratório, que os fiscaes desta Comissão Reguladora estão a intensificar a fiscalização e procuram por todas as formas obter indicações sobre as fraudes que há muito se vêm fazendo, sobretudo através de descontos especiais em dinheiro e em espécie.

Trata-se, como se vê, de medidas tomadas exclusivamente com o fim de defender os laboratórios, uma das actividades através das quais se exerce a produção e o consumo dos medicamentos especializados (art. 1.º do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados), economicamente ameaçados pela concorrência que entre eles se estabeleceu e que deve ter tido a sua origem nos fornecimentos directos — contrários à letra do Regulamento — feitos à Previdência.

Estes fornecimentos, sobretudo no que diz respeito aos antibióticos, parece terem sido regulados, extra Regulamento, pelo respectivo Grémio, que promoveu um acordo entre os Laboratórios que se dedicam à indústria destes medicamentos.

Outros motivos de concorrência, no entanto, subsistem, e entre eles figuram os fornecimentos feitos às farmácias, às quais os laboratórios vinham oferecendo descontos além dos permitidos.

Mais pelo fim que se pretende atingir do que pelo modo como os factos se interpretam e as medidas se tomam, esta protecção aos laboratórios merece-nos, sinceramente e sem reservas, os mais calorosos aplausos.

Felicitemos também os laboratórios pela atenção e o carinho de que são alvo — mercê certamente da presença dos seus representantes dentro da Comissão Reguladora —

e de que o «Corpo farmacêutico», bem mais merecedor e necessitado, anda tão injustamente desabitado.

Posto isto, há, na última parte do segundo comunicado, um ponto no qual, por nos dizer directamente respeito, desejaríamos tocar.

Trata-se da promessa de *procedimento rigoroso* contra os farmacêuticos que exijam aos laboratórios condições especiais para o fornecimento de medicamentos.

Em primeiro lugar, não compreendemos como os farmacêuticos podem permitir-se a exigência desses descontos, nem em que se possam basear para poderem fazer essa exigência. Compreenderíamos, sim, que eles pedissem descontos, pois que, para isso, têm, e nada nos indica que não possam continuar a ter, onde se basear.

Em segundo lugar, parece-nos que, no caso do seu *pedido* vir a ser atendido, o *re-lapso* não será nunca o farmacêutico, mas sim aquele que, cedendo, atropela o Regulamento.

Eis os nossos respeitosa reparos ao desnecessário n.º 3.º do segundo comunicado.

Se, no conjunto das afirmações e determinações que constituem os dois comunicados, se não visse claramente a salutar finalidade, dir-se-ia — e ninguém nos poderia levar a mal — que tinha havido o propósito de nos magoar.

Malgré tout, os nossos aplausos e felicitações, respectivamente.

M. T.

O REGULAMENTO DO EXERCÍCIO FARMACÊUTICO NO ESTADO DA ÍNDIA

Foi com muito interesse que tomámos conhecimento do Regulamento do Exercício Farmacêutico no Estado da Índia, gentilmente oferecido pelos Serviços Farmacêuticos respectivos ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

Trata-se de um pequeno volume que contém todo o diploma legislativo n.º 1452, de 23 de Outubro de 1952, aprovado pelo Governo-Geral daquele Estado.

Dum modo geral este Regulamento é mais perfeito, isto é, mais conforme as condições que caracterizam a Farmácia dos nossos dias do que a legislação que na Metrópole regulamenta o exercício da profissão. É mais severo no que diz respeito aos deveres do farmacêutico o que se irá traduzir de futuro num aumento do seu prestígio e valorização profissional, que, por sua vez, se reflectirá em benefício da saúde pública neste sector que lhe está entregue.

Os farmacêuticos da Metrópole anseiam até por que o Governo tome, em futura revisão da legislação farmacêutica, medidas que em muitos pontos os ponham a par dos farmacêuticos do Estado da Índia, e sobretudo que concentre num único departamento — como o diploma a que nos vimos referindo — todos os assuntos que dizem respeito à Farmácia e que agora estão incompreensivelmente espalhados por dois Ministérios: o do Interior e o da Economia.

A publicação deste diploma nasceu, como se diz no seu preâmbulo, da «necessidade de bem servir o povo» e para isso impõe a assistência técnico-farmacêutica nas farmácias que, tal como ainda hoje aqui, estavam praticamente a funcionar sem ela; liga iniludivelmente o farmacêutico à Farmácia que dirige; termina com a concorrência das casas comerciais que vendem produtos medicinais «fazendo perigar a vida dos habitantes» e põe termo a estes e outros abusos mediante uma fiscalização eficiente.

Se este diploma legislativo não for letra morta, a Índia Portuguesa, neste sector da saúde pública, dará um grande passo e colocar-se-á à frente da Metrópole, onde o farmacêutico está cada vez mais alheado da farmácia e onde, pode dizer-se, todos vendem remédios.

De lamentar foi que os nossos colegas da Índia não se lembrassem de obter de nós os ensinamentos de uma experiência da sujeição a uma legislação mais antiga e defeituosa nos deus. Teriam assim evitado cair nalguns erros que estão cometidos na nossa legislação e que por eles, sem o suspeitarem, foram copiados.

Façamos, portanto, uma ligeira crítica:

CAPÍTULO I

Da profissão e exercício de farmácia

Por uma redacção idêntica à do art. 3.º lutamos nós há muito. O art. 17.º do nosso Decreto n.º 17.636, que lhe corresponde, tem sido o responsável pelo desprestígio da profissão e o causador, na nossa opinião, da crise moral e económica que atravessamos.

O art. 3.º do Regulamento do Exercício Farmacêutico no Estado da Índia Portuguesa tem a seguinte concepção, com a qual estamos inteiramente de acordo:

«Nenhuma farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos poderá laborar sem farmacêutico responsável que assuma a sua direcção técnica e a exerça assidua e permanentemente durante as horas do expediente».

Se no corpo deste artigo se procede de acordo com os princípios basilares que devem reger a profissão, nos parágrafos seguintes destrói-se tudo quanto de bom nele se contém. O artigo estabelece que o farmacêutico é insubstituível e os parágrafos que se lhe seguem demonstram imediatamente o contrário!

Assim permite-se que o farmacêutico possa ser substituído por um indivíduo não farmacêutico e por períodos que, somados, podem atingir nada mais nada menos do que 11 meses:

Doença	3 meses.
Ausência	1 mês.
Falecimento	3 meses.
Período suplementar da doença — 4 meses; total: 11 meses.	

Foi cometido portanto um erro fundamental que, a não ser imediatamente emendado, terá para os nossos colegas da Índia as mais graves consequências, nomeadamente a impossibilidade de atingirem o prestígio que tão ardentemente desejam.

Nós temos sentido bem as consequências deste erro que não cometemos — pois nos foi deixado por herança — e que também existe na nossa legislação, a qual admite absurdamente a substituição do farmacêutico por um indivíduo que o não é, e pelo insignificante prazo de 30 dias em cada ano ...

O art. 5.º e seus parágrafos têm por fim ligar economicamente o farmacêutico à farmácia que dirige:

«O farmacêutico que tome a direcção técnica de farmácia abrangida pelos §§ 1.º e 2.º do art. 6.º (farmácias que são propriedade de não farmacêuticos) deverá, além da comunicação a que se refere o corpo do art. 4.º (participação à Direcção dos Serviços de Saúde), juntar a publica-forma do contrato, feito perante o notário, com a entidade proprietária, o qual deverá taxativamente conter as seguintes obrigações:

- O prazo do primeiro contrato não poderá ser inferior a dois anos, podendo, porém, findo ele, ser renovado por qualquer período de tempo;
- Quando qualquer das partes contratantes não queira renovar o contrato, deverá comunicá-lo à outra, pelo menos sessenta dias antes de findar este;
- Indicar a comparticipação que o farmacêutico seu director técnico terá nos lucros.

O art. 6.º é em tudo idêntico ao art. 1.º do nosso Decreto n.º 23.422 e tem a seguinte redacção:

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

No entanto, com a alínea b) deste artigo, cometeu-se um erro igual ao da nossa legislação, com a agravante de se tornar extensiva aos herdeiros dos farmacêuticos falecidos a propriedade das farmácias.

O art. 18.º corresponde ao art. 2.º do nosso Decreto n.º 17.636, mas tem melhor redacção:

«A venda ao público de medicamentos, especialidades farmacêuticas e substâncias medicinais, com as excepções constantes deste diploma, compete exclusivamente às farmácias. É absolutamente proibido às drogarias ou quaisquer estabelecimentos o aviamento de receitas, a manipulação de medicamentos e a venda ao público de soros, vacinas, agentes biológicos de diagnóstico, ou produtos congêneres, sendo igualmente proibido às farmácias o aviamento das preparações magistrais sem receita médica».

CAPÍTULO II

Dos Laboratórios

CAPÍTULO III

Dos ajudantes técnicos de farmácia

É de sublinhar a matéria contida no art. 45.º, que não tem paralelo na nossa legislação:

«Todas as vezes que se julgue conveniente e especialmente no acto das inspecções ás farmácias, poderá o Inspector-Chefe do Exercício Farmacêutico submeter a exame prático e oral os individuos a que se refere os parágrafos 1.º e 2.º do art. 43.º (ajudantes técnicos), devendo cancelar-se a prática já registada caso se verifique a inaptidão do candidato».

CAPÍTULO IV

Das especialidades farmacêuticas

Define-se «especialidade farmacêutica», assunto de que nos ocupamos noutro artigo do presente número desta Revista.

CAPÍTULO V

Dos tóxicos e estupefacientes

CAPÍTULO VI

Do horário de trabalho e serviço permanente

As farmácias funcionam 7 horas diariamente, à excepção das que estão de serviço permanente. Menos uma hora, portanto, do que na Metrópole.

CAPÍTULO VII

Estabelece-se que se fará pelo menos uma inspecção mensal a todas as farmácias, o que na Metrópole é impossível, visto haver só dois inspectores para todo o País.

CAPÍTULO VIII

Das disposições penais

Muito desenvolvidas e rigorosas, ao ponto de se considerar como transgressor todo aquele que, sem estar legalmente autorizado a negociar com drogas medicinais, forneça de qualquer modo, *mesmo gratuitamente*, quaisquer produtos medicinais ou especialidades farmacêuticas (alínea a) do art. 82.º).

CAPÍTULO IX

Disposições Gerais

Regula, entre outros casos especiais, a preparação e a venda dos medicamentos de natureza ajuvêdica e contém as listas:

A

dos utensílios que as farmácias devem possuir.

B

dos acessórios de farmácia, substâncias medicinais e produtos químicos não manipulados cuja venda é permitida em localidades onde haja farmácia particular.

das drogas e substâncias medicinais, produtos químicos e especialidades farmacêuticas cuja venda é permitida em drogarias e estabelecimentos com licença de comércio geral, existentes em localidades onde não haja farmácia particular e estejam afastadas mais de cinco quilômetros de localidade onde a haja.

dos estupefacientes.

dos tóxicos.

Não cabe nesta superficial apreciação fazer mais considerações. A parte as deficiências relativas à substituição do farmacêutico e à introdução dos herdeiros dos farmacêuticos na propriedade das farmácias, pode afirmar-se que o Regulamento do Exercício Farmacêutico no Estado da Índia constitui um diploma moderno e bem elaborado, capaz de, uma vez em execução, colocar a Farmácia no nível social que merece, prestigiar e dignificar o farmacêutico e defender a vida dos doentes, suprema finalidade a atingir.

M. T.

UMA EXPOSIÇÃO

Em 12 de Março do corrente ano, o Grémio Nacional das Farmácias, de acordo e com a assinatura dos Grêmios Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, e dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Norte e do Sul do País, entregou a Sua Excelência o Senhor Ministro do Interior uma bem elaborada exposição em que se foca o problema da Farmácia perante a Providência e da qual transcrevemos, com a devida autorização, algumas passagens que reputamos de maior interesse:

«...há muito que chegam a este Grémio clamores de toda a classe que ele representa... e é com inteira fé nos destinos dessa Organização corporativa que vimos pôr perante Vossa Excelência o angustioso problema que afflige uma numerosa classe!... este alarme da classe farmacêutica, que chega ao seu Organismo representativo, não é o alarme duma classe que quer a prosperidade dos seus componentes, através dum enriquecimento precipitado, é tão somente o grito de muitos chefes de família que, tendo abraçado uma profissão de sacrifícios, não tiram dela o suficiente para a manutenção dos seus lares.

Existem no País cerca de mil setecentas e cinquenta (1.750) farmácias e, desse número, poderão excluir-se umas 300, que terão vida desafogada, pela sua antiguidade, pela sua situação especial, por uma clientela fiel e, sobretudo, por se encontrarem em centros importantes e populosos.

Poderão excluir-se, daquele número global, mais umas 300 a 400, cuja localização e antiguidade ainda lhes permitem uma certa estabilização, a suficiente, no entanto, para cobrir as respectivas despesas.

As mil e cinquenta (1.050) restantes, espalhadas pelo País, lutando contra toda a espécie de dificuldades para abastecerem as mais variadas necessidades do público, que, todavia, se lhes apresenta em reduzida escala, essas, são — pode afirmar-se sem exagero — um estímulo apenas para a decadência material, profissional, e moral da classe farmacêutica.

Se, dentro desta classe, não tem havido até agora exemplos dessas duas últimas espécies, é porque a formação espiritual dos seus componentes tem resistido ao embate da sua decadência económica. Mas este Organismo ignora até onde chegarão, sob esse aspecto, as forças humanas...

... Ora esta crise alarmante tem necessariamente uma origem — uma origem que desaparecerá, se forem acatadas e cumpridas as leis que, desde sempre, se promulgaram no País em regulamentação do exercício farmacêutico — leis que estão em vigor, mas cujos princípios fundamentais são umas vezes iludidos e, outras, totalmente desrespeitados.

O princípio fundamental que rege as leis sobre a farmácia confina-se no interesse da saúde pública...

... Para tanto, dispõe a lei que nenhuma farmácia pode funcionar sem um farmacêutico, que seja o seu director técnico responsável; que este farmacêutico se mantenha, assidua e permanentemente, na farmácia, de modo a servir os interesses do público com a urgência reclamada; que a sua própria habitação ou residência se condicione a esta assiduidade e permanência na farmácia, com a obrigatoriedade do serviço nocturno; que a sua responsabilidade, técnica e profissional, sujeita o farmacêutico a penalidades corporais e pecuniárias; que os farmacêuticos vendam os produtos respectivos, por preços oficialmente taxados, sob pena de sanções rigorosas e, enfim, são numerosas as obrigações legalmente estabelecidas e dispersas por legislação avulsa, alguma dela bastante antiga, mas ainda respeitada e que se torna até inútil recordar, dado que a profissão do farmacêutico, em matéria de obrigações, não foi por ninguém esquecida...

... E é ainda esse cuidado pela saúde pública e pela segurança da moralidade farmacêutica que conduziu à promulgação de disposições legais, que proíbem certos organismos ou entidades, com fins de assistência e previdência, de obrigar ou mesmo induzir os seus doentes ao aviamento das respectivas receitas em certa e determinada farmácia.

Já numa lei de 1844 se estabelecia que «é expressamente proibido obrigar os doentes, directa ou indirectamente, a comprar os medicamentos em certa e determinada botica»...

... são estes os princípios, presentemente desacatados, que conduziram à ruína da farmácia.

Não pretendem, portanto, os farmacêuticos mais do que a escrupulosa observância da lei e, especialmente e principalmente, o respeito pelo preceito contido no diploma fundamental sobre o exercício da farmácia — o Decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de 1929 — publicado sob os princípios reformadores da Revolução de 28 de Maio e quando já se encontrava nas cadeiras do Poder o Professor Doutor Salazar, então saneador das nossas finanças e depois o Chefe máximo do Estado Novo — em cujas reformas o País pôs as suas esperanças, delas não duvidando ainda e querendo, por isso mesmo, mantê-las e assegurá-las.

Esse preceito fundamental do referido Decreto é o do seu art. 2.º, onde se determina, expressa e peremptoriamente, que

«O aviamento de receitas e a venda ao público de medicamentos e substâncias medicinais competem exclusivamente às farmácias».

... esse preceito não é acatado, porque diferentes instituições de previdência fornecem hoje, em larga escala e directamente, o mais variado sortido de drogas medicinais aos seus inscritos.

As Casas do Povo, Casas dos Pescadores, Sindicatos, Caixas de Previdência e Federações adquirem presentemente os medicamentos especializados nos laboratórios e aos importadores de preparados estrangeiros e fornecem-nos aos doentes, sem que para tanto exista um técnico, um profissional de farmácia, enfim, um responsável pela defesa da saúde pública.

... O que a Farmácia pretende e sugere é que se adopte um sistema que concilie os interesses de todos — sistema esse com maior e mais completa feição corporativa, precisamente por nascer da colaboração de interesses recíprocos.

Assim, a farmácia continuará em cumprimento das leis de saúde — a ser a única fornecedora de medicamentos.

Para os organismos hospitalares e de assistência haveria as embalagens hospitalares.

Para os organismos de previdência, seriam acordados preços inferiores ao preço vigente, com que a farmácia forneceria aos beneficiários desses organismos...

... Dado que o desenvolvimento dos organismos, com assistência farmacêutica, englobarão num futuro próximo mais de 50 % da população do País, é fácil concluir pela desagregação da Farmácia e pelo seu consequente desaparecimento de muitas localidades, onde o resto da população, não servida pela Previdência, ficará desprovida de assistência farmacêutica.

Em resumo: a manutenção do sistema de assistência medicamentosa, além de constituir a derrogação de todos os princípios legais, estabelecidos em defesa da Saúde Pública, oferece esta enorme disparidade: beneficia, por um lado, e apenas sob o aspecto económico, os beneficiários da Previdência, que, todavia, não terão a garantia da responsabilidade técnica do aviamento das suas receitas; afecta, por outro lado, a classe farmacêutica, conduzindo ao aniquilamento da farmácia em Portugal e, com esse aniquilamento, priva a restante parte da população, sobretudo fora dos grandes centros, de uma necessidade imperiosa para a sua saúde e, portanto, para o bem geral da Nação — a Farmácia.

Pomos, assim, ao elevado critério de Vossa Excelência este problema — que representa a angústia duma classe de profissionais feitos em escolas superiores — problema cuja solução se apresenta em moldes simples e práticos, desde que exista a boa vontade dos Poderes Públicos — e desta, a nenhum português de boa fé é licito duvidar.

A este nosso brado de angústia associam-se os Grémios Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Sul e dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Norte.

A Bem da Nação.

Lisboa, 12 de Março de 1953.

Pelo Grémio Nacional das Farmácias. — O Presidente da Direcção, António Augusto Duarte da Silveira.

Pelo Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas. — O Presidente da Direcção, B. Costa Simões.

Pelo Grémio dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Sul. — O Presidente da Direcção, Miguel C. de Bethencourt.

Pelo Grémio dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Norte. — O Presidente da Direcção, Alvaro Ferreira.

DEFINIÇÕES DE ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

Da revista espanhola «El Monitor de Farmácia e de Terapeutica» transcrevemos, com a devida vénia, um conjunto de definições de «Especialidade farmacêutica» em alguns países da Europa e da América.

Em Portugal, onde a «especialidade farmacêutica» não está ainda oficialmente definida e onde não são impostas quaisquer condições de ordem técnica ou científica para o seu lançamento no mercado, a avalanche destes medicamentos toma tais proporções que o nosso País já é, muito justamente, considerado o Eldorado dos fabricantes de especialidades.

Deste estado não resulta qualquer vantagem para o médico, para o doente nem para a economia nacional. Pelo contrário, o nenhum valor terapêutico da maioria das especialidades farmacêuticas nacionais, as repetições (cópias) dos mesmos remédios com nomes diferentes, obrigam, pela confusão que estabelecem, a um consumo inútil destes remédios, e consumir inutilmente é afectar a economia nacional. A consideração das entidades que velam pela Saúde Pública pomos estas definições, salientando que elas são originárias de países altamente civilizados e com os quais também, sob este aspecto, os farmacêuticos portugueses anseiam enfileirar.

Começamos por dar a definição de «especialidade farmacêutica» no Estado da Índia, parcela de Portugal no Oriente, que caminha bastante à frente da Metrópole no que diz respeito à legislação farmacêutica.

ESTADO DA ÍNDIA — (Diploma Legislativo n.º 1452, de 23 de Outubro de 1952):

Considera-se como especialidade farmacêutica toda a substância, produto medicinal ou medicamento, simples ou composto, sob qualquer forma farmacêutica, que venha acondicionado em invólucro ou recipiente original, no qual seja directamente vendida ao público com fins terapêuticos, sem sofrer qualquer outra manipulação ou modificação farmacêutica, quer traga ou não marca comercial registada ou a fórmula da sua composição inscrita, interna ou externamente, na embalagem invólucro ou rótulo.

A preparação e importação de especialidades farmacêuticas estão sujeitas a autorização do Governador-Geral, ouvido o Conselho de Saúde e Higiene e a Inspeção do Exercício Farmacêutico. Esta licença será válida até determinação superior em contrário.

Todo aquele que pretender preparar especialidades farmacêuticas deverá requerer a respectiva autorização, juntando à sua petição uma memória descritiva, que será assinada por um farmacêutico diplomado e conterá indicações sobre a composição e utilidade da especialidade a elaborar.

«AUSTRIA — (Portaria de 27 de Março de 1947):

1) Segundo esta portaria, «especialidades farmacêuticas» são todas as preparações fabricadas em grandes quantidades e em série, embaladas e com idêntica composição quantitativa e qualitativa, com um único nome e marca, a mesma forma farmacêutica e aplicações terapêuticas, profiláticas e meio de diagnóstico, destinadas a uso humano ou veterinário, à venda ao público.

2) Exceptuam-se:

- a) Os cosméticos, alimentos, confortativos e desinfectantes, à excepção daqueles que possuem uma acção medicamentosa;
- b) Soros, vacinas, toxinas e preparados bacteriológicos para terapêutica, profilaxia ou diagnóstico empregados em medicina humana ou veterinária.

BÉLGICA — (Projecto de lei):

Artigo 1.º Entende-se por especialidade farmacêutica todo o medicamento simples ou composto previamente preparado, apresentado ao público em embalagem original e com denominação especial, destinada à medicina humana ou veterinária.

Na aplicação da presente lei exceptuam-se os produtos e preparações inscritas na Farmacopeia e apresentadas ao público numa embalagem original e que não são objecto de publicidade especial, vendidas sob a denominação da Farmacopeia, excepção feita aos nomes registados.

BRASIL — (Decreto de 6 de Março de 1943):

1) Especialidade farmacêutica é todo o produto de fórmula e denominação invariável, distribuído em embalagem original, possuindo nos seus rótulos e prospectos indicações terapêuticas, doses, modo de emprego e outras informações relativas ao produto.

2) Fica ao critério do S. N. F. M. a aceitação ou não da denominação proposta pelo fabricante para a especialidade farmacêutica antes de lhe conceder a respectiva licença.

3) Para conceder a licença com a denominação de fantasia somente poderá admitir-se como especialidade farmacêutica:

a) os preparados em cuja composição entrem substâncias que, apesar de ainda desconhecidas, possuam propriedades terapêuticas que representem novidade ou apresentem vantagens na sua acção;

b) os preparados que representem um melhoramento de fórmula ou uma associação medicamentosa mais vantajosa, de apreciável valor, sob os pontos de vista farmacêutico, terapêutico, económico, segundo critério do Serviço Nacional de Fiscalização e Medicina.

4) A partir da publicação deste Decreto só poderão autorizar-se como especialidades farmacêuticas os preparados que satisfaçam a uma ou mais das condições assinaladas anteriormente ou cuja preparação necessite determinadas condições de purificação, doseamento, esterilização ou conservação.

DINAMARCA — (Despacho de 14 de Setembro de 1932):

Como especialidade farmacêutica entendem-se todas as substâncias ou preparados que constituem medicamentos para determinado uso e que se apresentem sob uma forma uniforme de composição e embalagem, preparados em fábricas, e cuja venda só pode ser feita ao farmacêutico.

Não devem considerar-se especialidades as pilulas, comprimidos, pomadas, pós, drogas ou outros medicamentos que o farmacêutico prepare, embale ou venda, desde que não figure neles um nome ou marca, mas somente o nome ou marca que o farmacêutico empregue na sua farmácia.

Nas etiquetas e embalagens, quando se trate de uma especialidade, deverá figurar o nome dum farmacêutico, sob cuja direcção se prepara, e o nome ou marca usada na casa preparadora.

FRANÇA — (Lei de 11 de Setembro de 1941):

Entende-se por especialidade farmacêutica todo o medicamento, previamente preparado, apresentado sob um acondicionamento especial no qual figure a sua composição, nome e endereço do fabricante, que seja vendido em mais do que uma farmácia e que, além disto, possua uma das seguintes características:

- a) Um nome de fantasia;
- b) No caso de ter um nome comum, que pode ser a denominação científica do medicamento que entra na sua composição, estas denominações deverão também ser acompanhadas do nome do farmacêutico fabricante e responsável.

ITÁLIA — (Lei de 9 de Janeiro de 1927):

Consideram-se especialidades medicinais:

Qualquer produto terapêutico simples ou composto, doseado em forma de medicamento, segundo uma forma pré-estabelecida, contido em recipientes e embalagens prontos para a venda ao público e de tal forma fechados que não seja possível juntar-lhe outro produto ou fazer-lhe qualquer outra modificação.

Deste modo não se admite a venda ao público de especialidades violadas.

O produto sob esta forma vendido possui todas as garantias do produto e, quando aberto, o responsável da preparação não é o produtor, porquanto a sua preparação se considera manipulada.

O rótulo interno e externo das especialidades nacionais devem conter:

- 1) O nome da especialidade e a indicação (quando se torne necessária) do número, da série e categoria.
- 2) Indicação da forma qualitativa e quantitativa, em caracteres claramente legíveis, dos seus componentes, denominando-os segundo a prática médica e excluindo toda a fórmula química.
- 3) Uma breve instrução sobre o emprego do medicamento.
- 4) Posologia.
- 5) Indicação do laboratório ou farmácia produtora.
- 6) Data que deve servir para indicar o prazo de validade para a especialidade que possa alterar-se.
- 7) Número de registo da especialidade no Ministério do Interior.
- 8) Preço de venda ao público em moeda nacional.

SUECIA — (Despacho de 15 de Julho de 1935):

Especialidades farmacêuticas são os medicamentos cuja venda só pode ser realizada pelos farmacêuticos e cujo consumo unicamente possa fazer-se em embalagens originais e cuja fabricação tenha sido previamente realizada.

Não são especialidades farmacêuticas:

- 1.º — Os medicamentos que contenham substâncias activas inferiores a determinadas percentagens e em grandes misturas.
- 2.º — Os medicamentos preparados nas farmácias suecas e vendidos e entregues pelos farmacêuticos.

SUÍÇA:

Especialidades farmacêuticas são todos os medicamentos postos à venda sob uma forma pronta para serem empregados, em que o nome é geralmente registado (marca registada ou nome de fantasia) e que são dispensados em embalagem especial e que contém geralmente a indicação do seu emprego.

CANADÁ:

Entende-se por especialidade farmacêutica todo o remédio artificial ou prescrição manufacturada para uso interno ou externo destinada a uso humano, cujo nome e composição não façam parte da Farmacopeia Inglesa, Códex francês, Farmacopeia dos Estados

Unidos nem em nenhuma farmacopeia aprovada pelo Ministério, Formulário canadiano, Formulário nacional dos Estados Unidos ou qualquer formulário adoptado pelas associações farmacêuticas do Canadá e aprovados pelo Ministério, e no qual se indiquem os ingredientes medicinais que a constituem.

NORUEGA — (Acta de 24 de Junho de 1938):

Considera-se como especialidade farmacêutica, médica e produtos farmacêuticos aqueles produtos envasilhados, de aplicação imediata para o consumo e que são identificados pela sua forma e quantidades dos componentes quando o produto é usado como tratamento terapêutico para os doentes. Exceptuam-se os medicamentos preparados nas farmácias norueguesas que sejam vendidos na mesma farmácia, os soros, vacinas e outras preparações bacteriológicas produzidas pelos laboratórios do Estado.

Em caso de dúvida, o Rei ou a autoridade por ele designada decidirá se é ou não especialidade farmacêutica.

ESPAÑA — (Decreto Real — Lei de 9 de Fevereiro de 1924):

Artigo 1.º — «Para os efeitos deste Regulamento entende-se por especialidade farmacêutica todo o medicamento de composição conhecida, caracterizado pelo nome do autor e com nome convencional, com embalagem original, uniforme e selada para a venda ao público e em cujos rótulos, invólucros e impressos se indiquem as suas propriedades terapêuticas».

M. T.

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

82) *Pergunta* — Qual o número e data do decreto ou disposição legal que proíbe a uma senhora farmacêutica, casada com um médico, de ser proprietária ou directora técnica de uma farmácia estabelecida na mesma localidade onde seu marido exerce a profissão (especialidade de análises clínicas)? — *P. D. A.*

Resposta — A disposição legal que proíbe entre o médico e o farmacêutico qualquer contrato (casamento neste caso) de que possam resultar proventos na venda de medicamentos está contida no art. 6.º do Decreto n.º 17.636, de 19-11-1929.

Admitimos que no seu caso essa incompatibilidade não exista uma vez que o médico se dedique exclusivamente às análises clínicas. No entanto, acentuamos que este espírito de exclusão é difícil de provar e manter dado o facto de nenhum médico poder deixar de, quando solicitado, prestar os seus serviços profissionais. — *M. T.*

83) *Pergunta* — Ainda está em vigor o artigo de lei que determina que as viúvas proprietárias de farmácia são obrigadas a trespassar aqueles estabelecimentos após um ano do falecimento dos maridos? — *P. D. A.*

Resposta — Sim, está em vigor. — *M. T.*

84) *Pergunta* — A quem compete determinar o cumprimento daquela disposição legal? Inspector ou Delegado de Saúde da região? — *P. D. A.*

Resposta — O cumprimento desta disposição legal deve ser ordenado pela Direcção-Geral de Saúde, a quem o Delegado de Saúde pode e deve comunicar a infracção. — *M. T.*

85) *Pergunta* — Uma farmácia que funciona ao abrigo do § único do art. 18.º do Decreto n.º 17.636, isto é, sem farmacêutico director-técnico, pode montar um posto farmacêutico? — *P. D. A.*

Resposta — Não pode. — *M. T.*

86) Pergunta — Será acto moral, por exemplo, um médico receitar, «com frequência notória», especialidades farmacêuticas preparadas em determinado laboratório, cujo agente depositário e coproprietário de uma farmácia é o pai daquele médico (estabelecidos ambos na mesma localidade)? Não estará aquele procedimento incursão no artigo de lei que proíbe o médico de ter relações comerciais com farmácias, laboratórios, depositários, etc.? — *P. D. A.*

Resposta — Veja resposta à pergunta n.º 8, publicada no n.º 2, vol. I, desta Revista. — *M. T.*

87) Pergunta — A Direcção-Geral de Saúde tem competência oficial para apreciar assuntos relacionados com os interesses económicos dos farmacêuticos, como, por exemplo, taxas aplicadas aos medicamentos destinados à assistência pública, impostos municipais sobre medicamentos, irregularidades praticadas por farmácias mutualistas na dispensa de medicamentos a pessoas não inscritas como sócios, etc.? — *P. D. A.*

Resposta — A Direcção-Geral de Saúde só pode interferir na última parte da pergunta, que diz respeito às farmácias privativas das associações de socorros mútuos, desde que se prove a infracção apontada. — *M. T.*

88) Pergunta — A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos pode também pronunciar-se sobre as referidas questões? — *P. D. A.*

Resposta — A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos nada tem, no nosso entender, a ver com o assunto da pergunta. — *M. T.*

89) Pergunta — Quem dirige superiormente a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos é um técnico de Farmácia, não é verdade? — *P. D. A.*

Resposta — Esta Comissão Reguladora é dirigida superiormente por um engenheiro-agrônomo, mas, para os assuntos relativos a medicamentos, possui um funcionário, farmacêutico, que intervém neles. — *M. T.*

90) Pergunta — Sob o ponto de vista jurídico, um despacho de um director-geral pode alterar decretos assinados por Ministros? — *M. A.*

Resposta — Cremos que não pode, a não ser que esse despacho venha a ser sancionado pelo Tribunal. — *M. T.*

91) Pergunta — Rogo se digne informar-me se o exercício da profissão de ervanário depende da existência de qualquer autorização ou licença que não seja o conhecimento do pagamento da contribuição industrial. — *D. P. R.*

Resposta — Até à publicação do Aviso que a seguir se transcreve, inserto no *Diário do Governo*, II série, de 7 de Setembro de 1942, a profissão de ervanário não estava sujeita a qualquer autorização ou licença.

Nessa data todas as ervanárias foram obrigadas a participar a sua existência à Direcção-Geral de Saúde e, a partir dela, a montagem de novas ervanárias ficou sujeita ao disposto no art. 15.º do Decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de 1929, pelo que terão de requerer licença de instalação ao Ministério do Interior, o qual, no caso de ser aprovada, lhe mandará passar o respectivo alvará.

O Aviso referido é do seguinte teor:

«Para efeito do disposto no art. 18.º do Decreto n.º 32.171, de 29 de Julho de 1942, e no Decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de 1929, que regula a preparação e venda de medicamentos, determina-se que os proprietários de ervanárias participem a esta Di-

recção-Geral, no prazo de trinta dias, a existência dos seus estabelecimentos. As partições, em papel selado, serão entregues pelos próprios ou seus procuradores na Repartição de Saúde, desta Direcção-Geral, no Ministério do Interior, ou a esta enviadas pelo correio, registadas, sob aviso de recepção, devendo indicar-se o número do bilhete de identidade do proprietário, cuja assinatura virá reconhecida, sendo declarada a sua residência.

As ervanárias ficam sujeitas, a partir deste aviso, ao disposto no art. 15.º do Decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de 1929». — *M. T.*

92) *Pergunta* — Sobre o preço de um medicamento manipulado. — *J. D. M.*

Resposta — Todos os medicamentos simples ou compostos taxados no Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações devem ser considerados simples para efeitos da elaboração dos preços das fórmulas de que façam parte. — *M. T.*

93) *Pergunta* — Consulta acerca do bi-borato de sódio. — *A. M. F.*

Resposta — Veja: HAGER, *Tratado de Farmácia Prática*, e Dr. OLIVEIRA FEIJÃO, *Guide-Formulaire du Praticien*. — *M. T.*

94) *Pergunta* — Sobre o bi-borato de sódio. — *Z. R.*

Resposta — Veja resposta à pergunta n.º 93. — *M. T.*

95) *Pergunta* — Sobre um soluto. — *Z. R.*

Resposta — Aconselhamos a ensaiar pela Farmacopeia a droga e a água destilada. Não vemos razão para que lhe suceda aquilo que relata. — *M. T.*

96) *Pergunta* — Sobre a consistência a dar a uma determinada fórmula — *Z. R.*

Resposta — Não podemos aconselhá-lo sem saber a constituição da fórmula a que se refere.

A adição de mucilagem de goma adraganta não tem, terapêuticamente e nesse caso, qualquer inconveniente. A percentagem será aquela que a prática aconselhar. — *M. T.*

97) *Pergunta* — Sou farmacêutica formada o ano passado e na farmácia onde pratico tive de fazer uns óvulos de mercurocromo a 2 %. Apesar de trabalhar com produtos que analisei e que obedecem às condições da última farmacopeia, quando junto devidamente aquecido o mercurocromo dissolvido no mínimo de água à glicerina gelatinada tuadida, obtenho sempre uma massa gelatinosa que contém todo o mercurocromo e que não se dissolve completamente na restante glicerina ou se espalha por ela em farrapos. Julgo tratar-se de má técnica da minha parte. Peço o favor de me explicarem o que se passa e como proceder de modo a resolver o problema. — *M. A. de C.*

Resposta — Conquanto não sejam de aconselhar preparações com concentrações superiores a 1 %, que é geralmente a percentagem adoptada pelos formulários hospitalares, por vezes aparecem na farmácia receitas pedindo óvulos de mercurocromo a 2, 3 e até 5 %.

Para concentrações superiores a 2 % há necessidade de hidrolisar parcialmente a gelatina por meio de um alcali, o que não é muito de aconselhar, visto ir aumentar a alcalinidade da preparação. Nesta ordem de ideias, quando tal se verificasse, seria conveniente chamar a atenção do clínico para o facto.

Fizemos um ensaio na percentagem indicada pela colega, usando como excipiente a glicerina gelatinada da F. P. e não observámos nem a coagulação da gelatina nem a precipitação do mercurocromo.

A técnica usada foi a seguinte:

- 1) Dissolver o mercurocromo em cerca de $\frac{1}{4}$ da água fria;
- 2) Colocar a gelatina em contacto com a água restante até que esta seja totalmente absorvida por aquela, e, em seguida, aquecer a B. M. até dissolução;
- 3) Aquecer a glicerina a B. M. e juntar à gelatina fundida, que se mantém no B. M.;
- 4) Adicionar gota a gota, agitando, o soluto de mercurocromo.

Apesar de termos obtido massa transparente e homogénea, pareceu-nos que a quantidade de água indicada pela F. P. era pequena (os óvulos ficaram duros). Por este motivo, ensaiámos a fórmula da glicerina do Codex (gelatina, 10 g; água destilada, 30 g, e glicerina, 60 g), com o que obtivemos ainda melhores resultados.

Desejando partir da glicerina gelatinada, previamente preparada, descontar 10 % na massa, que serão substituídos por água destilada, na qual se dissolverá o mercurocromo. Em seguida, proceder como foi indicado acima. — A. M.

98) Havendo duas farmacêuticas coproprietárias de uma farmácia, cuja direcção técnica está a cargo de uma delas, que reside na localidade, pode a outra exercer a direcção técnica doutra qualquer farmácia? — M. C. M. C.

Resposta — Não pode, a não ser que a farmácia, de que pretende ser directora técnica, esteja nas condições (das alíneas a), b), c), d) e e) do § único do art. 1.º e do art. 2.º do Decreto n.º 23.422, isto é, no caso de se tratar de uma farmácia de que não tenha de ser proprietária. — M. T.

99) Pergunta — Havendo três sócias, proprietárias de uma farmácia, duas farmacêuticas e uma ajudante, como pode, legalmente, garantir-se à não farmacêutica a sua parte? — M. C. M. C.

Resposta — O caso só pode ser considerado se a sociedade tiver sido constituída antes da publicação do Decreto n.º 23.422 (se a sociedade foi feita depois de 1933, ela é, à face das leis de Farmácia, ilegal), e, assim, a sócia não farmacêutica tem legalmente garantida a sua parte, pois pode adquirir das sócias farmacêuticas as suas quotas, ficando como única proprietária da farmácia. — M. T.

100) Pergunta — Sobre um preço. — E. C.

Resposta — A pergunta que nos faz só podemos responder directamente. Mande-nos, portanto, um endereço. — M. T.

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

REGULAMENTO DO COMÉRCIO DOS MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS

O art. 5.º, § 1.º, do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, por despacho superior de 30 de Março do corrente ano, passou a ter a seguinte redacção:

Art. 5.º, § 1.º — São permitidos fornecimentos às Misericórdias, Montepios, Associações, Casas do Povo, Casas dos Pescadores, Sindicatos e empresas comerciais e industriais com serviços de assistência médica organizados, pelos retalhistas mediante receita médica individual.

IV — NOTICIÁRIO

BOLSAS DE ESTUDO PARA FARMACÊUTICOS PORTUGUESES

Do Ex.^{mo} Sr. Director da Escola de Farmácia de Lisboa recebemos o seguinte officio:

«Lisboa, 13 de Maio de 1953

Ex.^{mo} Senhor Presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos

Conforme foi comunicado a esta Escola pela Direcção-Geral dos Negócios Económicos e Consulares, o Sr. Cândido Fontoura, do Instituto Fontoura S. A., São Paulo (Brasil), oferece duas bolsas de estudo a outros tantos farmacêuticos recém-formados pela Escola de Farmácia de Lisboa, para naquele país se especializarem em qualquer ramo da profissão.

Rogo, pois, a V. Ex.^a se dignar dar conhecimento desse facto a todos os farmacêuticos inscritos nesse Sindicato para que, no mais curto prazo, possam apresentar as suas candidaturas àquelas bolsas os que se encontrem nas condições estabelecidas no regulamento das mesmas, do qual tenho a honra de juntar cópia.

Lembro a V. Ex.^a a conveniência de se marcar prazo para a entrega dessas pretensões e que, findo ele, sejam enviadas à Direcção desta Escola para, de acordo com o que o regulamento estabelece, poder esta indicar ao Instituto de Alta Cultura os nomes dos beneficiados.

A Bem da Nação

O Director,

(a) Joaquim Mendes Ribeiro»

Acompanhava este officio a cópia das bases para a concessão das Bolsas de Estudo, que a seguir transcrevemos:

- 1.^o — Ficam instituídas pelo Sr. Cândido Fontoura duas bolsas anuais de estudos para farmacêuticos portugueses que desejem aperfeiçoar conhecimentos no Brasil, especializando-se em algum ramo da profissão.
- 2.^o — Essas bolsas destinam-se a profissionais de ambos os sexos recém-formados pela Escola de Farmácia de Lisboa e que serão indicados pela respectiva Directoria.
- 3.^o — Os nomes dos escolhidos, bem como a indicação das especializações que desejarem fazer, deverão necessariamente ser comunicados ao patrocinador, pelo menos três meses antes da vinda dos bolsistas para o Brasil.
- 4.^o — Cada bolsa importará na quantia de Cr\$ 42.000,00 anuais, pagos mensalmente à razão de Cr\$ 3.500,00 durante doze meses, a contar da data da chegada do bolsista ao Brasil.
- 5.^o — O patrocinador não se obriga a nenhuma outra despesa além à das bolsas propriamente ditas e às das viagens de ida e volta, correndo, portanto, por conta dos bolsistas, todas as demais.
- 6.^o — O patrocinador promoverá facilidades para acesso e permissão de trabalhos junto de instituições técnicas e científicas ligadas às especializações desejadas pelos bolsistas.
Para despesas de viagem, sejam as da vinda, sejam as da volta, estabelece o Sr. Cândido Fontoura a quantia de Cr\$ 12.500,00».

*

Em harmonia com os desejos manifestados no officio acima transcrito, a Direcção do Sindicato solicitou a publicação, na Imprensa diária, da seguinte nota:

«BOLSAS DE ESTUDO PARA FARMACÊUTICOS — Informa-nos o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos de que, através da Direcção-Geral dos Negócios Económicos e Consulares, do Ministério dos Negócios Estrangeiros, o Sr. Dr. Cândido Fontoura, do Instituto Fontoura S. A. de S. Paulo, Brasil, instituiu duas bolsas anuais de

estudo destinadas a farmacêuticos portugueses recém-formados, que desejarem especializar-se naquele país, em qualquer ramo da profissão.

Os concorrentes devem apresentar os seus requerimentos de candidatura até ao dia 15 de Julho próximo, na secretaria daquele Sindicato, a fim de lhes dar seguimento junto da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, à qual compete, nos termos regulamentares, indicar os beneficiados ao Instituto para a Alta Cultura».

XV.ª ASSEMBLEIA GERAL DA FEDERAÇÃO FARMACÊUTICA INTERNACIONAL (F. I. P.)

Som a presidência de honra de S. Excelência o Senhor Presidente da República Francesa, a XV.ª Assembleia Geral da Federação Farmacêutica Internacional fará a sua abertura solene em 13 de Setembro deste no, no Palais de Chaillot, em Paris.

Em 14 de Setembro será inaugurada oficialmente a Exposição pelo Senhor Ministro da Saúde Pública e da População. A 15 haverá recepção na Câmara Municipal de Paris, onde as delegações dos farmacêuticos estrangeiros serão recebidas pelo Presidente do Conselho Municipal. À noite, oferecida pelos farmacêuticos franceses aos seus colegas estrangeiros, haverá *soirée* de gala no Teatro Nacional da Ópera de Paris.

A exposição é de produtos farmacêuticos e industriais e manter-se-á aberta desde 14 a 19 de Setembro e nesse prazo far-se-ão visitas a diversas fábricas e laboratórios. Serão organizadas várias excursões.

Este Sindicato presta todas as informações.

I REUNIÃO DOS BROMATOLOGISTAS ESPANHÓIS

Nos dias 22 e 23 de Maio teve lugar a I Reunião dos Bromatologistas Espanhóis, que funcionou sob os auspícios do Conselho Superior de Investigações Científicas e da Sociedade Espanhola de Bromatologia.

Os cientistas, os técnicos e os industriais puderam estudar em conjunto os problemas actuais de investigação, fabricação e conservação dos alimentos, que tanto interesse tem para a economia e bem-estar social. De acordo com a tarefa que lhe está confiada, a Sociedade Espanhola de Bromatologia e o Departamento de Investigações Bromatológicas organizaram esta I Reunião dos Bromatologistas Espanhóis, contribuindo assim para o avanço da técnica dos alimentos.

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou no presente trimestre:

Drogaria Vitorino & Silva — Viseu, em 21-4-1953.

FALECIMENTOS

Ocorreu, recentemente, o falecimento dos seguintes sócios deste Sindicato, a cujas famílias expressamos o nosso pesar:

António Guilhermino Furtado Júnior — Lisboa.

António Maria Leal — Lisboa.

Carlos Augusto Carreira de Figueiredo — Lisboa.

Diniz Cândido Gomes — Ilhavo.

José dos Santos Barreira — Vila Real.

Manuel Duarte de Almeida Paiva — Vila Verde de Ficalho.

Margarida Carolina Aires Malheiros — Belas.

FARMÁCIA

Pretende adquirir-se em Lisboa.
Resposta à Secretaria deste Sindicato (A. V. R.)

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. III ★ 1953

JULHO - SETEMBRO ★ N.º 3

TRABALHOS ORIGINAIS

ACTIVIDADE *IN VITRO* SOBRE O *M. TUBERCULOSIS* E TOXICIDADE AGUDA DO SESQUISSULFATO DE ESTREPTOMICILIDENISONICOTINILIDRAZINA E DO TRI-*p*-AMINOSSALICILATO DA ISONICOTINILIDRAZONA DA ESTREPTOMICINA (*)

L. SILVA CARVALHO e MARIA VICTÓRIA A. GOMES

O Departamento de Investigação dos Laboratórios Atral tem vindo, há já algum tempo, estudando, sob o ponto de vista da avaliação da actividade tuberculostática, alguns novos compostos preparados na sua Secção de Síntese Química para denúncia de agentes suspeitosamente providos daquela actividade.

Como primeiros passos para o esclarecimento do eventual interesse terapêutico de tais substâncias como agentes antituberculosos, têm-se sistematicamente submetido às avaliações da determinação do poder inibidor, *in vitro*, sobre o *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis*, e à apreciação da DL 50. Os resultados obtidos nestes dois ensaios condicionam a prática

(*) Estes ensaios foram praticados já há bastantes meses, tendo a sua publicação propositadamente sido retida a fim de permitir repetir a prova da avaliação da actividade tuberculostática *in vitro* usando suspensões micobacterianas tituladas por medidas fotonefelométricas. A titulação destas suspensões por meio da densidade óptica representaria um pormenor de técnica que facultaria maior rigor ao ensaio. Como, porém, a aparelhagem respectiva para tais determinações, há muitos meses pedida, ainda não foi entregue e ultimamente se deu conta de que um laboratório norte-americano se encontrava estudando um destes compostos — a isonicotinilidrazona da estreptomicina —, resolvemos, entretanto, publicar os resultados obtidos nos nossos ensaios, praticados, como referimos, já há muitos meses, nas condições em que então operámos.

Aliás, a não padronização da opacidade das culturas micobacterianas usadas não altera, como é óbvio, a linha geral dos resultados obtidos, uma vez que, normalmente, como se sabe, pelo menos para algumas substâncias tuberculostáticas, uma variação relativamente larga da quantidade de inóculo (aumentos ou diminuições de algumas vezes), é isenta de efeito sobre o ponto de viragem de inibição do *M. tuberculosis*.

de subseqüentes provas (avaliação da actividade tuberculostática *in vivo*, apreciação da toxicidade crónica, determinação da actividade inibidora sobre bacilos da tuberculose estreptomocino- ou isoniazidorresistentes).

No presente escrito damos conta dos resultados obtidos naquelas duas determinações para dois compostos que se revelaram susceptíveis de interesse como agentes antituberculosos.

CARACTERÍSTICAS DAS SUBSTÂNCIAS ENSAIADAS

As duas substâncias utilizadas nestes ensaios foram preparadas na Secção de Síntese Química do Laboratório Atral, sendo uma delas o sulfato de estreptomilidenisonicotilindrazina e a outra o tri-*p*-aminossalicilato da isonicotilindrazona da estreptomocina, respectivamente de fórmulas químicas $C_{27}H_{44}O_{12}N_{10} \cdot 3/2 H_2SO_4$ e $C_{18}H_{35}O_{21}N_{13}$ ($= C_{27}H_{44}O_{12}N_{10} \cdot 3C_7H_7O_3N$) (*).

Indicam-se a seguir algumas das suas características, determinadas igualmente neste Laboratório (*).

Sulfato de Isonicotilindrazona da estreptomocina

$$\left[\alpha \right]_D^{18} = -71,30 (H_2O)$$

$$\lambda \text{ máx.} = 260 \text{ m}\mu \left(E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 158,0 \right)$$

$$\lambda \text{ mín.} = 230 \text{ m}\mu \left(E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 73,1 \right)$$

Tri-*p*-aminossalicilato de isonicotilindrazona da estreptomocina

$$\left[\alpha \right]_D^{15} = -44,30 (H_2O)$$

$$\lambda \text{ máx.} = 297,5 \text{ m}\mu \left(E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 221,5 \right)$$

$$\lambda \text{ mín.} = 287,5 \text{ m}\mu \left(E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 213,0 \right)$$

$$\lambda \text{ máx.} = 265 \text{ m}\mu \left(E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 427,2 \right)$$

$$\lambda \text{ mín.} = 242,5 \text{ m}\mu \left(E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 241,0 \right)$$

Esta substância é de difícil purificação, e a amostra utilizada nos nossos ensaios revelou 1,22 % de cinzas.

I—AVALIAÇÃO *IN VITRO* SOBRE O *MYC. TUBERCULOSIS* VAR. *HOMINIS* DO SESQUISSULFATO E DO TRI-*p*-AMINOSALICILATO DA ISONICOTILINDRAZONA DA ESTREPTOMICINA

DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

Usou-se como processo de avaliação da actividade inibidora dos compostos em exame sobre a micobactéria da tuberculose uma técnica de diluições em meio líquido, notando qual a menor concentração dessas subs-

(*) Análises executadas pelo Dr. A. Peisker-Ritter no Microanalytische Laboratorium de Brugg, Suíça. (Dados dos boletins de análises: 1-11-1952 e 9-12-1952, respectivamente para IHE e PHIE).

tâncias capaz, nas condições estabelecidas, de impedir o desenvolvimento daquele organismo.

Atendendo a que, como é conhecido e tivemos ocasião de previamente reconfirmar em ensaios preliminares, vários factores mostram interferir nos resultados, procurámos que em todos os ensaios se verificassem idênticas condições (como igualdade na composição dos meios, igualdade de idades das culturas, tanto da cultura em meio sólido utilizada para a repicagem em meio líquido como da cultura líquida usada para a inoculação no ensaio propriamente dito, etc.).

Sensíveis divergências podem ser encontradas para o valor da concentração inibidora de um dado antimicrobiano para o *M. tuberculosis*, consoante as estirpes, meios e técnicas usadas. O facto tem sido notoriamente assinalado ao ser estabelecida por vários autores a sensibilidade da micobactéria da tuberculose à isoniazida.

Interessando-nos podermos cotejar a actividade inibidora dos dois novos compostos em ensaio com a dos dois tuberculostáticos consagrados estreptomycin e isoniazida, achámos conveniente, pela razão acima aludida, praticar ensaios paralelos e simultâneos com estourtas duas substâncias, em vez de tomarmos os respectivos valores da bibliografia, permitindo-se assim confrontar resultados, para os 4 compostos, obtidos em ensaios praticados em igualdade de condições.

MEIOS DE CULTURA

Usou-se como meio de cultura sólido o de Lowenstein modificado por Jensen e preparado segundo a técnica de WHEELER (14):

Fosfato monopotássico	1,2 g
Sulfato de magnésio	0,12 g
Citrato de magnésio	0,3 g
<i>l</i> -Asparagina	1,8 g
Glicerol	0,40 g
Água destilada	300 ml
<hr/>	
Amido de batata	15 g
Ovos recentes	500 g
Solução a 2 % de verde de malaquite	10 ml

Como meio de cultura líquido, utilizou-se um meio de Dubos modificado, segundo a forma descrita por DUBOS e MIDDLEBROOK (7). Este meio foi preparado re-hidratando o «Caldo básico de Dubos» da Difco (Bacto Dubos Broth Base), esterilizando (15 m. a 120°) e adicionando, em condições assépticas, solução estéril a 5 % de fracção V de albumina de plasma de boi (Bacto Dubos Medium Albumin, igualmente da Difco).

A sua constituição completa é, por litro:

Asparagina	2,0 g
Digesto pancreático de caseína	0,5 g
Fosfato dissódico	2,5 g
Fosfato monossódico	1,0 g
Citrato férrico amoniacal	50 mg
Sulfato de magnésio	10 mg
Cloreto de cálcio	0,5 mg
Sulfato de zinco	0,1 mg
Sulfato de cobre	0,1 mg
Polissorbato 80	0,5 mg
Solução, estéril, a 5 % da fracção IV de albumina de boi ...	100 ml
Água destilada q. b. p.	1000 ml

AGENTE MICROBIANO

Os ensaios foram praticados sobre 2 estirpes do *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis*, uma estirpe não classificada (tida como não resistente à estreptomomicina e à isoniazida (*)) e a estirpe H37Rv (fornecida pela F. D. A.).

CULTURA DO INÓCULO

Para a obtenção do inóculo utilizou-se sempre, como ponto de partida, uma cultura sólida no meio de Lowenstein e Jensen a 37°, com a idade de 14 dias.

Para a inoculação dos tubos com as diluições dos tuberculostáticos usou-se uma cultura no meio líquido de Dubos, modificado, referido (10 ml), sempre com a idade de 7-8 dias na estufa a 37°.

SOLUÇÕES-MÃES DAS SUBSTÂNCIAS TUBERCULOSTÁTICAS

Usaram-se soluções das 4 substâncias a 0,1 % (para o sulfato de estreptomomicina expresso em base) em água redestilada estéril e filtrada por um filtro Seitz, excepto a solução do sulfato de estreptomomicina, que foi apenas preparada em condições assépticas, sem filtração.

Para os compostos sulfato de isonicotinilidrazona da estreptomomicina e tri-*p*-aminossalilato de isonicotinilidrazona da estreptomomicina, de teores de humidade um tanto elevados, as soluções a 0,1 %, dizem respeito às drogas anídricas, pois tomaram-se em consideração, ao prepará-las, os respectivos teores de humidade.

TÉCNICA

A partir das soluções-mães das substâncias (titulando a 1000 μ g/ml), prepararam-se diluições em série, em 10 tubos, na relação de 1:5 uns tubos para outros.

Cada tubo inicialmente continha 4 ml de meio de Dubos e Middlebrook, ficando finalmente com 5 ml após a junção de 1 ml de solução da droga em exame. Em cada um dos tubos foi lançada uma gota da cultura líquida do *M. tuberculosis* já descrita, por meio de pipeta de Pasteur, seguindo-se a incubação na estufa a 37°.

Além dos 10 tubos contendo concentrações decrescentes de substância tuberculostática, prepararam-se mais dois tubos testemunhas (um tubo só com o meio, 5 ml, e I gota de inóculo micobacteriano, em que deve ocorrer desenvolvimento cultural, Tm, e outro tubo só com o meio e solução da droga, em que não se deve observar turvação, Ts).

Cada uma das substâncias foi ensaiada pelo menos num triplice ensaio, tendo os resultados sido bastante concordantes.

(*) Os resultados obtidos com esta estirpe, em que «a relação de resistência» (relação entre a mais baixa concentração de antibiótico que inibe completamente o desenvolvimento da estirpe e o correspondente valor da estirpe padrão H37Rv) é igual a 1, vieram confirmar a sua sensibilidade àqueles antibióticos.

RESULTADOS

Sensibilidade do «*M. tuberculosis*» ao sulfato de isonicotilidrazona da estreptomicina (substância anidrica)

Dias de cultura a 37°	Concentrações (ug/ml)											
	200	40	8	1,6	0,32	0,064	0,0128	0,002	0,0005	0,0001	Tm	Ts
<i>Myc. tuberculosis</i> H37Rv							+	+	+	+	+	-
							++	++	++	++	++	-
						+	++	+++	+++	+++	+++	-
						++	+++	+++	+++	+++	+++	-
						++	+++	+++	+++	+++	+++	-
<i>Myc. tuberculosis</i> estirpe não classificada							+	+	+	+	+	-
							++	++	++	++	++	-
						+	++	+++	+++	+++	+++	-
						++	+++	+++	+++	+++	+++	-
						++	+++	+++	+++	+++	+++	-

QUADRO I

Sensibilidade do «*M. tuberculosis*» ao tri-p-aminossalicilato da isonicotilidrazona da estreptomicina (substância anidrica)

Dias de cultura a 37°	Concentrações (ug/ml)											
	200	40	8	1,6	0,32	0,064	0,0128	0,002	0,0005	0,0001	Tm	Ts
<i>Myc. tuberculosis</i> H37Rv							±	±	±	+	+	-
							+	++	++	++	++	-
							±	+	++	++	+++	-
						+	++	+++	+++	+++	+++	-
						++	+++	+++	+++	+++	+++	-
<i>Myc. tuberculosis</i> estirpe não classificada							±	±	±	+	+	-
							+	+	++	++	++	-
						±	+	++	++	+++	+++	-
						+	++	+++	+++	+++	+++	-
						+	+++	+++	+++	+++	+++	-

QUADRO II

Sensibilidade do «*M. tuberculosis*» à isoniazida

	Dias de cultura a 37°	Concentrações (ug/ml)										T _m	T _s
		200	40	8	1,6	0,32	0,064	0,0128	0,002	0,0005	0,0001		
<i>Myc. tuberculosis</i> H37Rv	7							±	±	+	+	+	-
	14							+	+	++	++	++	-
	21						+	++	++	+++	+++	+++	-
	28						+	++	+++	+++	+++	+++	-
	35						++	+++	+++	+++	+++	+++	-
<i>Myc. tuberculosis</i> estirpe não classificada	7							+	+	+	+	+	-
	14							±	++	++	++	++	-
	21						+	++	+++	+++	+++	+++	-
	28						+	+++	+++	+++	+++	+++	-
	35						++	+++	+++	+++	+++	+++	-

QUADRO III

Sensibilidade do «*M. tuberculosis*» à estreptomicina

	Dias de cultura a 37°	Concentrações (ug/ml)										T _m	T _s
		200	40	8	1,6	0,32	0,064	0,0128	0,002	0,0005	0,0001		
<i>Myc. tuberculosis</i> H37Rv	7							+	+	+	+	+	-
	14						±	++	++	++	++	++	-
	21						+	++	+++	+++	+++	+++	-
	28						++	++	+++	+++	+++	+++	-
	35						++	+++	+++	+++	+++	+++	-
<i>Myc. tuberculosis</i> estirpe não classificada	7							+	+	+	+	+	-
	14							++	++	++	++	++	-
	21						+	++	+++	+++	+++	+++	-
	28						++	+++	+++	+++	+++	+++	-
	35						++	+++	+++	+++	+++	+++	-

QUADRO IV

APRECIACÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES

Os resultados obtidos evidenciaram que a concentração das duas substâncias tuberculostáticas em estudo capaz de exercer efeito inibidor, *in vitro*, nas condições do ensaio, é semelhante à encontrada para os dois agentes antituberculosos consagrados: isoniazida e estreptomomicina.

No entanto, ligeiras diferenças se denunciaram, o que nos levou a multiplicar os ensaios no sentido de se verificar se eram confirmáveis essas pequenas divergências. Embora estas não sejam estatisticamente significativas, entre todas as 4 substâncias ensaiadas, os resultados encontrados para o *p*-aminossalilato de isonicotilidrazona da estreptomomicina parecem revelar ser este o composto provido de maior poder inibidor sobre o *M. tuberculosis var. hominis*.

Não obstante se possa considerar que, nas condições do ensaio, seja 0,064 $\mu\text{g/ml}$, a concentração inibidora (leituras ao fim de 14 dias) para todas as substâncias, pequenas diferenças de intensidade cultural são observadas (como o confronto dos resultados anotados nos quadros respectivos evidência), as quais revelariam diferenças de actividade antimicobacteriana. Estas divergências são, na generalidade, persistentes para as diferentes datas de leitura.

A observação dos quadros revela que o ponto de viragem, isto é, o valor da sensibilidade aparente do *M. tuberculosis var. hominis* aos compostos ensaiados (a todos os 4 tuberculostáticos) depende do período de incubação ao cabo da qual se façam as leituras.

O facto deve-se, certamente, à perda progressiva de actividade dos agentes tuberculostáticos em meio de Tween-albumina, nas condições de incubação.

Como hipótese, poderia ser considerada uma outra causa determinante do facto: o aparecimento de estirpes drogorresistentes.

Parece-nos, porém, mais lícito atribuir a causa do fenómeno à alteração da substância antibiótica. Na verdade, em todos os ensaios de repetição que praticámos se verificou o facto, o que nos revela a sua constância. Ora achamos que um mês é pouco tempo para se desenvolverem estirpes resistentes, em todos os casos, e muito principalmente nos da isonicotinilidrazona da estreptomomicina e do tri-*p*-aminossalilato de isonicotinilidrazona da estreptomomicina, sabido como é que, na associação mecânica de isoniazida + estreptomomicina e isoniazida + PAS, o aparecimento de estirpes resistentes é mais reduzido (e, portanto, também mais lento).

É de notar que para o tri-*p*-aminossalilato da isonicotinilidrazona da estreptomomicina essa deslocação do ponto de viragem (tubo turvo por desenvolvimento microbiano) parece ser menos acentuada, o que confirmaria o maior poder inibidor sobre a micobactéria da tuberculose do que o dos outros 3 produtos.

O exame dos quadros permite ainda verificar que com as duas estirpes do *M. tuberculosis var. hominis* usadas não se manifestou diferença de sensibilidade perceptível, nas condições do ensaio.

Em termos numéricos e em resumo, os resultados obtidos foram os seguintes:

Com um inóculo micobacteriano de uma gota de suspensão, obtida de uma cultura com 7-8 dias de incubação em meio de Dubos e Middlebrook, por 5 ml do mesmo meio, o desenvolvimento do *M. tuberculosis* var. *hominis* (tanto da estirpe H37Rv como de outra não classificada) foi inibido pela concentração (sendo aceitável que talvez o fosse por outra inferior) de 0,064 $\mu\text{g/ml}$ tanto de isonicotilidrazona de estreptomicina (sulfato) como de isoniazida ou estreptomicina (sulfato), numa leitura ao cabo de 14 dias de incubação a 37°. Nas mesmas condições, o tri-*p*-aminossalicilato de isonicotilidrazona de estreptomicina exerceu efeito inibidor numa concentração que, situando-se igualmente entre 0,064 e 0,0128 $\mu\text{g/ml}$, revela, no entanto, mais possibilidades de ser inferior ao primeiro daqueles valores.

O valor encontrado nos nossos ensaios como a concentração inibidora da isoniazida sobre o *M. tuberculosis* var. *hominis*, < 0,064 $\mu\text{g/ml}$ (entre 0,064 e 0,0128 $\mu\text{g/ml}$), é praticamente concorde com o referido por outros autores (*), sendo as diferenças aparentes impostas pelas próprias concentrações das diluições usadas da droga, e podendo as divergências reais ser imputáveis a factores interferentes como estirpe micobacteriana, meio de cultura utilizado, etc.

Para uma concentração superior (0,32 $\mu\text{g/ml}$), a inibição persiste ao fim de 5 semanas de cultura, para todas as 4 substâncias analisadas, parecendo mostrar-se ininterrupta daí em diante para este valor.

Dada a actividade que se encontrou para o *p*-aminossalicilato de isonicotilidrazona da estreptomicina, propomo-nos estudar, ulteriormente, *in vivo*, a actividade tuberculostática deste composto.

Em soluções aquosas a isonicotilidrazona da estreptomicina sofre dissociação hidrolítica em grau muito acentuado (°).

Aceitando que este composto se encontra quase totalmente dissociado, torna-se de notar que a concentração inibidora, tanto para a isoniazida como para a estreptomicina, está reduzida de 0,064 $\mu\text{g/ml}$ (Quadro III) e de 0,32 $\mu\text{g/ml}$ (Quadro IV), respectivamente para cada um daqueles compostos, para 0,0103 $\mu\text{g/ml}$ e 0,0438 $\mu\text{g/ml}$, correspondentemente.

Isto poderá significar que a simples mistura mecânica de isoniazida e estreptomicina possui um certo sinergismo aditivo (aliás, descrito) ou, em boram menos verosimilmente talvez, que a fracção mínima da isonicotilidrazona da estreptomicina que se mantém em moléculas íntegras determine esse aumento de actividade inibidora, por este composto, eventualmente, possuir uma maior actividade tuberculostática.

Uma vez que é evidente ser o *p*-aminossalicilato de isonicotilidrazona da estreptomicina igualmente dissociável em soluções diluídas, considerações idênticas se podem formular respeitadamente a estoutro composto.

(*) SHCHUKINA e associados (°) encontraram 0,0625 $\mu\text{g/ml}$, GRIMALDI (°) anotol 0,05 $\mu\text{g/ml}$, CERIOTTI e FRANCESCHINI (°) citam 0,015-0,030 $\mu\text{g/ml}$, ANGELICO et al. (°) referem 0,001 $\mu\text{g/ml}$, BAVIN e colab. (°) assinalam 0,003-0,004 $\mu\text{g/ml}$.

II — DETERMINAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA DO SESQUISSULFATO E DO TRI-P-AMINOSSALICILATO DA ISONICOTINILIDRAZONA DA ESTREPTOMICINA

A necessidade e o interesse de determinar sobre o animal a toxicidade de um novo produto a introduzir na terapêutica é universalmente aceite. A avaliação de DL 50 constitui uma prova clássica.

DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

Animal usado: ratinhos brancos, de peso médio de 21 g (+ 2,5 g), a que se suprimiu o alimento (excepto a água, que se deixou *ad libitum*) nas 12 horas que antecederam o ensaio.

Via de introdução: endovenosa, na veia caudal.

Velocidade de aplicação: à volta de 1 minuto.

Tempo ao fim do qual se avaliou o número de mortes: 24 horas.

As soluções foram injectadas (volumes diferentes de uma mesma concentração para os diferentes ratinhos de um mesmo grupo, consoante os seus pesos) à temperatura ambiente e preparadas em solução isotónica de cloreto de sódio, usando as substâncias com o seu teor de humidade. Os resultados referidos são, porém, os calculados para os compostos anidricos.

As preparações de tri-p-aminossalícilato de isonicotinilidrazona e de estreptomicilidenisocotinilidrazina (sulfato) usadas nos ensaios apresentavam, respectivamente, os teores de humidade de 6,63 % e 10 %.

Foi de 10 o número mínimo de cada lote de animais (10-20) a que se injectou uma mesma quantidade de substância em exame.

O erro padrão da DL 50 foi determinado pelo método gráfico descrito por MILLER (11), em que a percentagem de animais mortos para cada dose é convertida, por meio de uma tabela, num *probit*, o qual é tomado como medida em vez daquela.

$$e. p. = \frac{2s}{\sqrt{2N}^3}$$

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

em que 2 s é a diferença entre os números de ml de solução injectada (convertível em mg de substância) correspondentes a *probits* 4,0 e 6,0 e N' o número total de animais injectados, considerando apenas aqueles grupos cuja percentagem de mortalidade está compreendida entre valores correspondentes a *probits* 3,5 e 6,5.

RESULTADOS

Toxicidade aguda no ratinho

Substâncias	DL 50 mg/kg endovenosa (para as substâncias anidricas)
Sulfato de estreptomicilidenisocotinilidrazina	81,7 ± 2,3
Tri-p-aminossalícilato da isonicotinilidrazona da estreptomicina	120 ± 1,4

APRECIACOES DOS RESULTADOS E CONCLUSOES

Quaisquer dos dois compostos ensaiados revelou uma DL50, intravenosa, no ratinho, inferior aos valores que se tem atribuído à isoniazida (*) e, mais ainda, à estreptomina — o que traduz uma maior toxicidade.

A sintomatologia observada pela injeção das soluções é bastante semelhante nos dois compostos.

Observa-se dispneia, estimulação respiratória, os olhos mudam de cor saindo nas órbitas, desenvolvem-se convulsões clónicas, por vezes com agitação viva dando saltos. Estas convulsões terminam, algumas vezes, pela extensão tónica dos membros. Segue-se o exitus ou o estado de intensa depressão da qual o animal se pode restabelecer. A morte deve sobrevir por suspensão respiratória, ficando os animais muitas vezes com a boca aberta.

Os animais ou morrem logo após poucos segundos acabada a aplicação total da injeção ou, desde que a injeção não seja letal, já não morrem decorridas as 24 horas a que estão submetidos a observação. A dose que não provoca a morte, mas é muito próxima da letal, provoca a mesma sintomatologia, que se mostra reversível ao cabo de pequeno lapso de tempo depois do animal, em regra, se encontrar em prostração.

Como se escreveu (º) que, em soluções muito diluídas, como aliás são as usadas neste ensaio, o sulfato de estreptomicilidenisonicotinilidrazina sofre quase total dissociação hidrolítica, sucede que o valor de maior toxicidade aguda, por nós encontrado para aquela droga tuberculostática, do que os seus componentes moleculares fariam prever, pode ser ocasionado por um mero acréscimo de toxicidade quando estejam presentes isoniazida + estreptomina, superior a um simples valor aditivo, ou por nem toda a molécula da isonicotinilidrazona da estreptomina estar dissociada e ser este um composto possuindo uma DL50 menor (mais tóxico) do que a que teoricamente deveria resultar atentando nas quantidades combinadas de isoniazida e estreptomina e suas respectivas toxicidades agudas, ou por ambas as causas em conjunto.

Propomo-nos, num outro trabalho, procurar esclarecer este pormenor.

A circunstância de a DL50 do tri-*p*-aminossalicilato de isonicotinilidrazona da estreptomina ser também inferior à de qualquer das 3 substâncias tuberculostáticas que têm representação na sua molécula faz com que as considerações gizadas respeitadamente à IHE sejam extensíveis a estoutro composto.

Neste caso, mesmo, atendendo a que a toxicidade do PAS, parcela molecular que ainda representa 39,54 % do composto, é muito menor do que a da isoniazida e a da estreptomina, encarado sob este prisma, ainda o tri-*p*-aminossalicilato de estreptomicilidenisonicotinilidrazina se mostra proporcionalmente mais tóxico do que o sulfato da isonicotinilidrazona da estreptomina.

(*) BENSON *et al.* (º) referem $153 \pm 16,8$ mg/kg, PAN e associados (º) encontraram 165 (155-170) mg/kg, GRIMALDI (º) aponta 177 mg/kg.

SUMMARY

The authors determined the concentrations (on a dry basis) of streptomycilideneisonicotinylhydrazine sesquisulfate and streptomycilideneisonicotinylhydrazine tri-*p*-aminosalicylate (physical chemical properties are given) that inhibited the growth of human tubercle bacillus.

The method employed was that of dilutions in series and two strains of the bacillus were used, one being the H37Rv. They used Dubos and Middlebrook's fluid medium with polysorbate 80 and albumin fraction V from bovine plasma.

Tests were also carried out as standards with the well-known tuberculostatic drugs, isoniazide and streptomycin.

Under the conditions used and although the inhibitory concentration (reading after 14 days) was $0.064 \mu\text{g/ml}$ for all four substances, it seemed from the intensity of the growth that the tri-*p*-aminosalicylate had an antibiotic activity slightly greater than the three others.

The LD50 was determined intravenously in the mouse for the two drugs being tested, and the standard errors were estimated graphically.

For the sesquisulfate the LD50 was $81.7 \pm 2.3 \text{ mg/Kg}$ (on a dry basis) and for the tri-*p*-aminosalicylate $120 \pm 1.4 \text{ mg/Kg}$ (on a dry basis).

Considering that both compounds are probably strongly hydrolyzed in solution, the authors give a possible interpretation for the fact that the tuberculostatic activity and acute toxicity are proportionally higher than was to be expected from the activity and toxicity of each of their components.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Konzentrationen (in wasserfreien Substanz ausgedrückt) des Sesquisulfats des Streptomyciliden-Isonicotinil-Hydrazins und des *p*-Aminosalicylats des Streptomyciliden-Isonicotinil-Hydrazins bestimmt (die physisch-chemischen Eigenschaften werden angegeben), die die Entwicklung der Mykobakterie der Tuberkulose hemmten.

Dazu wurde das flüssige Kulturmedium Dubos-Middlebrook mit Polysorbat 80 und Fraktion V des Ochsenplasmas benutzt und die Methode der Verdünnungen in Reihe angewandt. Von den zwei Tuberkulosebazillenstämmen, die zu den Versuchen gewählt wurden, war der eine H37Rv.

Die Versuche wurden auch auf das Isoniacid und Streptomycin, langbewährte Substanzen tuberkulostatischer Wirkung, ausgedehnt, die als Standardmittel dienen.

Obwohl die Hemmungskonzentration für alle vier Substanzen $0,064 \mu\text{g/ml}$ ist (Ablesung nach 24 Stunden), scheint auf Grund des Entwicklungsgrades der Bakterien das tri-*p*-Aminosalicylat unter den Versuchsbedingungen eine etwas grössere antibiotische Wirkung zu haben als die andern drei Substanzen.

Es wurde die DL50 für die beiden Versuchssubstanzen intravenös an der Maus ermittelt und der Standardfehler graphisch an Hand der probit-Method bestimmt.

An DL50 wurde für das Sesquisulfat $81,7 \pm 2,3$ mg/kg (wasserfreier Substanz) erhalten und $120 \pm 1,4$ mg/kg für das tri-*p*-Aminosalicylat (wasserfreier Substanz).

Unter Berücksichtigung, dass beide Verbindungen in der Lösung wahrscheinlich stark hydrolysiert werden, versuchen die Verfasser eine Erklärung darüber zu geben, warum die tuberkulostatische Wirkung und akute Toxizität verhältnismässig höher sind als die, die jede ihrer Komponenten erwarten lassen würde.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) Mme. AITOFF, *Ann. Inst. Pasteur*, **83**, 130 (1952).
 (²) ALVES F. A., Trabalho não publicado.
 (³) ANGELICO R., CALO A., D'AMORE A., MARIANI A., MARIANI-MARELLI O. e SCANGA F., *Rend. ist. super. sanità.*, **15**, 627 (1952).
 (⁴) BAVIN E. M., DRAIN D. J., SEILER M. e SEYMOUR D. E., *J. Pharm. Pharmacol.*, **4**, 844 (1952).
 (⁵) BENSON W. M., STEFKO P. L. e ROE M. D., *Amer. Rev. Tuberc.*, **65**, 376 (1952).
 (⁶) CERIOTTI G. e FRANCESCHINI J., *Arch. int. pharmacodyn.*, **93**, 105 (1953).
 (⁷) DUBOS R. J. e MIDDLEBROOK G., *Amer. Rev. Tuberc.*, **56**, 334 (1947).
 (⁸) GRIMALDI A., *Boll. Chim. Farm.*, **92**, 184 (1953).
 (⁹) HOBBY G. L., LENERT T. E., RIVOIRE Z. C., DONKIAN M. e PIKULA D., *Amer. Rev. Tuberc.*, **67**, 808 (1953).
 (¹⁰) KNOX R., KING M. B. e WOODROFFE R. C., *Lancet*, II, 854 (1952).
 (¹¹) MILLER L. C. e TAINTER M. L., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **57**, 261 (1944).
 (¹²) P'AN S. Y., MARKAROGLU L. e REILLY J., *Amer. Rev. Tuberc.*, **66**, 100 (1952).
 (¹³) SHCHUKINA M. N., PERSHIN G. N., MAKEEVA O. O., SAZONOVA E. D., NIKITSKAYA E. S., YANINA A. D. e YAKOVELVA A. I., *Doklady Acad. Nauk S. S. S. R.*, **84**, 981 (1952) apud *Amer. Rev. Tuberc. Abstr.*, **68**, 22 (1953).
 (¹⁴) WHEELER M. W., *J. Bact.*, **62**, 244 (1951).

(Departamento da Investigação e Verificação, Secção de Bacteriologia, dos Laboratórios Atral, de Lisboa)

REACÇÕES DIFERENCIAIS DA BISHIDROXICUMARINA E BISCUMACETATO DE ETILO (*)

Centro de Documentação Farmacêutica

MARIA BEATRIZ R. LOPES

Assistente dos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L.

da Ordem dos Farmacêuticos

ALUIÍSIO MARQUES LEAL

Chefe dos Serviços Farmacêuticos do H. E. L.

Já há alguns anos que foi introduzido na terapêutica um anticoagulante sintético derivado da cumarina — 3,3' metilena-bis-(4-hidroxicumarina) — incluído na última edição da Farmacopeia Americana, com o nome de bishidroxicumarina (¹).

Posteriormente, vários compostos de acção farmacológica análoga foram preparados e ensaiados (^{2, 3}). E, apesar de, nos últimos meses, estarem a ser submetidos a ensaios clínicos alguns novos anticoagulantes prometedores, como a fenilindanadiona (^{4, 5}), o *Trombocid* (⁶), o *Paritol* (⁵), o *Treburon* (⁷) e o ciclocumarol ou *Cumopyran*, recentemente incluído nos «N. N. R.» (⁸) — pode dizer-se que, a par da heparina, é hoje quase exclusivamente usado entre nós o biscumacetato de etilo (⁹), ou carbetoximetilena-bis-(4-hidroxicumarina), especializado com o nome de *Tromexan* e

(*) Trabalho apresentado ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

Pelantan, e também recentemente aceite nos «N. N. R.» pela Ass. Med. Americana.

Quando, há cerca de um ano, tivemos necessidade de ensaiar uma amostra deste composto, praticamente não possuíamos quaisquer elementos analíticos além do seu ponto de fusão (^{3, 9, 10, 12}), e até agora, também, não foram publicadas reacções de identificação nem método oficializado para avaliação da sua pureza (*).

Resolvemos, por isso, efectuar um estudo comparativo do comportamento da bishidroxycumarina e do biscumacetato de etilo perante algumas reacções que a sua estrutura química faria prever.

Assim, foram experimentadas principalmente uma série de reacções descritas por SANCHEZ (¹³) para compostos fenólicos (cloreto férrico, anidrido ftálico, indofenol, furfurool, diazóicos, vanilina clorídrica, cianeto de potássio, etc.) e para o núcleo benzênico (nitração, iodo, bromo, etc.).

Além disso foram ensaiadas as reacções descritas na Farm. dos E. U. A. (¹) para o dicumarol (formação de diacetato e fusão alcalina) e outras ainda, com o fim de tentar caracterizar o grupo acetato de etilo, existente no *Tromexan*, ou que, durante este trabalho, surgiram com possível interesse para a diferenciação dos dois compostos.

Quando o nosso trabalho já estava praticamente concluído, foi publicado um estudo de KLOSA (¹⁴) sobre a identificação do dicumarol pela formação de sais de aminas, cristalinos e de pontos de fusão diferentes — reacções que experimentámos também para o *Tromexan*.

PARTE EXPERIMENTAL

As nossas experiências foram efectuadas com uma amostra de bishidroxycumarina satisfazendo aos ensaios da Farm. dos E. U. A. (¹) e duas amostras de biscumacetato de etilo, uma das quais foi obtida a partir dos comprimidos especializados por extracção alcalina, precipitação com ácido e recristalização dos alcoóis etílico e metílico.

As citações bibliográficas sobre este composto referem a existência de duas formas cristalinas de pontos de fusão diferentes: uma fundindo a 153°-154° (^{11, 12}) ou 151°-159° (¹⁰) e outra que funde a 172°-176° ou 172°-174° (¹²). Os produtos com que trabalhamos fundiram instantaneamente a cerca de 140°, mas, colocados no banho de óleo a cerca de 120°, só fundiram a 174°-176° (**).

Descrevemos seguidamente as principais reacções por nós experimentadas e os resultados obtidos.

1) Fusão alcalina

Na Farm. dos E. U. A. (¹) refere-se que o dicumarol, após fusão com hidróxido de potássio, diluição com água e acidulação, dá ácido salicílico. Efectuámos a reacção seguindo a técnica daquela Farmacopeia e

(*) O relatório do Conc. Pharm. Chem., da Associação Médica Americana foi publicado em 17 de Maio de 1952 (*J. Am. Med. Assoc.*, **149**, 277, 1952) e só tivemos, portanto, oportunidade de o ler após apresentação deste trabalho.

A última edição da Farm. Brit. (1953) incluiu já o biscumacetato de etilo.

Também recentemente, foi incluída nos «N. N. R.» (*J. Med. Assoc.*, **152**, 142, 1953) a fenilindanadiona (*Fenindiona* ou *Hedulin*).

(**) No ensaio de pureza inscrito nos «N. N. R.» e a que já nos referimos indicam-se duas formas cristalinas com os seguintes pontos de fusão: 154°-157° e 177°-182°.

em ambos os casos obtivemos um precipitado esbranquiçado que corava de violáceo com o cloreto férrico. Ao efectuarmos esta reacção, observámos, porém, que, na sua fase inicial, o comportamento dos dois compostos é diferente: o liquido, após fusão, é incolor com o *Tromexan* e avermelhado com o dicumarol.

2) Formação de acetatos

Segundo a Farm. dos E. U. A., a bishidroxycumarina aquecida com anidrido acético, sob refluxo, dá, por diluição com água, um precipitado do diacetato que, recristalizado do alcool diluido, tem $pf=249^{\circ}-252^{\circ}$. Experimentámos esta técnica sem resultados satisfatórios, pois nunca conseguimos recristalizar convenientemente o acetato, mesmo noutros dissolventes. Tentativas de obtenção deste derivado operando segundo outras técnicas normalmente aconselhadas (em presença de acetato de sódio fundido ou piridina) ^(15, 16, 17) não deram também resultados satisfatórios, o mesmo acontecendo com bicumacetato de etilo (*).

3) Formação de sais de aminas

KLOSA, no trabalho já referido ⁽¹⁴⁾ descreve a obtenção de vários derivados do dicumarol, de aspecto microcristalino característico e de pontos de fusão diferentes, por aquecimento do composto em meio metanólico com várias aminas (piperidina, etanolamina, dietilamina e trietanolamina). Experimentamos esta reacção com os dois compostos cumarínicos usando a trietanolamina, a etilenadiazina e a dietilamina e seguindo sensivelmente a técnica de KLOSA: aquecimento de cerca de 0,2 g. do composto com 2,6 cm³ de metanol e algumas gotas (VII-XII) da amina até dissolução; diluição com 20 cm³ de éter e deixar em repouso até cristalização. O *Tromexan* não dá pp. com a trietanolamina; e com o dicumarol obtivemos pp. cristalino, quase imediato, de $pf. 157^{\circ}-159^{\circ}$, (KLOSA refere $155^{\circ}-158^{\circ}$). Com a etilenadiazina, o dicumarol dá pp. imediato (mesmo antes da adição do éter), microcristalino, característico (agulhas curtas, visíveis com pequena ampliação); recristalizado do álcool fundiu a $193^{\circ}-195^{\circ}$. O *Tromexan* só precipitou passado algum tempo e após fricção das paredes do tubo; o pp. é microcristalino, de aspecto diferente (prismas, visíveis com grande ampliação) e recristalizado do álcool fundiu a $236^{\circ}-240^{\circ}$. Com a dietilamina não se obtém pp. cristalino com qualquer dos compostos.

4) Reacção de nitração

Experimentamo-la adicionando a 50 mg. do pó, sucessivamente, 1 cm³ de ácido sulfúrico e 5 cm³ de ácido azótico; aquecer, diluir com 20 cm³ de água e alcalinizar com amónia. Perante esta reacção o dicumarol e o *Tromexan* comportam-se de modo idêntico, obtendo-se por nitração um liquido amarelo que com a adição de água, passa a amarelo esverdeado claro, tornando-se alaranjado pela acção da amónia.

(*) Na Farm. Brit. refere-se o aquecimento durante 1 h. em condições diferentes e a obtenção do acetil-tromexan, com $pf. 295^{\circ}$.

5) *Reacção do cloreto f3rrico*

Foi efectuada juntando a cerca de 5 cm³ de soluto alco3lico saturado dos dois compostos I gota de soluto de cloreto f3rrico dilu3ido (Farm. Port.). A reacção foi pr3ticamente negativa com o dicumarol; e com o *Tromexan* deu uma coloraço3o vermelho-acastanhada (*). A negatividade da reacção observada com o dicumarol deve resultar da sua maior insolubilidade no 3lcool.

6) *Reacção das ftaleinas*

Foi efectuada de acordo com as indicaço3es de SANCHEZ (13) para a caracterizaço3o dos fen3is. Os dois compostos comportaram-se de modo um pouco diferente, porquanto o *Tromexan* se condensa com o anidrido ft3lico j3 3 temperatura de 120°-130° e o dicumarol s3o acima de 170°. Os l3quidos c3rados obtidos por alcalinizaço3o s3o amarelo-dourado (*Tromexan*) ou castanho-amarelado (dicumarol).

7) *Reacção do indofenol*

Us3mos a t3cnica aconselhada por SANCHEZ (13) para os monofen3is: a cerca de 0,02 g. de composto juntar uma gota de anilina, fundir a calor suave, adicionar 10 cm³ de 3gua, X gotas de soluto de soda c3ustica a 30 %, soluto de hipoclorito de s3dio, gota a gota, at3 coloraço3o violeta n3tida, e finalmente 5 cm³ de 3lcool am3lico. O comportamento das subst3ncias em estudo 3 id3ntico: d3o ambas reacção positiva, sendo no entanto, mais intensas as coloraço3es obtidas com o *Tromexan*. O l3quido alco3lico apresenta-se verde-azulado e o aquoso vermelho-acastanhado.

8) *Reacção de Liebermann*

Efectu3mo-la 3 maneira habitual (13) adicionando a cerca de 10 mg. de p3o, V gotas de 3cido sulf3rico e XX gotas de reagente e observando a coloraço3o ao fim de 5 a 10 m. Com o *Tromexan* obt3m-se uma coloraço3o r3sea, leve, e com o dicumarol uma leve coloraço3o amarela.

9) *Reacção do 3cido sulf3rico concentrado*

A cerca de 5 centigramas dos p3s junt3mos 2 cm³ de 3cido sulf3rico e aquecemos 3 ebuliço3o (**). Obtivemos igual coloraço3o vermelha com os dois produtos.

10) *Reacção da resorcina-sulf3rica*

J3 em trabalho anterior (18) hav3amos referido que estes dois compostos cumarinicos davam, como tantos outros, l3quidos avermelhados com fluoresc3ncia verde, quando aquecidos com resorcina e 3cido sulf3-

(*) Na Farm. Brit. esta reacção 3 citada na caracterizaço3o do biscumacetato de etilo, operando em soluço3o alco3lica.

(**) Na Farm. Brit. refere-se que o *Tromexan* cora de amarelo, a frio.

rico, nas condições citadas (18). O *Tromexan* dá porém um resíduo mais escuro e o líquido mais acastanhado, após alcalinização; o dicumarol dá resíduo mais alaranjado, obtendo-se depois coloração amarelada, com fluorescência mais intensa.

11) *Reacção de copulação com aminas diazotadas*

Esta reacção foi efectuada com a sulfanilamida, usando um soluto a 0,5 % dos derivados cumarinicos (em água, alcalinizada com q. b. de soda diluída) e seguindo a técnica referida por MATTÁ e NUNES (19). Antes de alcalinização obtém-se um pp. branco (*Tromexan*) ou amarelo (dicumarol); e, após adição de soda, o primeiro composto dá um líquido amarelo que se acentua com o tempo, e a segundo um líquido alaranjado, que se torna depois avermelhado escuro.

Experimentámos também o diazótico da p. aminoacetofenona, em condições análogas, mas usando um soluto de amina a 0,30 %; as colorações finais obtidas foram também um pouco diferentes: amarela e depois alaranjada (dicumarol) ou rosada, estável (*Tromexan*).

12) *Reacções do iodo*

Efectuámos esta reacção juntando a 1 cm³ do soluto a 0,5 % dos compostos cumarinicos 1 cm³ de iodo N/10 e aquecendo à ebulição durante cerca de um minuto. Ambos os compostos dão um pp. castanho-alaranjado a frio; por aquecimento o pp. aglomera-se ficando verde escuro (dicumarol) ou amarelado (*Tromexan*). Os pps. são microcristalinos sem nada de característico (*).

13) *Reacção do hipoclorito de sódio*

Adicionando a 2 cm³ de soluto a 0,5 % dos anticoagulantes em estudo igual volume de soluto de hipoclorito de sódio, forte (Farm. Port.), obtém-se, em ambos os casos, uma coloração amarela (mais clara e esverdeada no caso da bishidroxycumarina); depois, o líquido turva, e ao fim de algum tempo observa-se um pp. abundante, branco (dicumarol) ou amarelo-dourado (*Tromexan*).

14) *Reacção do cianeto de potássio*

A 1 cm³ de soluto alcalino a 0,5 % dos dois compostos adicionamos algumas gotas (VIII a X) de soluto de CNK a 10 %. A reacção é negativa com o biscumacetato de etilo mas com o dicumarol obtém-se um pp. abundante, gelatinoso, esbranquiçado, que se torna flocoso com o tempo. Este pp. é microcristalino (agulhas finas, bem visíveis com grande ampliação).

(*) Esta reacção foi também ensaiada em condições diferentes (com excesso de iodo e meio fortemente alcalino) no intuito de caracterizar o grupo etoxi por transformação em iodofórmio, embora sem resultados seguros. No ensaio de caracterização dos «N. N. R.» manda-se deixar em contacto 0,2 g. com 2 cm³ de soda 2N durante 1 h.; depois da adição de IV gotas dum soluto de iodo observa-se o cheiro característico do iodofórmio.

15) *Reacção do ferricianeto de potássio*

Praticamos esta reacção de igual modo, usando um soluto de ferricianeto de potássio a 10 % e os resultados foram sensivelmente análogos aos da reacção anterior. O pp. é inicialmente pouco abundante, aumentando porém com o tempo. Os cristais são do mesmo tipo, sem disposição característica.

16) *Reacção do ferrocianeto de potássio*

Foi efectuada, como as anteriores, com um soluto de ferrocianeto de potássio a 10 %; e os resultados foram idênticos aos observados com o ferricianeto. O pp. microcristalino apresentou, contudo, agulhas reunidas, por vezes, em forma de fardos de palha atados pelo meio.

CONCLUSÕES

1) A bishidroxícumarina e o biscumacetato de etilo comportaram-se de modo sensivelmente análogo perante algumas das reacções estudadas (nitração, indofenol, ácido sulfúrico).

Obtiveram-se colorações ou precipitados um pouco diferentes nas reacções das ftaleínas, reagente de Liebermann, resorcina sulfúrica, iodo e hipoclorito de sódio.

2) As reacções diferenciais de maior interesse, por nós ensaiadas, foram: a do cloreto férrico (negativa com o dicumarol); as da trietanolamina, cianeto, ferricianeto e ferrocianeto (negativas para o *Tromexan*); e a da etilenadiazina (em que se obtêm precipitados microcristalinos, de aspecto e pontos de fusão diferentes).

SUMMARY

A series of functional reaction of bishydroxicumarine and ethyl-biscumacetate are studied comparatively, the most of which had not been tried before with these anticoagulant compounds.

The differential reactions of greater analytic interest were the following ones: that of ferric chloride (negative with dicumarol); those of triethanolamine, cyanide, ferricyanide and ferrocyanide (negative to *Tromexan*); and that one of ethylenediamine (in which we get microcrystalline pp., with a different aspect and also with different melting points).

ZUSAMMENFASSUNG

Man studiert vergleichungsweise eine Reihe von funktionellen Reaktionen des Bishydroxicumarins und des Ethylbiscumacetats. Die Meisten waren noch nicht für diese Antikoagulierenden Mischungen versucht worden.

Die Differentialreaktionen von grösserem analytischen Interesse sind die folgenden: die des Ferrichlorids (verneinend mit Dicumarol); die von Triethanolamin, Cyanid, Ferricyanid und Ferrocyanid (negativ mit Tro-mexan); und die von Ethylenediamin (in welcher man mikrokristallinische fallen erhält, die verschiedenes Aussehen und verschiedene Schmelzpunkte haben).

BIBLIOGRAFIA

- (¹) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. XIV).
- (²) MAC INTOSH, F. C.: *J. Pharm. Pharmacol.* **1**, 353 (1949).
- (³) NICOLA, P.: *Farmaco*, **5**, 284 (1950).
- (⁴) BLAUSTEIN e colab.: *Circulation* **1**, 1195 (1950) e *Med. Times* (Set. 1950).
- (⁵) HOLLAND, M. O.: *Farmaceutico* **1**, 43, (1951).
- (⁶) FRILEUX, C.: *Presse Med.* **59**, 159 (1951).
- (⁷) MANGIERI, G. N. e colab.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **102**, 156 (1951).
- (⁸) Ref. dos «N. N. R.»: *J. Am. Med. Assoc.* **148**, 939 (1952).
- (⁹) Ref. do *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed.* (Nov. 1950).
- (¹⁰) KAULLA, K. N. e PULVER, R.: *Schweiz. Med. Wochschr.* **78**, 806 (1949).
- (¹¹) FUCIK, K. e colab.: *Bull. soc. chim. France*, 609 e 626 (1949) e *C. A.* **44**, 1942 (1950).
- (¹²) ROSICKY, J. e FUCIK, K.: *Pat. U. S.* **9**, 2482512: *C. A.* **44**, 2569 (1950).
- (¹³) SANCHEZ, J. A.: *Química Analítica Funcional de Medicamentos Organicos* (B. Aires, 1947).
- (¹⁴) KLOSA, J.: *Arzneim. Forsch.* **3**, 141 (1952).
- (¹⁵) *Medicamenta* (Ed. 1951).
- (¹⁶) WILD, F.: *Identification de Compuestos Organicos* (Barcelona, 1951).
- (¹⁷) SCHEINER, R. L. e FUSON, R. C.: *The Systematic Identification of Organic Compounds* (New York, 1948).
- (¹⁸) MARQUES LEAL, A.: *J. farm. (Lisbon)* **9**, 59 (1950).
- (¹⁹) MATTA, G. e NUNES, M. L.: *An. Azevedos*, **3**, 21 (1951).

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

AGENTES TENSIO-ACTIVOS

A. LUPI NOGUEIRA

Licenciado em Farmácia

I

GENERALIDADES

INTRODUÇÃO:

No interior dos líquidos, as forças de atracção entre as moléculas compensam-se, mas à superfície estão em desequilíbrio e manifestam-se no sentido da profundidade, constituindo a pressão de coesão. Em virtude do raio diminuto das moléculas esta pressão exerce-se apenas numa delgada camada da superfície, que se assemelha a uma membrana tensa comprimindo o líquido.

A força que opera verticalmente, referida a uma linha imaginária de 1 cm. de comprimento, traçada na superfície do líquido, chama-se «*tensão superficial*» (para o caso dum sistema líquido-gás), ou «*tensão interfacial*» — termo mais vulgarmente aplicável aos sistemas difásicos líquido-líquido ou líquido-sólido (1, 2, 3).

A tensão superficial manifesta-se, portanto, pela resistência que oferece a superfície dum líquido a qualquer força que se exerça sobre ela.

Os agentes «tensão-activos» ou «activadores de superfície» são, por definição, substâncias que, adicionadas a sistemas difásicos, facilitam a homogeneização do sistema por diminuírem a tensão interfacial, mesmo quando empregados em baixas concentrações (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9). Esta acção é exercida pela orientação das moléculas na superfície ou nas interfases dos sistemas, determinando então diferentes comportamentos do tensão-activo. Assim, pode acontecer que um líquido ao qual foi adicionado o agente tensão-depressor se espalhe uniformemente sobre superfícies sólidas. Então o tensão-activo actua como «molhante» ou «humedecente». Essa propriedade é muito aproveitada em agricultura (por permitir a difusão perfeita de insecticidas sobre a folhagem ou sobre os insectos), na indústria têxtil e na dos vernizes (5).

Podem também verificar-se a dispersão numa fase noutra, no caso de dois líquidos não miscíveis, e então os tensão-activos agem como «emulsionantes».

Se a grandeza das partículas emulsionadas não for superior a 0,5 micron — só visíveis ao microscópio —, resulta uma emulsão límpida que aparentemente se pode confundir com uma solução verdadeira. Neste caso o tensão-activo actua como «solubilizante» ou «dispersante».

Se o tensão-depressor permite a fácil remoção da sujidade, de materiais ou objectos, actua então como «detergente».

Dada a diversidade das suas acções, os «tensão-activos» ou «activadores de superfície» são também denominados agentes de limpeza, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, molhantes, detergentes e solubilizantes.

Estes termos não são de modo algum sinónimos, e um dado tensão-activo que é efectivo numa categoria, pode não ter igual eficácia noutra (10).

Muito embora, na realidade, os agentes molhantes, detergentes, emulsivos, etc., sejam todas substâncias tensão-depressoras, devem reservar-se aquelas designações para os compostos que revelam de forma predominante cada uma das referidas propriedades (6, 10). Esta distinção não é, no entanto, habitualmente respeitada na literatura, empregando-se, por exemplo, o termo «detergente» como sinónimo de «tensão-activo».

Entre os tensão-activos, usados desde tempos remotos, figuram os sabões (sais metálicos, especialmente de sódio e de potássio, de ácidos gordos, geralmente dos ácidos oleico, esteárico e palmítico).

Foram de duas naturezas as causas que levaram à criação de tensão-activos de novo tipo e ao seu extraordinário desenvolvimento no último decénio:

a) — a necessidade de prescindir de matérias-primas com interesse para a indústria dos produtos alimentares. (Na Alemanha, em 1930, devido à escassez de gorduras naturais, houve necessidade premente de encontrar um substituto do sabão) (4, 9).

b) — para obviar a certos inconvenientes e limitações do emprego dos detergentes então conhecidos. (O facto de os sabões comuns precipitarem com os sais de cálcio e magnésio das águas duras, serem instáveis em meio ácido, e conferirem grande alcalinidade em soluto aquoso, tornava-os indesejáveis em várias indústrias, mormente na indústria têxtil) (3, 4, 6, 9).

Começaram então a surgir os tensão-activos sintéticos em que o primeiro progresso foi alcançado com os sulforricinatos, obtidos por sulfonação dos óleos naturais. Contudo estas substâncias ainda apresentavam inconvenientes que se radicavam na existência duma função ácida livre. Posteriormente procedeu-se ao bloqueio do carboxilo por esterificação ou por transformação em amida, e finalmente subtraiu-se por completo a acção do carboxilo, sulfonando os alcoóis gordos de alto peso molecular, em vez dos correspondentes ácidos.

As investigações prosseguiram no sentido de estabelecer relações entre a constituição química e os fenómenos físicos da tensão-actividade. Os conhecimentos neste campo chegaram a tal ponto, que hoje é possível determinar previamente a constituição química dum determinado composto que possua ou manifeste as suas propriedades tensão-activas num sentido requerido.

ESTRUTURA QUÍMICA E SUA RELAÇÃO COM A TENSÃO-ACTIVIDADE:

Todos os tensão-activos apresentam uma característica molecular comum: — a existência de duas zonas de estrutura diferente, uma homopolar típica, e portanto hidrófoba, outra heteropolar e hidrófila consequentemente (1, 6, 11, 12).

No entanto, em alguns dos mais modernos agentes tensão-depressores verifica-se também a existência, no grupo não polar, de anéis benzénicos ou nafténicos.

Os grupos hidrófilos mais importantes são: — o carboxílico (COOH), sulfónico (SO₃H), sulfúrico (SO₄), oxidrílico (OH), azoto básico, etc. (1, 2, 6).

Consoante a maior ou menor importância de um dos dois grupos antagonistas, assim a molécula da substância é mais ou menos solúvel.

Se a cadeia carbonada não polar, conta apenas dois átomos de carbono, então o composto resulta excessivamente solúvel, e, embora dotado de marcadas propriedades molhantes, apresenta um escasso poder detergente. Pelo contrário, se o grupo hidrófobo tem mais de 12 átomos de carbono, a solubilidade é bastante menor, mas o composto resultante pode actuar bem como emulsivo⁽¹¹⁾.

O número de átomos de carbono do grupo não polar, útil para conferir propriedades tensão-activas ao produto, está compreendido entre 8 e 18^(2, 6).

Tem notável importância, nos casos dos compostos sintéticos, a posição em que é feita a ligação do grupo hidrófilo ao grupo lipófilo⁽¹¹⁾.

Assim, à medida que os grupos polares se aproximam, na sua colocação, do centro da cadeia carbonada, por exemplo do C₈, para as cadeias com 16 átomos de carbono, os compostos resultantes vão adquirindo propriedades molhantes cada vez mais intensas, em detrimento do seu poder detergente, que é máximo quando a ligação referida se faz no extremo da cadeia carbonada^(6, 11).

Nos tensão-activos catiónicos também se comprovou a influência do comprimento da cadeia hidrocarbonada sobre a actividade, neste caso bactericida, que é máxima para cadeias com 16 átomos de carbono⁽⁶⁾.

MECANISMO DE ACÇÃO:

Como dissemos anteriormente, na superfície dum líquido, devido às forças de coesão não equilibradas, há uma delgada camada que sofre uma contracção de tal modo que a superfície exposta tende para um mínimo^(1, 2).

Os tensão-activos formam camadas monomoleculares na superfície dos líquidos, resultando então acções repulsivas entre as moléculas dessa camada, com a consequente diminuição de contractibilidade⁽⁶⁾.

Mercê da sua constituição química especial (grupo lipófilo — grupo hidrófilo), as moléculas dos tensão-depressores têm a faculdade de se orientarem entre as duas fases do sistema de modo a colocá-las em íntimo contacto. Conforme essa propriedade se verifica entre dois líquidos não miscíveis ou entre um líquido e um sólido nele insolúvel, assim resultará respectivamente uma acção emulsionante ou uma acção molhante, penetrante e dispersante.

Embora o mecanismo pelo qual se formam as emulsões e se condiciona a sua estabilidade seja bastante complexo, tem um papel preponderante neste fenómeno a diminuição da tensão interfacial.

As moléculas do agente emulsivo são adsorvidas sobre a interfase, constituindo uma película monomolecular, de modo que o grupo polar é atraído para a fase hidrófila e o grupo não polar para a fase hidrófoba^(1, 3, 6, 10).

A estrutura da película referida exerce uma influência considerável sobre a estabilidade da emulsão⁽¹³⁾.

Do valor do H. L. B. (*Hidrophile-Lipophile-Balance*, ou seja, equilíbrio hidrófilo-lipófilo) depende o tipo de emulsão obtida. Assim, se o agente emulsivo é marcadamente hidrófilo, resulta geralmente uma emulsão do tipo O/A (óleo em água). Pelo contrário, se ele for hidrófobo, a emulsão será A/O (água em óleo).

Se o equilíbrio entre os dois grupos é quase igual, podem resultar ambos os tipos de emulsão, dependendo da maneira como se manipula a fórmula (3).

No que se refere à acção molhante e dispersante dos tensão-activos (sistema líquido-sólido), o mecanismo é sensivelmente o mesmo: — o grupo hidrófobo é atraído pelo sólido, e o hidrófilo pela água, contribuindo assim para a adesão desta sobre a superfície a humedecer (6).

O mecanismo da lavagem (detergente) é um problema para o qual ainda hoje se não encontrou uma explicação inteiramente satisfatória.

A acção detergente resulta dum conjunto de fenómenos de natureza muito diferente, desde os propriamente físicos (diminuição da tensão superficial, influências electrostáticas) aos resultantes do estado coloidal (adsorções), até aos químicos (a alcalinidade favorece a lavagem devido à formação de sabões *in situ*, por acção do alcali sobre as gorduras saponificáveis) (4, 6).

Uma interpretação actual, simplista mas sugestiva, é a que admite que na remoção da sujidade, duma fibra por exemplo, se substitui a superfície de separação fibra-sujidade por outras: — fibra-agente detergente e agente detergente-sujidade. São as forças electrostáticas as principais determinantes do fenómeno: os detergentes apropriados comunicam cargas do mesmo sinal à fibra e à sujidade, resultando uma repulsão recíproca (4).

Parece não haver uma estreita relação entre o poder detergente e a redução da tensão interfacial. A medida da detergência tem de ser feita com ensaios especiais, como o ensaio de DRAVES e CLARKSON (14) e o de MORGAN (15).

CLASSIFICAÇÃO:

As primeiras tentativas de classificação aparecem em 1935, feitas por PINTE (16, 17) e por EVANS (18), logo seguidas da de MULLIN (19) ampliada por GOODMAN (20) e mais tarde por LANE e BLANK (21).

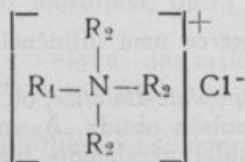
De ano para ano vão aparecendo mais tensão-activos, e assim PENNISTON e col. (22), em 1945, acrescentam à lista, já bastante longa, o cloreto de colamino-formil-metil-piridínio, possuindo um baixo índice de toxicidade.

Nesse mesmo ano, CARROL (23) apresenta uma ordenação dos tensão-activos sintéticos já bastante cuidada, dividindo-os em 3 grupos:

1.º — Derivados alquílicos de ácidos aromáticos sulfonados, ou de seus sais (tipo Ultravon).

Derivados alquílicos dos benzoimidazol-sulfonatos e dos imidazolinas-sulfonatos (tipo do Ultravon K-heptadecil benzoimidazol sulfonato de sódio).

2.º — Compostos de amónio quaternários do tipo:



em que R_1 é uma grande cadeia carbonada e R_2 são grupos etilos ou metilos.

3.º) — Esteres de ácido sulfúrico e alcoóis gordos de alto peso molecular.

FIESER e FIESER (24) agrupam os tensão-activos em 5 categorias:

1.ª) — Sulfatos e sulfonatos de alcoóis gordos de alto peso molecular.

2.ª) — Compostos obtidos por bloqueio do carboxilo.

3.ª) — Derivados glicólicos:

a) — Esteres do poliglicerol e dum ácido gordo;

b) — Esteres glicólicos de ácidos gordos;

c) — Produtos de copulação da ureia.

4.ª) — Sabões de trietanolamina com ácidos gordos.

5.ª) — Sabões negativos ou catiónicos.

Uma outra classificação dos tensão-activos é a que se baseia nas relações entre o grupo hidrófilo e o lipófilo, sistema denominado H. L. B., a que já fizemos referência. Um bom detergente deverá ter um valor H. L. B. compreendido entre 13 e 15. Quanto mais baixo é o referido valor, maior é o poder lipófilo; quanto mais alto é o valor H. L. B., maior é o poder hidrófilo.

Contudo, a classificação mais generalizada, mais actual e mais lógica é a que se faz de acordo com a carga eléctrica da porção hidrófila dos tensão-activos quando estes estão em solução (1, 2, 3, 4, 5, 9, 11, 12).

Assim, segundo o sinal da carga ou a falta de ionização, dividem-se em:

1.º) — *Aniónicos*:

São compostos que, quando dissolvidos em água, se dissociam em catiões inactivos e aniões tensão-activos. É o maior e mais importante grupo.

2.º) — *Catiónicos*:

Por opposição, são substâncias que, quando dissolvidas na água, se dissociam em catiões tensão-depressores e aniões inactivos. Estão representados pelos sais de amónio quartenários.

3.º) — *Não iónicos*:

São compostos que não se dissociam.

Deste grupo fazem parte os «Spans» e os «Tweens».

ANÁLISE DOS TENSÃO-ACTIVOS SINTÉTICOS

Embora alguns destes produtos sejam quimicamente bem definidos, outros há que são constituídos por misturas, das quais se conhece apenas o peso molecular médio.

Por outro lado, alguns produtos de síntese obtidos na indústria dos petróleos são vendidos sem purificação especial, muitas vezes sob a forma de pastas ou soluções. Constituídos por misturas de derivados sulfonados em que o comprimento da cadeia é variável, estes produtos estão longe de se apresentarem constantes. Acresce ainda que muitas vezes os fabricantes não especificam a sua estrutura química, dando-lhe apenas um nome de fantasia ou uma designação geral como «alquilarilsulfonatos». A análise destes produtos, sempre importante quando se trate de aplicações farmacêuticas, reveste-se evidentemente de certas dificuldades em alguns casos particulares.

Os tensão-activos aniónicos sulfonados podem determinar-se por uma

técnica que consiste em repartir o produto entre dois solventes não miscíveis, em meio ácido e na presença de azul de metilene. Se se utilizarem como dissolventes a água e o clorofórmio, a camada superior fica muito mais escura do que a inferior, mas a adição de um soluto de brometo de cetilpiridínio, titulado, permite a igualdade de tons (²⁵, ²⁶).

Pode também extrair-se o derivado sulfonado, em meio ácido, por um solvente apropriado e dosear os ácidos sulfónicos-libertados, volumetricamente ou gravimetricamente.

Se se determinarem também as cinzas sulfatadas, este método permitirá apreciar, por um lado, as matérias orgânicas totais e a quantidade de SO₃ combinado e, por outro lado, a fracção não sulfonada (²⁷).

Em consequência desta técnica foi preconizado o «método por diferença» (²⁸) e que consiste em dosear todas as impurezas do produto — água, sais minerais e corpos não sulfonados —, sendo o restante considerado como produto activo.

Para a determinação destas impurezas várias foram as técnicas propostas. Assim, RAUTENAUER (²⁹) preconiza a determinação da água pelo tolueno e a dos alcoóis não sulfonados pelo éter de petróleo.

Quanto aos sais minerais, são importantes o sulfato de sódio, cloreto de sódio, carbonato de sódio e bicarbonato de sódio, que se podem dosear pelos processos clássicos, respectivamente como SO₃Ba, pelo método de Charpentier-Volhard, e por alcalimetria em presença de fenolftaleína e heliantina.

Devido às manipulações laboriosas e demoradas inerentes ao «método por diferença», houve necessidade de se encontrarem técnicas mais rápidas que permitissem determinar directamente a percentagem em corpos sulfonados activos.

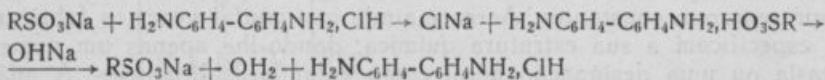
Seguindo esta orientação, podem executar-se vários processos:

a) — Extrair o produto sulfonado por álcool isopropílico diluído. Evaporar, secar e pesar o resíduo. Os compostos orgânicos não sulfonados contidos no resíduo serão determinados por extracção com éter de petróleo, deduzindo-se por diferença a percentagem de produto activo (²⁹).

b) — Pode extrair-se os ácidos sulfónicos libertados por um ácido mineral, previamente com benzeno. O resíduo de evaporação dar-nos-á a quantidade de ácidos mono-sulfónicos. Uma segunda extracção da camada aquosa ácida, com álcool isoamílico, dará a percentagem de derivados poli-sulfonados, presentes em pequenas quantidades nos produtos comerciais.

c) — O método menos longo e que melhores resultados tem dado baseia-se numa reacção de precipitação dos ácidos arilsulfónicos sob a forma de sais de aminas, insolúveis. Uma técnica baseada nestes princípios foi empregada com sucesso para a determinação do Igepon T (oleil-metil-taurida) e dos sulforricinatos (³⁰).

A dosagem baseia-se sobre as seguintes reacções:



Quanto aos ténso-activos catiónicos a sua análise é relativamente fácil. Baseia-se na formação de complexos insolúveis na água, obtidos por reacção com o ferricianeto de potássio. O produto resultante, que pode ser

pesado, é constituído por 3 moles de tensão-activo e 1 mole de reagente. Após filtração, o excesso de sal de ferro pode titular-se por iodometria segundo o método clássico⁽³¹⁾.

FARMACOLOGIA:

No referente à farmacologia dos tensão-activos, pouco tem sido publicado, o que é uma nota frisante do estudo incompleto a que estes produtos têm sido submetidos.

KRANTZ e col.⁽³²⁾ e mais recentemente HARRIS, SHERMAN e JETTER⁽³³⁾ referem os resultados de vários estudos realizados com «Spans» e «Tweens», sobre a nutrição e sobre a irritação cutânea, concluindo que os animais de experiência, no caso dos «Spans», utilizavam a dieta de modo menos completo do que os de experiência, apresentando uma diarreia persistente. No caso dos «Tweens», em dieta contendo 10 % de «Tween 60», os animais apenas no primeiro dia mostraram sintomas de diarreia, permanecendo depois as fezes moles durante toda a experiência. No entanto, nenhuma influência foi observada sobre o crescimento corpóreo, e o exame histológico praticado sobre alguns animais sacrificados não revelou alterações dos rins ou do fígado.

Segundo KRANTZ⁽³²⁾, estes produtos sofreriam hidrólise no organismo, sendo utilizada a fracção do ácido gordo. Essa hidrólise seria realizada pela lipase pancreática, segundo um processo semelhante aos das gorduras naturais.

PAULETTA⁽³⁴⁾ refere que o «Tween 80» pode, inclusivamente, facilitar a hidrólise do estearato ou palmitato de cloranfenicol.

Ulteriormente LEHMAN⁽³⁵⁾ cita a interferência dos tensão-activos não iónicos com cadeia polioxietilénica na avaliação do tempo de protrombina.

ARCHIBALD⁽³⁶⁾ refere o emprego do «Tween 20» para a determinação da actividade lipolítica, aconselhando GOMORI⁽³⁷⁾, para a mesma determinação, o emprego do «Tween 60».

No campo dos tensão-activos aniónicos, as investigações sobre a sua farmacologia também têm sido de certo modo descuradas, o que se reveste de notável importância se atendermos a que estes produtos estão sendo cada vez mais utilizados em farmácia, inclusivamente em algumas fórmulas para uso interno.

No entanto, não queremos deixar de referir o estudo bastante completo que GARCIA DE JALON⁽³⁸⁾ efectuou sobre o Igepon A e Igepon T, verificando a sua acção sobre útero, intestino, coração, pressão sanguínea e respiração, fazendo também várias provas hemáticas.

HOPPER e col.⁽³⁹⁾ referem a acção de alguns tensão-activos aniónicos (isopropil-naftaleno-sulfonato de sódio, dioctil sulfosuccinato de sódio, monobutilfenilfenol monosulfonato de sódio, monobutildifenil monosulfonato de sódio, dibutilfenilfenol disulfonato de sódio, dodecilbenzenosulfonato de sódio e decilbenzenosulfonato de sódio), catiónicos (brometo de cetildimetiletilamónio, cloreto de polialquilnaftaleno piridínio, cloreto dos esteres láurico e mirístico do colaminoformilmetilpiridínio e cloretos de alquildimetil-benzilamónio) e não iónicos (polímeros do óxido etileno) sobre a pressão sanguínea, verificando que alguns destes agentes (polímeros do óxido de etileno, monobutildifenil-monosulfonato de sódio, dibutilfenilfenol disulfonato de sódio e brometo de cetildimetiletilamónio) provocam uma

nítida queda de tensão, empregando 1/10 da $L. D_{50}$ para o rato, e usando uma única dose. O efeito da injeção continua, na pressão sanguínea, mostrou que aparentemente não há qualquer relação entre uma dose simples e a administração continua de uma dose mais pequena.

Já muito anteriormente CLERC e col. haviam assinalado também a hipotensão provocada por outras substâncias tensão-activas (^{40, 41}).

Parece também que a queda da pressão sanguínea não é um factor importante para a toxicidade.

Ainda no mesmo trabalho de investigação, aqueles autores verificaram a acção de vários agentes tensão-activos sobre a córnea do coelho, tendo observado que os mais irritantes são os catiónicos e os menos irritantes os não iónicos.

Dentro do mesmo grupo de detergentes os resultados foram variáveis, mostrando a necessidade de uma pesquisa individual. No entanto, parece haver uma relação entre a toxicidade aguda pela boca e a irritação pela córnea do coelho.

TOXICOLOGIA:

Apenas nos últimos anos têm sido feitos estudos sobre a toxicidade dos tensão-activos.

SMITH, SEATON e FISHER (⁴²) descreveram a toxicidade aguda e crónica pela boca e por absorção através da pele, do «Tergitol»; GARCIA DE JALON (³⁸) estudou a toxicologia do «Igepon A e T»; BENAGLIA e col. (⁴³) verificaram que dando 0,87 gr./kilo por dia a ratos, durante um período de 6 meses, estes sobreviveram e apenas mostraram sintomas de diarreia ocasionalmente; VIVINO e KOPANNYI (⁴⁴) deram 1/10 % de «Emulsept» (cloreto dos esteres mirístico e láurico do colaminofórmilmetilpiridínio) na água de beber, a 3 gerações de ratos, não verificando qualquer efeito nocivo.

FITZHUGH e NELSON (⁴⁵) referem dados sobre a toxicidade crónica por via oral, do cloreto de alquil-dimetil benzilamónio, dioctilsulfossuccinato de sódio e laurilsulfato de sódio, dados a animais de experiência durante dois anos, verificando que o primeiro era tóxico para os ratos numa concentração de 0,063 % de dieta, e os outros dois praticamente atóxicos numa concentração de 1 %. Em experiências efectuadas durante 4 meses os mesmos investigadores concluíram que o alquilarilsulfonato de sódio, o eter monoiso-octilfenólico do polietilenaglicol e a sulfo-etil-oleilamida, na concentração de 2 % da dieta, produziram uma diminuição significativa no crescimento dos ratos.

Os efeitos tóxicos dos tensão-activos referidos foram provocados por irritação do trato gastro-intestinal. Para determinadas concentrações dos tensão-activos na dieta, a irritação perturba o crescimento, ou, quando excepcionalmente grave, origina a morte do animal.

HOPPER e colaboradores (³⁹) referem os resultados de estudos sobre a toxicidade aguda e crónica, por via oral e via intravenosa, de numerosos agentes tensão-activos aniónicos, catiónicos e não iónicos.

Todos os ensaios destes investigadores foram efectuados em ratinhos. Determinaram a $L. D_{50}$, a toxicidade intravenosa, considerando todas as mortes dentro de 24 horas como sendo causadas pela droga. Para a toxi-

cidade aguda foram contadas as mortes surgidas nas primeiras 72 horas após a administração.

Da comparação dos resultados observa-se que, aparentemente, não há qualquer relação definida entre a toxicidade pela veia e a toxicidade «per os». Alguns dos agentes tensão-activos ensaiados mostraram maior toxicidade em doses divididas do que numa dose simples.

CASADIO⁽⁴⁶⁾, numa recente revisão sobre dados toxicológicos, farmacológicos e clínicos de alguns tensão-activos, reporta-se aos trabalhos de KRANTZ e colaboradores sobre a toxicidade aguda e crónica no rato, e toxicidade no homem, efectuados em alguns dos detergentes não iónicos mais importantes.

Estes investigadores verificaram que os produtos conhecidos por «Spans» (produtos de condensação do sorbitano com ácidos gordos de cadeia comprida) e «Tweens» (derivados polioxialquilénicos dos «spans») eram praticamente atóxicos.

Da literatura revista, observamos que as investigações incidiram dum modo geral sobre um pequeno número das muitas centenas de agentes tensão-activos comercialmente disponíveis e que os fenómenos tóxicos observados com alguns deles não se puderam atribuir a agrupamentos ou a funções químicas determinadas, o que obriga a uma pesquisa individual. Falar da toxicidade dos agentes tensão-activos duma maneira genérica é portanto uma tentativa vã.

APLICAÇÕES:

Os agentes tensão-activos têm um campo de aplicações na indústria, quase ilimitado.

Assim, são utilizados nas lavandarias para a limpeza de todos os tipos de fibra (algodão, lã, seda, nylon, juta, etc.), podem ser empregados para a separação de metais da ganga, para a fabricação de tintas, para a limpeza de metais e vidraria, na indústria têxtil, na do papel, na da alimentação, na dos lubrificantes, na dos insecticidas, na dos curtumes, em galvanoplastia, na indústria farmacêutica e na dos cosméticos^(2, 12, 24).

É a sua aplicação em farmácia que mais nos interessa considerar, e neste campo os agentes tensão-activos são utilizados pelo aproveitamento das suas propriedades solubilizantes, emulsivas, penetrantes e dispersantes.

Como *solubilizantes*, servem modernamente para preparar pseudo-soluções aquosas de substâncias lipossolúveis, mormente de vitaminas A, D, K e E (utilizadas nas fórmulas polivitamínicas, em conjunto com as vitaminas hidrossolúveis), ou ainda para obter dispersões de óleos essenciais na água.

Como *emulsivos*, são usados para a preparação de emulsões sólidas (pomadas) ou líquidas (uso externo ou uso interno), ou ainda para a sua estabilização. As modernas bases para pomadas laváveis têm grandes vantagens sobre os antigos excipientes gordurosos, porque são facilmente removíveis pela água, da pele ou do vestuário, e permitem uma absorção rápida e completa do medicamento.

Podem também ser utilizados como bases para supositórios, sós («Tween 61») ou em associação com manteiga de cacau.

Como *dispersantes*, são empregados para a estabilização de suspen-

sões, ou, melhor, de misturas, facilitando a dispersão de pós insolúveis, num veículo aquoso.

Além destas aplicações em que os tensão-activos servem como adjuvantes modernos da técnica farmacêutica, outras há em que aqueles produtos figuram como substâncias com actividade própria. Assim, alguns destes agentes tensão-depressores apresentam propriedades bactericidas e fungistáticas, mais ou menos marcadas. Embora essa acção germicida seja bastante notória com os compostos catiónicos (especialmente com os compostos de amónios quaternários), também alguns «molhantes» aniónicos a possuem. São destituídos dessa propriedade os tensão-activos não iónicos.

Dado que alguns dos agentes «depressores de tensão superficial» são dotados de determinadas acções farmacológicas, novos horizontes se abrem para a sua aplicação terapêutica.

Assim, por exemplo, associando a acção emulsiva aos efeitos adrenalinicos, pode adicionar-se o «Igepon A ou T» aos ácidos ou esteres chaulmógricos, evitando deste modo os inconvenientes destes, como sejam a intoxicação suprarenal com estado de choque, assinalada por CAGNIANT (47).

Outro caso semelhante é o do «Triton A 20», produto de condensação do óxido de etileno com a mistura resultante da reacção entre o di-isobutilfenol e o formaldeído, em que se observou marcada acção antituberculosa, quando do seu emprego em aerossóis de estreptomina (48). Infelizmente, as doses em que aquele tensão-activo se mostrou nitidamente tuberculostático eram tóxicas para o rato. Estudos em curso encaram o problema da preparação de compostos similares ao «Triton A-20» que, a par da acção tuberculostática, sejam desprovidos de toxicidade.

Na indústria dos cosméticos, de certo modo relacionada com a indústria farmacêutica, os agentes tensão-activos encontram aplicação cada vez mais difundida. Neste caso faz-se uso principalmente das suas propriedades emulsivas, molhantes, penetrantes e dispersantes, espumantes e detergentes (cremes, loções, *shampoos*, pastas dentífricas, etc.). No caso dos *shampoos* obtêm-se produtos em que a espuma é muito abundante e a acção detergente muito eficaz, sem os inconvenientes dos sabões (formação de sabões insolúveis com águas duras, instabilidade em meio ácido, alcalinidade das soluções, etc.) podendo, inclusivamente, ser utilizados em águas salgadas.

Para alguns tensão-activos o volume de espuma está em relação com a concentração; para outros isso não acontece (48). Por vezes o volume de espuma aumenta com a temperatura, sem que isso coincida com a diminuição da tensão superficial. Uma interessante aplicação dos tensão-activos é na produção de penicilina a partir do *Penicillium chrysogenum*, verificando-se não só aumento de crescimento do fungo, como também da penicilina. Esta acção pode ser atribuída, segundo GOLDSCHMIDT e KOFFLER (49), à presença de ácido oleico nos produtos comerciais, como impureza, visto que com este ácido se obtêm resultados mais ou menos similares.

Além das aplicações já citadas, os tensão-activos podem ser utilizados também na prática laboratorial (50), como, por exemplo, para a determinação de gordura no leite, mediante o emprego de um agente tensão-depressor não iónico e de um aniónico, formando-se um complexo proteína-detergente que destrói a emulsão natural, separando a gordura (11).

INCOMPATIBILIDADES:

Em vista do crescente uso, nos últimos anos, dos tensão-activos em farmácia, há que cuidar das possíveis incompatibilidades a que estes produtos podem dar origem ao serem introduzidos em várias preparações. Esses efeitos indesejáveis vão sendo pouco a pouco relatados: — BERRY⁽⁵¹⁾ refere as incompatibilidades entre o laurilsulfato de sódio e a acriflavina, resultando um precipitado solúvel em excesso do primeiro; NIXON e colaboradores⁽⁵²⁾ apresentam uma lista bastante completa com incompatibilidades entre numerosos produtos químicos e o laurilsulfato de sódio, sulfosal, Teepol, Cetavlon (brometo de cetilpiridínio) e Bradosol (β -fenoxi-etil-dimetil-dodecilamónio).

As incompatibilidades químicas são por vezes muito importantes no campo analítico. Assim, por exemplo, alguns tensão-activos não iónicos têm a propriedade de mascarar os ensaios de precipitação de alcalóides, quer por eles próprios precipitarem com os reagentes, quer porque, em maiores concentrações, dissolvem mais ou menos os precipitados preformados⁽⁵³⁾.

O ácido silicotungstato é o reagente menos influenciável pela presença destes tensão-activos, sendo os silicotungstatos de alcalóide pouco ou nada solúveis num excesso daquelas substâncias.

Não menos importantes são as incompatibilidades farmacodinâmicas. Referiremos as que dizem respeito ao poder germicida de alguns destes produtos.

De facto, os compostos de amónio quaternários são, na sua grande maioria, poderosos antissépticos. O mesmo não sucede com os agentes «tensão-depressores» aniónicos, em que esta propriedade é muitas vezes diminuta.

Seria de esperar que da associação de «molhantes» com propriedades germicidas a outros antissépticos resultasse um produto em que aquelas propriedades fossem fortemente exaltadas.

Se isto, na realidade, é verdadeiro para os tensão-activos cationicos, o mesmo não acontece com os outros dois grupos destes compostos: com os aniónicos observa-se, na maior parte das vezes, um aumento da acção fungistática, mas não da bacteriostática; com os não iónicos ENGLER⁽⁵⁴⁾ observou que estavam desprovidos de acção fungistática por si próprios, e até estimulavam o crescimento de vários fungos.

BOLLE e MIRIMANOFF^(55, 56, 57), numa série de trabalhos, não só confirmaram as observações de ENGLER, mas até concluíram que alguns antissépticos associados a tensão-activos não iónicos são parcial ou totalmente inibidos na sua acção fungistática. O grau da inibição varia com a natureza do antisséptico. O mecanismo deste fenómeno antagónico pode explicar-se pela existência de uma reacção química entre as substâncias referidas (o que facilmente se verificaria por dosagem química), ou na ausência daquela, teria que se atribuir um papel preponderante à célula sobre que vai actuar o antisséptico. Assim, por exemplo, o sulfato de oxiquinoleína é inibido na sua acção tóxica sobre o *Achorion Quinckeanum*, em presença do «Tween 80», enquanto que com o *Staphilococcus aureus* o fenómeno não se produz.

Poder-se-ia supor que entre o tensão-activo e o antisséptico se forma-

ria um composto dotado de propriedades físico-químicas tais que impedisse a penetração do germicida através da célula.

Por outro lado, pode admitir-se que o ácido oleico livre, sempre existente nos produtos comerciais do género de «Tween», tivesse um papel preponderante, uma vez que as experiências realizadas com aquele ácido conduziram a resultados semelhantes aos obtidos pelos «Tweens».

Porque em muitas fórmulas farmacêuticas modernas (emulsões, pomadas, supositórios, etc.) se utilizam os tensão-activos associados a anti-sépticos, devemos ter em atenção a possibilidade de uma incompatibilidade semelhante às referidas.

II

AGENTES TENSIO-ACTIVOS ANIÓNICOS

A hidrólise dos compostos deste tipo origina aniões com propriedades tensão-depressoras e cationes inactivos a esse respeito.

Na molécula destas substâncias o grupo hidrófobo é constituído geralmente por uma longa cadeia carbonada simples ou ramificada, por vezes unida a anéis benzénicos ou nafténicos. O grupo hidrófilo é quase sempre constituído por um carboxilo, sulfonilo ou sulfatilo. Como dissemos é este o grupo mais importante dos agentes tensão-activos. A ele pertencem os sabões — sais geralmente alcalinos de ácidos gordos obtidos a partir das gorduras animais ou vegetais — que podem ser considerados os mais antigos detergentes e que são conhecidos também com o nome de «detergentes naturais».

Por oposição, estes novos compostos são denominados «detergentes sintéticos» (os americanos usam a abreviatura «sindets»).

Os tensão-activos sintéticos do grupo dos aniônicos oferecem numerosas vantagens sobre os sabões, a que já nos referimos anteriormente.

Pertencem a este grupo substâncias em que se fez o bloqueio do carboxilo dos ácidos gordos por esterificação, por amidificação ou substituindo-o por um sulfonilo.

Desta categoria de tensão-activos fazem parte os sais sódicos de sulfatos de alquilo, os alquilaril sulfonatos, as amidas sulfatadas, os esteres sulfonados, etc.

No quadro n.º 1 apresentamos uma relação de alguns dos principais tensão-activos aniônicos sintéticos e a sua respectiva constituição química.

QUADRO N.º 1

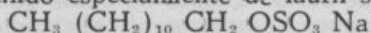
NOME COMERCIAL	COMPOSIÇÃO QUÍMICA	PRINCIPAL USO
Aerosol — AS	Isopropil naftaleno sulfonato de sódio	Molhante, penetrante
» — AY	Diamil sulfosuccinato de sódio	» »
» — IB	Dibutil sulfosuccinato de sódio	» »
» — MA	Dihexil sulfosuccinato de sódio	» »
» — OT	Diocil sulfosuccinato de sódio	» »
Alkanol B, Sa, Hg	Alquil-naftaleno-sulfonato de sódio	Molhante
» S	Tetrahydro-naftaleno sulfonato de sódio	Molhante, dispersante
Arctic Sintex A	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{17}\text{CH} = \text{CH}(\text{CH}_2)_{17}\text{COOC}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{Na}$	detergente, molhante, emulsionante
Areskelene 400	Dibutilfenil-fenol-dissulfato de sódio	Emulsivo
Darvan n.º 1	Alquil-naftaleno-sulfonatos de sódio polimerizados (alquilo de cadeia curta)	Dispersante
Darvan n.º 2	Alquil-naftaleno-sulfonatos de sódio polimerizados (alquilo de cadeia longa)	»
Duponol — W. A.	Lauril sulfato de sódio	Detergente, emulsionante, molhante
Gardinol — LS	Oleil sulfato de sódio	» »
Hytergen	Amida de ácido gordo sulfatado	Detergente
Igepon — A	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{COO C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{Na}$	Detergente, molhante, emulsivo
Igepon — T	$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{CON}(\text{CH}_2)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2\text{Na}$	Detergente
Intramine	Sal sódico da lauril e miristil colámina sulfonada	Detergente, molhante
Invadine — B. C.	Alquil-fenileno-sulfonato de sódio	Molhante
Maprofix	Alcool cetílico sulfatado	Detergente
Mercerol	Alcool oleico sulfatado	Molhante
Nacconol E	Alquil-aril-sulfonato de sódio	Detergente
Nekal B X	Isobutil naftaleno sulfonato de sódio	Molhante
Oratol	Amida sulfonada	Molhante e detergente
Penequik	Ester-sulfonato	Molhante e penetrante
Santomerse	Dodecil-benzil-sulfonato de sódio	Detergente
Santomerse B	Lauril-álquil-meta-sulfo-benzoato de sódio	Molhante, penetrante e detergente
Sulfamine	Amina sulfatada	Detergente
Tergitol — 7	Sal sódico do ester sulfúrico do 3-9-dietil-tridecanol	Molhante, dispersante
Tergitol — 8	Sal sódico do ester sulfúrico de 2-etilhexanol	» »
Vicket 58 B	Alcool caprílico fosforado	» »

Entre os indicados, faremos referência mais detalhada aos seguintes:

Lauril Sulfato de Sódio (1, 58, 59)

Gardinol WA, Duponol C, Irium, Sulfato duplo de sódio e laurilo, dodecil sulfato de sódio

O produto é constituído por uma mistura de alquil-sulfatos de sódio, consistindo especialmente de lauril sulfato de sódio.



Peso molecular: 288,38

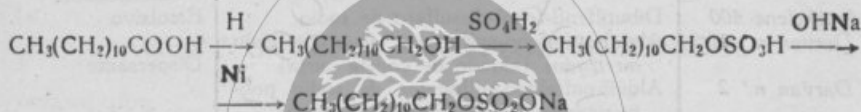
PREPARAÇÃO:

Todos os sais sódicos de sulfatos de alquilo podem ser obtidos por hidrogenação catalítica de vários ácidos gordos de alto peso molecular, de que resultam os correspondentes alcoóis que, por sua vez, são esterificados com ácido sulfúrico (sulfatados), e depois neutralizados para formarem os respectivos sais.

Visto que a ligação do átomo de enxofre do ácido ao átomo de carbono do álcool se faz através de um átomo de oxigénio, o composto obtido é um sulfato.

O lauril sulfato de sódio é preparado a partir dos ácidos gordos do óleo de coco, do qual o ácido láurico é constituinte mais abundante. Por hidrogenação catalítica obtem-se o álcool láurico, que é sulfatado e finalmente convertido em sal sódico.

As seguintes equações ilustram o processo:



Das muitas qualidades comerciais do lauril sulfato de sódio, somente se devem usar as que obedeçam aos requisitos da *U. S. P. XIV* ⁽⁵⁹⁾, e mesmo assim apenas para uso externo. Deste modo, por exemplo, entre as várias qualidades de «Duponol» só deve ser empregado para fins medicinais o «Duponol C», reservando-se os outros para fins industriais.

DESCRIPÇÃO:

É um produto constituído por pequenos cristais, brancos ou ligeiramente amarelados, com um cheiro fraco, característico. Um grama de lauril sulfato de sódio deve dissolver-se em 10 c. c. de água, resultando uma solução opalescente.

O soluto de lauril sulfato de sódio apresenta uma condutibilidade eléctrica, mais ou menos característica quando determinada em altas frequências na banda dos 25-70 Mc/seg.

IDENTIFICAÇÃO:

O produto deve dar positivas as reacções dos sulfatos e do sódio.

ENSAIOS DE PUREZA:

Alcali livre: 1 grama de lauril sulfato de sódio não deve requerer mais do que 0,6 c.c. de ClH 0,1 N, para neutralização, usando o vermelho de fenol como indicador.

Cloreto de sódio: Titulação directa, em soluto aquoso, pelo método de Mohr. A percentagem de cloreto de sódio mais a percentagem de sulfato de sódio não deve exceder 10.

Sulfato de sódio: Dissolva 1 grama do produto, a quente, em 10 c.c. de água e adicione à solução 100 c.c. de álcool a 95°. Os sais minerais precipitam; separados por filtração, redissolvem-se em água, doseando o sulfato de sódio sob a forma de sulfato de bário. Quanto ao limite admitido, veja o ensaio precedente.

DOSAGEM:

Alcoóis gordos livres: 10 gramas do produto são dissolvidos numa mistura a 50 % de água e álcool a 95°. O soluto é extraído pelo benzeno. Após evaporação do solvente, o resíduo é pesado. A *U. S. P. XIV* admite um máximo de 4 %.

Alcoóis gordos totais: 5 gramas do produto são hidrolisados com 50 cm.³ de ácido clorídrico.

Os alcoóis gordos libertados são extraídos da solução ácida, pelo éter: este é evaporado e o resíduo seco a 100° durante 15 minutos.

A *U. S. P. XIV* e B. P. 1948 admitem um mínimo de 58 % de alcoóis gordos totais, o que, calculado em lauril sulfato de sódio, corresponde a 83 %.

Segundo as opiniões de DRUCE⁽⁶⁰⁾ e também de GAUTIER e MAZEAU⁽⁶¹⁾, estas exigências são excessivas para a maioria dos produtos comerciais, pois só excepcionalmente obedecerão aos limites preconizados.

Além destes métodos de apreciação, outros têm sido referidos na literatura.

DRUCE⁽⁶⁰⁾ cita como método simples para avaliar as impurezas do laurilsulfato de sódio a determinação da umidade e das cinzas, considerando que a soma destas percentagens, subtraídas de 100, representam aproximadamente o conteúdo em álcool sulfatado, uma vez que as cinzas dão apenas as reacções dos sulfatos.

KLEVENS⁽⁶¹⁾ refere a possibilidade de se usar um corante para a titulação, visto que a cor ou a fluorescência mudam marcadamente na região da «concentração micelar crítica».

WEATHERBURN⁽⁶²⁾ utiliza o método de EPTON⁽⁶³⁾, modificando-o ligeiramente com a determinação de um ensaio a branco.

KARUSH e SONENBERG⁽⁶⁴⁾ citam um método colorimétrico muito sensível ($5 \times 10^{-6}M$) baseado na formação de um complexo entre o anião detergente e o coloridrato de para-rosanilina. O complexo é extraído com uma mistura de 1:1 de acetato de etilo e clorofórmio, determinando-se então o seu espectro de absorção.

Podem também aplicar-se ao lauril sulfato de sódio a técnica de KLING e PUSCHEL⁽⁶⁵⁾, referida para o «Igepon T»⁽³⁰⁾.

ESTABILIDADE:

O produto é inalterável quando seco ou em solução, referindo DESNUELLE e MICAELLI⁽⁶⁶⁾ a sua estabilidade mesmo em presença de soluto de carbonato de sódio ($Ph=11$).

FARMACOLOGIA:

a) — Hemolise:

Na hemolise dos eritrocitos de sangue humano, em solutos de lauril-sulfato de sódio, a um curto período inicial de hemolise segue-se uma interrupção que pode durar muitos minutos, desaparecendo finalmente as células remanescentes. A destruição parece ser devida a uma mudança na permeabilidade da membrana, que permite a entrada de cátions para a

célula. Durante a fase de protecção, estas células, permeáveis aos catiões, podem ser temporariamente impermeáveis a catiões, a aniões ou a ambos (67).

b) — *Gânglios:*

Em experiências efectuadas sobre músculos estriados da rã, *in situ*, HUIDOBRO e ATRIA (68) verificaram que o laurilsulfato de sódio aumenta a resposta do músculo à acetilcolina e ao cloreto de potássio.

Pelo contrário, este agente tensão-activo tem um efeito depressor no gânglio cervical superior e no músculo liso da membrana nictante.

c) — *Secreção gástrica:*

Quando o laurilsulfato de sódio é introduzido no estômago isolado do rato, a resposta do mecanismo secretório está relacionada com a concentração do soluto. As células parietais, pépticas e as secretoras de muco são fortemente estimuladas por um soluto a 0,1-0,5 %. Com uma concentração de 2 % apenas as células secretoras de muco são activadas. A resposta das células parietais e pépticas a solutos fracos é devida a uma acção reflexa vagal, sendo a secreção de muco devida, apenas em parte, a tal reflexo (69).

TOXICOLOGIA:

Em experiências feitas para determinar a sua toxicidade crónica, durante dois anos, FITZHUGH e NELSON (70) verificaram que na concentração de 1 % o produto era praticamente atóxico.

Em experiências que duraram apenas 4 meses, e nas quais se administrou o produto na concentração de 4 % da dieta, foram observadas diminuições significativas no crescimento dos ratos.

Estes efeitos tóxicos parecem devidos a irritação do tracto gastro-intestinal.

Centro de Documentação Farmacêutica

APLICAÇÕES:

da Ordem dos Farmacêuticos

Segundo GRIFFITH (70), o laurilsulfato de sódio pode ser considerado como um dos melhores agentes detergentes e emulsivos. Em farmácia aproveita-se essencialmente a sua acção emulsionante na confecção de numerosas fórmulas líquidas (loções) ou sólidas (pomadas). Em pomadas oftálmicas contendo sulfacetamida sódica, GINBURG e ROBSON (71) verificaram que este tensão-activo, entre 5 ensaiados, foi o que se mostrou mais efectivo no referente à facilidade de penetração daquela sulfamida.

O seu alto poder molhante, aliado à sua acção emulsiva e espumante, torna-o muitíssimo superior aos sabões.

É um composto neutro, que não se oxida nem rança. A sua espuma abundante e persistente é aproveitada para a confecção de ótimos *shampoos* e dentífricos.

KLOTZBUCHER (72) assinala o sinergismo de acção do laurilsulfato de sódio em presença de sulfonamidas.

PREPARADOS GALÉNICOS:

São muito numerosas as fórmulas em que este tensão-activo entra como componente. Na sua maioria são pomadas do tipo «lavável», medicinais ou simplesmente cosméticas. Contudo, como dissemos, são também diversas as fórmulas de *shampoos* (líquidos, em pasta ou em pó) e de dentífricos (em pasta ou em pó) que têm como componente essencial o laurilsulfato de sódio.

Citaremos, a título de exemplo, algumas das fórmulas referidas.

Unguento hidrófilo da U. S. P. XIV:

Metilparaben	0,25 Gm.
Propilparaben	0,15 Gm.
Laurilsulfato de sódio	110 Gm.
Propilena glicol	120 Gm.
Alcool esteárico	250 Gm.
Vaselina	250 Gm.
Água	370 Gm.

Nesta fórmula os dois primeiros componentes actuam como conservantes e o laurilsulfato de sódio como emulsionante. É uma base para pomada de tipo lavável.

Uma outra fórmula semelhante e que tem encontrado amplo uso para preparações extemporâneas é a proposta por BEELER⁽⁷³⁾:

Alcool cetílico	15 Gm.
Cera branca	1 Gm.
Propilena glicol	10 Gm.
Laurilsulfato de sódio	2 Gm.
Água	72 Gm.

Tem sido aplicada para coaltar, bálsamos do Peru, ictiol, óxido de zinco, sulfadiazina, ácido salicílico, etc. GREEN⁽⁷⁴⁾ considera-a como uma base universal desde que se proteja a evaporação da água.

BATHIA e ZOPF⁽⁷⁵⁾ referem o emprego de uma base semelhante, destinada a grande percentagem de pós secos:

Alcool esteárico	53
Alcool cetílico	7
Polietilenaglicol 400	38,6
Laurilsulfato de sódio	1,4

Um exemplo de uma fórmula de pós dentífricos em que entre o laurilsulfato de sódio é o seguinte:

Fosfato de amónio em pó fino	5,00 Gm.
Urea (100 malhas)	22,50 Gm.
Bentonite	5,00 Gm.
Carbonato de cálcio precipitado	63,20 Gm.
Laurilsulfato de sódio	3,00 Gm.
Sacarina	0,30 Gm.
Essência de hortelã pimenta	0,00 c.c.

DEAN, BRODIE e CHIN (76) referem o seu emprego como um bom agente suspensor auxiliar. Além do seu emprego em farmácia, o laurilsulfato de sódio pode ser utilizado noutras indústrias, mormente na indústria têxtil, como bom agente de lavagem, auxiliar da tintagem (77).

INCOMPATIBILIDADES:

O laurilsulfato de sódio é compatível com sabões e alcalis, ácidos diluídos e iões cálcio e magnésio. Dum modo geral é incompatível com todos os tensão-activos catiónicos.

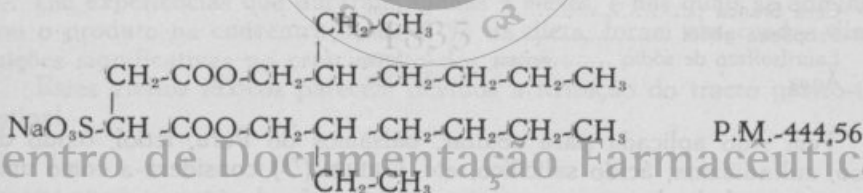
NIXON e colaboradores (52) referem as incompatibilidades do laurilsulfato de sódio com numerosas substâncias: acriflavina a 1 : 1.000 (precipitado solúvel em excesso de detergente); alúmen, sulfato de anfetamina, fosfato de codeína (solúvel em excesso de detergente), cloridrato de efedrina, acetato de chumbo, cloridrato de morfina, brometo de potássio, carbonato de potássio, citrato de potássio, fosfato mono-potássico, hidróxido de potássio, iodeto de potássio, cloridrato de procaina, proflavina a 1 : 1.000, nitrato de prata, cloridrato de estriquina, hidróxido de sódio a 5 %.

SMITH e FUZEK (78) citam a interferência do laurilsulfato de sódio na hidrogenação dos terpenos, empregando o níquel como catalizador activo.

DI-OCTIL-SULFOSSUCINATO DE SÓDIO (1. 59. 70)

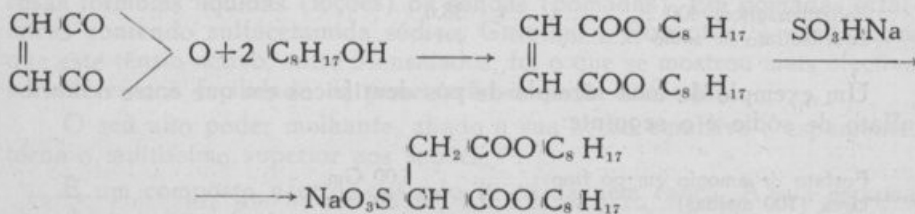
Aerosol OT

Bis(2-etilhexil) sulfo succinato de sódio



PREPARAÇÃO (79):

Pode ser obtido por esterificação do álcool bis(2-etilhexílico) com o anidrido maleico e subsequente adição de bissulfito de sódio.



Entre mais de 200 esteres do ácido sulfossuccínico que foram investigados para avaliar da sua eficácia como tensão-depressores, um dos mais úteis e mais activos foi o ester dioctílico.

DESCRIÇÃO:

Apresenta-se como um sólido plástico, branco, com aspecto de cera, e um cheiro característico que lembra o do álcool octílico.

Algumas vezes apresenta-se em pó branco granuloso. 1 grama do produto dissolve-se lentamente em cerca de 70 cm.³ de água destilada, a 25° É solúvel no álcool, na glicerina e na benzina do petróleo.

ENSAIOS DE PUREZA:

a) — *Perda por secagem*: não deve perder mais do que 2,5 % do seu peso, quando seco a 100° durante 4 horas.

b) — *Resíduo por calcinação*: não deve ser inferior a 16 % nem superior a 17 % do seu peso.

c) — *Índice de saponificação*: deve estar compreendido entre 240 e 253.

DOSAGEM:

Pese rigorosamente cerca de 200 mg de Dioctil sulfossuccinato de sódio e misture bem com 10 g. de peróxido de sódio, 100 mg. de clorato de potássio e 100 mg. de sacarose, e aqueça à ignição em bomba de Parr. Dissolva o resíduo em água quente e lave bem o cadinho. Acidifique a solução com ClH; neutralize com amônia, adicione um excesso desta base (5 c.c.) e filtre. Lave o precipitado com 3 porções de água quente, neutralize com ácido clorídrico e adicione um excesso de 2 c.c. deste ácido. Aqueça a solução à fervura e adicione 10 c.c. de soluto de cloreto de bário, agitando cuidadosamente. Mantenha a mistura precisamente abaixo da temperatura de ebulição durante 1 hora. Filtre, lave o precipitado até não dar a reacção dos cloretos, seque, calcine e pese. Cada grama de sulfato de bário é equivalente a 137,4 mg. de enxofre.

O Dioctil-sulfossuccinato deve conter no mínimo 7,00 por cento e no máximo 7,23 por cento de enxofre.

FARMACOLOGIA:

Os ensaios de HOPPER e colaboradores⁽⁸⁹⁾ sobre vários tensão-activos aniónicos, no sentido de avaliar a sua acção sobre a pressão sanguínea, levou à conclusão de que o Dioctil-sulfossuccinato de sódio não provocou apreciável queda de tensão.

Os mesmos autores observaram também a acção irritante sobre a córnea do olho do coelho.

LEOPOLD⁽⁸⁰⁾ refere que o produto em preparações oftálmicas pode provocar edema da conjutiva, descarga de muco, etc., quando em forte concentração. Mesmo na diluição de 0,1 % os fenómenos referidos podem aparecer. O citado autor pensa que o uso prolongado dos agentes tensão-activos nas lesões da córnea não é aconselhável.

No entanto, a máxima concentração a empregar não deve nunca ser superior a 0,1 %.

TOXICOLOGIA:

FITZHUGH e NELSON (⁴⁵) referem que o produto é pouco tóxico por via oral, numa concentração de 1 % da dieta, administrado durante dois anos a animais de experiência.

A toxicidade sub-aguda, observada ao fim de 4 meses de administração, foi praticamente nula.

Estas experiências concordam com as de BENAGLIA e colaboradores (⁸¹) que ensaiaram o produto em ratos, cães, coelhos e macacos.

APLICAÇÕES:

Uma solução a 0,1 % reduz a tensão superficial da água, de 72,0 a 28,7 dines/cm.

Os solutos aquosos são praticamente neutros e resistem bem a águas duras.

GERSHENFELD e PERLSTEIN (⁸²) e GERSHENFELD e MILAMICK (⁸³) estudaram as propriedades antissépticas de vários tensão-depressores e seus efeitos na eficiência de alguns antissépticos bactericidas.

O Diocetil-sulfossuccinato de sódio exalta a actividade do fenol, cloreto mercúrio, etilmercuritiosalicilato de sódio, hexil resorcina. TOBIE e ORR (⁸⁴) citam que 0,1 % de «Aerosol OT» aumenta o coeficiente fenólico do fenol de 1 para 1,8 e do cresol de 2,4 para 4,4.

O Diocetil-sulfossuccinato de sódio é utilizado como um bom agente emulsivo na confecção de excelentes pomadas «laváveis»; como agente espumante emprega-se em óptimos *shampoos* com notável poder detergente.

III

TENSIO-ATIVOS CATIONICOS

São produtos que em solução devem a sua actividade tensão-depressora ao catião.

Os tipos mais representativos desta categoria são os compostos de amónio quaternário. Contudo estão também incluídos neste grupo de detergentes os sais de aminas alifáticas de longa cadeia, os esterres da hidroxietilamina, os uretanos complexos, as guanidinas de cadeia comprida e os sais de alquilpiridínio (^{1, 2, 6}).

Dum modo geral pode dizer-se que os compostos deste grupo são constituídos por uma molécula com dois ou três agrupamentos de baixo peso molecular (metilos ou etilos) e uma longa cadeia alifática, ligada a um átomo de azoto quaternário, salificado por um ácido forte. Verificou-se que a máxima eficácia dos produtos deste tipo se obtém quando a cadeia alifática tem 8 a 18 átomos de carbono, ligada a um núcleo aromático do tipo benzénico.

Os tensão-activos catiónicos são dotados de marcadas propriedades bactericidas, especialmente os sais de amónio quaternários, e o seu uso farmacêutico cada vez mais difundido é como germicidas externos.

Quanto ao mecanismo pelo qual esta acção se exerce, ainda não se chegou a conclusões definitivas.

Para alguns autores (6) o poder germicida destes compostos seria uma consequência do abaixamento de tensão superficial, perturbando-se a motilidade da bactéria e o seu metabolismo, exercido através da membrana celular por um sistema de troca de iões. A substância tensão-activa seria portanto adsorvida, formando combinações que variariam a normal assimilação de substâncias nutritivas de tipo específico, necessárias ao metabolismo da bactéria.

Para outros autores (2) o mecanismo não estaria relacionado com a baixa de tensão interfacial, antes havendo uma adsorção completa do tensão-activo pela bactéria com interferência nas funções respiratórias.

A acção bactericida destes compostos catiónicos aumenta com o Ph (por exemplo a Ph=9 são 20 vezes mais activos do que a Ph=7 e 100 vezes mais eficazes do que a Ph=4).

A actividade germicida destes produtos é inibida pela presença de tensão-activos aniónicos ou ainda pela presença de proteínas.

Além desta principal aplicação como germicidas, os compostos de amónio quaternários são também utilizados na indústria têxtil como «aquo-repelentes» (2). Têm sido preconizados também para a esterilização da água, nas centrais leiteiras, em várias indústrias alimentares e na conservação de várias preparações farmacêuticas.

Os produtos desta categoria, de emprego mais frequente, figuram no quadro n.º 2.

QUADRO N.º 2

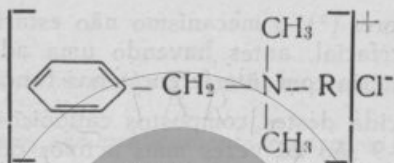
NOME COMERCIAL	COMPOSIÇÃO QUÍMICA
<i>Bradosol</i>	Brometo de fenoxi-etil-dimetil-dodecil-amónio
<i>CTAB</i>	Brometo de cetil-trimetil-amónio
<i>Ceeprin</i>	Cloreto de cetil-piridínio
<i>Cetavlon</i>	Brometo de cetil-trimetil-amónio
<i>Desogene</i>	Mistura de metassulfato de 2-toluil-dodecil-trimetil-amónio
<i>Diaparene</i>	Cloreto de di-isobutil-cresoxi-etil-dimetil-benzilamónio
<i>Étil Cetab</i>	Brometo de cetil-dimetilamónio
<i>Étil Decab</i>	Brometo de octodecenil-dimetil-benzil-amónio
<i>Femerol</i>	Cloreto de octilfenoxi-etoxi-etilideno-dimetil-benzil-amónio
<i>Isotan Q 15</i>	Um sal de N-alkuil-isoquinolinio
<i>L. C. P.</i>	Cloreto de laurilpiridínio
<i>Onix BTC</i>	Cloreto de dodecil-benzil-dimetil-amónio
<i>Quartamon</i>	Cloreto de dodecil-amónio-metileno-dimetil-benzil-amónio
<i>Quatrisin</i>	Miristil-γ-picolínio
<i>Sapamina</i>	$R - \text{CONH} \begin{matrix} C_{11}H_{23} \\ CH_3 \end{matrix} - N$
<i>Triton K 60</i>	Cloreto de cetil-dimetil-benzilamónio
<i>Triatol</i>	Análogo ao <i>Triton K 60</i> mas com um radical para-tolueno sulfónico
<i>Intraderm</i>	Pentaclorofenato de trimetil-cetil-amónio

Dos produtos indicados citaremos com maior detalhe os seguintes:

CLORETO DE BENZALCÓNIO

Zephiran, Roccal, Ammonyx, Triton K 60
 Cloreto de alquil-dimetil-benzil-amónio

O produto é constituído por uma mistura de cloretos de alquil-dimetil-benzil-amónio, cuja fórmula geral é



na qual R representa uma mistura de alquilos, de $\text{C}^8 \text{H}^{17}$ a $\text{C}^{18} \text{H}^{37}$

PREPARAÇÃO:

Pode ser obtido por metilação da amina primária gorda, para dar a dimetil alquilamina, que, por sua vez, é transformada em sal de amónio quaternário por adição de cloreto de benzilo.

DESCRIÇÃO:

É um pó amorfo, branco ou branco-amarelado. Pode apresentar-se também em bocados gelatinosos. Tem um cheiro aromático e um sabor muito amargo. As suas soluções são alcalinas ao tornazol e fazem espuma quando agitadas. É muito solúvel na água, no álcool ou na acetona; quase insolúvel no éter e ligeiramente solúvel no benzeno.

ENSAIOS DE PUREZA:

1) Identificação:

a) — A uma solução de cloreto de benzalcónio a 1 : 100 adicione NO_3H dil ou soluto de $\text{Cl}_2 \text{ Hg}$: — forma-se um pp. branco solúvel no álcool.

b) — Dissolva cerca de 200 mg do produto em 1 c.c. de SO_4H_2 ; adicione 100 mg de nitrato de sódio e aqueça a B. M. durante 5 m. Arrefeça, dilua com água até 100 cm e adicione 500 mg de zinco em pó e aqueça 5 m, a B. M. A 2 c.c. do liquido sobrenadante adicione 1 c.c. de soluto de nitrito de sódio (1 : 20). Arrefeça em gelo e adicione 500 mg de betanaftol em 10 c.c. de amónia: — produz-se cor vermelha alaranjada.

2) — *Humidade*: — Deve ser inferior a 15 %, determinada pelo método de Karl Fischer.

3) — *Resíduo por calcinação*: — Não deve ser superior a 0,2.

4) — *Compostos amoniacaís*: — A 5 c.c. de soluto a 1 : 50 do produto,

adicione 3 c.c. de soluto de hidróxido de sódio e aqueça à fervura: — não se deve notar cheiro amoniacal.

5) — *Dosagem*: — Transfira cerca de 2 gm de cloreto de benzalcónio, rigorosamente pesados, para um matrás graduado de 100 c.c., dissolva e complete com água o volume referido. Transfira 50 c.c. da solução para um matrás graduado de 200 c.c., adicione 8 c.c. da solução tampão feita por dissolução de 26 grs de acetato de sódio e 22 c.c. de ácido acético em tanta água quanto basta para perfazer 100 c.c. Então adicione, enquanto agita, 50 c.c. de ferricianeto de potássio 0,05 M, dilua com água até à marca de 200 c.c., agite e deixe em repouso durante 1 hora. Filtre por filtro seco e rejeite os primeiros 20 c.c. do filtrado. A 100 c.c. do filtrado restante adicione 10 c.c. de soluto de iodeto de potássio e 10 c.c. de ácido clorídrico diluído; deixe repousar por 1 minuto. Adicione 10 c.c. de soluto de sulfato de zinco (1 : 10) e titule o iodo libertado com hipossulfito 0,1 N.

Faça um ensaio a branco e determine a correcção necessária.

Cada c.c. de hipossulfito de sódio 0,1 N corresponde a 2 c.c. do soluto titulado de ferricianeto de potássio. Cada c.c. deste soluto é equivalente a 53,6 mg de cloretos de alquil-dimetil-benzil-amónio.

A *U. S. P. XIV* cita também uma 2.^a dosagem com nitrato de prata 0,1 N, pelo método de Charpentier-Volhard.

Cada c.c. de nitrato de prata 0,1 N equivale a 35,7 mg de cloretos de alquil-dimetil-benzil-amónio.

FARMACOLOGIA:

Entre a literatura consultada encontramos poucas referências à farmacologia deste composto. HUDOBRO e ATRIA⁽⁶⁸⁾ verificaram que o produto baixa a tensão superficial do soro sanguíneo e favorece a penetração de substâncias através da córnea do gato e da pele da rã. Tal como acontece com o laurilsulfato de sódio, o cloreto de alquil-dimetil-benzil-amónio estimula a resposta do músculo estriado *in situ* e tem uma acção depressora sobre o gânglio cervical superior da rã.

HOPPER e colaboradores referem uma queda de pressão sanguínea consecutiva à administração de «Zephiran». Na concentração de 1 % foi ensaiada a sua acção irritativa sobre a córnea do coelho, tendo-se observado que, entre muitos outros ténio-activos investigados, o cloreto de benzalcónio era um dos compostos catiónicos que maiores perturbações provocava, conduzindo à formação de inflamação, edema e névoas.

TOXICOLOGIA:

A *L. D₅₀* em ratinhos foi de 16 mg/Kg para a via intravenosa e de 340 mg/Kg por via oral.

A toxicidade sub-aguda, determinada pela administração de 1/10 da *L. D₅₀* por via oral, foi relativamente baixa (2 ratos mortos em 10, empregando 25 doses). Os coelhos toleram de 3 a 5 c.c. de uma solução aquosa a 1 %, por via oral, ou 1,2 c.c./Kg de peso de corpo, administrada sub-cutâneamente ou intraperitonealmente. A aplicação de solutos de várias concentrações à pele destes animais mostrou que 0,1 % era a mais alta

concentração que estando em contacto com a pele durante 24 horas não provocava irritação (39).

APLICAÇÕES:

O cloreto de benzalcónio é um detergente catiónico e germicida de alto poder bactericida e bacteriostático. O seu coeficiente fenólico, a 37°, é de 429 para a *Eberthella typhosa* e de 407 para o *Staphylococcus aureus*. Contudo estes valores podem variar amplamente, consoante as condições exactas de ensaio, pelo que não se podem tomar como medida da efectividade do produto. É usado na desinfecção da pele, pre-operatória, no tratamento de feridas superficiais ou pouco profundas, infectadas ou não, para irrigações e instilações, na esterilização de material cirúrgico, metálico e de borracha.

Este composto é activo para muitas bactérias patogénicas não esporuladas, e contra fungos, após exposições durante alguns minutos. O produto possui também boas propriedades detergentes, queratolíticas e emulsivas.

Como germicida utiliza-se em várias diluições, desde 1:1.000 a 1:40.000.

FORMAS GALÉNICAS:

Encontra-se comercialmente sob a forma de soluto (a 1:1.000 e a 12,8 %) e de tintura (soluto álcool-acetónico contendo 1 mgr de «Zephiran» por c.c.) corada ou não.

INCOMPATIBILIDADES:

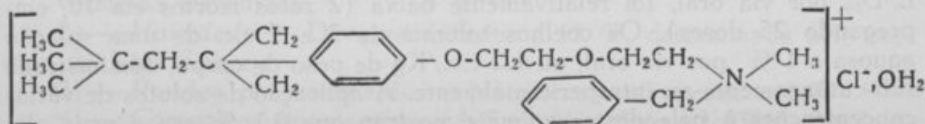
É incompatível com sabão e outros ténio-activos aniónicos, porque os iões orgânicos dos dois agentes tendo cargas opostas são atraídos um para o outro em concentração suficiente para precipitarem da solução. A presença de matéria orgânica (albumina, histidina, creatina, ácido cisteinoglicólico, asparagina e lecitina) diminui a sua actividade.

CLORETO DE BENZETÓNIO (1, 2, 59, 85)

Hyamine; Phemerol

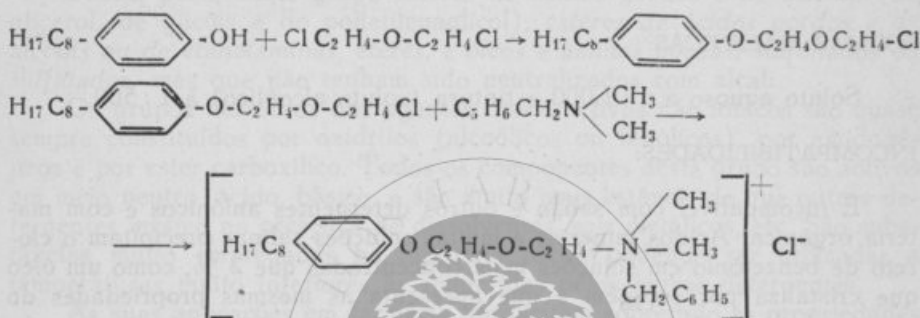
Cloreto de benzil dimetil } 2-[-2-(p-1, 1, 3, 3-tetrametil butil phenoxi)
êtoxi] etil } amónio monohidratado.

A sua fórmula de constituição pode representar-se como segue:



PREPARAÇÃO:

Pode obter-se por condensação do p-terc.-octilfenol (preparado com diisobuteno e fenol) com o éter dicloro-diético. O mono-halogeneto resultante é finalmente levado à forma de sal de amónio quaternário por intermédio da benzil-dimetil-amina.



DESCRIÇÃO:

Apresenta-se em cristais incolores, inodoros, de sabor amargo, com ponto de fusão 164-166°, birrefringentes, solúveis na água e no álcool. O Ph do soluto a 1 % está compreendido entre 4,8 e 5,5.

ENSAIOS DE PUREZA:

1) — Identificação:

a) — O produto dá positiva a reacção dos cloretos.

b) — Dissolva 0,1 gm de cloreto de benzetónico em 1 c.c. de SO_4H_2 , adicione 0,1 gm de nitrato de sódio e aqueça a B. M. durante 3 minutos. Dilua até 10 c.c., adicione 0,5 gm de zinco em grenalha e aqueça a mistura durante 10 minutos. Arrefeça, adicione 0,2 gm de nitrato de sódio a 1 c.c. do liquido claro e adicione a mistura a 0,02 gm de 2-naftil-6,8-disulfonato de sódio em 1 c.c. de amónia concentrada: — a solução torna-se vermelho-alaranjada e pode aparecer um precipitado castanho (presença de uma amina primária aromática).

2) — Seque 1 grama de cloreto de benzetónio em cadinho de platina, a 105°. Não deve perder menos do que 3,5 % nem mais do que 4,2 % do seu peso.

3) — Residuo por calcinação: não deve ser superior a 0,1 %.

4) — Dosagem:

a) — Pode dosear-se por um método semelhante ao que indicámos para o cloreto de benzalcónio. O produto deve conter no mínimo 97 e no máximo 103 % do cloreto de benzetónio monohidratado.

b) — Pode também utilizar-se o método de CHARPENTIER-VOLHARD. A quantidade de cloro presente deve estar compreendida entre 7,6 e 8 %.

c) — Pode ainda fazer-se uma determinação de azoto pelo Kyeldahl, devendo estar compreendido entre 2,6 e 3,1 %.

APLICAÇÕES:

Tal como o cloreto de benzalcónio, este composto de amónio quaternário é muito utilizado como germicida e antisséptico, inibindo o metabolismo e viabilidade das bactérias mais comuns, não esporuladas.

Para o nariz e para a vista deve usar-se exclusivamente a solução aquosa, geralmente, numa concentração de 1 : 4.000.

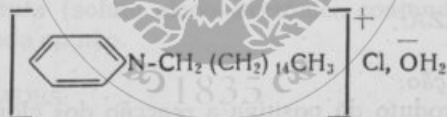
FORMAS GALÉNICAS:

Soluto aquoso a 1 : 1.000 e tintura (soluto alcoólico) a 1 : 500.

INCOMPATIBILIDADES:

É incompatível com sabão e outros detergentes aniónicos e com matéria orgânica. Ácidos minerais e muitas soluções salinas precipitam o cloreto de benzetonio em soluções mais concentradas que 2 %, como um óleo que cristaliza por secagem e que apresenta as mesmas propriedades do cloreto de benzetonio.

São ainda muito utilizados como bactericidas e bacteriostáticos de uso externo: — o cloreto de cetilpiridinio (Ceepryn), composto resultante de acção do cloreto de cetilo sobre a piridina, e cuja fórmula de constituição se pode representar do seguinte modo



Apresenta-se com um pó branco, muito solúvel na água e no alcool, utilizado na desinfeccção pre-operatória em soluto a 1 %, na desinfeccção das membranas mucosas em soluto a 1 : 500 ou 1 : 10.000. O brometo de hexadeciltrimetilamónio (Cetavlon, C. T. A. B.) correspondente à seguinte

fórmula de estrutura $\left[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3 \right]^+ \text{Br}^-$ que a Ph 8 tem

um coeficiente fenólico de 1200, contra o *Staphylococcus aureus*, a 37°. Activo para bactérias gram-positivas e gram-negativas.

Emprega-se sob a forma de soluto ou em pomadas. A presença de matérias orgânicas diminui a sua actividade ou até pode facilitar o desenvolvimento microbiano, como acontece com o E. coli, em presença da lecitina⁽⁸⁶⁾. Com o laurilsulfato de sódio o C. T. A. B. forma um complexo na relação molecular de 1 : 1⁽⁸⁷⁾. Além do seu emprego como germicida, tem sido utilizado para permitir a cromatografia sobre papel, de electrólitos coloidais tais como corantes ácidos e detergentes aniónicos⁽⁸⁸⁾.

IV

TÊNSIO-ACTIVOS NÃO IÔNICOS

São produtos constituídos por moléculas contendo fragmentos hidrófobos e hidrófilos, que não se ionizam quando em solução (1, 2, 3, 4, 6, 9, 11, 24).

Fazem parte deste grupo *ésteres de ácidos gordos e de alcoóis* (do glicerol, de glicóis e do polietilenaglicol), *ésteres de ácidos gordos e de alcoóis ou de etanolaminas, éteres, e óleos e aminas gordas, sulfonados ou sulfatados*, mas que não tenham sido neutralizados com alcali.

Os grupos hidrófilos dos agentes ténso-activos não iónicos são quase sempre constituídos por oxidrilos (alcoólicos ou fenólicos), por amidogénios e por ester carboxílico. Todos os componentes deste grupo são activos em meio neutro, ácido, básico, e são muito mais estáveis de que outros detergentes mesmo na presença de dissolventes, sais metálicos, etc. São substâncias muito empregadas na indústria têxtil, podendo ser utilizadas a temperaturas muito inferiores às requeridas pelos outros detergentes.

As suas aplicações em farmácia aproveitam sobretudo as propriedades emulsionantes.

Alguns dos agentes ténso-depressores não iónicos mais utilizados são os seguintes:

Mirj — Ésteres de ácidos gordos com produtos de condensação do óxido de etileno.

Brij — Ésteres de alcoóis gordos com produtos de condensação do óxido de etileno.

Triton X 100 — Alquilaryl polietoxi-etanol.

Emulphor O — R (CH₂O CH₂)_n, em que R é um resíduo alcoólico saturado e n = 20 ou 25.

Emulphor A — Derivado oleico com 6 moléculas de óxido de etileno.

Igepals — Produtos de condensação dos alquifenóis com o óxido de etileno.

PEG 42 — Extearato de polietilenoglicol.

Atlas G 2160 — Mono estearato de polioxi-etileno-propilena glicol.

Nonisol 250 — Oleato de polietilenoglicol.

Arlacel — Mono-oleato de manitol.

Bemul — Monoaurato de etilena-glicol.

Spans — Produtos de condensação do sorbitano com ácidos gordos superiores.

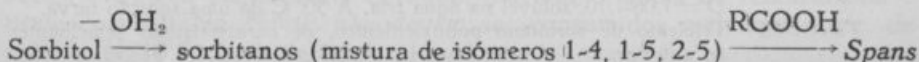
Tweens — Derivados polioxi-álquilénicos dos «Spans».

São sobretudo as duas últimas categorias de compostos que maior interesse possuem em farmácia, especialmente os «Tweens», pelo que nos ocuparemos deles com um pouco mais de detalhe.

SPANS

Pertencem a uma categoria vastíssima de ténso-activos não iónicos obtidos por esterificação total ou parcial de alcoóis polivalentes com um ou mais ácidos gordos.

No caso presente o álcool é o sorbitol. Os «Spans» preparam-se por esterificação parcial da mistura de anidridos internos isómeros (obtida do sorbitol, por desidratação com ácidos minerais), com ácidos gordos de 12 ou mais átomos de carbono:



São 7 os «Spans» conhecidos:

Span 20 — é o monolaurato de sorbitano — dispersível na água.

Span 40 — é o mono palmitato de sorbitano — insolúvel a frio, dispersível a quente.

Span 60 — é o mono estearato de sorbitano — solúvel.

Span 62 — é um isómero do anterior — insolúvel.

Span 65 — é o triestearato de sorbitano — insolúvel.

Span 80 — é o mono-oleato de sorbitano — insolúvel.

Span 85 — é o trioleato de sorbitano — insolúvel.

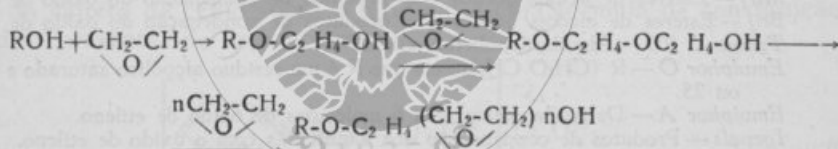
São empregados em farmácia como excelentes emulsionantes, permitindo a incorporação de grande quantidade de água ou solutos medicamentosos.

De todos, o mais utilizado para este fim é o «Span» 80.

TWEENS

São agentes tensão-ativos muito mais importantes do que os anteriores e deles derivados. De facto, obtêm-se a partir dos «Spans» por eterificação com óxido de etileno.

Apesar da sua estrutura mais complicada, os «Tweens» apresentam muito maior solubilidade na água do que os correspondentes «Spans», mercê da introdução de radicais oxietilénicos.



A sua solubilidade na água cresce com o número de grupos hidrófilos ou polares do sorbitol que não reagiram e com a maior ou menor eterificação oxidoetilénica. A parte hidrófoba é constituída pelo grupo ester. A presença nestes tensão-ativos dos dois grupos antagonicos confere-lhes solubilidade na água e nos óleos, prevalecendo uma ou outra segundo o valor do H. L. B. (equilíbrio hidrófilo-lipófilo).

São 9 os «Tweens» conhecidos:

Tween 20 > Monolauratos de sorbitano polioxietilénicos.

Tween 21 > Tem aspecto oleoso, de cor amarelo-alaranjada, de densidade respectivamente 1,08-1,13 e 1,05-1,10. Solúveis na água.

Tween 40 — Mono palmitato de sorbitano polioxietilénico.

Tween 60 — Monoestearato de sorbitano polioxietilénico.

Tem aspecto oleoso, amarelo-alaranjado, D = 1,05-1,10, solúvel na água destilada e com tendência a gelatinizar-se com o tempo.

Tween 61 — Isómero do anterior mas com consistência de cera, amarelo, insolúvel na água fria (diferença de todos os outros «Tweens», dispersível na água quente e com D = 1,04-1,08.

Tween 65 — Triestearato de sorbitano polioxietilénico; sólido, dispersível mesmo na água fria.

Tween 80 — Monooleato de sorbitano polioxietilénico; líquido oleoso, amarelo limão, D = 1,06-1,10, solúvel na água fria. A 50° C dá uma solução turva.

Tween 85 — Trioleato de sorbitano polioxietilénico, de características semelhantes ao anterior.

De todos os «Tweens», os mais aplicados são: o «Tween» 20, utilizado na América como solubilizante de óleos essenciais em veículos analcoólicos ou pouco alcoólicos, sem a necessidade de se proceder a qualquer filtração; o «Tween» 61, modernamente empregado como excelente base para supositórios, oferecendo bastantes vantagens sobre a manteiga de cacau; e o «Tween» 80, de que faremos referência mais detalhada por se tratar de um tensão-activo não iónico de uso farmacêutico muito difundido e que é oficial na U. S. P. XIV.

POLYSORBATO 80 (1, 58, 59)

Mono-oleato de sorbitano polioxi-etilénico (20),

Mono-oleato de Sorethytan (20), Tween 80

É uma mistura complexa de eteres polioxietilénicos de esteres oleicos parciais de anidridos do sorbitol.

PREPARAÇÃO:

Obtém-se por reacção de 20 moléculas de óxido de etileno com uma molécula de um produto de esterificação cuja composição média corresponde à do mono-oleato de sorbitano («Span 80»).

DESCRIÇÃO:

É um líquido oleoso, amarelo acastanhado, de cheiro característico e sabor um tanto amargo, muito solúvel na água, solúvel no álcool, no óleo de trigo, no acetato de etilo, em metanol e no tolueno, insolúvel no óleo mineral; o peso específico está compreendido entre 1,06 e 1,10 e a sua viscosidade é de 270 a 430 centistokes. O Ph dum soluto a 1 : 20 está compreendido entre 5 e 7.

IDENTIFICAÇÃO:

a) — A 5 c.c. dum soluto a 1 : 20 do produto, adicione 5 c.c. de soluto de OHNa. Ferva por alguns minutos, arrefeça e adicione com ClH dil.: a solução fica fortemente opalescente.

b) — Ao mesmo soluto a 1 : 20 adicione soluto de bromo, gota a gota: o bromo é descorado.

c) — Uma mistura de 60 volumes do produto e 40 volumes de água produz uma massa gelatinosa, à temperatura ambiente ou a temperatura inferior.

ENSAIOS DE PUREZA:

1) — *Residuo por calcinação:* deve ser inferior a 0,15 %.

2) — *Ácidos gordos livres:* Pese 10 gr de Polysorbato 80 para um matrás de Erlenmeyer de 250 c.c., de boca larga, e adicione 50 c.c. de álcool neutralizado. Aqueça a B. M. quase à fervura, agitando uma ou duas vezes. Arrefeça em corrente de água, adicione 5 gotas de fenolftaleína e titule com OHNa N/10: não devem ser consumidos mais que 4 c.c. de OHNa N/10 (1,1 % de ácido oleico).

3) — *Índice de saponificação*: deve estar compreendido entre 45 e 60.

FARMACOLOGIA:

KELLNER e colaboradores (⁸⁹) verificaram que coelhos alimentados com uma dieta rica em colessterina e injectados diàriamente com «Tween» 80, desenvolviam ao fim de algumas semanas uma hiperlipémia caracterizada por alto conteúdo em colessterina e fosfolípidos. Alguns animais apresentaram arteriosclerose da aorta, com menor frequência do que só com uma dieta colessterinada. Injecções repetidas de «Tween» 80 não resolveram o problema da arteriosclerose induzida.

SHOSHKES e colaboradores (⁹⁰) verificaram que a absorção de óleo de trigo em ratos não era perturbada pelo «Tween» 80.

Já nos referimos noutro lugar aos trabalhos de KRANTZ sobre toxicidade e farmacologia de «Spans» e «Tweens».

Recentemente COGNI e MORVILLO demonstraram que o «Tween» 80 possui marcadas propriedades anti-espásticas. Numa concentração de 1:100.000 inibe os movimentos autónomos do intestino isolado do coelho e diminui a reactividade à acetilcolina. Sobre a orelha isolada do coelho, numa concentração circulante de 1:100 inibe a acção duma dose forte de adrenalina. Por outro lado, uma cobaia injectada com 1 ml/Kg de «Tween» 80 resistiu ao aerossol de histamina a 1:1.000.

Observaram aqueles autores que o «Tween» 80 possui também efeito hipotensivo. Importante também é a acção inibidora do poder convulsivo do cardiazol. A todas estas acções do «Tween» 80 se deve atender, sobretudo quando este composto se encontre presente em preparações destinadas a uso intravenoso (⁹¹).

GLASSMAN (⁹²) refere uma acção hemolítica dos ténio-activos não iónicos.

TOXICIDADE:

CULVER e colaboradores (⁹³) subministraram «Tween» 80 a mais de 75 indivíduos entre os 5 e 72 anos, com doses médias de 5-6 gramas por dia, podendo concluir o seguinte:

- 1) — Nenhuma evidência clínica dos sintomas tóxicos ou distúrbios nas funções gastro-entéricas e urinárias.
- 2) — Nos exames laboratoriais não se notou nenhuma modificação no sangue, fígado e rins.
- 3) — Nenhuma prova de interferência no metabolismo.
- 4) — Nenhuma diminuição de peso, antes talvez um aumento.
- 5) — Eliminação da fracção polioxietilénica hidrolizada.
- 6) — Nenhuma prova de formação de ácido oxálico.
- 7) — Nenhuma prova de diminuição de absorção de vitaminas hidrossolúveis, antes pelo contrário, o que concorda com as observações de outros autores.

APLICAÇÕES:

É muito utilizado como agente emulsivo em preparações de uso externo ou interno. Assim tem sido usado para dispersões de vitaminas oleo-

-solúveis, hormonas e penicilina-procaína, em meio aquoso; em alguns casos podem preparar-se dispersões límpidas, especialmente se o «Tween» 80 está associado a outros «Tweens» que efectuem o necessário equilíbrio das propriedades hidrófila e lipófila.

FÓRMULAS GALÉNICAS:

A título de exemplo citamos algumas fórmulas em que o «Tween» 80 desempenha um papel de agente emulsivo.

I

Clorofenotano	10 gm
Benzoato de benzilo	115 c.c.
Aminobenzoato de etilo	20 gm
Água q. b. p.	1.000 c.c.
«Tween» 80	25 c.c.

II

Neocalamina	3,6 g
Estearato de zinco	1,0 g
Glicerina	4,0 g
Magma de magnésia	10,0 c.c.
Metilcelulose a 3 %	30,0 c.c.
Polisorbato 80	0,1 c.c.
Mono-oleato de sorbitano	0,1 c.c.
Água	100,0 c.c.

III

Benzoato de Benzilo	25 gm
Calamina	0,1 gm
Ess. de rosas, solúvel	2 c.c.
Polisorbato 80	2 c.c.
Magma de bentonite 2,5 % q. b. p.	100 c.c.

As fórmulas I e III são loções e a II é uma suspensão.

INCOMPATIBILIDADES:

O «Tween» 80 é incompatível com alguns antissépticos (G_{11} e G_4), conforme já referimos noutra lugar.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) *Remington's Practice of Pharmacy, Tenth edition* (1952).
- (²) SCHWARTZ, A. M. e PERRY, J. W.: *Surface Active Agents* (1949).
- (³) BENARD, Idson: *El Farmaceutico*, **28**, 32 (1952).
- (⁴) «Teepol» — monografia de Shell Company of Portugal, Ltd. (Setembro de 1951).
- (⁵) FOCACCIA, Silvano: *Boll. chim. farm.*, **90**, 69 (1951).
- (⁶) PENINI, Elena: *Farmaceutica*, **4**, 227 (1950).
- (⁷) CARYL: *Ind. Eng. Chem.*, **33**, 731 (1941).
- (⁸) BARTELL: *Ind. Eng. Chem.*, **33**, 737 (1941).
- (⁹) SALVI, G.: *Il Farmaco*, **3**, 599 (1948).

- (¹⁰) SNELL: *Ind. Eng. Chem.*, **35**, 108 (1943).
- (¹¹) ROTTEGLIA, E.: *Boll. chim. farm.*, **91**, 8 (1952).
- (¹²) HARPER, J. Norman: *Pharm. J.*, **164**, 265 (1950).
- (¹³) SALLEY, D. J.; WELTH, A. J.; ARGYLE, Ann. A. e DIXON, J. K.: *Proc. Roy. Soc. (London)*, **A-203**, 42 (1950).
- (¹⁴) DRAVES e CLARKSON: *Am. Dyestuff Repr.*, **28**, 421 (1939).
- (¹⁵) SEYFERTH e MORGAN: *Am. Dyestuff Repr.*, **27**, 525 (1938).
- (¹⁶) PINTE, J.: *Chemine and industrie*, **35**, 1166 (1935).
- (¹⁷) PINTE, J.: *Rev. gen. mat. color.*, **39**, 24 (1935).
- (¹⁸) EVANS, J. G.: *Soap*, **13**, 30 (1937).
- (¹⁹) MULLIN, C. E.: *Soap*, **13**, 30 (1937).
- (²⁰) GOODMAN, N.: *Arch. Dermatol. Syph.*, **36**, 116 (1937).
- (²¹) LANE, G. e BLANK, I.: *J. Am. Med. Assoc.*, **118**, 804 (1942).
- (²²) PENNISTON, V. G. e HEDRICK, L. R.: *Science*, **101**, 362 (1945).
- (²³) CARROL, A.: *Pharm. J.*, **15**, 272 (1945).
- (²⁴) FIESER e FIESER: *Química orgânica*. Edição mexicana (1948).
- (²⁵) BARR, T., OLIVER, J. e STUBBINGS, W. V.: *J. Soc. Chem. Ind.*, **67**, 45 (1948).
- (²⁶) HARRIS, J. C.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **15**, 254 (1943).
- (²⁷) HART, R.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **11**, 33 (1939).
- (²⁸) BRUNZELL, A.: *Svensk. Farm. Tid.*, **51**, 101 (1947) por *Ann. pharm. franç.*, **9**, 681 (1951).
- (²⁹) RAUTENAEUR, G.: *Bull. I. T. E. R. G.*, **4**, 197 (1950).
- (³⁰) ROBINET, M. e CHEVRON, N.: *Bull. Soc. Chim. Belgique*, **58**, 324 (1949).
- (³¹) GAUTIER, R. e MAUZEAU, L.: *Ann. pharm. franç.*, **9**, 690 (1951).
- (³²) «Feeding test and auxiliary studies on sorbitol, mannitol and four types of non ionic emulsifiers derived from long-chain fat, forming fatty acids» — monografia de Atlas Powder Co.
- (³³) HARRIS, SHERMAN, JETTER: *Arch. Biochem. Biophys.*, **34**, 249 (1951).
- (³⁴) PAULETTA: *Il farmaco*, **8**, 1 (1952).
- (³⁵) LEHAMANN: *Lancet*, **261**, 1066 (1951).
- (³⁶) ARCHIBALD: *J. Biol. Chem.*, **165**, 2 (1946).
- (³⁷) GOMORI: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **58**, 362 (1945).
- (³⁸) GARCIA DE JALON, M. e JALON, P. G.: *Farmacoterapia Actual*, **3**, 833 (1946).
- (³⁹) HOPPER, S. S.; HULPIEU, H. R. e COLE, V. V.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **38**, 428 (1949).
- (⁴⁰) CLERC, A.; PARIS, R. e STERNE, J.: *Compt. rend. soc. biol.*, **113**, 360 (1933).
- (⁴¹) CLERC, A.; PARIS, R. e STERNE, J.: *Compt. rend. soc. biol.*, **116**, 600 (1934).
- (⁴²) SMITH, H. F.; SEATON, J. e FISHER, I.: *Ind. Hyg. Toxicol.*, **23**, 479 (1941).
- (⁴³) BENAGLIA, A. E.; ROBINSON, E. J.; UTLEY, E. e CLEVERDON, M. A.: *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **25**, 175 (1943).
- (⁴⁴) VIVINO, A. E. e KOPpanyi, I.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **35**, 169 (1946).
- (⁴⁵) FITZHUGH, O. G. e NELSON, A. A.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **37**, 29 (1948).
- (⁴⁶) CASADIO, S.: *Boll. chim. farm.*, **91**, 276 (1952).
- (⁴⁷) CAGNIANT, B. H. P. e JANICAUD, J.: *Science*, **98**, 384 (1942).
- (⁴⁸) REUTENAUER, G. e SICARD, P.: *Bull. I. T. E. R. G.*, **4**, 99 (1950).
- (⁴⁹) GOLDSCHMIDT, M. C. e KOFFER, H.: *Ind. Eng. Chem.*, **42**, 1819 (1950).
- (⁵⁰) AUSTERWEIL, G.: *Bull. soc. chim.*, **3**, 933 (1936).
- (⁵¹) BERRY: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 497 (1947).
- (⁵²) NIXON, W. e CHEETHAM, M. W.: *Pharm. J.*, **165**, 46 (1950).
- (⁵³) CASADIO, S. e GALLO, U.: *Boll. chim. farm.*, **91**, 177 (1952).
- (⁵⁴) ENGLER: «These de Doctorat», n.º 1149, Genova 30 (1950) por *J. Pharm. Pharmacol*, **2**, 685 (1950).
- (⁵⁵) BOLLE, A. e MIRIMANOFF, M. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 685 (1950).
- (⁵⁶) BOLLE, A. e MIRIMANOFF, M. A.: *Pharm. Acta, Helv.*, **26**, 284 (1951).
- (⁵⁷) BOLLE, A. e MIRIMANOFF, M. A.: *Pharm. Acta, Helv.*, **27**, 31 (1952).
- (⁵⁸) *United States Pharmacopeia*, XIV edition.
- (⁵⁹) *United States Dispensatory Edition* 1950.
- (⁶⁰) DRUCE, S.: *Pharm. J.*, **164**, 135 (1950).
- (⁶¹) KLEVENS, H. B.: *Ann. Chem.*, **22**, 1141 (1950).
- (⁶²) WEATHERBUN, A. S.: *J. Am. Oil Chemists Soc.*, **28**, 233 (1951) por *C. A.* **45**, 6405.
- (⁶³) EPTON, S. R.: *Nature*, **100**, 795 (1948).
- (⁶⁴) KARUSH, F. e SONENBERG, M.: *Ann. Chem.*, **22**, 175 (1950).

- (65) KING, W. e PÜSCHEL, F.: *Melliand Textilberichte* **15**, 21 (1934) por *Ann. pharm. franç.*, **9**, 682 (1951).
- (66) DESNUELLE, P. e MICAELLI, O.: *Bull. soc. chim. France*, **3**, 671 (1950).
- (67) LOVE, L. H.: *J. Cellular Comp. Physiol.*, **36**, 133 (1950).
- (68) HUIDOBRO, F. e ATRIA, P.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **96**, 438 (1946).
- (69) KOMAROV, S. A.; SHAY, H.; SIPLER, H. e GREUNSTEIN, M.: *Brit. J. Pharmacol.*, **5**, 1, (1950).
- (70) GRIFFITH, I.: *Am. J. Pharm.*, **106**, 176 (1934).
- (71) GINBURG, M. e ROBSON, J. M. *Brit. J. Ophthalmol.*, **33**, 574 (1949).
- (72) BOTZBÜCHER, E.: *Deut. Z. Verdauungs*, **9**, 51 (1949).
- (73) BECLER: *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Ed.*, **3**, 231 (1942).
- (74) GREEN: *Bull. N. F. Com. m.*, **12**, 221, (1944).
- (75) BHATIA, Vishnu N. e ZOPF, L. C.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Ed.*, **10**, 410 (1948).
- (76) DEAN, S. J.; BRODIE, D. C. e CHIN, D. P.: *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Ed.*, **10**, 430 (1949).
- (77) TYLER, Cornélia A.: *Soap* **10**, 21 (1934).
- (78) MITH, Hilton A. e FÜZEK, J. F.: *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3454 (1950).
- (79) *National Formulary IX Edition.*
- (80) LEOPOLD *Arch. ophthalmol.*, **34**, 99 (1943).
- (81) BENAGLIA: *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, **25**, 175 (1943).
- (82) GERSHENFELD, D. e PERLSTEIN, R.: *Am. J. Pharm.*, **113**, 237 (1941).
- (83) GERSHENFELD, D. e MILANICK: *Am. J. Pharm.*, **113**, 306 (1941).
- (84) TOBIE e ORR: *J. Lab. Clin. Med.*, **30**, 741 (1945).
- (85) *New and Non Official Remedies* (1952).
- (86) BENIGNO, P. e BERTI, T.: *Atti. accad. nazl. Lincei. Classe sci. fis. mat. e nat.*, **10**, 57 (1951) por *C. A.* **45** 8590.
- (87) MATALON, R.; SALTON, M. R. J., COHEN, M.: *Nature*, **167**, 241, (1951).
- (88) RUTTER, R: *Nature*, **166**, 273 (1950).
- (89) KELLNER, A.; CORREL, J. N. e LADD, A. T.: *J. Exptl. Med.*, **93**, 385 (1951).
- (90) SHOSHKES, M.; GEYER, R. P. e STARE, F.: *J. Lab. Clin. Med.*, **35**, 968 (1950).
- (91) COGNI, G. e MORVILLO, V.: *Boll. soc. ital. biol. sper.*, **28**, 395 (1952).
- (92) GLASMAN, H. N.: *Science*, **111**, 688 (1950).

C

COOPERAM na obra desta Revista, contribuindo para a sua publicação, as

Direcções dos seguintes Laboratórios nacionais:

Centro de Documentação Farmacêutica

Ordem dos Farmacêuticos

ANDROMACO

ATRAL

AZEVEDOS (Sociedade Industrial Farmacêutica)

CELSUS

DAVI

DELTA

HIGIÊNE (Companhia Portuguesa Higiêne)

J. NEVES

JABA

KEVEL

LAB

LESEQUE

MEDICAMENTA

NORMAL

NOVIL

PASTEUR (Instituto Pasteur de Lisboa)

SICLA

SILMAR

UNITAS

VICENTE RIBEIRO & CARVALHO DA FONSECA, LDA.

ZIMAIA

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

TITULAÇÕES POTENCIOMÉTRICAS DO ÁCIDO p-AMINO-SALICÍLICO E DO p-AMINOSALICILATO DE SÓDIO, EM MEIO NÃO AQUOSO

BUTLER, A. Q. & RAMSEY, J. C.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **42**, 338 (1953)

Considerando insuficientemente satisfatórios os métodos utilizados correntemente para a determinação do ácido p-aminosalicílico e seu sal sódico, os AA. propõem uma técnica potenciométrica em meio não aquoso em que empregam como titulante um soluto 0,1 N de ácido perclórico em ácido acético glacial.

O instrumento utilizado foi um potenciômetro para determinações de pH, Beckman modelo H-2, com um electrodo de vidro, outro de calomelanos e uma ponte de agar a 3 % em soluto saturado de cloreto de potássio.

Técnica: Pesar rigorosamente cerca de 0,6 g. de PAS não exsicado ou cerca de 0,3 g. de PAS sódico, seco a 105° por 5 horas, transferi-lo para um matráz de 250 cm.³ e adicionar de uma bureta um volume suficiente do soluto 0,1 N de ácido perclórico para neutralizar cerca de 90 % da amostra. Agitar até dissolver todo o produto, aquecendo levemente se for necessário. Juntar cerca de 70 cm.³ de tetracloreto de carbono e agitar de novo até precipitação do produto. Continuar a operação adicionando porções de 0,1 cm.³ de titulante até final do ensaio, utilizando o aparelho atrás referido ou um equivalente.

No caso do ácido p-aminosalicílico a correção do peso é feita pela determinação da humidade segundo o método de Carl Fisher.

Cada cm.³ do soluto 0,1 N de ácido perclórico equivale a 0,0153 g. de PAS ou a 0,08756 g. de PAS sódico.

Os resultados obtidos pelos AA. foram muito constantes e bastante precisos.

J. A. B.

FARMÁCIA GALENICA

PREPARAÇÃO DAS TINTURAS DE BELADONA E ESTRAMÓNIO PELO EMPREGO DE UM MOINHO COLOIDAL

DEAN, S. J. & colab.: *J. Am. Pharm. Assoc.* **42**, 88 (1953)

Já últimamente outros investigadores americanos haviam tratado da extracção dos princípios activos de drogas vegetais pelo emprego de misturadores do tipo «Waring blendor» (*J. Am. Pharm. Assoc.* **37**, 314, 1948, e **39**, 109, 1950) e pela utilização das painéis de pressão (*J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 560, 1950).

Neste trabalho, os AA. estudam a possibilidade de preparação das tinturas daquelas solanáceas fazendo passar através de um moinho coloidal (tipo «Charlotte» mod. A) uma suspensão da droga pulverizada e do veículo.

Para comparação foram preparadas tinturas das mesmas drogas por simples maceração durante vários períodos de tempo (5 a 35 min.).

As novas técnicas de extracção ensaiadas foram: a passagem uma só vez através do moinho coloidal, sem e com maceração prévia (durante períodos de tempo variáveis), e a passagem sucessiva através do moinho durante tempo variável.

Os ensaios efectuados, no sentido de avaliar a maior ou menor capacidade de extracção dos princípios vegetais, por meio destas diferentes técnicas, consistiram no doseamento dos alcalóides totais e matérias extractivas (tomando como 100 % a extracção pelo Soxhlet).

Os resultados dos ensaios experimentais dos AA. mostraram que o emprego dos moinhos coloidais permite obter tinturas das referidas drogas, contendo cerca de 90 % dos alcalóides existentes, num espaço de tempo bastante curto, quer usando a passagem sucessiva através do aparelho (5 min.), quer utilizando a maceração prévia (cerca de 15 min.) e uma única passagem pelo moinho.

A. M. L.

PERIGO DO FENOL NAS SOLUÇÕES DE PENICILINA

ARONSON R. P., LEYS D. G. & SWIFT P. N.: *Lancet*, II, 1226 (1952)

Os AA., do Departamento Infantil do Hospital Farnborough de Kent, Inglaterra, chamam a atenção para o risco resultante da prática comum de se usar 0,5 % de fenol, como conservador, nas soluções de penicilina. Estas quantidades de fenol injectadas intramuscular ou intravenosamente mostram-se inócuas; porém, a injeccção intrarraquidiana, mesmo de muito pequenas quantidades de uma tal solução, podem ser altamente perigosas.

Preconizam precauções, que são simples mas que se torna necessário serem rigidamente cumpridas:

a) Todos os frascos de penicilina com a solução já preparada pelo fornecedor e que contenham fenol devem assinalar, por forma evidente, o facto, no rótulo, e especificar que só devem ser usadas em injeccção intramuscular:

b) Ao aplicar-se penicilina intrarraquidiana, a injeccção deve ser feita, na ocasião do emprego, de frascos contendo a substância sólida.

L. S. C.

FARMACOGNÓSIA E ANÁLISES APLICADAS

Morfina extraída da palha de *Papaver* cultivada na Polónia

BINIECKI, S. & LUDWICKI, H.: *Ann. pharm. franç.* II (2), 121 (1953)

A *Papaver somniferum* L. é cultivada em larga escala em muitos países europeus não só com o fim de obter o ópio, mas principalmente para obtenção de sementes oleaginosas. Com este último objectivo são ocupadas vastas regiões na Hungria, Polónia, Checoslováquia, Alemanha e Holanda. Du-

rante muito tempo, nestes países, depois de separadas as sementes, era desprezada a restante parte da planta, ou seja a chamada palha de *Papaver*, porque a consideravam produto sem valor.

Foi somente há cerca de 20 anos que o farmacêutico KABAY elaborou o primeiro método industrial para extracção da morfina das cápsulas secas e trituradas da *Papaver*, depois de retiradas as sementes.

Esse processo consiste em tratar o pó com uma solução de ácido sulfuroso a 1,5-3 % ou de hidrossulfito de sódio. O extracto aquoso ácido é evaporado, a pressão reduzida, até cerca de $\frac{1}{3}$ do seu volume inicial. Durante a evaporação adiciona-se $(OH)_2Ca$ até que a concentração em ácido sulfuroso baixe para 0,5 a 0,2 %. Depois junta-se um igual volume de álcool etílico que precipita impurezas (substâncias albuminóides, glucídicas, etc.). Separadas estas por filtração, concentra-se o liquido a pressão reduzida e adiciona-se-lhe de novo um volume igual de álcool e quantidade suficiente de $(OH)_2Ca$. Após filtração, junta-se ao filtrado uma pequena quantidade de CaH e evapora-se de novo a pressão reduzida. Alcalinizando depois a solução com amónia, a morfina precipita.

Na actualidade estão postos em prática métodos mais aperfeiçoados. Assim, a empresa Hoffmann-La Roche, de Basileia, registou duas patentes para extracção de morfina e de codeína a partir da «palha» de *Papaver*.

Pelo primeiro processo, o pó da planta é humedecido com leite de cal e adicionado de metanol. O extracto metanólico filtrado e acidificado é concentrado a pressão reduzida, seguidamente alcalinizado até pH vizinho de 9 e depois agitado com álcool amílico, que se apodera dos alcalóides. Estes são dali retirados por meio de ácidos diluídos.

No segundo processo, a «palha» de *Papaver* seca é submetida a uma extracção ácida e o extracto é alcalinizado pelo carbonato de amónio ou de sódio até pH-9. Os alcalóides são isolados por meio de clorofórmio, de butanol e de álcool amílico, de onde são finalmente deslocados por ácidos diluídos.

Os A.A. estudaram a composição química da «palha» de *Papaver somniferum* L. var. Mandorf, cultivada nos arredores de Kutno e que se destinava à fabricação de alcalóides. Dosearam a morfina, o conjunto dos alcalóides não fenólicos e outras substâncias como pectinas, pentosanas, celulose e linhina, que podem passar nas diferentes fases da extracção dos alcalóides. Encontraram 0,16 % de morfina e 0,114 % de alcalóides não fenólicos, valores baixos em relação a outras variedades, como, por exemplo, a Peragis, que contém nas suas cápsulas 0,54 % de morfina e outras que chegam a fornecer 0,7 % de alcalóides não fenólicos. Por tal motivo e à semelhança do que se fez na Alemanha, os A.A. propõem que sejam feitas, na Polónia, culturas experimentais de diferentes variedades de *Papaver somniferum* L. a fim de escolher a mais rica em alcalóides, e portanto a mais conveniente para a indústria farmacêutica.

Os A.A. aconselham também uma modificação no método de KABAY que permita extrair completamente os alcalóides não fenólicos da «palha» de *Papaver*.

BIBLIOGRAFIA

II CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL DE FARMÁCIA — Actas e Comunicações

Enviados pela Comissão Organizadora do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, recebeu a «Revista Portuguesa de Farmácia» a publicação, em três volumosos tomos, dos trabalhos do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia editados pela Faculdade de Farmácia do Porto.

O I Volume — *ACTAS* — inclui nas suas 409 páginas os seguintes capítulos:

- I — Organização do Congresso
- II — Sessão solene de Abertura
- III — Actas das Sessões
- IV — Temas Oficiais
- V — Conferências
- VI — Sessão Plenária
- VII — Sessão de Encerramento
- VIII — Outros Actos do Congresso

O II Volume — *COMUNICAÇÕES LIVRES* — 1.ª Secção — inclui nas suas 586 páginas 124 comunicações da referida Secção (Ciências físico-químicas).

O III Volume — *COMUNICAÇÕES LIVRES* — 2.ª, 3.ª, 4.ª e 5.ª Secções — inclui nas suas 822 páginas:

- 54 comunicações na 2.ª Secção (Ciências Naturais, Farmacognózia, Farmacodinamia).
- 18 comunicações na 3.ª Secção (Microbiologia, Parasitologia, Higiene).
- 19 comunicações na 4.ª Secção (Farmácia Galénica e Indústria Farmacéutica).
- 21 comunicações na 5.ª Secção (Assuntos Profissionais, História, Legislação, Deontologia).

Esta obra cuidadosamente elaborada, incluindo toda a actividade do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia dá-nos ideia do que foi esse grandioso Congresso, e honra todos aqueles que nele participaram e em especial os membros da Comissão Organizadora. Pela oferta desta Obra à nossa Biblioteca muito gratos ficamos.

Centro de Documentação Farmacéutica
A. PERQUILHAS TEIXEIRA

FABRICAÇÃO DE COMPRIMIDOS

da Obra de *Arthur Little e K. A. Mitchell* Farmacéuticos

Trata-se dum volume de 123 páginas e 47 figuras com óptima apresentação gráfica, editado pela Northern Publishing Co. Ltd.

Este completo livro começa por dar alguns princípios gerais sobre a compressão, dedicando em seguida uma desenvolvida descrição à parte de maquinaria empregada, desde as máquinas de 4 ou mais funções até às máquinas rotatórias duplas, misturadores, granuladores, estufas de secagem dos granulados, bacias de drageificação e contadores de comprimidos, terminando o capítulo com os cuidados de limpeza a lubrificação a ter com este material.

Descreve depois cada uma das fases da fabricação do comprimido, chegando a um certo pormenor, indicando fórmulas, percentagens, etc., falando nos comprimidos córados, efervescentes, solúveis, na drageificação e acabando com a transcrição de fórmulas dos comprimidos mais vulgares.

Na parte dedicada à compressão tem um capítulo expressamente dedicado às imperfeições e desanranjos do material e contratempos que podem surgir neste trabalho, indicando o modo de corrigi-los.

Agradecemos ao editor a oferta deste valioso livro que aconselhamos aos colegas que trabalham na indústria.

C. SILVEIRA

JOURNÉES DE LA PHARMACIE — Número especial da revista «*Maroc Medical*» dedicado à Farmácia (Setembro de 1950).

Recebemos e agradecemos esta publicação cujo sumário é o seguinte:

- O papel social e científico do farmacêutico, por *M. Fabre*.
- O papel do farmacêutico no Laboratório de Biologia, por *A. Sartory*.
- O Laboratório de bioquímica médica e o ensino farmacêutico, por *M. Fleury*.
- Os antibióticos, por *R. Delaby*.
- Cultura das plantas medicinais. Suas possibilidades em Marrocos, por *M. Manczau*.
- As novas perspectivas da fitofarmácia, por *F. Caujolle*.
- Os seres vivos emissores de radiações, por *M. Canals*.
- «*Le Farmous*», por *A. Charnot*.
- Considerações sobre a existência de manganésio em Marrocos, por *J. Rodier*.
- O problema da «qualidade» aplicado às conservas marroquinas, por *M. Meesmaecker*.
- A Legislação farmacêutica em Marrocos.

CORTONE — Manual Terapêutico

Publicado pela Merck (North America) Inc., recebemos o *Cortone-Manual Terapêutico*, impresso recentemente em português, italiano, inglês, francês e espanhol. Trata-se de uma publicação manuseável, de 129 páginas de texto e 30 ilustradas, de formato in-8.º pequeno, apresentando informações sobre o emprego da cortisona devidamente actualizadas e baseadas na experiência clínica de numerosas autoridades no assunto.

THE IDENTIFICATION OF BARBITORATES IN FORENSIC CHEMISTRY BY THE X-RAY DIFFRACTION METHOD

Por *Tso-Yueh Huang*

Separata da revista «*Dansk Tidsskrift for Farmaci*», este trabalho, de 60 páginas, faz uma descrição desenvolvida do assunto a que se reporta e inclui 13 quadros, trazendo resumos em inglês, dinamarquês e chinês.

LE PORTUGAL HYDROMINERAL

Centro de Documentação Farmacêutica
Pelo Eng. *Luiz Acciaiuoli*

Oferecido pelo Autor, foi-nos enviado o 1.º volume desta obra, que trata do estudo da evolução das nossas termas e águas minero-medicinais, nos períodos Pré-Romano, Lusitano-Romano, Post-Romano, Árabe, Português Pré-Legislação (Séculos XIII a XIX) e Português Post-Legislação (Séculos XIX e XX). Na sua 2.ª parte, este volume inclui as análises das águas minerais portuguesas — o que constitui um excelente trabalho e valoriza a obra.

CINQUENTA ANOS DE ACTIVIDADE DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL

Pelo Dr. *Fraga de Azevedo*

Neste trabalho apresenta o Sr. Dr. Fraga de Azevedo, ilustre director do Instituto de Medicina Tropical, um resumo histórico desse estabelecimento de ensino de especialização, completando-o com a lista dos médicos diplomados com o curso de Medicina Tropical, cadeiras e programas do curso, trabalhos realizados pelo Instituto, etc.

É um volume de mais de 200 páginas, que termina com a lista das publicações periódicas existentes na sua Biblioteca e um sumula da legislação referente ao Instituto.

Pela oferta destas obras, ficamos muito reconhecidos.

SECCÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

UMA CIRCULAR

Que o medicamento deve passar sempre pela farmácia é preceito assente que está estabelecido nas leis, que o bom senso impõe e que a Saúde Pública exige.

A assistência farmacêutica prestada pelos farmacêuticos a qualquer hora do dia ou da noite, nos grandes centros ou na mais remota aldeia, necessita, para se exercer, de receita que não lhe é dada senão pelo exclusivo da venda do medicamento ao público. Tudo quanto seja desviar o medicamento da farmácia é contrariar os preceitos legais e estes, uma vez não respeitados, conduzem a uma assistência farmacêutica imperfeita e deficiente, em prejuízo do doente e sobretudo do doente aflito, que já hoje se vê em sérias dificuldades para obter prontamente o remédio que o aliviará e que não encontra nas farmácias (e são a maioria) de vida económica deficitária.

Para manter sem dispêndio para o Estado esta assistência, publicou-se o Decreto n.º 17.636, que no seu artigo 2.º estabelece doutrina bem clara.

Assente nesta doutrina, e como não podia deixar de ser, o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados estabelece também que o medicamento deve ser entregue ao público exclusivamente pela farmácia.

A Previdência abriu brecha nestas disposições, não considerando os direitos legitimamente adquiridos e o interesse dos 9 milhões de portugueses, como se não existissem mais doentes no País senão os que ela tomou sob a sua protecção e que, apesar de tudo, não prescindem da farmácia ...

Felizmente que este modo de ver, errado evidentemente, não encontrou eco nos supremos dirigentes da Nação e espera-se confiadamente que na próxima e anunciada reforma de Previdência o bom senso e a experiência de alguns anos atenuem o exagero que de princípio dela se apoderou, pelo menos neste campo.

A vontade de bem fazer (à custa alheia) dá segunda machadada nos preceitos estatuidos e permite-se que determinados estabelecimentos de Assistência adquiram os medicamentos de que necessitam para os assistidos e, quiçá, os não assistidos — pois não se tratou de regulamentar o assunto — fora das farmácias, como se estas fossem estabelecimentos inúteis e dispensáveis, respeitando, frisamos, os lucros dos novos fornecedores, que em nada contribuem para essa assistência.

Se há que haver sacrifício, parece-nos que ele deverá ser suportado por todos e não por alguns.

Pois bem:

Já não são só os estabelecimentos de Assistência e de Previdência que usufruem tal relógia. Agora também empresas particulares beneficiam de concessões feitas à custa da Assistência Farmacêutica.

A circular n.º 44/53, emanada do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, por determinação da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, informa que, indiscriminadamente, qualquer empresa ultramarina com sede no continente pode adquirir os medicamentos de que careça, directamente dos produtores.

Prejudicam-se assim os legítimos interesses dos farmacêuticos da Metrópole e os das Províncias Ultramarinas, desrespeitando o que está legalmente estatuído.

Porquê?

Acaso estas empresas terão conseguido provar que também fazem Assistência?

Eis a circular:

«GRÊMIO NACIONAL DOS INDUSTRIAIS DE ESPECIALIDADES
FARMACÊUTICAS

Avenida da Liberdade, 242 — Telef. 4 1248 — Lisboa

Circular n.º 44/53 — Ref.º: Reg. — Com. 9/1

Ex.ºº Senhor:

Para os devidos efeitos, cumpre-nos informar que, para o Ultramar, as empresas que habitualmente têm a sua sede no Continente podem adquirir directamente nos laboratórios e armazenistas os medicamentos que se destinem exclusivamente aos seus serviços nas províncias ultramarinas, devendo, todavia, fazer prova perante os fornecedores de que os referidos produtos foram efectivamente exportados, a fim de salvaguardarem a posição destes perante a fiscalização da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Apresentamos a V. Ex.ª os n/cumprimentos.

A bem da Nação.

Lisboa, 29 de Junho de 1953.

O Chefe da Secretaria,
(a) *Hernani Matta*

M. T.

CORRESPONDENCIA

PORTO, 24 de Junho de 1953

Ex.ºº Corpo Redactorial da «Revista Portuguesa de Farmácia»

Ex.ºº Colegas:

Não sei se ouviram no p. p. dia 23, cerca das 20 h. e 30 m., na E. N., e integrado na Campanha de Educação de Adultos, um programa do Sr. Edgar Marques, que, em resumo, dizia o seguinte:

Um analfabeto, casado, desesperado por não saber interpretar as prescrições do médico (por não as saber ler), a fim de dar os medicamentos a sua mulher, gravemente doente, promete que, se esta se curar, irão os dois para a escola. A mulher salva-se, e cumprem a promessa.

Anos depois o homem é o «farmacêutico lá da terra»

Porque não o fez o autor médico, padre, professor, advogado — fazer letrados é assim tão fácil! — e o fez farmacêutico?

Alguns de entre vós foram alunos do conselheiro Aquiles Machado e devem lembrar-se, por isso, da história de um «menino» que, ao fazer um exame do 7.º ano, dizia, ao ser interrogado em Geometria, que um triângulo tinha dois lados.

— Dois lados? — dizia o professor, espantado. Mas que curso vai tirar o menino?

— Farmácia, Sr. professor.

— Ah! Está bem, se vai para farmácia, pode passar dizendo que o triângulo tem dois lados.

Há quantos anos eu ouvi o conselheiro contar isso! E, no entanto, como recordo ainda a sensação que recebi!

O seu fim sabemos-lo todos... Não será, também, o fim de nos diminuir o do Sr. Edgar Marques?!

Porque a mim me causou uma sensação tão desagradável, como a história do triângulo, escrevi ao director do «Jornal de Notícias» a carta cuja cópia vos envio.

Agora, até servimos de ... estímulo para os analfabetos!

Para o «Jornal de Notícias» isto foi um desabafo, mas para vós um desabafo que sei será compreendido.

A colega — *Maria do Castelo Mendes Correia Marques*.

A carta foi publicada no «Jornal de Notícias» de 28-6-1953, na secção POSTA RESTANTE (pág. 3) e dizia o seguinte:

SR. DIRECTOR:

A PROPÓSITO DE UMA EMISSÃO RADIOFÓNICA

Porto, 23 de Junho de 1953.

Acabo de ouvir, transmitido pela E. N., mais um programa integrado na campanha de educação de adultos, hoje intitulado «A receita do doutor» e da autoria do Sr. Edgar Marques.

Não me compete julgar do valor de tal campanha radiofónica e limito-me a apreciar os programas. Alguns deles, do poeta Silva Tavares, tenho achado muito bonitos. Não sei se terão alguma influência nos analfabetos — que possivelmente os não escutam — mas deleitam-nos a nós, os que o não somos, pela beleza e inspiração dos seus versos.

Hoje o programa desagradou-me, porque, além de inverosímil, me pareceu ... deslegrade! ...

O Sr. Edgar Marques saberá que um farmacêutico, para chegar a sê-lo, na «sua terra» ou na cidade (não há cursos especiais para as aldeias), precisa, depois da instrução primária, 7 anos de liceu e 5 de Universidade!?

Ora por muito esperto e trabalhador que fosse um homem, que já casado ainda não soubesse ler, não seria inverosímil que pudesse vir a alcançar um curso superior!?

Só o admitirá quem não souber o que é tirar «um curso superior».

Fantasia?! Exagero optimista ao serviço da campanha!?

Muito bem. Assim o interpretarão os que não são analfabetos; mas, se estes, os analfabetos a quem a história é dedicada, ficarem a pensar que ser farmacêutico é coisa tão fácil, não será isso um motivo de desprestígio para uma classe, que já não é devidamente respeitada!?

Não podia o Sr. Edgar Marques, dentro do seu argumento, ter achado um desfecho mais elegante e mais ... verdadeiro?

Perdoe V. Ex.^a o desabafo, mas é que eu, que aos 6 anos já não era analfabeta e fui sempre uma estudante exemplar, só aos 21 anos consegui ser a «farmacêutica lá da terra».

Sem outro motivo, sou de V. Ex.^a, muito atenciosamente — Maria do Castelo Mendes Correia Marques — Licenciada em Farmácia.

N. da R. — É com verdadeira satisfação que a «Revista Portuguesa de Farmácia» publica esta correspondência da nossa ilustre Colega Dr.^a D. Maria do Castelo Mendes Correia Marques e declara que muito honrada se sentirá com a sua colaboração, sempre interessante e oportuna.

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

Como já se informou neste mesmo local, esta secção da «Revista Portuguesa de Farmácia» tem por finalidade responder a todas as consultas que lhe sejam enviadas, quer sejam feitas por farmacêuticos ou não.

Em consequência, a experiência leva-nos a rogar a todos os nossos consulentes o favor de declararem nas consultas que se nos façam se são ou não farmacêuticos.

101) Pergunta — Em face da definição de *Mistura* dada em resposta a uma consulta minha (perguntas 79 e 80, a págs. 41 e 42 do n.º 11, vol. III, desta Revista) e com a qual não concordo em absoluto, peço o favor de definir também *Poção* e, para completo esclarecimento, estabelecer rigorosamente as diferenças entre as duas formas galénicas referidas. — M. A. C.

Resposta — A Ex.^{ma} Consulente apresentou anteriormente à Secção de Perguntas e Respostas da *Revista Portuguesa de Farmácia* dois pontos que a revista respondeu em separado (perguntas 79 e 80), mas que no fundo envolviam o mesmíssimo problema: esclarecer se *Mistura* e *Pós* compostos são formas farmacêuticas diferentes, ou representam uma e a mesma coisa (e, como tal, saber qual o preço a exigir pela manipulação de uma preparação a classificar). Em última análise, pretendia-se conhecer se seria lícito avaliar o preço de um *Pó* composto tomando em conta a taxa que o Regimento estipula para manipulação de *Misturas*.

A simples diferença de preços a que conduziria cada um dos dois referidos critérios seria, já por si, de molde a levantar a razoável suspeita de que, pelo menos, para a comissão redactora do Regimento, *Pós* compostos e *Misturas* não são uma e a mesma coisa,

mas algo bastante diferente, pois sensível divergência se observa nas respectivas taxas de manipulação (no comezinho caso concreto apontado pela excelentíssima consulente, os preços obtidos consoante o critério seguido, seriam de 10\$00 e 15\$00 (quer dizer, divergências de $\frac{1}{4}$).

A dúvida que a Ex.^{ma} Consulente parecia ter ficou devidamente dissipada: Pó composto é uma coisa e Mistura é outra; para a prescrição apontada só era correcto o cálculo do preço que ao taxa-la a considerava um Pó composto.

Na nova carta endereçada a esta Secção, e que acima se transcreve, refere que não concorda em absoluto com o conceito que fora apresentado para Mistura e pede para se definir Poção, estabelecendo-se rigorosamente as diferenças entre as duas formas farmacêuticas (os itálicos são de nossa autoria).

Vejamos cada um dos dois pontos da presente carta:

a) — Concordou com o conceito de Mistura formulado. Tinha de ser, ele representa o conceito clássico, aquele que se referem os livros, que se ensina nas escolas. Mas não concordou em absoluto. Está igualmente certo, pois na definição prestada há uma pequena passagem que pode levantar discussão, que pode prestar-se a discordâncias. O termo Mistura deve apenas restringir-se a preparações farmacêuticas para uso interno? Por outras palavras: para as «misturas» destináveis a uso externo, poder-se-á ou dever-se-á, preferentemente, atribuir nome ou nomes diferentes? Eis um pormenor debatível.

Mas, Prezada Colega, a *Revista Portuguesa de Farmácia* teria muita satisfação que nas suas páginas se discutissem, com um cunho construtivo, se possível por uma forma sistematizada e consistente de molde a poderem ser tomados como ponto de partida criadores de doutrina, precisamente assuntos desta índole, de modo a uniformizar-se a nomenclatura da Farmácia Galénica. No mesmo número da *Revista* que incluía as suas perguntas e as respectivas respostas se inseriu artigo, precisamente originado pela sua consulta, em que se salienta a vantagem que resultaria se tais divergências de critério fossem debatidas num plano em que intervissem todos quantos pudessem, por algum modo, contribuir com as suas achegas para a solução do problema, e se sugere e convida a que não deixem de o fazer.

Para nós todos seria, pois, mais interessante e mais proveitoso que, correspondendo àquele apelo, tivesse vindo esclarecer-nos, na tribuna própria, o conceito que lhe parece melhor sobre Misturas (e porquê), de preferência a apenas nos afirmar que não concorda em absoluto ...

b) — Quanto à segunda parte — pedido para definir-se Poção e «estabelecer rigorosamente as diferenças» desta forma com a de Misturas — surpreendeu-nos por tal solicitação se nos apresentar como uma exigência difícil de ser atendida.

Todo o profissional sabe muito bem que, nalguns casos, essa distinção é inexistente. Aliás, para esclarecimento do problema que suscitou a consulta, não se descortina o interesse em estabelecer uma rígida e absoluta distinção conceitual entre estourtas duas formas farmacêuticas, uma vez que da sua falta não advém qualquer transtorno, dúvida ou embaraço, visto que o preço de tais preparações será precisamente o mesmo, quer elas sejam taxadas como Poções ou como Misturas (o que não sucedia no caso de não se distinguir Pó composto de Misturas).

Procurando responder à sua pergunta, vejamos, porém, o que normalmente distingue a Poção da Mistura.

Poção viria do verbo latino *potare*, que significa beber e, na realidade, em épocas muito recuadas, considerava-se poção todo o medicamento que podia ser bebido.

Como se sabe, por Poções entendem-se, hoje, medicamentos líquidos, em regra magistrais (*), aquosos ou hidro-alcoólicos(**) edulcorados (quase e sempre açucarados), contendo uma ou várias substâncias medicamentosas, dissolvidas, no estado coloidal ou em suspensão, e que se administram geralmente às colheres.

Se se consultar qualquer livro de Farmácia Galénica, encontrar-se-á, em última análise, e por forma mais ou menos resumida, este mesmo conceito.

Como se assinala pois na definição dada, há poções que contêm substâncias sólidas em suspensão.

PIERRE LÉCONTE, numa tese apresentada à Universidade de Montpellier para obtenção do diploma de Doutor e que trata precisamente do estudo desta, aliás importante,

(*) Para alguns autores e farmacotécnicos, as poções são apenas preparações magistrais (Huquet, Andouard, Gérard, Heitor Luz, Virgílio Lucas, Alexandri Bernardi, etc.

(**) Representaria uma excepção a ser constituída por veículo aquoso ou hidro-alcoólico a «Poção de Jacouds», cujo veículo seria um vinho generoso, que no fundo não deixa de ser um líquido hidro-alcoólico.

forma farmacéutica, chega mesmo a fazer na sua classificação um grupo de «Poções com ingredientes sólidos insolúveis»⁽¹⁾.

Assim, diz-se que se tem uma poção de quermes mineral, de terpina, de butesina, de criogenina, de benzoatos e salicilatos hidroinsolúveis, etc., etc.

Como se vê, há poções que se assemelham e cabem dentro do conceito de misturas. É certo que, em regra, tais poções incluem menor quantidade de pó insolúvel do que uma mistura. Mas apenas em regra. Também é verdade que, quando o teor de substâncias insolúveis é grande na poção, entra correntemente um agente suspensor (em regra a goma arábica), ou uma emulsão (loocques), o que geralmente não acontece nas misturas.

Mas tudo isto constitui destrições precárias. E, dada a enormíssima variabilidade de composição das poções, é admissível toda uma gama de transição entre as preparações nitidamente correspondentes às duas formas farmacéuticas, como é aceitável depararem-se preparações que tanto podem ser tidas como uma ou outra das referidas formas galénicas.

Para VERGÍLIO LUCAS, apresentam-se poções e misturas tão equiparáveis que, na sua tese — precisamente sobre estudo de Poções — apresentada à Faculdade Nacional de Farmácia da Universidade do Brasil, para concurso ao lugar de professor catedrático de Farmácia Galénica, deixa escrito (para nós um tanto exageradamente, por nem todas as Poções se enquadrarem no conceito que atribuímos a Misturas) as seguintes palavras: «Na verdade (as Poções), são misturas mais ou menos complexas, que exigem técnica, regras e cuidados especiais na sua preparação, por isso merecendo ser destacadas»⁽²⁾.

Como se deixa transparecer, não só é bem difícil como impossível estabelecer, sempre, perfeita e absoluta destrição entre Poção e Mistura, como a Ex.^{ma} Consulente pedia. — L. S. C.

102) Pergunta — O regimento dos preços dos medicamentos a pág. 40, indica para as ampolas de soro fisiológico de 5 e 10 c. c., embalagens de 1 ampola, os preços respectivamente de 2\$00 e 2\$50.

A Sociedade Industrial Farmacéutica fornece as mesmas ampolas em embalagens individuais com os preços marcados para público respectivamente de 1\$50 e 2\$00.

Desejava saber a opinião de V. Ex.^{ca} sobre os preços que devo praticar na venda ao público: se os primeiros (preços regimentais) se os segundos: (preço marcado nas embalagens pelo preparador).

Faço idêntica pergunta ao Grémio Nacional das Farmácias. — A. P. O. — Viseu.

Resposta — A pergunta, tal como é feita, reveste-se da maior simplicidade, deixando transparecer que está dentro da razão o seu autor, procurando com ela, apenas, chamar a atenção de quem de direito para uma irregularidade de que alguns laboratórios são os verdadeiros responsáveis.

Evidentemente que o preço inscrito no Regimento é o único legal. Se há preparadores que marcam o soro fisiológico, em embalagens individuais — nós preferimos chamar-lhe *unitárias* — ou outros medicamentos de igual categoria, por preços que não são os taxados na tabela oficial, isso não está certo, porque obriga a farmácia que os dispensa ao público a emendá-los, para se pôr a coberto de qualquer sanção.

Vem a propósito transcrever aqui uma Circular que o Grémio das Indústrias de Especialidades Farmacéuticas, com data de 26 de Agosto, enviou aos seus associados, que confirma a nossa opinião e que reza assim:

CIRCULAR N.º 55/53

REF.º: — REG. - COM. 9/1

Ex.^{ma} Senhor:

A fim de V. Ex.^{ca} tomar o devido conhecimento, a seguir se transcreve o ofício que nos foi enviado pelo Grémio Nacional das Farmácias.

«É do conhecimento de V. Ex.^{ca} que a Fiscalização da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacéuticos, tem, ultimamente, actuado com bastante rigor, junto dos Armazenistas e das Farmácias, procurando fazer respeitar o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados e, simultaneamente, como também deve ser do conhecimento de V. Ex.^{ca}, por intermédio da nossa circular n.º 3/53, de que pedimos

(1) LÉCONTE P.-M., *Étude historique et critique des potions et leurs incompatibilités*, 1929, p. 61.

(2) LUCAS V., *Farmacotécnica das Poções*, Tese apresentada à Fac. Nac. de Farm. da Univ. do Brasil, 1938, p. 9.

licença para juntar outro exemplar, a Fiscalização deste Organismo, trabalhando em conjunto com aquela, pode, igualmente, proceder ao levantamento de Processos Disciplinares, por transgressão ao Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações.

Ora acontece que, numa das tabelas anexas ao Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações — Pág. 40 —, se marcam as ampolas de soro fisiológico, de 5 c. c., a Esc. 2\$00 cada unidade, enquanto que vários laboratórios preparadores daquele produto, marcam nas embalagens, entre Esc. 1\$00 e 1\$50.

Como V. Ex.ª concordará, trata-se dum procedimento que coloca as farmácias numa situação embaraçosa, pois que, por um lado, pretendendo cumprir o estabelecido pelo «Regimento», encontram da parte do cliente uma justa reacção, ao pedirem Esc. 2\$00 por um produto que marca preço inferior, e por outro lado ficam sujeitos à intervenção da Fiscalização, se vendem o produto por preço mais baixo do legalmente determinado pelo «Regimento».

Assim, vimos rogar a V. Ex.ª o obséquio de se dignar determinar aos Laboratórios inscritos nesse Organismo, a que V. Ex.ª tão sábiamente preside, que não marquem o preço de venda ao público nas embalagens daquele produto ou de outros em condições idênticas, isto é, em todos aqueles que, não sendo especialidades farmacêuticas, não é obrigatória, por lei, a aposição do preço de venda ao público, a fim de se evitarem situações sempre desagradáveis ao público e aos nossos agremiados.

Apresentamos a V. Ex.ª os n.ºs cumprimentos.

Lisboa, 26 de Agosto de 1953.

A bem da Nação

Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas

O Secretário,

José Carvalho da Fonseca Júnior

Ao que acaba de ler-se há que fazer uma pequena mas necessária rectificação. A última parte do officio do Grémio Nacional das Farmácias contém uma afirmação com a qual não concordamos. É nossa opinião, aliás, baseada no n.º 3.º das Disposições Gerais, que o preço legal deve ser inscrito nos rótulos dos medicamentos, quer magistrais quer officinais. — ADOLFO TEIXEIRA.

103) Pergunta — Um farmacêutico, por escritura pública, nomeou gerente comercial da sua farmácia, o seu ajudante. Comprometeu-se também a só vender a sua farmácia à pessoa que este indivíduo indicasse. Por desinteligências havidas com o ajudante, o farmacêutico quis libertar-se dos compromissos tomados e, como consequência, foi compelido pelo Tribunal a pagar uma indemnização ao não farmacêutico, o que ainda não fez.

Sou farmacêutico e pretendo comprar esta farmácia que os dois contêdores querem vender. Um, para se desligar definitivamente da farmácia; o outro para a vender a um profissional que se preste a manter-lhe a situação, o que a mim não interessa nem a isso me prestaria.

Pode o Sindicato interferir neste assunto evitando que se dê a segunda hipótese que é atentatória do brio profissional? — J. M. F. — Porto.

Resposta — O farmacêutico, dono da farmácia, cometeu, evidentemente um acto condenável, sob o ponto de vista profissional, quando nomeou gerente comercial o indivíduo a que se refere e se comprometeu a vender a farmácia exclusivamente a quem esse indivíduo indicasse.

Esta última parte é para o não farmacêutico, fundamental. Ele assegura assim a posse da Farmácia, porque só indicará, para comprador, um profissional que se preste a mantê-lo na situação que criou e da qual não quer sair.

Só uma Ordem ou um Organismo com outro nome que equivallesse à Ordem poderia reprimir tais desmandos.

O Sindicato já a pediu e insistiu, mas o Governo da Nação não tem querido dar-nos tal regalia porque entende — e certamente para isso tem as suas razões — que os farmacêuticos ainda a não merecem.

De facto o nível científico-profissional do Farmacêutico é muito baixo e cremos que, infelizmente, cada vez o é mais. — M. T.

III—DISPOSIÇÕES OFICIAIS

IMPORTAÇÃO E COMÉRCIO DE ESTUPEFACIENTES

DECRETO N.º 39 262

O Conselho Económico e Social das Nações Unidas, em sessão de 27 de Maio de 1952, sob parecer da Organização Mundial da Saúde, considerou susceptíveis de produzir toxicomania determinados produtos químicos sintéticos, e esta decisão foi comunicada ao Governo Português pelo Secretariado-Geral das Nações Unidas.

Ouvido o Conselho Superior de Higiene e Assistência Social, reconhece-se a conveniência de submeter alguns desses produtos, que já se utilizam no País, ao regime legal de importação e comércio de estupefacientes.

Nestes termos:

Usando da faculdade conferida pelo n.º 3.º do artigo 109.º da Constituição, o Governo decreta e eu promulgo o seguinte:

Artigo único. A partir da publicação deste decreto ficam sujeitos ao disposto no Decreto n.º 12 210, de 24 de Agosto de 1926, os seguintes produtos:

a) Etil-cetona (hidroxifenil-3)-4 metil-1-piperidil-4, a que corresponde a fórmula $C_{21}H_{21}NO_2$, seus sais e preparados, dos quais são conhecidos no comércio os denominados «Cetobemidone», «Cliradin» e «Ketogan»;

b) Difenil-4,4 dimetilamino-6 heptanona-3, a que corresponde a fórmula $C_{21}H_{27}NO$, seus sais e preparados, dos quais são conhecidos no comércio os denominados «Methadone» (nome comum internacional adoptado pela Organização Mundial da Saúde), «Amidone», «Ketalgine», «Physeptone», «Polamidon» e outros;

c) Hidroxi-3 N-metilmorfinona, a que corresponde a fórmula $C_{17}H_{23}NO$, seus sais e preparados, dos quais são conhecidos no comércio os denominados «Dromorane» e «Methorphanane».

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

Paços do Governo da República, 3 de Julho de 1953. — FRANCISCO HIGINO CRAVEIRO LOPES — António de Oliveira Salazar — Joaquim Trigo de Negreiros.

(«Diário do Governo», I série, N.º 140, de 3-7-1953)

DESCONTOS AUTORIZADOS NO PREÇO DOS MEDICAMENTOS

Obteve a concordância do Sr. Ministro do Interior a proposta elaborada pelos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos — depois de ouvida a Comissão Oficial do Regimento dos Preços dos Medicamentos — segundo a qual se restabeleceu a autorização do desconto de 20 % no preço dos medicamentos manipulados, em harmonia com o princípio estatuído nos anteriores Regimentos dos Preços.

Em conformidade, pois, com esta determinação, os descontos autorizados presentemente são:

Em manipulados	20 %
Em especializados	7 %

Acerca do assunto, o Grémio Nacional das Farmácias deliberou informar os seus agremiados do seguinte:

1.º — Que o desconto de 20 % a fazer-se nos medicamentos manipulados seja extensivo a todas as entidades a que se refere o parágrafo 1.º do artigo 5.º do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados;

2.º — Que continua em vigor, conforme foi determinado pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, o desconto de 7 % nos medicamentos especializados fornecidos àquelas entidades;

3.º — Que aqueles descontos sejam feitos na totalidade e directamente à Instituição e nunca ao beneficiário, ainda que este pague uma parte do valor do medicamento».

N. B. — Quaisquer transgressões, sobre este assunto, serão puníveis nos termos do Decreto n.º 30.270, de 12 de Janeiro de 1940, e dos artigos 40.º e 43.º dos Estatutos do referido Grémio.

IV — NOTICIÁRIO

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS ESTADO DA ÍNDIA

Pela portaria n.º 14 435, de 29-6-953., do Ministério do Ultramar, foram aprovados os Estatutos do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos do Estado da Índia, os quais foram publicados no *Boletim Oficial* daquele Estado, nos termos da alínea b) do art. 11.º da Carta Orgânica em vigor.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, da Metrópole, congratula-se pela criação do organismo congénere em que se transformou a velha e prestigiosa Associação dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa, tanto mais que acompanhou as diligências em tal sentido, junto do Ministério do Ultramar e pugnou no II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, para que fosse satisfeita a aspiração dos colegas da Índia Portuguesa, de possuírem o seu Organismo Corporativo.

Felicitando os organizadores desse Sindicato, fazemos votos pela eficiência da sua obra, a bem da Nação e da Saúde Pública.

III CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL DE FARMÁCIA

A comissão portuguesa para a organização do III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, a realizar em Santiago de Compostela de 28 de Junho a 3 de Julho do próximo ano, foi assim constituída:

Doutor Anibal de Amaral e Albuquerque, professor catedrático e director da Faculdade de Farmácia do Porto, presidente; Doutor Carlos Correia da Silva, professor extraordinário na Faculdade de Farmácia do Porto, secretário; Doutor Joaquim Mendes Ribeiro, director da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa, vogal; Doutor Guilherme de Barros e Cunha, professor extraordinário da Escola de Farmácia da Universidade de Coimbra, vogal; Dr. Carlos Fernando da Costa Silveira, 1.º tenente-farmacêutico e Director do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, vogal.

(*Despacho do I. A. C. «Diário do Governo», II Série, de 18-9-953.*)

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou no presente trimestre:

Drogaria Júlio Malhoa — Caldas da Rainha — em 19-7-53. Castilho & C.ª — Porto — em 4-9-53. Almeida & Vaz, Lda. — Lisboa — em 11-9-953. M. Leite, Lda. — Lisboa — em 12-9-953. Francisco Madeira Eira Velha (Colmeias) — em 26-9-953. Manuel Viana Ferreira — Boavista (Leiria) — em 26-9-953. Zeferino Ferreira Lourenço — Leiria — em 26-9-953. Rodrigues & C.ª, Lda. — Leiria — em 26-9-953.



Pela Fiscalização da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, em colaboração com a Fiscalização do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos foram autuados em Julho último:

Uma farmácia e um armazenista de Produtos Químicos e Farmacêuticos, das Caldas da Rainha, e as seguintes drogeries da mesma cidade:

Manuel S. Lopes.
Germinal Cunha.

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. GUBREIRO; 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. III * 1953

OUTUBRO - DEZEMBRO * N.º 4

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDO COMPARATIVO DE ALGUNS MÉTODOS
DE DOSEAMENTO DE ESTROGÉNEOS SINTÉ-
TICOS EM PREPARADOS GALÉNICOS.

UMA NOVA TÉCNICA COLORIMÉTRICA
PARA O DIENESTROL (*)

J. A. DE ALMEIDA BALTAZAR E MARIA MANUELA VIEIRA DE ABREU

Licenciados em Farmácia

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

Deve-se aos trabalhos de DODDS a introdução dos primeiros estrogé-
neos de síntese na terapêutica.

Dentro desta série de compostos, que, com os seus esteres, constituem
já um numeroso e importante grupo, têm especial interesse o dietilestil-
bestrol, o dienestrol e o hexestrol, por serem aqueles cuja utilização está
mais divulgada.

Para estes produtos, que foram sintetizados pela primeira vez por
DODDS e colaboradores^(1, 2), estão descritas várias técnicas de dosagem
e algumas reacções coradas que permitem fazer a sua distinção e, de certo
modo, a sua identificação.

As técnicas indicadas pelas Farmacopeias Internacional, Americana,
Britânica e Francesa^(3, 4, 5, 6) para a dosagem do dietilestilbestrol e igual-
mente descrita por esta última Farmacopeia para o hexestrol, baseiam-se
em métodos gravimétricos (formação de diacetatos). O N. N. R. (?) e a

(*) Trabalho apresentado ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Porto, Maio de 1952).

Farmacopeia Britânica utilizam processos semelhantes para o dienestrol e hexestrol.

Uma técnica colorimétrica muito semelhante à proposta por TUBIS e BLOOM⁽⁸⁾, utilizando o ácido molibdofosfotúngstico, foi adoptada por algumas destas Farmacopeias para a dosagem do dietilestilbestrol em comprimidos, cápsulas e ampolas. Outros métodos colorimétricos, especialmente indicados para o estilbestrol, foram propostos por DINGEMANSE⁽⁹⁾ e HUF e WIDMANN⁽¹⁰⁾, utilizando, para o desenvolvimento da cor, respectivamente, o pentacloroeto de fósforo e o ácido sulfanílico diazotado.

ELVIDGE⁽¹¹⁾ e mais tarde GOETZ e SEIF⁽¹²⁾ dosearam alguns destes compostos por métodos de absorção no ultravioleta.

Em um método colorimétrico devido a COCKING⁽¹³⁾ é utilizado o bromo como reagente.

MALPRESS⁽¹⁴⁾ aproveitou a cor obtida, em meio alcalino, pelos polinitroderivados para a determinação do estilbestrol, hexestrol e dienestrol, e GOTTLIEB⁽¹⁵⁾ utilizou a coloração dos nitrosfenóis, em meio tamponado amoniacal, para a dosagem destes e de outros estrogéneos.

CARAYON-GENTIL e CHEYMOL⁽¹⁶⁾ empregaram, para a determinação colorimétrica do estilbestrol, uma solução sulfúrica de molibdato de amónio e o α -nitroso- β naftol e o ácido sulfanílico diazotado, respectivamente, para o hexestrol e dienestrol.

Faz parte do presente trabalho um estudo comparativo de alguns dos métodos descritos para a dosagem dos três estrogéneos sintéticos de uso mais frequente. Com este estudo tivemos por fim a escolha de um método de rápida e fácil execução, que garantisse resultados suficientemente precisos para poder ser utilizado, com segurança, na verificação das preparações farmacêuticas, tendo por princípio activo qualquer daqueles produtos.

Não sendo facilmente exequíveis, neste caso, as técnicas gravimétricas de acetilação, por se tratar de preparados em que o princípio activo entra em quantidades mínimas, e na impossibilidade de utilizarmos métodos espectrofotométricos no ultravioleta, recorremos aos métodos colorimétricos para o conseguimento do nosso objectivo. Assim, por se tratar de um método official, utilizámos, em primeiro lugar, a técnica indicada pela Farmacopeia Americana para a dosagem do estilbestrol em comprimidos e soluções oleosas. Este método, baseando-se numa reacção geral dos fenóis, pode ser aplicado ao hexestrol e dienestrol.

Por ser de relativa rapidez e não envolver técnica excessivamente complicada, escolhemos, também, para estes ensaios, um método colorimétrico devido a GOTTLIEB⁽¹⁵⁾, que, análogamente, pode ser extensível aos três estrogéneos em estudo.

Nenhuma das reacções que servem de base a estes métodos deve ser considerada específica de um ou mesmo dos estrogéneos em geral; no entanto, há a considerar que estes produtos não se encontram, com frequência, associados a outros medicamentos com grupos fenólicos. Além dos dois métodos atrás referidos, utilizámos, também, nos nossos ensaios, um novo método colorimétrico para o dienestrol, baseado numa reacção corada deste estrogéneo com o furfurool, em meio fortemente ácido.

Embora em dosagens colorimétricas sejam mais de aconselhar os ensaios comparativos e simultâneos, com o produto a dosear e o produto

padrão, por conveniência de trabalho, optámos pela utilização de curvas de calibração, confirmando alguns valores, sempre que tivemos necessidade de renovar reagentes.

*
* *

Na primeira parte do nosso trabalho faremos a descrição das técnicas utilizadas e apresentaremos os resultados obtidos para a elaboração das curvas de calibração dos três estrogéneos considerados.

Seguidamente, ocupar-nos-emos, em particular, do método colorimétrico que propomos para a dosagem do dienestrol.

Finalmente, daremos a conhecer os resultados encontrados em algumas preparações farmacêuticas.

Nas determinações colorimétricas efectuadas foi utilizado o Espectrofotómetro Universal COLEMAN — mod. 14.

PARTE EXPERIMENTAL

a) Método da Farmacopeia Americana (1)

Este método é baseado numa redução do ácido molibdofosfotúngstico, com produção de óxidos azuis de molibdénio e tungsténio, proveniente dos grupos fenólicos existentes na molécula dos estrogéneos.

A técnica seguida foi exactamente a descrita por esta Farmacopeia, e os reagentes utilizados foram preparados segundo as mesmas indicações, à excepção do soluto de carbonato de sódio que empregámos a 20 % (15 cm³ em cada ensaio) e não a 25 %, como é preconizado. O soluto, nesta última concentração, apresenta o inconveniente de dar cristalização do sal, pelo que necessita de constantes aquecimentos para poder ser utilizado.

As soluções padrões dos estrogéneos foram preparadas a 0,020 g. % em álcool etílico absoluto.

Técnica utilizada:

Medir para um balão, marcado de 100 cm³, um volume conveniente da solução alcoólica do estrogéneo, juntar 2 cm³ de ácido clorídrico diluído, 4 cm³ de reagente de FOLIN-DENIS, 50 cm³ de água destilada e deixar em repouso por 10 minutos. Adicionar 15 cm³ de soluto de carbonato de sódio, água destilada, até perfazer 100 cm³, agitar e deixar em contacto mais 45 minutos. Passar por filtro seco, rejeitando a primeira porção do filtrado, e determinar a densidade óptica da solução em 640 m μ , usando a água destilada como ensaio a branco.

Para a elaboração das respectivas curvas de calibração tomámos, de cada estrogéneo, volumes crescentes de soluto padrão de 0,5 cm³ a 4 cm³

(0,100 g a 0,800 g de estrogéneo), sendo efectuadas três determinações, para cada uma destas doses.

Os resultados obtidos nestes ensaios estão reunidos no quadro I, e as respectivas linhas de calibração constam dos gráficos 1, 2 e 3.

O quadro põe em evidência a concordância dos resultados obtidos nos ensaios com quantidades iguais de estrogéneo, principalmente no que se refere ao hexestrol e estilbestrol.

Pela observação das respectivas curvas de calibração pode verificar-se que os números encontrados em ensaios com diferentes doses de estrogéneo mantêm uma proporcionalidade quase perfeita.

Para o dienestrol, os valores encontrados foram menos regulares. No entanto, nos ensaios efectuados com quantidades inferiores a 700 μ g, os resultados podem considerar-se satisfatórios.

b) Método de GOTTLIEB (15)

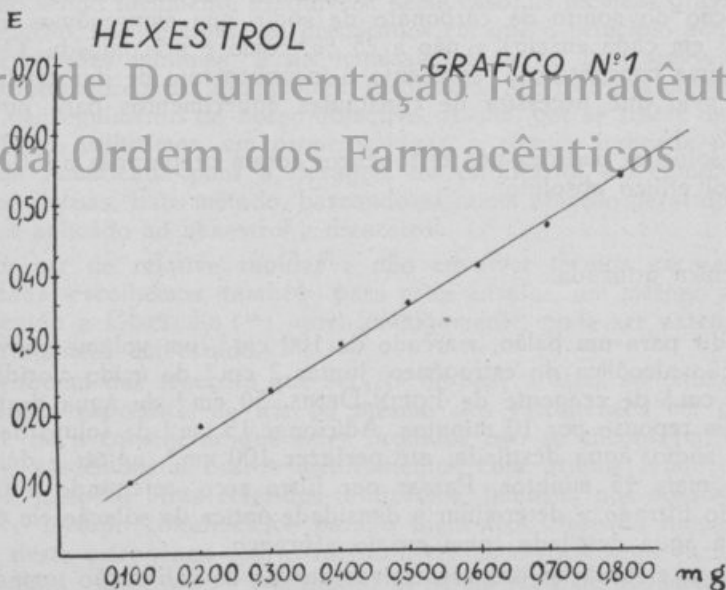
Este método, como já referimos, baseia-se na transformação dos fenóis em nitrosofenóis, os quais em presença de amónia, em excesso, originam compostos de estrutura quinóide, fortemente corados.

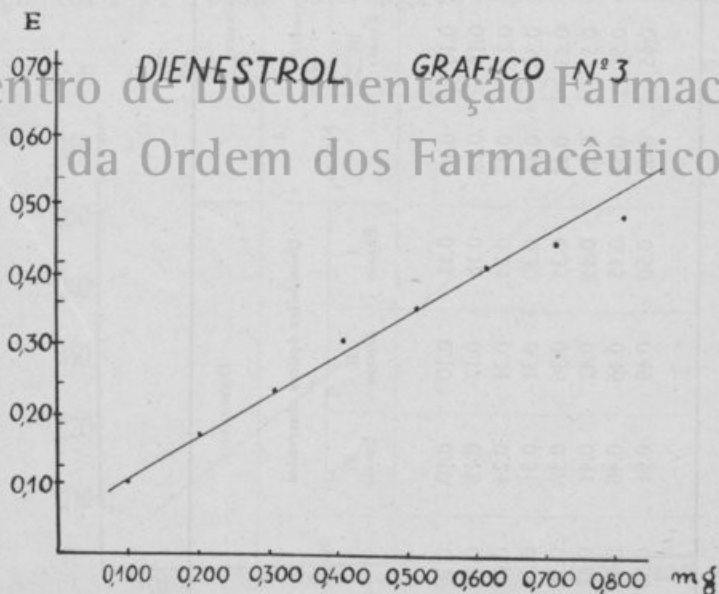
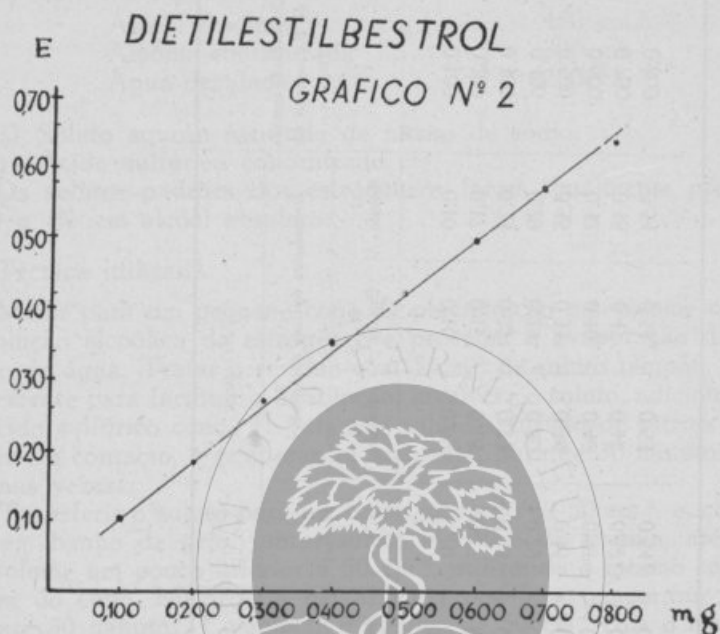
Nos nossos ensaios utilizámos a técnica indicada pelo autor, sem qualquer modificação.

Reagentes a utilizar:

1) Soluto tampão

Ácido acético glacial	800 cm ³
Hidróxido de potássio a 10 %	150 cm ³
Água destilada	50 cm ³





QUADRO I

Quantidade tomada de Estrogênio em mg	Hexestrol			Dietilbestestrol			Dienestrol			
	Densidades ópticas observadas			Densidades ópticas observadas			Densidades ópticas observadas			Médias
	I Ensaio	II Ensaio	III Ensaio	I Ensaio	II Ensaio	III Ensaio	I Ensaio	II Ensaio	III Ensaio	
0,100	0,10	0,10	0,09	0,10	0,10	0,10	0,11	0,10	0,10	0,10
0,200	0,17	0,17	0,18	0,19	0,18	0,18	0,18	0,17	0,18	0,18
0,300	0,23	0,22	0,23	0,27	0,27	0,27	0,24	0,24	0,24	0,24
0,400	0,29	0,29	0,30	0,35	0,36	0,36	0,30	0,31	0,31	0,31
0,500	0,35	0,35	0,36	0,42	0,44	0,43	0,35	0,36	0,37	0,36
0,600	0,42	0,40	0,40	0,52	0,50	0,52	0,44	0,42	0,41	0,42
0,700	0,48	0,47	0,47	0,58	0,59	0,58	0,45	0,46	0,46	0,46
0,800	0,54	0,54	0,53	0,66	0,67	0,65	0,50	0,49	0,51	0,50

2) Soluto alcoólico de hidróxido de amónio

Álcool absoluto	450 cm ³
Amónia concentrada	300 cm ³
Água destilada	250 cm ³

3) Soluto aquoso saturado de nitrito de sódio.

4) Ácido sulfúrico concentrado.

Os solutos padrões dos estrogéneos foram igualmente preparados a 0,020 g % em álcool absoluto.

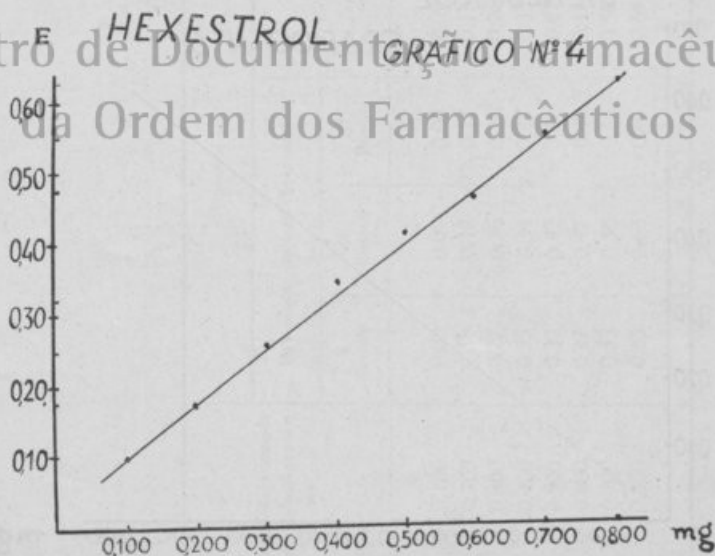
Técnica utilizada:

Medir para um pequeno copo de precipitação um volume conveniente de solução alcoólica de estrogéneo e proceder à evaporação do álcool, a banho de água. Tratar o resíduo com 5 cm³ de soluto tampão, aquecendo suavemente para facilitar a dissolução; arrefecer o soluto, adicionar V gotas de ácido sulfúrico conc., II gotas de soluto saturado de nitrito de sódio e deixar em contacto, à temperatura ambiente, durante 30 minutos, agitando algumas vezes.

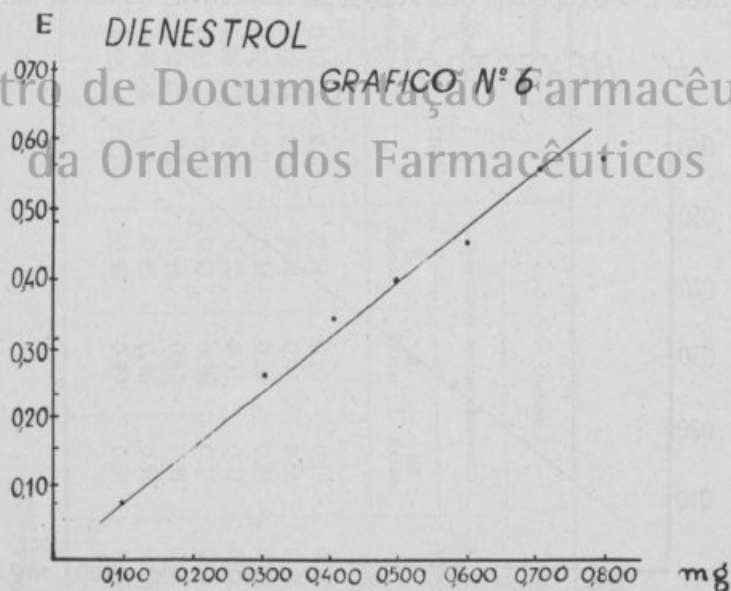
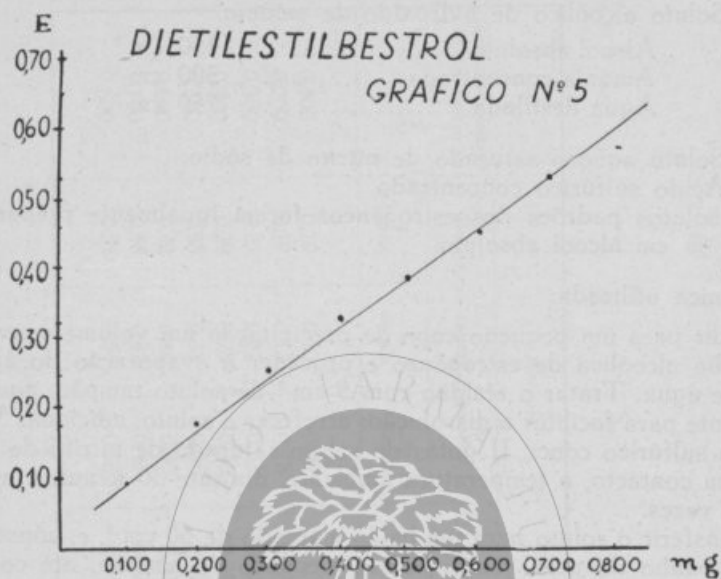
Transferir o soluto para um balão marcado de 50 cm³, e, conservando este em banho de gelo, juntar soluto alcoólico de amónia, até completar um volume um pouco inferior a 50 cm³, utilizando o mesmo soluto na lavagem do copo. Misturar e deixar em repouso, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Completar o volume de 50 cm³ com o mesmo soluto alcoólico, passar por filtro seco, se for necessário, e proceder à determinação colorimétrica, em 440 m μ .

Seguindo normas idênticas às utilizadas no método anterior, elaborámos linhas de calibração para os três estrogéneos considerados.

Os resultados encontrados nestes ensaios constam do quadro II, e nos gráficos 4, 5 e 6 podem observar-se as respectivas linhas de calibração.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO II

Quantidade tomada de Estrogênio em mg	Hexestrol				Dietilestilbestrol				Dienestrol				
	Densidades ópticas observadas			Medias	Densidades ópticas observadas			Medias	Densidades ópticas observadas			Medias	
	I Ensaio	II Ensaio	III Ensaio		I Ensaio	II Ensaio	III Ensaio		I Ensaio	II Ensaio	III Ensaio		
0.100	0.08	0.09	0.09	0.09	0.09	0.10	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
0.200	0.16	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.16	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.16
0.300	0.27	0.26	0.26	0.26	0.26	0.26	0.24	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.27
0.400	0.35	0.34	0.35	0.35	0.32	0.31	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32	0.35
0.500	0.43	0.42	0.42	0.42	0.39	0.39	0.38	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.41
0.600	0.47	0.47	0.48	0.47	0.45	0.46	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.46
0.700	0.55	0.56	0.56	0.56	0.54	0.54	0.52	0.53	0.53	0.53	0.53	0.53	0.57
0.800	0.63	0.63	0.65	0.64	0.58	0.58	0.59	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.59

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Pela observação deste quadro verifica-se que os resultados obtidos com o hexestrol e estilbestrol são bastante satisfatórios, tal como no método anterior.

No que diz respeito ao dienestrol, os resultados foram menos aceitáveis. Nota-se, para as mesmas quantidades de dienestrol, uma acentuada discordância nos números encontrados, e das respectivas médias resultam valores que se afastam, nitidamente, da linha de calibração que seria de admitir como mais razoável.

c) Método proposto para o dienestrol

A vanilina, associada a ácidos minerais concentrados, tem sido indicada como reagente de identificação de alguns estrogêneos sintéticos (^{7, 17}).

CHEYMOL e CARAYON-GENTIL (¹⁸) referem, para a identificação do dienestrol, entre outras reacções, as obtidas com o aldeido benzóico (coloração violácea), furfúrol (verde) e aldeido salicílico (azul e verde), e utilizaram a reacção da vanilina com ácido sulfúrico num método colorimétrico de dosagem deste estrogéneo (¹⁹).

Nós verificámos que o p-dimetilaminobenzaldeido, em meio fortemente sulfúrico, produz reacções coradas com o dietilestilbestrol e dienestrol, e que este último, em soluto alcoólico, quando adicionado de furfúrol e ácido sulfúrico 24 N, dá lugar a uma reacção corada, cuja intensidade depende da quantidade de estrogéneo presente.

Sendo esta última reacção negativa com o hexestrol e muito mais atenuada com o estilbestrol do que com o dienestrol, parece concluir-se que a intensidade de coloração do produto, resultante da reacção, depende do número de duplas ligações existentes na molécula do estrogéneo. Deste modo a reacção pode ser utilizada não só na dosagem do dienestrol, como adiante se indica, mas também como processo rápido de fazer a distinção dos três compostos.

Seguindo a técnica que aconselhamos para o ensaio quantitativo e partindo de 100 μ g de cada estrogéneo, obtém-se reacção negativa com o hexestrol, coloração amarela, levemente acastanhada, com o estilbestrol, e coloração vermelho-arroxeadas com o dienestrol.

Nos ensaios efectuados com o fim de estabelecermos as condições mais favoráveis para a utilização da reacção na dosagem do dienestrol, verificámos que a cor obtida apresenta um máximo de absorção em 550 m μ e que a técnica mais conveniente seria a seguidamente indicada:

Reagentes:

- 1) Ácido sulfúrico 24 N (65 % v/v).
- 2) Solução a 2,5 % de furfúrol recentemente destilado em álcool etílico.

A solução padrão de dienestrol foi feita a 0,010 g % em álcool absoluto.

Técnica utilizada:

Medir para um pequeno matrás alguns décimos de cm^3 de solução padrão de dienestrol, juntar $0,2 \text{ cm}^3$ da solução alcoólica de furfurool e completar com álcool o volume de 1 cm^3 . Adicionar 10 cm^3 do ácido sulfúrico da concentração indicada, misturar e efectuar a determinação colorimétrica em $550 \text{ m}\mu$, exactamente ao fim de 7 minutos. O ensaio, a branco, deve ser executado com os mesmos reagentes, substituindo apenas a solução de estrogéneo por igual volume de álcool.

Em virtude de se obter, ao fim de algum tempo, com o ensaio, a branco, uma tênue coloração amarela ou levemente rosada, deve este ser renovado, em cada determinação colorimétrica a efectuar.

Para a obtenção da linha de calibração, tomámos volumes crescentes da solução padrão de dienestrol de $0,1 \text{ cm}^3$ a $0,6 \text{ cm}^3$ (10 a $60 \mu\text{g}$).

Os resultados obtidos nestes ensaios constam do quadro III, representando o gráfico 7 a respectiva linha de calibração.

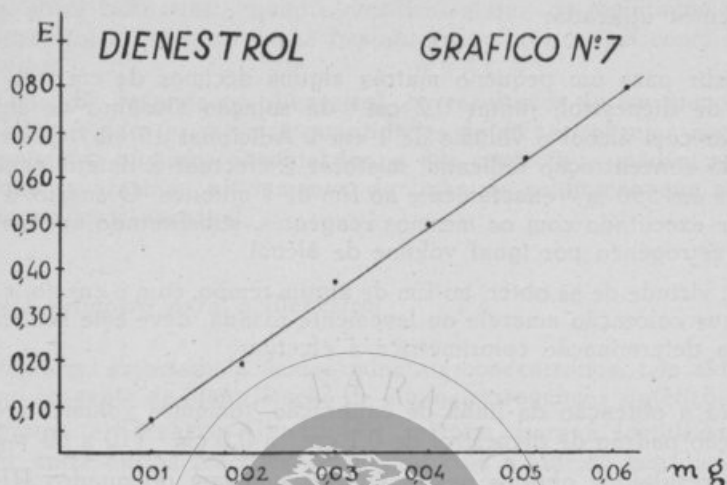
QUADRO III

Quantidade tomada de dienestrol em mg	Densidades ópticas observadas			Médias
	I Ensaio	II Ensaio	III Ensaio	
0,010	0.06	0.06	0.06	0.06
0,020	0.19	0.20	0.19	0.19
0,030	0.38	0.37	0.37	0.37
0,040	0.48	0.52	0.50	0.50
0,050	0.65	0.65	0.65	0.65
0,060	0.80	0.79	0.80	0.80

Comparando os resultados conseguidos com os métodos anteriores, para o dienestrol, com os obtidos pelo método do furfurool, verifica-se, com este último, uma maior regularidade de valores, apresentando ainda a vantagem de se poder efectuar a dosagem com quantidades dez vezes menores de estrogéneo.

Determinação em preparados galénicos:

Estas determinações foram efectuadas sobre preparações farmacêuticas do comércio (comprimidos e ampolas) e ainda sobre algumas soluções oleosas, por nós preparadas.



As técnicas de extracção utilizadas foram as seguintes:

1) Comprimidos:

Tomar para um matrás de rolha esmerilhada um determinado número de comprimidos, prèviamente pulverizados, correspondente a cerca de 5 mg de estrogéneo. Adicionar precisamente 50 cm³ de álcool puro e agitar durante 15 minutos. Passar por filtro seco, rejeitar as primeiras porções do filtrado e sobre o restante efectuar os ensaios colorimétricos, tomando 5 cm³ quando se utilizar o método da Farmacopeia Americana ou o de GOTTLIEB, e 0,5 cm³ para o método de furfuroil.

2) Soluções oleosas:

A técnica que indicamos é sensivelmente idêntica à descrita pela Farmacopeia Americana para a dosagem do estilbestrol em cápsulas e ampolas.

Juntar o conteúdo de algumas ampolas e medir, para uma ampola de decantação, um volume da solução correspondente a cerca de 5 mg de estrogéneo. Lavar a chupeta utilizada com uma pequena porção de éter que se junta à solução oleosa, adicionar mais 25 cm³ de éter e agitar com 20 cm³ de soluto a 4 % de hidróxido de sódio. Separar a solução alcalina e repetir o tratamento mais três vezes, com 15 cm³ do mesmo soluto. Reunir os solutos alcalinos, acidular com ácido sulfúrico diluído e extrair duas vezes com 15 cm³ de éter e mais duas com 10 cm³ do mesmo solvente.

Reunir os solutos etéreos num pequeno matrás de paredes fortes e proceder à evaporação do éter, a pressão reduzida. Adicionar, ao resíduo, 20 cm³ de álcool puro e aquecer a banho de água, durante alguns minutos. Deixar arrefecer e transferir o conteúdo para um balão marcado de 50 cm³, completando o volume com o álcool que se utilizou na lavagem do matrás.

Deitar, depois, para um filtro seco, rejeitando as primeiras porções do filtrado, e tomar para os ensaios colorimétricos as quantidades de soluto que foram indicadas na técnica de extracção para comprimidos.

Procedendo pelo método da Farmacopeia Americana ou pelo método de GOTTLIEB, o teor em estrogéneo por comprimido ou por cm^3 de solução é dado pela expressão

$$E = \frac{p \times 10}{n}$$

em que p representa o peso de estrogéneo relativo à densidade óptica observada e n o número de comprimidos ou de cm^3 de que se partiu.

Procedendo pelo método do furfural, a expressão utilizada será

$$E = \frac{p \times 100}{n}$$

Os quadros IV, V e VI mostram os resultados encontrados em alguns preparados galénicos.

Por não termos obtido resultados satisfatórios para o dienestrol, pelo método dos nitrofenóis, utilizámos nas determinações deste estrogéneo as técnicas da Farmacopeia Americana e do furfural.

QUADRO IV
Centro de Documentação Farmacêutica
HEXESTROL
da Ordem dos Farmacêuticos

Métodos utilizados	Designação da amostra	Comprimidos		Soluções oleosas	
		Teor encontrado em mg	Teor indicado em mg	Teor encontrado em mg	Teor indicado em mg
Método da Farmacopeia Americana	1	0,250	0,300	1,000	1,000
	2	1,000	1,000	1,000	1,000
	3	0,370	0,300	—	—
	4	0,300	0,300	—	—
Método de GOTTLIEB	1	0,230	0,300	1,000	1,000
	2	0,960	1,000	1,000	1,000
	3	0,350	0,300	—	—
	4	0,280	0,300	—	—

QUADRO V
DIETILESTILBESTROL

Métodos utilizados	Designação da amostra	Comprimidos		Soluções oleosas	
		Teor encontrado em mg	Teor indicado em mg	Teor encontrado em mg	Teor indicado em mg
Método da Farmacopeia Americana	1	0,570	0,500	4,700	5,000
	2	0,370	0,500	0,960	1,000
	3	1,000	1,000	0,480	0,500
	4	0,840	1,000	0,930	1,000
	5	0,940	1,000	0,460	0,500
Método de GOTTLIEB	1	0,550	0,500	4,600	5,000
	2	0,390	0,500	0,970	1,000
	3	1,000	1,000	0,470	0,500
	4	0,860	1,000	0,940	1,000
	5	0,940	1,000	0,440	0,500

QUADRO VI
DIENESTROL

Métodos utilizados	Designação da amostra	Comprimidos		Soluções oleosas	
		Teor encontrado em mg	Teor indicado em mg	Teor encontrado em mg	Teor indicado em mg
Método da Farmacopeia Americana	1	0,960	1,000	4,700	5,000
	2	0,910	1,000	4,700	5,000
	3	—	—	0,920	1,00
Método do Furfurol	1	0,960	1,000	4,700	5,000
	2	0,890	1,000	4,700	5,000
	3	—	—	0,91	1,00

CONCLUSÕES

Pelos resultados obtidos nos ensaios precedentes, quer para a obtenção das linhas de calibração, quer nas determinações em preparados galénicos, conclui-se que, no doseamento do estilbestrol ou do hexestrol, pode ser utilizado satisfatoriamente qualquer dos dois métodos colorimétricos ensaiados: Farmacopeia Americana ou GOTTLIEB.

As pequenas diferenças verificadas nos valores encontrados em preparações farmacêuticas, pelos dois métodos, devem considerar-se normais neste género de determinações.

Os melhores resultados para o dienestrol foram os obtidos pelo método do *furfuro*, ainda que os valores encontrados pelo método da Farmacopeia Americana devam ser considerados também satisfatórios. Mostraram-se pouco concordantes os fornecidos pelo método de GOTTLIEB, para este estrogéneo.

O método de extracção utilizado para soluções oleosas revelou-se um tanto deficiente para o dienestrol, pelo que os números encontrados se apresentaram ligeiramente mais baixos.

S U M M A R Y

The authors have studied some colorimetric methods of dosage of the principal synthetic oestrogens (diethylstilboestrol, hexoestrol and dienestrol).

These three oestrogens were to Gottlieb method to the method choosed by American Pharmacopeia XIV for diethylstilboestrol tablets; a new technic being conceived for dienestrol and based upon the coloured reaction obtained when, to the alcoholic solution of this oestrogen, is added *furfuro* and sulphuric acid 24 N.

From the results attained either for calibration lines or the determination of galenic preparations, the authors agree that for stilboestrol and hexoestrol, any of the for methods essayed may be applied successfully.

The best results concerning dienestrol were those obtained with *furfuro* method, though the values found with the method of American Pharmacopeia may offer good proofs.

Less in accordance were the results checked by Gottlieb method for dienestrol.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verf. studieren einige farbenmetrischen Methoden für die Dosierung der hauptsächlich synthetischen östrogenen Substanzen (Diäthylstilboestrol, Hexoestrol und Dienoestrol).

Für diese drei östrogenen Substanzen versuchte man die Gottlieb Methode, und diejenige für Diäthylstilboestrol Tabletten, die in der USP XIV sich findet. Für Dienoestrol wurde eine originale technick gebraucht, welche auf der gefärbten Reaktion sich gründet, und die erhalten wird, wenn man *Furfuro* und Schwefelsäure mit einer alkoholischen Lösung von diesem Gestron verbindet.

Von den erhaltenen Folgerungen für die Erlangung der Kalibrierungslinien und auch in den Entschliessungen in galenischen Präparaten, beschliessen die Verf. dass, für Athylboestrol und Hexoestrol, irgend eine der beiden versuchten Methoden befriedrigend benutzt werden kann.

Für Dienoestrol wurden die besten Resultate mit der *Furfuro*methode erlangen, obgleich diejenigen, die durch die Methode der amerikanischen Pharmakopöe gefunden wurden, auch befriedigend sind.

Die Erfolge nach Gottlieb Methode für Dienoestrol waren nicht so übereinstimmend.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) DODDS, E. C., GOLDBERG, L., LAWSON, W. e ROBINSON, R.: *Nature*, **141**, 247 (1938).
- (²) DODDS, E. C., GOLDBERG, L., LAWSON, W. e ROBINSON, R.: *Nature*, **142**, 34 (1938).
- (³) *Farmacopeia Internacional*, 1.^a Edição (1951).
- (⁴) *Farmacopeia Americana*, (Edição de 1950).
- (⁵) *Farmacopeia Francesa*, 7.^a Edição (1949).
- (⁶) *Farmacopeia Britânica*, (Edição de 1951).
- (⁷) *New and Nonofficial Remedies* (1951).
- (⁸) TUBIS, M. e BLOOM, A.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, **14**, 309 (1942).
- (⁹) DINGEMANSE, E.: *Acta Brevia Neerland. Physiol., Pharmacol., Microbiol.*, **10**, 118 (1940).
- (¹⁰) HUF, E., e WIDMANN, G.: *Z. Physiol. Chem.*, **247**, 88 (1942).
- (¹¹) ELVIDGE, W. F.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, **12**, 347 (1939).
- (¹²) GOETZ, H. e SEIF, L. D.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **34**, 209 (1945).
- (¹³) COCKING, T. T.: *Analyst*, **68**, 144 (1943).
- (¹⁴) MALPRESS, F. N.: *Biochem. J.*, **39**, 95 (1945).
- (¹⁵) GOTTLIEB, S.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 379 (1947).
- (¹⁶) CARAYON-GENTIL, A. e CHEYMOL, J.: *Ann. pharm. franc.*, **6**, 129 (1948).
- (¹⁷) SMITH, J. W. G. e TURFITT, G. E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 10 (1950).
- (¹⁸) CARAYON-GENTIL, A. e CHEYMOL, J.: *Bull., soc. chim. biol.*, **29**, 1075 (1947).
- (¹⁹) CHEYMOL, J. e CARAYON-GENTIL, A.: *Bull., soc. chim. biol.*, **29**, 1078 (1947).

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

C OOPERAM na obra desta Revista, contribuindo para a sua publicação, as Direcções dos seguintes Laboratórios nacionais:

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

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)
SICLA
SILMAR
UNITAS
VICENTE RIBEIRO & CARVALHO DA FONSECA, LDA.
ZIMAIA

ENSAIOS SOBRE A ACÇÃO FISIOLÓGICA DOS EXTRACTOS DE TOJO (*)

A. C. CORREIA DA SILVA

Prof. extr. da Faculdade de Farmácia do Porto

É relativamente elevado o número de plantas a que se atribui a propriedade de determinar a contracção do útero. Vários autores têm procurado verificar experimentalmente esses efeitos e conhecem-se hoje diversos princípios extraídos dos vegetais, dotados dessa propriedade.

Em 1943, SMITH e WILSON (1), partindo do conhecimento de que em certas regiões da Grã-Bretanha se usava o infuso de Tojo contra a retenção da placenta, na vaca, fizeram ensaios com os extractos de *Ulex Gallii*, verificando os seus efeitos sobre o útero de cobaia, gata, cadela, e até sobre o útero humano, bem assim como sobre o intestino, circulação, respiração, etc.

No que respeita à acção sobre o útero isolado de cobaia, os autores citados verificaram que os extractos de *Ulex Gallii* determinavam contracção tónica de duração variável conforme a dose e que a sensibilidade do órgão variava segundo a fase do ciclo estral. A substituição do líquido do banho, seguida de lavagem, provocava sempre regresso ao tônus normal e reaparecimento das contracções rítmicas. Experiências feitas com útero de gata, isolado e *in situ*, de cadela, de coelha e com fragmentos de útero humano, deram de maneira geral resultados idênticos àqueles que acima relatámos, embora os ensaios feitos com útero de coelha tivessem revelado a diferente sensibilidade deste órgão. No caso do útero humano, pôde observar-se, depois da contracção inicial, uma inibição de tonus, no útero não grávido, enquanto no útero grávido se observava sempre, pela acção do extracto de *Ulex Gallii*, uma contracção sustentada, sem qualquer estado de relaxamento subsequente. Sobre o intestino de cobaia isolado, os autores verificaram contracção tónica, embora a sensibilidade deste órgão fosse muito menor do que a do útero.

Quanto ao efeito circulatório, em ensaios feitos no gato, foi possível verificar que se dava uma queda transitória da pressão sanguínea, seguida por uma subida sustentada, admitindo-se que a hipotensão fosse devida a impurezas, visto algumas fracções mais purificadas causarem apenas subida de pressão. SMITH e WILSON, baseados no comportamento dos animais que recebiam doses elevadas nas provas de toxicidade, admitiram que tais doses seriam capazes de determinar espasmo dos bronquíolos.

Além do trabalho de SMITH e WILSON poucas são as referências bibliográficas que nos foi possível encontrar. PERROT (2) refere que são atribuídos ao *Ulex europæus*, em medicina popular, propriedades afrodisíacas, dizendo que os ensaios farmacodinâmicos não permitiram encontrar nas flores do *Ulex* utilização prática em Medicina. REUTER (3) atribuiu-lhe propriedades diuréticas. R. PARIS (4), ensaiando a fracção lipossolúvel do extracto alcoólico das flores do *Ulex europæus*, verificou que aquela era dotada de propriedades estrogénicas na rata castrada, o que atribui ao ulexosídeo e à ulexflavona.

(*) Trabalho do Centro de Estudos Farmacológicos do I. A. C.

Com o objectivo de verificar se a actividade que SMITH e WILSON encontraram nas suas experiências com extractos de *Ulex Gallii* se podia também observar no *Ulex europæus*, ensaiámos extractos desta planta sobre o útero isolado de cobaia, tendo verificado num trabalho anterior (5) que o *Ulex europæus* contém substâncias particularmente activas sobre o útero, determinando a sua contracção tónica, quando em doses relativamente elevadas, e provocando aumento de amplitude das contracções rítmicas quando em doses menores. O presente trabalho tem por fim relatar o resultado de outros ensaios em que se procurou verificar com maior amplitude o efeito fisiológico dos extractos de *Ulex europæus*, assim como a actividade de outras espécies de *Ulex* existentes no nosso país, tais como o *Ulex nanus* e o *Ulex micranthus*.

TÉCNICA

Utilizámos nos nossos ensaios plantas colhidas nos arredores do Porto, na época da floração, aproveitando as sumidades floridas, secas após a colheita e depois reduzidas a pó grosso num moinho.

Os extractos eram preparados a partir do pó, segundo a técnica indicada por SMITH e WILSON, que, em resumo, consiste no seguinte: a partir de uma quantidade determinada de tojo, faz-se uma decocção em água destilada na proporção de $\frac{1}{10}$. O liquido, passado através de um pano, é filtrado por papel, medindo-se o volume obtido. Ao filtrado adiciona-se soluto saturado de acetato básico de chumbo, até não haver formação de precipitado. Filtra-se e elimina-se o chumbo por passagem de uma corrente de gás sulfídrico através do filtrado. Filtra-se novamente e destila-se a pressão reduzida, a 55°. Ao resíduo junta-se álcool absoluto (9 volumes), o que dá lugar a um precipitado que se elimina por filtração. O filtrado é submetido a nova destilação sob pressão reduzida, de modo que o volume da solução resultante seja $\frac{1}{50}$ do volume inicial. Foi este o extracto utilizado nos nossos ensaios. Estes incidiram sobre o útero, intestino e coração isolados, tensão arterial, respiração e brônquios. Fizemos também ensaios com o músculo recto abdominal da rã isolado.

No que diz respeito ao útero e intestino, usámos como liquido nutritivo o soluto de TYRODE, oxigenado e aquecido a 38°, contido numa proveta para órgãos isolados com a capacidade de 100 cm³. Em varias experiências usámos também o liquido de RINGER. Os registos foram feitos com alavanca de inscrição frontal, empregando um cilindro de velocidade lenta. Adicionávamos o extracto ao liquido nutritivo de modo que ele se misturasse rapidamente. Os volumes de extracto adicionados ao banho de órgãos isolados foram sempre pequenos, para evitar desequilíbrios na composição dos liquidos fisiológicos. As concentrações foram calculadas considerando a diluição sofrida pela mistura com o liquido nutritivo contido na proveta de 100 cm³. Nas nossas experiências empregámos úteros de coelha e cobaia e ansas intestinais de coelhos novos. Os ensaios sobre a circulação foram feitos no cão e no coelho, utilizando o somnifene como anestésico (0,3 cm³ por quilo), precedido, nas experiências feitas no cão, de morfina (0,5 centigr. por quilo). Realizaram-se também alguns ensaios sobre gatos descerebrados, tendo-se seguido para isso a técnica de BURN (6). Os ensaios sobre o coração foram realizados pela técnica de CLARK, no coração da rã, usando liquido de RINGER para a perfusão.

RESULTADOS

Útero: Nas nossas experiências, que atingiram o número de muitas dezenas, verificou-se sempre que após a adição de quantidades relativamente pequenas de extractos de *Ulex*, o útero de cobaia se contraía intensamente, mantendo-se durante algum tempo num estado de tonicidade elevada, para depois se descontraír lentamente, conforme pode ver-se em todos os gráficos que acompanham este trabalho. Quando, depois da intensa contracção produzida, a tonicidade baixava, aproximando-se da normal, via-se muitas vezes o aumento de amplitude das contracções rítmicas do útero, que se tornavam mais frequentes (figs. 1 e 2). A substituição do líquido, a que se tinha adicionado o extracto, por outro novo, determinava uma queda brusca da tonicidade, com desaparecimento passageiro dos movimentos rítmicos (figs. 1 e 2). A sensibilidade dos úteros era por vezes variável. Também a actividade dos vários extractos obtidos a partir do *Ulex europæus*, *micranthus* e *nanus* era diferente. Das três espécies mencionadas, as duas primeiras apresentavam actividade sensivelmente igual, enquanto o *Ulex nanus* se mostrou nitidamente menos activo (fig. 3). Extractos preparados pela mesma técnica a partir das flores da *Ulex europæus* mostraram-se igualmente activos (figs. 3 e 5). No gráfico atrás indicado (fig. 3) pode ver-se que o resultado da adição da mesma dose de extracto de *Ulex micranthus*, *nanus* e *europæus* (extracto das sumidades floridas e extr. de flores) é muito diferente, sendo o *Ulex nanus* muito menos activo. Noutro gráfico (fig. 4) pode também ver-se que para obter respostas sensivelmente iguais do mesmo útero foi necessário usar uma dose de extracto de *Ulex nanus* três vezes maior do que as outras e que, na mesma concentração, $\frac{1}{400}$, o útero quase não reagia.

Mesmo com os extractos das duas espécies mais activas, concentrações inferiores a $\frac{1}{500}$ não determinavam efeito. Concentrações maiores, $\frac{1}{250}$ ou $\frac{1}{200}$, produziam sempre efeitos muito marcados. Em alguns casos, as respostas a concentrações desta ordem eram tão intensas que foi necessário sobrecarregar muito as alavancas para que as curvas registadas não ultrapassassem a altura do cilindro. Em regra, os efeitos mostraram-se proporcionais às doses, como pode ver-se nos gráficos n.º 6 e 7, obtidos com um extracto de *Ulex europæus*.

A actividade dos extractos mantém-se durante muito tempo, tendo sido verificado que alguns deles se mostraram activos durante vários meses, chegando a ultrapassar um ano.

Os ensaios realizados com útero de coelha, se bem que em menor número, permitiram concluir que é também sensível aos extractos de *Ulex*, embora reagindo diferentemente. Em concentração de $\frac{1}{400}$ e $\frac{1}{500}$, a altura das concentrações aumentou nitidamente (fig. 8), mas não se verificou aumento de tonicidade como com o útero da cobaia. A lavagem com o líquido de TYRODE ou RINGER determina o desaparecimento do efeito.

Intestino: Nas nossas experiências utilizámos sempre o intestino de coelho, tendo verificado que, em regra, a adição de extracto de *Ulex* ao líquido nutritivo em que se contraía o intestino determinava, de começo, uma queda de amplitude dos movimentos pendulares, traduzindo uma acção depressiva. Numa segunda fase, nem sempre existente, a amplitude

dos movimentos rítmicos do intestino aumentava de modo que chegava a ser bastante nítido, sem que, contudo, quer numa quer noutra fase, se notassem no geral apreciáveis variações de tonicidade. As concentrações activas variaram muito, mas pode dizer-se que de $1/100$ a $1/200$ o intestino se mostrou sensível a essas acções. Nos gráficos (figs. 9 e 10) que acompanham o presente trabalho podem ver-se registados estes efeitos, que, ao contrário do que acontece com o útero, são muito menos nítidos e nem sempre constantes.

Coração: Os ensaios realizados com o coração de rã, isolado segundo a técnica de CLARK, demonstraram que a adição de pequenas doses de extractos de *Ulex europæus* ao líquido de perfusão determinava nítidos efeitos depressivos sobre este órgão. Duas gotas da diluição a $1/10$ de extracto de flores de *Ulex europæus* determinavam uma brusca paralisação cardíaca, que se mantinha durante 2 a 3 minutos, reaparecendo depois as contracções, que, pouco a pouco, se iam intensificando para voltarem ao normal vários minutos depois (figs. 11 e 12). A lavagem pelo líquido de RINGER provocava o reaparecimento imediato das contracções cardíacas. Doses menores (1 gota da diluição a $1/10$) determinavam apenas uma diminuição da amplitude da contracção (fig. 13), que a lavagem com RINGER fazia prontamente desaparecer. A atropinização não modificou esses efeitos (fig. 14). Adições repetidas de extracto ao líquido de perfusão determinavam sempre os mesmos efeitos.

Tensão arterial e respiração: Em experiências no coelho, no cão e no gato, preparados para registo de tensão arterial, foi possível observar (figs. 15, 16, 17 e 18) que a injeção de extracto de *Ulex europæus* determinava sempre uma queda bastante marcada da pressão sanguínea, mas de curta duração. Estas verificações foram também feitas no gato descerebrado (fig. 15), registando-se o mesmo efeito.

Nas experiências realizadas no cão e no coelho, assim como no gato descerebrado, não nos foi possível encontrar a subida sustentada da pressão sanguínea descrita por SMITH e WILSON, pois a ligeira subida que se notou em alguns deles não parece poder atribuir-se a um efeito farmacológico, mas, antes, deverá ser uma reacção post-depressiva. Apenas nos foi possível encontrar um efeito desse tipo numa experiência feita no gato, anestesiado pelo éter, em que a injeção intra-venosa de $0,5 \text{ cm}^3$ de extracto de *Ulex europæus* determinou uma queda da pressão, a que se seguiu efectivamente uma subida sustentada, embora moderada, da pressão sanguínea (fig. 16). Apesar disso, parece que o efeito característico dos extractos de *Ulex europæus* sobre a tensão arterial seria antes o da hipotensão, verificada em todos os nossos ensaios, tanto no gato como no coelho e no cão.

Nos ensaios realizados no coelho e no cão fez-se, simultaneamente com o registo da tensão arterial, a pneumografia (figs. 17 e 18), o que permitiu ver que a injeção dos extractos de *Ulex europæus* determinava uma estimulação respiratória que se traduzia no aumento da amplitude dos movimentos respiratórios, verificando-se no cão um aumento de frequência respiratória.

Como complemento da verificação do efeito dos extractos de tojo sobre o aparelho respiratório e pelo facto de SMITH e WILSON terem encontrado

razões para suspeitar que tais extractos determinassem o espasmo dos brônquios, ensaiámos a acção do extracto de *Ulex europæus* sobre a *traqueal chain*, segundo a técnica descrita por CASTILLO e DE BEER (7). Em nenhum dos ensaios realizados pudemos encontrar qualquer efeito de bronco-constricção, verificando-se que a adição dos extractos não determinava qualquer efeito sobre a cadeia traqueal da cobaia.

Como complemento dos ensaios atrás descritos, deve referir-se o facto, por nós verificado, de que os extractos de *Ulex* determinam a contracção do músculo recto abdominal da rã, isolado. Como essa acção se encontra em estudo, reservamos para mais tarde outros pormenores sobre esse efeito que tivemos ensejo de verificar e que, do ponto de vista teórico, não pode deixar de ter interesse.

CONCLUSÕES

Em face do resultado das experiências que realizámos, pode dizer-se que tanto o *Ulex europæus* como o *Ulex micranthus* e *nanus* possuem um princípio que exerce forte acção contracturante sobre o útero da cobaia e, embora em menor grau, no da coelha, quando em doses elevadas, provocando em doses menores um aumento de amplitude das contracções rítmicas. Sobre o intestino, embora exercendo uma acção muito menos intensa, podemos verificar que os extractos de *Ulex* exercem, de início, uma acção depressiva, para logo depois aumentarem a amplitude da contracção.

Sobre a circulação, o extracto de *Ulex europæus* determinou uma brusca queda de tensão arterial, sem hipertensão consecutiva, exercendo uma acção fortemente depressiva sobre o coração isolado da rã, acção esta que verificámos ser reversível.

Sobre a respiração, o extracto de *Ulex europæus* exerce uma estimulação de pequena duração, não tendo sido possível verificar, nos ensaios com a *traqueal chain*, qualquer efeito que possa levar a atribuir-lhe propriedades bronco-constrictoras.

RESUMÉ

Dans la suite des travaux sur l'action des extraits de l'*Ulex europæus* sur l'uterus, on étudie l'action d'autres espèces — *Ulex nanus*, *Ulex micranthus* — faisant la comparaison de son activité oxytocique. L'action sur l'uterus se traduit par une contraction très prononcée que se maintient pendant quelques secondes pour tomber après et monter de nouveau. L'extrait des fleurs de l'ajonc est également actif. Des trois espèces, la moins active sur l'uterus, c'est l'*Ulex nanus*.

Sur l'intestin, bien qu'en degré très inférieur, il nous a été possible de vérifier que les extraits d'*Ulex* exercent, au début, une action depressive, puis un accroissement de l'amplitude de contraction. Sur la circulation, l'extrait d'*Ulex europæus* détermine une chute prononcée de la tension artérielle sans hypertension consécutive, exerçant une action depressive et réversible sur le cœur isolé de la grenouille. Sur la respiration, on a pu trouver une stimulation de courte durée et, par des essais avec le «traqueal chain», il ne nous a pas été possible de trouver des effets de broncho-constriction. Finalement, on a trouvé que les extraits d'*Ulex europæus* détermine la contraction du muscle droit de l'abdomen de la grenouille, isolé.

SUMMARY

Before the result of the experiences we made, it can be said that both the *Ulex micranthus* and *nanus* as the *Ulex Europæus* have a principle that causes a strong contractive action on the guinea-pig uterus and, though in a lower degree, on the one of the doe-rabbit, when used in high doses. In smaller doses it causes an increase of amplitude of the rhythmical contractions.

Upon the intestines, though producing a less intense action, one can verify that, at the beginning, the extracts of *Ulex* cause a depressive action and soon after they increase the amplitude of the contractions.

On the circulation, the extract of *Ulex europæus* determined a sudden fall of the arterial tension, without consecutive hypertension, causing a very depressive action on the isolated heart of the frog, action that we verified to be reversible.

On the respiration, the extract of *Ulex europæus* causes a stimulation that lasts a very short time, and in the trials with the «traqueal chain» it was not possible to get any effect to prove that it has broncho-constrictor properties. The action of the extracts of *Ulex europæus* on the *Grof rectus abdominis* was also described and must be studied in another paper.

ZUSAMMENFASSUNG

Vor dem Ergebnis der Erfahrungen, die wir gemacht haben, kann man sagen dass sowohl das *Ulex europæus* wie *Ulex micranthus* und *nanus* eine Eigenschaft besitzen, die eine starke zusammenziehende Wirkung auf die Gebärmutter des Meerschweinchens ausübt und, wenn auch in geringeren Grad, auf die des Kaninchenweibchens in hoher Dosis; in kleineren Dosen verursacht es eine Steigerung der Weite der rhythmischen Zusammenziehungen. Auf die Gedärme, obgleich es eine weniger starke Wirkung hat, können wir beweisen, dass die Extrakte von *Ulex* eine niederdrückende Wirkung haben, aber bald darauf vermehrt es die Weite der Zusammenziehung.

Auf den Blutumlauf verursachte die Extrakte von *Ulex europæus* einen plötzlichen Fall des Blutdrucks, ohne aufeinander folgende Hypertension und eine sehr starke niederdrückende Wirkung auf das isolierte Herz des Frosches, eine Wirkung die, wie wir beweisen, rückfällig sein kann.

Auf das Atmen übt die Extrakte von *Ulex* eine Reizung von Kurzer Dauer aus. Die Untersuchungen mit dem «traqueal chain» war es nicht möglich, irgendeine Wirkung zu erzielen, die beweist dass man dem *Ulex europæus* bronco-constrictorische Eigenschaften geben kann.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — SMITH, W. e WILSON, A. — *Brit. Med. J.* 322, 1943.
- 2 — PERROT, E. — *Matières Premières usuelles du règne vegetal*. Paris, 1943-44, pag. 1415.
- 3 — REUTER, L. — *Traité de Matière Médicale et Chimie Végétale*. Paris, 1923.
- 4 — PARIS, R. — *Thérapie*. 176, 1946.
- 5 — CORREIO DA SILVA, A. C. — *Jornal do Médico*, 16, 825 (1950).
- 6 — BURN, J. H. — *Practical Pharmacology*. Oxford, 1952.
- 7 — CASTILHO, J. C. e DE BEER, E. J. — *J. Pharm. e Exper. Ther.* 90, 104, (1947).

Fig. 1 — Útero de cobaia isolado — Líquido de Tyrode 38°
 T = 30 seg. Acção de 0,5 cm³ de extr. de *Ulex europaeus* e
 efeito da lavagem com Liq. de Ringer.

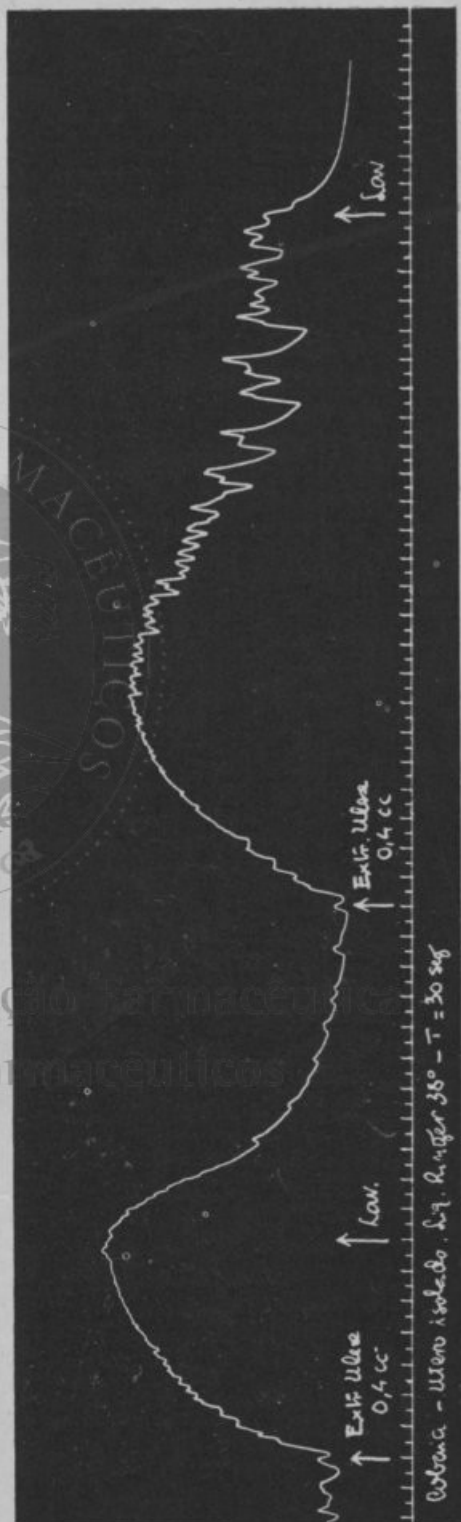
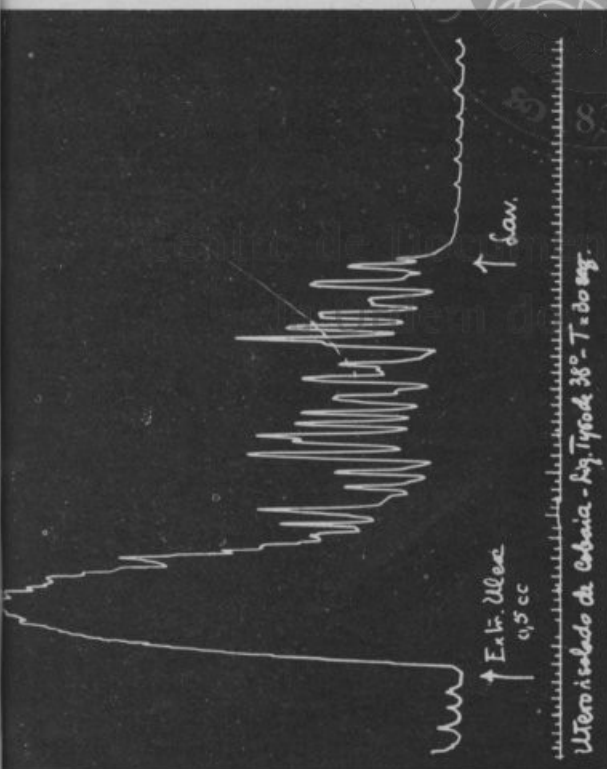


Fig. 2 — Útero de cobaia isolado — Líq. de Ringer 38°. T = 30 seg. Acção do extr. de *Ulex*, e lavagem.

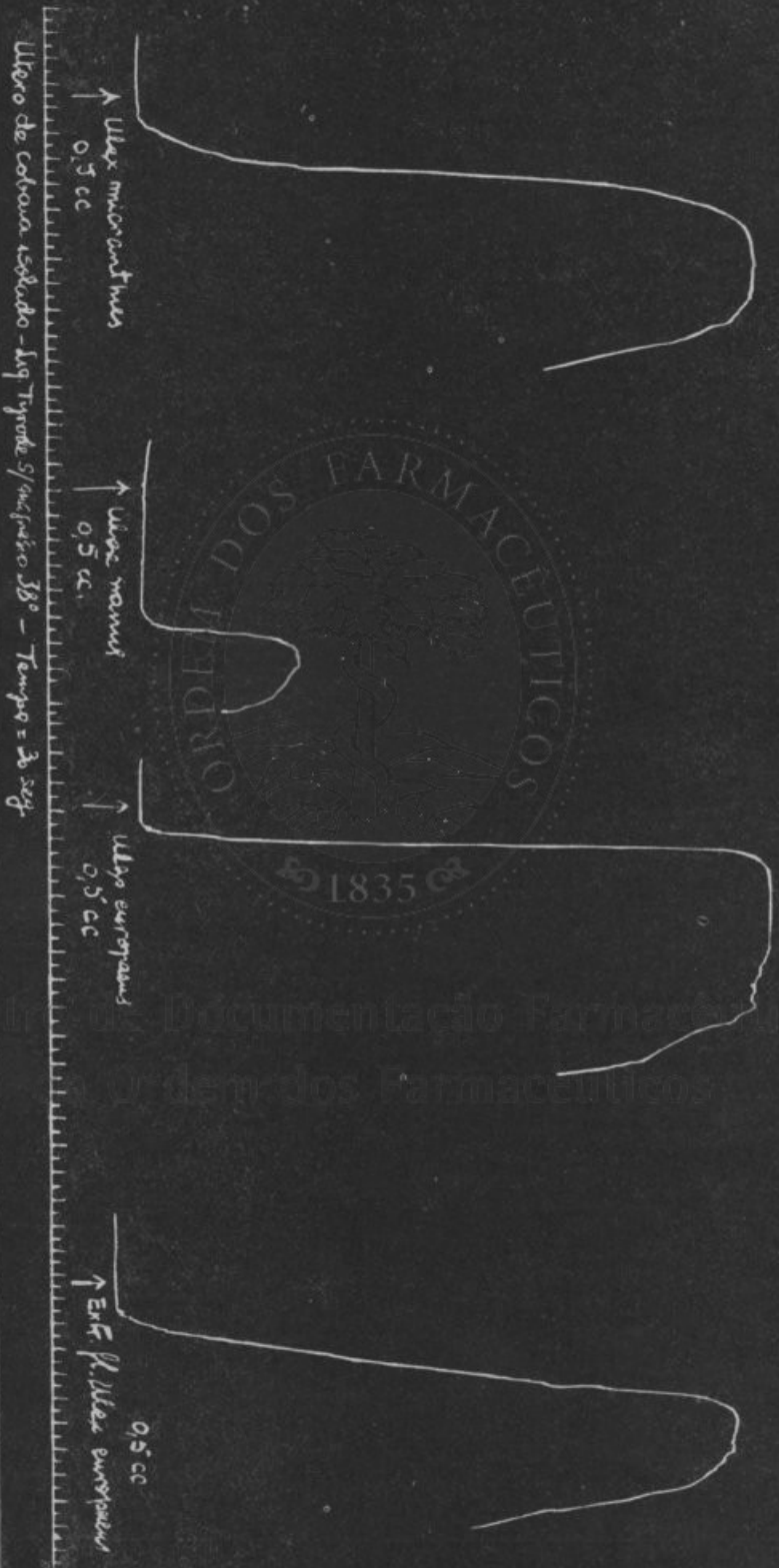


Fig. 3 — Utero de cobra isolado — Liq. de Tyrode 38°. T = 30 seg. Acção de doses iguais, de extr. de *Ulex micranthus*, *Ulex nanus*, *Ulex europaeus* e das flores de *Ulex europaeus*.

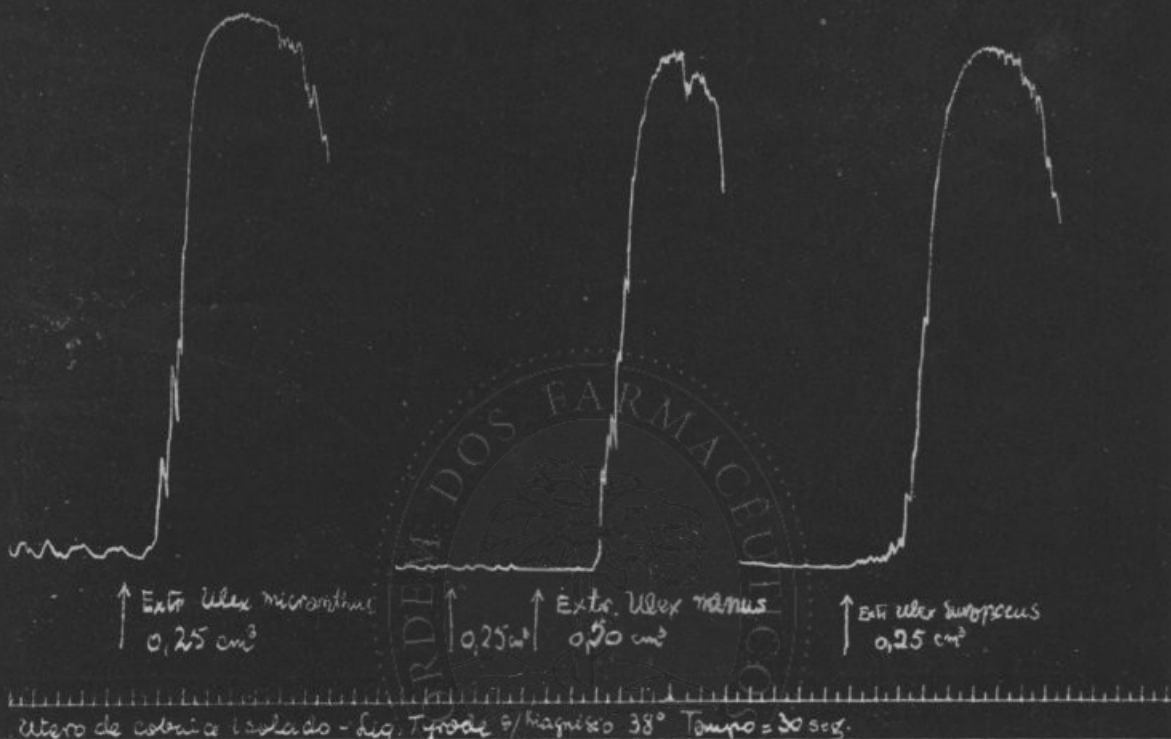


Fig. 4 — Útero de cobaia isolado — Liq. de Tyrode 38°. T = 30 seg. Acção do extr. de *Ulex micranthus* (0,25 cm³), *Ulex nanus* (0,25+0,50 cm³) e *Ulex europaeus* (0,25 cm³).

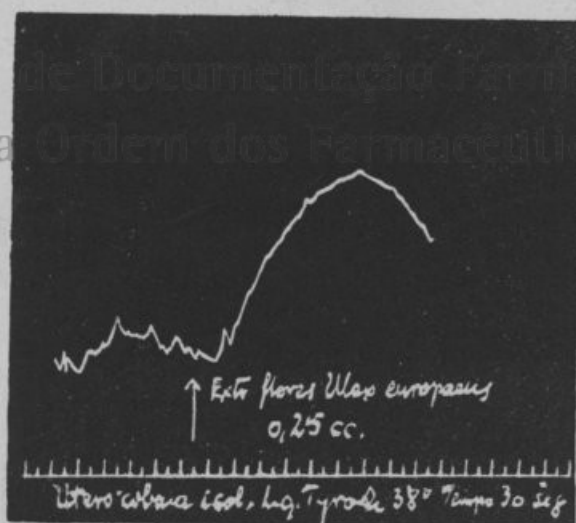


Fig. 5 — Útero cobaia isolado — Liq. Tyrode 38°. T = 30 seg. Acção do extr. de flores *Ulex europaeus* (0,25 cm³).

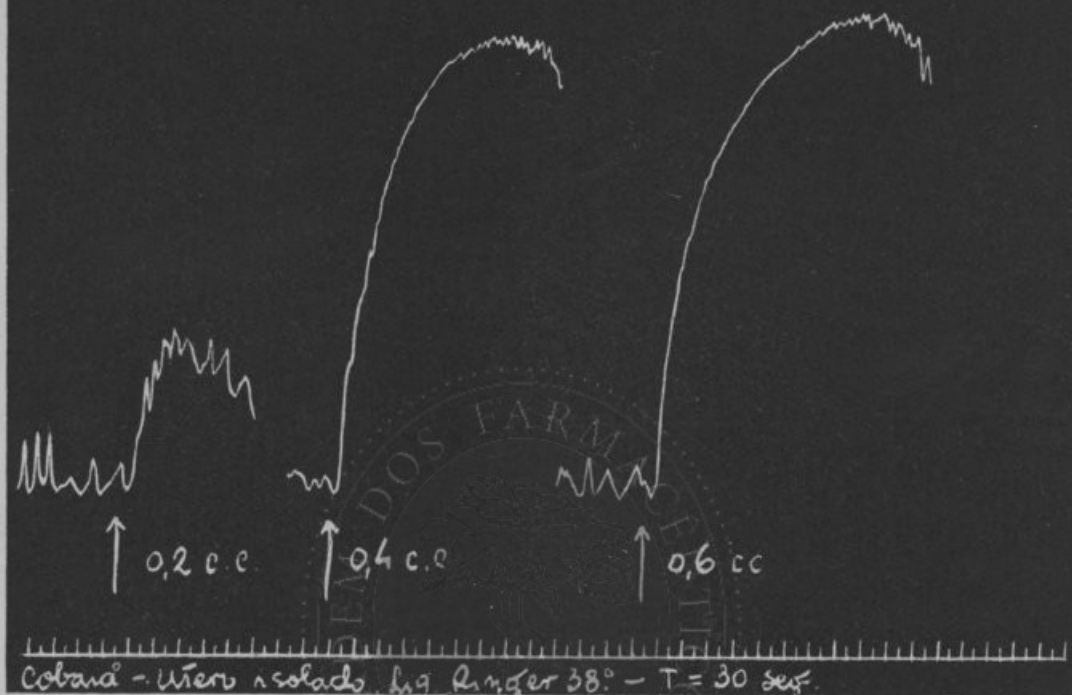


Fig. 6 — Útero de cobaia isolado — Liq. de Ringer 38°. T = 30 seg. Acção de doses diferentes do extr. de *Ulex europaeus*.

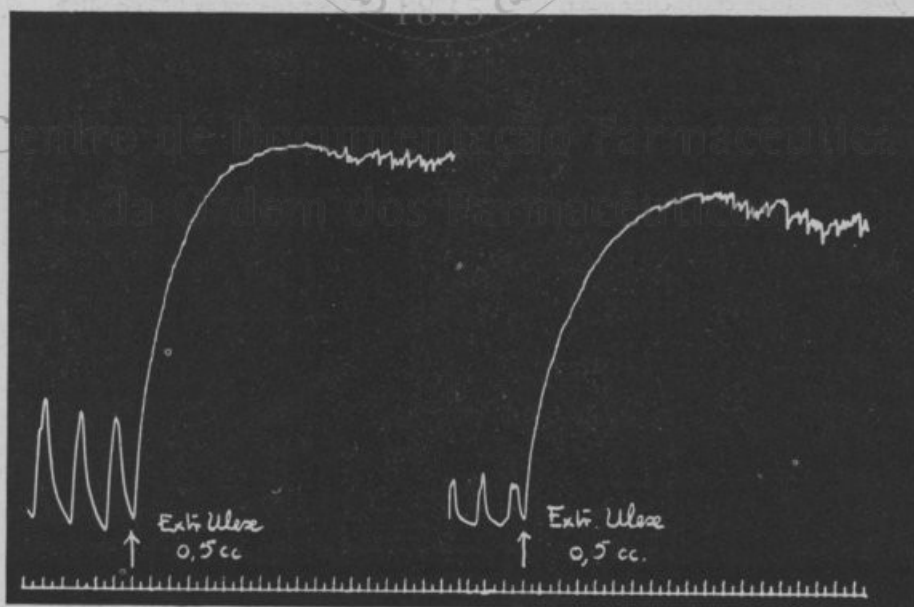


Fig. 7 — Útero de cobaia isolado — Liq. Ringer 38°. T = 30 seg. Acção do extr. de *Ulex europaeus*.

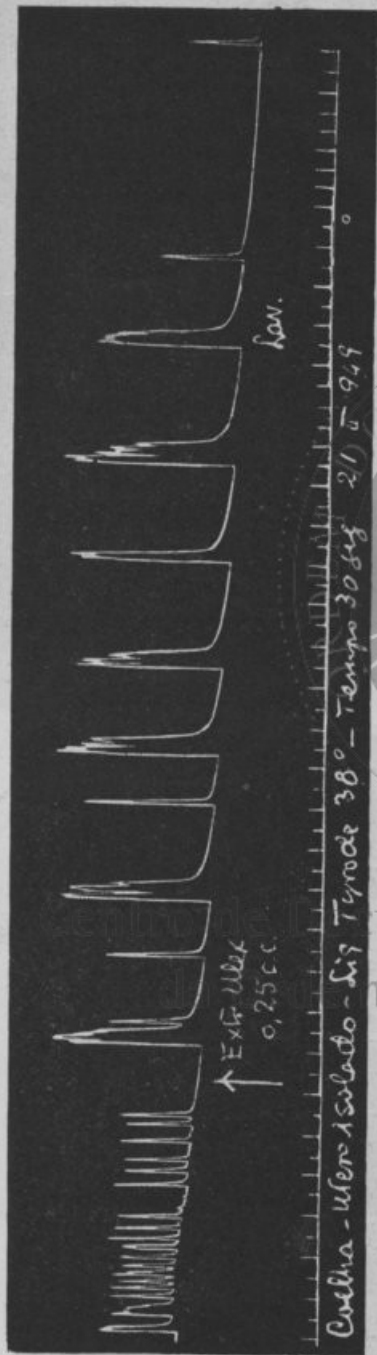


Fig. 8 — Útero de coelho, isolado — Liq. Tyrode 38°. T = 30 seg. Acção do extr. de *Ulex europaeus* (0,25 cm³) e efeito da substituição do líquido e lavagem.



Fig. 9 — Intestino de coelho, isolado — Liq. Tyrode 38° T = 30 seg. Comparação da acção de doses iguais (0,25 m³) de extr. de *Ulex europaeus*, *micranthus*, *nanus* e extr. de flores do *Ulex europaeus*.

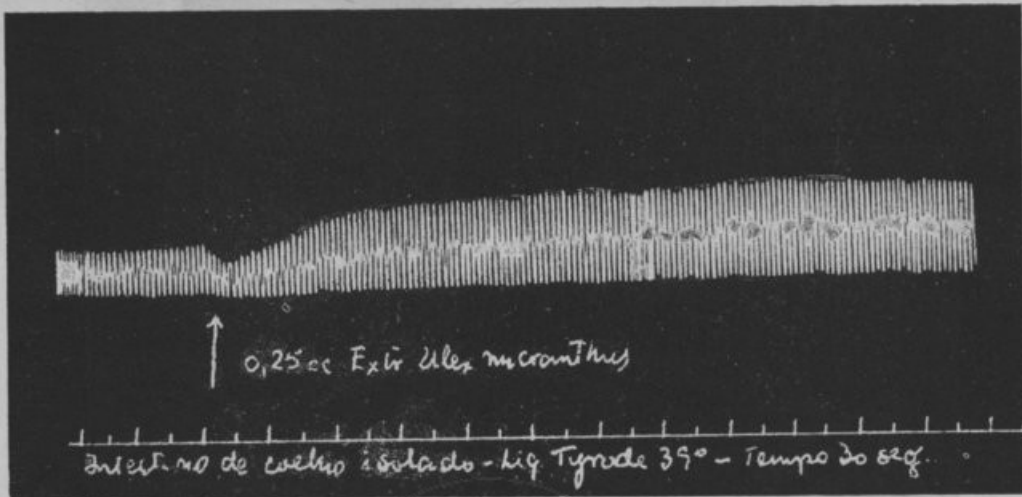


Fig. 10 — Intestino de coelho, isolado — Liq. Tyrode 39°. T = 30 seg. Acção do extr. de *Ulex micranthus* (0,25 cm³).



Fig. 11 — Coração de rã isolado seg. Clark — Liq. Ringer. T = 10 seg. Acção do extr. de *Ulex europaeus* (2 gotas).

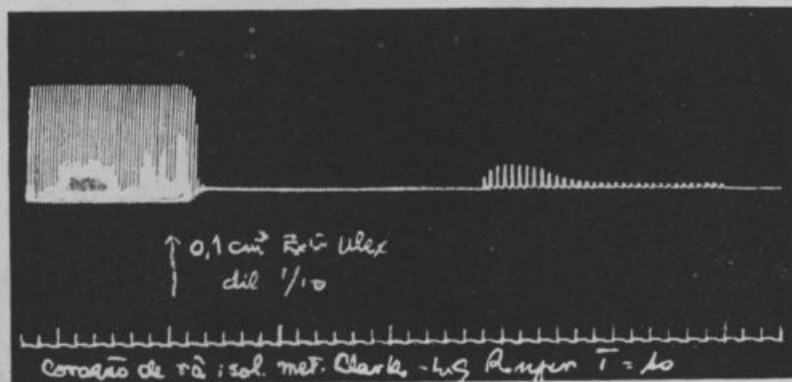


Fig. 12 — Coração de rã isolado seg. Clark — Liq. Ringer. T = 10 seg. Acção do extr. de *Ulex europaeus* 0,1 cm³ dil. 1/10).

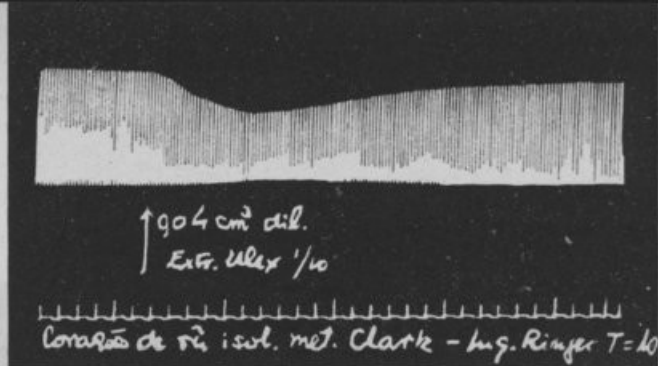


Fig. 13 — Coração de rã isolado seg. Clark — Liq. Ringer. Ação de uma dose pequena de extr. de *Ulex europaeus* (0,04 cm³ dil. 1/10).

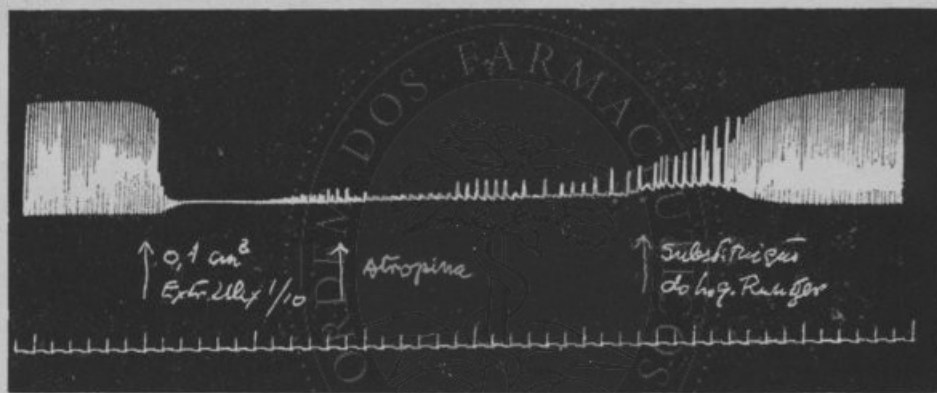
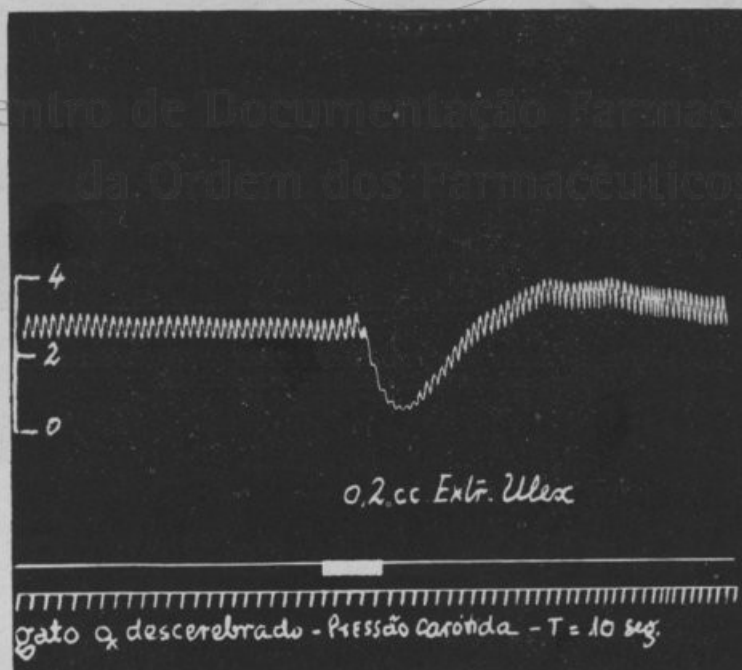


Fig. 14 — Coração de rã isolado seg. Clark — Liq. Ringer. Ação do extr. de *Ulex europaeus* (dose forte), e efeito da atropina e lavagem com Ringer.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

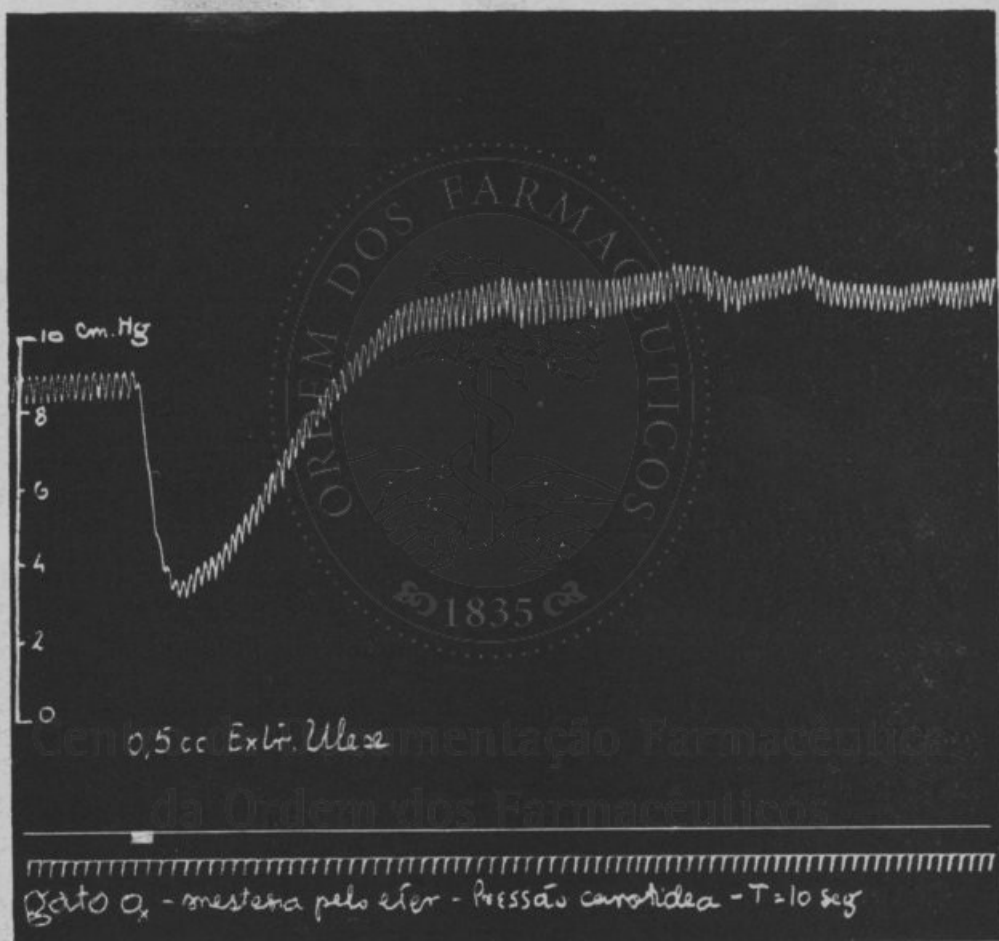


Fig. 16 — Gato. Anestesia pelo éter. Pressão carotídea. Ação dos extr. de *Ulex europaeus* (0,5 cm³) inj. veia femoral.

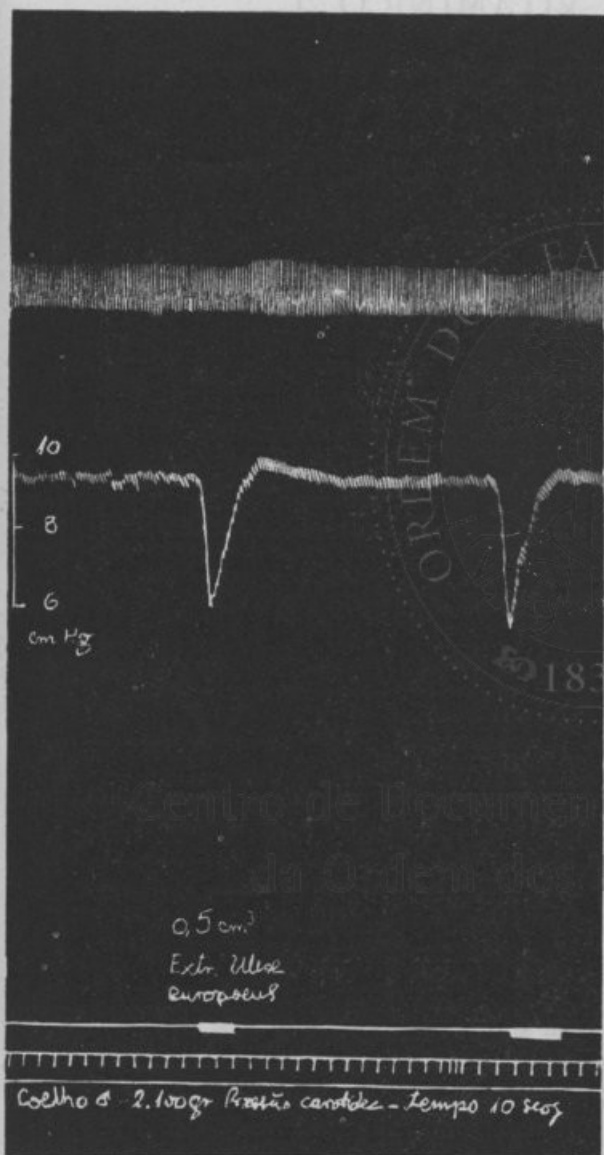


Fig. 17 — Coelho. Anestesia pelo Somnifene. Pressão carotídea. Ação do extr. de *Ulex europaeus* (0,5 cm³), inj. veia marginal da orelha.

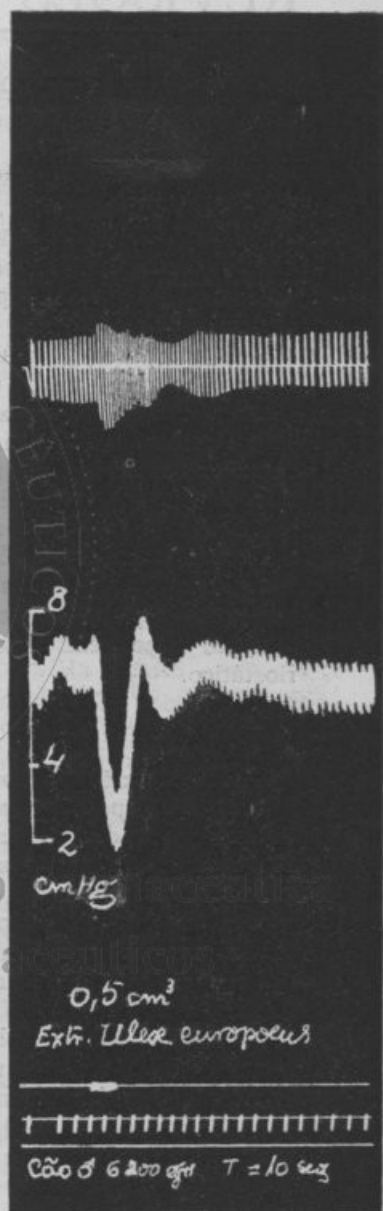


Fig. 18 — Cão. Anestesia pelo Somnifene + morfina. Pressão femoral. Ação de extr. de *Ulex europaeus*, inj. veia femoral.

REVISÕES DE CONJUNTO

COMPLEXO VITAMÍNICO T

LUÍS DE SOUSA DIAS

Assistente da Escola Superior de Farmácia de Lisboa

Em 1945, GOETSCH^(1, 2, 3) isolou um factor de crescimento a que chamou vitamina T, sendo, mais tarde, designado por Complexo T, Factor T, Insectina, Hipomicina e Micoína, denominações estas referentes à sua origem.

O complexo T também foi isolado de diversas espécies de leveduras e ascomicetos e, ainda, de insectos que se alimentam daqueles microorganismos. Por se haver encontrado em termites (formigas brancas) deu-se-lhe o nome de Termitina. Já se extraiu do caldo de produção da penicilina, depois de retiradas as propriedades antibióticas, sendo, por isso, conhecido também com o nome de Penicina⁽⁴⁾.

No entanto, extrai-se, principalmente, dos meios onde se desenvolveu a *Torula utilis*, donde lhe provém o nome de Torutilina. O processo mais fácil de obtenção consiste em extrair com éter o meio nutritivo depois de acidulado a pH=2. Parece que uma cultura de 10 dias dá o melhor rendimento e convém aquecê-la, previamente, para destruir o factor bacteriostático.

ACÇÕES BIOLÓGICAS

Em experiências com termites concluiu-se que, embora o complexo T não seja indispensável ao seu desenvolvimento normal, ele acelera o crescimento e conduz à formação de exemplares gigantes. Testes biológicos permitem aferir as preparações de complexo T utilizando esta propriedade. E, se a administração de proteínas for suficiente, este factor vitamínico provocará também o aparecimento de formas gigantes nas quais alguns órgãos ou partes do corpo, como cabeça, patas, etc., se desenvolvem mais nitidamente. Pode observar-se, ainda, em alguns indivíduos um aumento da pigmentação e modificação dos hábitos⁽⁵⁾.

Nos vertebrados observou-se uma melhoria da assimilação das proteínas da qual resultou um aumento de peso entre 10 e 20 %, apesar de a alimentação poder mesmo ser diminuída durante o período de administração do complexo T⁽⁷⁾. Observou-se, também, que este factor aumenta o consumo do oxigénio e facilita a mobilização de substâncias de reserva⁽²⁾.

Em indivíduos sub-alimentados notou-se uma melhoria das afecções cutâneas e também um aumento de peso, em 2 a 3 semanas, durante as quais a dieta não foi modificada⁽⁴⁾.

KUPKA⁽¹⁶⁾ mostrou que a vitamina T diminuía, até certo ponto, a toxicidade da estriçnina.

NUSSBAUER⁽²⁰⁾ verificou em crianças atroficas (de 11 semanas a 7 meses de idade que haviam sido refractárias a outras medidas dietéticas) que a administração de vitamina T por períodos de 4 semanas, seguidos de repousos de 1 a 2 semanas, conduzia a aumentos bastante apreciáveis

de peso (910 g), de altura (2 cm), do número de glóbulos vermelhos (820.000) e de hemoglobina (15 %).

Segundo GOETSCH (7,8) a vitamina T, quando usada em doses clínicas, facilita a cicatrização de feridas, melhora o tonus vascular, aumenta o apetite e promove o aumento de peso. O mesmo autor verificou que a digestão da albumina de ovo se acelera na presença de preparações que contenham vitamina T (12).

Em doenças ósseas e no raquitismo a vitamina T não age directamente sobre as lesões, mas facilita a utilização específica e a acção do calciferol (21).

Para GOETSCH (11), a vitamina T interviria na formação de um fermento que intensificaria o metabolismo celular por melhorar a utilização das proteínas e das gorduras.

KUPKA e GUBLER verificaram que a vitamina T possui propriedades anti-histamínicas (17).

Foi estudada a acção da vitamina T sobre a proliferação de diversas bactérias (19), no desenvolvimento das larvas de *Anopheles bifurcatus* (15) e na fertilidade do esperma do ouriço do mar (9).

A adição de vitamina T a caldos de cultura estimula o crescimento de certas espécies de bactérias, verificando-se mais que o autolisado era particularmente satisfatório para o *Corynebacterium diphtheriae* (22).

Em experiências com larvas de *Tenebris melitor* observou-se um aumento apreciável de volume produzido pelo factor T (18).

GOETSCH (10), estudando a influência do complexo T sobre o crescimento da *Planaria maculata*, da *P. gonocephala* e da *Hydra attenuata*, concluiu pela adopção desta nos ensaios de aferição dos preparados de vitamina T.

SEDLINIZKY (23) estudou a acção do complexo vitamínico T sobre o desenvolvimento, a mortalidade e a produção de ovos nas galinhas, tendo observado que estas chegaram a produzir, nos primeiros seis meses de ensaio, mais 100 % de ovos do que as testemunhas.

Em outros ensaios, TRAUTMANN e MOCH verificaram no fim de 5 semanas que os animais de experiência acusavam mais do dobro do crescimento do que os animais de *contrôle*, devendo-se isso a um maior rendimento da função nutritiva (24).

Segundo HEYN (14), a administração de vitamina T a pintos permitiu-lhes um aumento de peso de 23 % nas primeiras oito semanas, após o nascimento.

A administração de complexo T está contra-indicada nos períodos agudos das doenças infecciosas e nos casos em que exista parasitose intestinal, o que não é de extranhar, porque, como se disse anteriormente, o factor T favorece o crescimento de várias bactérias e animais inferiores.

CARACTERES FÍSICOS E QUÍMICOS

O complexo T é solúvel na água em todas as proporções. É pouco solúvel no éter e é insolúvel no álcool absoluto e na acetona. Em contacto com álcool de graduação superior a 50° altera-se.

O complexo T é muito higroscópico quando exsiccado. Não se altera pelo ar seco, nem pelos ácidos e álcalis diluídos. É estável a pH compreen-

dido entre 3,5 e 8. Resiste ao calor, podendo ser aquecido até à temperatura de 120° C e mais.

De preparações comerciais de vitamina T foi possível isolar por cromatografia em papel, ácido fólico, ácido folínico, vitamina B₁₂, desoxirribosidos e factor *Lactobacillus bulgaricus* (25); ácido glutâmico, ácido aspártico, glicocola, alanina e várias outras substâncias azotadas ainda não identificadas (13).

É provável que a alguma substância cuja estrutura ainda não foi determinada, sejam devidas as propriedades biológicas assinaladas antes.

MÉTODOS DE AFERIÇÃO

Para a titulação podem utilizar-se diversos fenómenos vitais provocados ou acelerados pelo complexo vitamínico T, como sejam a aparição e crescimento de gemas na hidra de água doce, o crescimento do *Mucor* semeado sobre celulose, o crescimento de bactérias, leveduras e fungos; o desenvolvimento das larvas de *Drosophyla melanogaster* e outros insectos.

A unidade GOETSCH é a quantidade mínima de vitamina que provoca o aparecimento de uma gema na hidra de água doce.

A unidade *Mucor*, adoptada provisoriamente, é a milésima parte da quantidade de complexo T que produz a melhor esporulação do *Mucor mucedo* semeado sobre celulose, durante 3 a 4 dias de incubação a 25° C.

O complexo T pode ser administrado pelas vias oral e parenteral, indicando-se como doses clínicas diárias para crianças e adultos, respectivamente, 750 e 3.000 unidades.

BIBLIOGRAFIA

- (1) GOETSCH, W.: *Österr. Zool. Z.*, **1**, 49 (1946).
 (2) GOETSCH, W.: *Experientia*, **3**, 1 (1945).
 (3) GOETSCH, W.: *Naturw.*, **33**, 149 (1946).
 (4) GOETSCH, W.: *Experientia*, **3**, 326 (1947).
 (5) GOETSCH, W.: *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.*, **1**, 87 (1947).
 (6) GOETSCH, W.: *Österr. Zool. Z.*, **1**, 3 (1947).
 (7) GOETSCH, W.: *Österr. Zool. Z.*, **1**, 533 (1948).
 (8) GOETSCH, W.: *Mitt. Naturw. Ver. Steiermark*, **77/78**, 153 (1949).
 (9) GOETSCH, W.: *Pubbl. staz. zool. Napoli*, **22**, 309 (1950).
 (10) GOETSCH, W.: *Österr. Zool. Z.*, **2**, 435 (1950).
 (11) GOETSCH, W.: *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.*, **4**, 334 (1951).
 (12) GOETSCH, W.: *ibidem*, **4**, 478 (1951).
 (13) GRUNHOFER, H. & SCHEBERL: *Klin. Wochr.*, **29**, 385 (1951).
 (14) HEYN, G.: *Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.*, **4**, 121 (1951).
 (15) JETTMAR, H., LIEB, F. & EXNER, H.: *ibidem*, **3**, 213 (1950).
 (16) KUPKA, E.: *ibidem*, **2**, 173 (1949).
 (17) KUPKA, E. & GUBLER, H.: *ibidem*, **2**, 403 (1949).
 (18) LELERCO, J.: *Arch. intern. physiol.*, **57**, 350 (1950).
 (19) LOHDING, M.: *Ärztl. Wochschr.*, **5**, 826 (1950).
 (20) NUSSBAUNER, G.: *Med. Klin.*, **44**, 636 (1949).
 (21) NUSSBAUNER, G.: *Wien. med. Wochschr.*, **101**, 461 (1951).
 (22) SCHMAGER, A.: *Z. Hyg. Infektionskrankh.*, **133**, 185 (1951).
 (23) SEDLITZKY, M.: *Wien. Tierärztl. Monatschr.*, **37**, 644 (1950).
 (24) TRAUTMANN, A. & MOCH, R.: *Arch. Tierernähr.*, **4**, 210 (1952).
 (25) WACKER, A., DELLWEG, H. & ROWOLD, E.: *Klin. Wochschr.*, **29**, 780 (1951).

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

CARACTERES ANALÍTICOS DE ALGUNS CURARIZANTES DE SÍNTESE

SIMON-DORLET: *J. pharm. Belg.* 8, 146 (1953)

Neste trabalho, que foi objecto de uma comunicação à Société Belge des Sciences Pharmaceutiques, descrevem-se o aspecto, solubilidades, pontos de fusão e reacções de caracterização de alguns curarizantes de síntese. As reacções são baseadas na observação dos cristais dos seus picratos, picrolonatos, flavianatos e complexos com o alaranjado de metilo. Citam-se os pontos de fusão e os índices de refração dos cristais de picratos.

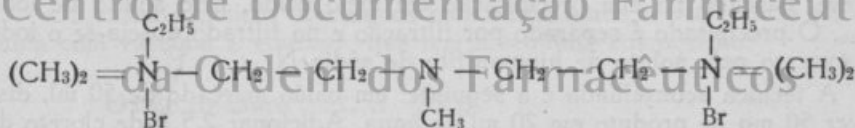
Os produtos em estudo são os seguintes:

1.º grupo — Curarizantes de síntese derivados do metónio, possuindo todos a estrutura $\equiv \text{N} - (\text{CH}_2)_n - \text{N} \equiv$

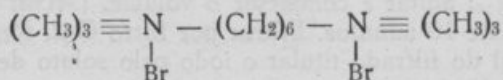
a) *Penthonium*, 1-5 dibrometo de hexametilpentano amónio, de fórmula:



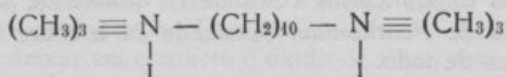
b) *Pendiomid*, dibrometo de N-N-N', N-3 pentametil-N-N' dietil-3-azapentileno-1-5 diamónio, de fórmula:



c) *Bistrium*, brometo de hexametónio de fórmula:

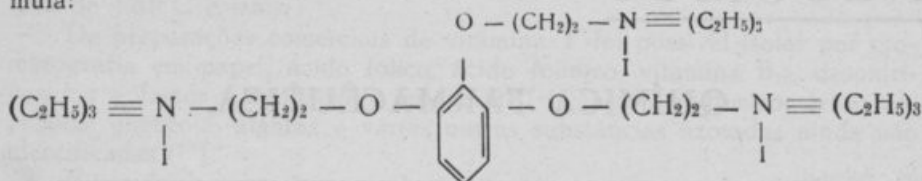


d) *Syncurine*, iodeto de decametónio de fórmula:



2.º grupo — Curarizantes de síntese à base de polifenóis e de amino-alcoóis ligados à função amónio quaternário.

Flaxédil, triiodoetiato de tridietil-amino-etoxi 1-2-3 benzeno de fórmula:

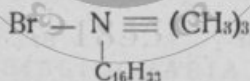


Os reagentes usados são os seguintes:

- Soluto de ácido picrico.
- Soluto aquoso a 10 % de ácido flaviânico (2-4-dinitro-1-naftol-7 sulfónico).
- Sal de Reinecke $-\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4 \text{NH}_4$.
- Soluto saturado de ácido picrolónico (nitrofenil-metil-nitroxipirazol).
- Soluto aquoso saturado de alaranjado de metilo.

Descrevem-se as reacções com pormenor e boas fotografias mostram-nos a forma dos cristais obtidos (com um aumento de 170 diâmetros).

Indica-se o comportamento, em relação aos mesmos reagentes, doutros derivados possuindo a função amónio quaternário (*d-Tubocurarina*), hipotensores do tipo tetraetil amónio [*Tetranium*-brometo de tetraetilamónio- $\text{Br}-\text{N} \equiv (\text{C}_2\text{H}_5)_4$ e *Etamon*-cloreto de tetraetilamónio ($\text{Cl}-\text{N} \equiv (\text{C}_2\text{H}_5)_4$) e os detergentes do tipo *Cetavlon* (brometo de cetyltrimetilamónio



Descreve-se ainda um método para o doseamento dos curarizantes de síntese, baseado na sua precipitação em meio ácido, pelo soluto de iodo $\text{N}/_{10}$. O precipitado é separado por filtração e no filtrado doseia-se o iodo em excesso pelo soluto de hipossulfito de sódio $\text{N}/_{10}$.

A técnica aconselhada é a seguinte: em balão marcado de 50 ml, dissolver 50 mg de produto em 20 ml de água. Adicionar 2,5 g de cloreto de sódio (para facilitar a formação do precipitado) e em seguida 5 ml. de ácido sulfúrico a 25 %; agitar e adicionar 25 ml (exactamente medidos) de soluto de iodo $\text{N}/_{10}$; agitar e completar o volume. Deixar em repouso, na obscuridade, durante 10 minutos. Filtrar por filtro G 2. Rejeitar os primeiros ml e em 25 ml do filtrado titular o iodo pelo soluto de hipossulfito de sódio $\text{N}/_{10}$.

Uma molécula de *Flaxedil* consome em média 18 átomos de iodo.

Uma molécula de *Syncurine* consome 12 átomos de iodo.

Uma molécula de *Penthonium* (exsicado 24 h sobre ácido sulfúrico) consome 12 átomos de iodo.

Citam-se 13 referências bibliográficas.

FARMÁCIA GALÉNICA

Estudos sobre o alcatrão mineral e sua pomada

KERR, G. R. & PLEIN, E. M.: *Drug Standards*, 21, 10 (1935)

Os AA. começam por fazer inicialmente uma revisão histórica sobre as características físico-químicas descritas para o coaltar, em várias Farmacopeias e formulários oficiais; depois abordam as fórmulas publicadas para as pomadas de alcatrão mineral e técnicas de preparação aconselhadas por diferentes autores.

A parte experimental foi efectuada com dois fins distintos: estabelecer algumas características físico-químicas para o ensaio do coaltar; conseguir uma boa fórmula para a preparação da pomada de alcatrão mineral.

No intuito de resolver o primeiro problema, fizeram-se, em várias amostras, determinações de cinzas, densidade, viscosidade, solubilidades em dissolventes orgânicos (alcoól, éter de petróleo, éter, clorofórmio, etc.).

As diferenças encontradas nas características físico-químicas foram apreciáveis, especialmente quanto à viscosidade; os produtos menos densos e menos viscosos seriam de aconselhar para a preparação de pomadas. O coaltar deve ser pouco solúvel no alcoól e éter; muito mais solúvel no clorofórmio e nitrobenzeno.

A fim de estabelecer uma fórmula satisfatória da pomada, experimentou-se como excipientes a vaselina, lanolina, lanolina hidratada, pomada hidrófila (Farm. U. S. A.), trietanolamina e vaselina, geleias de alginato de sódio, pectina e metilcelulose, óleos, óleo de ricino hidrogenado e sulfonado, glicóis polietilénicos, polissorbato 60, etc.

Foram estudadas especialmente duas pomadas a 5 % de alcatrão mineral (contendo também amido e óxido de zinco), uma com «tween» 60 e vaselina e outra com pomada hidrófila, que se mostraram mais perfeitas sob o ponto de vista galénico (homogeneidade, fácil remoção com água).

Os ensaios clínicos efectuados mostraram ainda a preferência da fórmula com vaselina e «tween», que tem a seguinte composição:

Oxido de zinco	25 g
Amido	25 g
Alcatrão mineral	5 g
«Tween» 60	10 g
Vaselina	35 g

Misturar o óxido e o amido com a vaselina e à parte o coaltar com o «tween»; juntar estes à pasta inicial.

Como nota, queremos referir um trabalho citado pelos AA., que demonstra não ter qualquer fundamento científico a recomendação especial de que se deve deixar em contacto o óxido de zinco com o coaltar, de modo a obter uma pomada escura.

FARMACOGNOSIA

Os Padrões Biológicos

SIMONNET, H.: *Produits pharm.* 8 (10), 521 (1953)

O autor faz uma revisão de conjunto acerca dos padrões biológicos, demonstrando a necessidade da aferição biológica de certos medicamentos. Refere a natureza das reacções biológicas utilizadas e faz considerações sobre a sua especificidade e a sua expressão quantitativa (reacções de tudo ou nada ou reacções proporcionais). Descreve as vantagens e inconvenientes do reagente biológico, salientando que estas reacções são, por vezes, um guia em trabalhos químicos de análise ou de síntese, pois se comportam semelhantemente a uma reacção corada característica de uma função química ou a uma propriedade física reveladora de uma estrutura. Em suma, desempenham na investigação um papel, por assim dizer, análogo ao do electrosκόpio de folhas de ouro na pesquisa e isolamento das substâncias radioactivas.

Ocupa-se das unidades biológicas, considerando-as em valor absoluto e em valor relativo. A propósito dos padrões de referência, trata da sua natureza e relata sumariamente o desenvolvimento da titulação biológica e o estabelecimento de padrões e de unidades. Descreve os padrões actualmente em uso, fazendo comentários acerca do seu estabelecimento, utilização, substituição e evolução.

Põe em destaque a obra realizada pela antiga Sociedade das Nações com as suas Comissões de higiene e de padronização biológica e esta, por sua vez, através do Instituto de Copenhague (fornecedor dos padrões de soros) e do «National Institute for Medical Research» de Hampstead (fornecedor dos restantes padrões). Fala-nos dos trabalhos da Organização Mundial de Saúde (patrocinada pela Organização das Nações Unidas), efectuados pela sua comissão de peritos para a padronização biológica que agrupou a si várias sub-comissões como: a das vitaminas lipossolúveis, a dos antibióticos, a dos antigêneos e a dos grupos sanguíneos. A Comissão da padronização biológica trabalha em ligação com as outras Comissões da O. M. S. que são: a dos antibióticos, a da tuberculose, a das doenças venéreas, a da farmacopeia internacional e a das zoonoses.

Refere que a Comissão de padronização biológica da O. M. S., tal como a antiga S. D. N., utiliza também os serviços dos referidos centros mundiais de Copenhague e de Londres (Hampstead) e, além deles, os de outros laboratórios agregados: Instituto Pasteur de Paris; «National Institute for Health» de Bethesda, Maryland (E. U. A.); «Lister Institute for preventive Medicine», de Londres; «Philipps Institute» da Pensilvânia; «Veterinary Laboratory», de Weybridge (Surrey), dependente este do Ministério da Agricultura e das Pescarias da Inglaterra. Os dois citados centros mundiais distribuem gratuitamente os padrões internacionais aos centros nacionais. O Instituto Pasteur de Paris distribui directamente o B. C. G.

BIBLIOGRAFIA

«Travaux des Laboratoires de Matière Médicale et de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris» — Tomo XXXVI, ano de 1951.

Ed. Vigot Frères-23, Place de l'École-de-Médecine — Paris (1952).

O presente volume consta de quatro partes, a primeira das quais se ocupa das cerimónias realizadas na Faculdade de Farmácia de Paris, em Junho de 1951, em memória do Professor Alberto Goris, cujo *Curriculum* foi evocado pelos Profs. René Fabre, Marcel Mascré e Maurice-Marie Janot, que puseram em relevo o seu saber, as suas invulgares qualidades de inteligência e persistência no trabalho e os relevantes serviços que prestou à Ciência em geral e à Farmácia em especial, através da sua cátedra, dos seus consagrados tratados de Farmácia Galénica (em colaboração com A. Liot), do seu serviço farmacêutico hospitalar, de que foi, em Paris, o chefe durante largos anos e de mais de 200 notas e memórias respeitantes a trabalhos de investigação.

Esta primeira parte termina pela apresentação da lista completa das publicações do falecido Professor, distribuídas pelas seguintes rubricas: Anatomia vegetal, Citologia vegetal, Química e fisiologia vegetais, Química biológica, Bioquímica microbiana, Farmácia Galénica, Livros e Monografias.

A segunda parte do volume é preenchida com a tese doutoral de Denise MAURON, intitulada «*Examen bacteriologique des comprimés pharmaceutiques*» que consta de 125 páginas nas quais relata o exame bacteriológico dos mais diversos comprimidos, como sejam: comprimidos para preparação de solutos injectáveis, comprimidos de sulfamidas, comprimidos opoterápicos, comprimidos drageificados e comprimidos de bacilos lácticos. Para cada uma destas espécies investigou a presença de germes, a sua identidade e o seu número.

Numa breve introdução considera as grandes vantagens da forma «comprimido» que conduziram a uma tão larga expansão que ultrapassou os limites da indústria farmacêutica e invadiu até outros domínios (comprimidos de reagentes químicos, de matérias corantes, de cosméticos, de produtos alimentares, etc.). Dado um tão largo uso, a autora põe a questão se os comprimidos, não sendo preparados com as precauções de uma perfeita esterilidade, serão portadores de microorganismos (bactérias ou fungos) susceptíveis de se tornarem patogêneos.

No primeiro capítulo faz um bosquejo histórico dos estudos sobre a conservação e as alterações das substâncias medicamentosas provocadas por micróbios, nomeadamente as águas destiladas, os extractos, os sacarolados e as preparações de fermentos lácticos. Resume aí também os estudos acerca da constituição da flora bacteriana das poeiras que, muitas vezes, são a origem da contaminação dos medicamentos.

No segundo capítulo ocupa-se das origens eventuais da contaminação: o ambiente (poeiras do ar e dos fatos dos operários), as matérias primas e suas manipulações (a secagem de granulados a 35-40° favorece o desenvolvimento dos microorganismos), as máquinas (mais ou menos expostas às poeiras) e o acondicionamento (mesmo quando feito automaticamente, os recipientes, as rollhas, as cápsulas e as cartongagens podem ser veículos de germes indesejáveis e, se for feito manualmente, a falta de cuidado do operário pode dar lugar a uma conspurcação com micróbios saprófitas da pele e até germes patogêneos).

Ainda neste capítulo, resume as diferentes fases da preparação dos comprimidos, o seu acondicionamento e a sua conservação.

O terceiro capítulo, que é o mais extenso, é dedicado ao estudo qualitativo dos microorganismos presentes nos comprimidos farmacêuticos, investigando bactérias aeróbias e anaeróbias e fungos, fazendo o estudo dos caracteres culturais e bioquímicos das colónias desenvolvidas e investigando, em particular, as enterobacteriáceas.

O quarto capítulo trata da contagem das bactérias aeróbias por cultura em meio sólido.

O quinto e último capítulo diz respeito ao estudo dos comprimidos de fermentos lácticos em especial.

Das investigações efectuadas sobre 19 amostras de comprimidos farmacêuticos pôde concluir que alguns destinados a preparação extemporânea de solutos injectáveis, preparados há cerca de 40 anos e guardados em pequenos tubos tapados com algodão e com rolha de cortiça parafinada, se mantinham estéreis, enquanto outros, contidos em grandes recipientes, estavam poluídos por microorganismos do género *BACILLUS* não patogêneos. Outro tanto sucedeu com comprimidos quer simples, quer drageificados, para administração oral, nos quais, por contagem em meios sólidos pelo método das diluições, encontrou de 500 a 12.400 germes por comprimido, números que, embora elevados, são comparáveis aos que habitualmente se encontram nos produtos alimentares e, portanto, podem ser tolerados sem inconveniente de maior. Refere que nos E. U. da América do Norte foi proposto um método de esterilização de preparados farmacêuticos por correntes electrónicas de elevada energia, que destruiriam as bactérias, seus esporos e virus.

No que se refere a comprimidos de bacilos lácticos, os seus ensaios demonstraram à evidência que, na grande maioria dos casos, eles são ineficazes, ou porque não contêm nenhuma bactéria láctica viva, ou as contêm em pequeno número, ou porque contêm germes estranhos. Para remediar o mal, lembra que poderia aplicar-se na fabricação de medicamentos com bacilos lácticos vivos o processo da dessecação liófila, método já muito utilizado para conservar os virus, as raças microbianas (estreptococos, pneumococos, etc.), os esporos de fungos, as proteínas, os soros, etc.

A tese da Dr.^a Denise Mauron é, pois, um trabalho cuja leitura se torna proveitosa e agradável. Deixando transparecer um perfeito dominio da técnica bacteriológica, a autora atingiu plenamente os fins que se propôs.

A terceira parte do tomo refere-se a «*Étude pharmacodynamique de quelques dérivés flavoniques*», tese doutoral apresentada também à Faculdade de Farmácia da Universidade de Paris por Edmond VAIREL.

Na introdução, o autor começa por fazer um pequeno resumo histórico sobre as aplicações e os estudos dos derivados flavónicos.

Depois, na primeira parte, em sucessivos capítulos, ocupa-se da extracção e da constituição química e apresenta as principais propriedades físico-químicas das substâncias ensaiadas.

Na segunda parte expõe, cronologicamente, os mais importantes trabalhos fisiológicos efectuados com as flavonas, referentes à sua toxicidade, à acção cárdio-vascular, à diurese, à acção sobre o tempo de coagulação e o tempo de hemorragia, à acção protectora contra os raios X e contra o choque anafilático, às acções anti-tiroídiana, anti-oxidante, inibidora de alguns fermentos (hialuronidase, histidina-carboxilase, etc.), inibidora do peristaltismo do intestino isolado, sobre a sexualidade das células, atenuadora da toxicidade de certas substâncias (mafarsene, estricnina, novocaína, adrenalina), ao antagonismo com o bissulfito de sódio e o di-cumarol, à acção bacteriostática, às propriedades vermífugas, ictiotóxicas e, sobretudo, aos efeitos sobre os capilares sanguíneos e à acção vitamínica P, chamando a atenção para o facto de alguns autores considerarem os derivados flavónicos não como substâncias vitamínicas mas como compostos que possuem, além de outras, a propriedade fisiológica de diminuir a permeabilidade e a fragilidade capilar.

Na terceira parte descreve as suas experiências realizadas com derivados flavónicos de diferente estrutura: heterosidos e geninas (flavonas, flavonois, isoflavonas, flavanonas e calconas).

Para apreciar a acção sobre a permeabilidade dos capilares, utilizou o coelho submetido a um regime bem determinado, adoptando um método de medida baseado na velocidade de difusão do azul de tripano. Havendo ensaiado mais de 30 substâncias, pôde concluir que as flavanonas (excepto o hesperidosido e o naringosido, que são fracamente activos) e as isoflavonas são ineficazes, enquanto as flavonas e sobretudo os flavonois e as calconas diminuem fortemente a permeabilidade. Essa diminuição é mais

acentuada em face dos heterosidos (ex.: rutosido, xantoramnoso) do que pelo efeito das geninas (ex.: quercetol). As catequinas (excepto o galhato) e os extractos ricos em derivados antociânicos, vizinhos sob o ponto de vista químico, são dotados das mesmas propriedades e num grau muito elevado; pelo contrário, as cumarinas (esculosido, dafnetol, scopoletol) têm efeitos menos acentuados.

Para avaliar a acção sobre a resistência capilar utilizou igualmente o coelho e, aplicando uma ventosa, determinou o tempo de aparição de petéquias. Este «test» é mais sensível, mas deu resultados menos constantes.

Pelas experiências realizadas em coelhos e ratos submetidos à acção dos raios X, concluiu que os derivados flavónicos aumentam o tempo de sobrevivência e diminuem a mortalidade, mas os resultados são nitidos somente nos animais submetidos a uma alimentação pobre de legumes verdes e irradiados com doses vizinhas da mínima mortal. As flavonas devem ser ministradas a título preventivo, antes da irradiação.

Sobre a pressão arterial, no cão, as substâncias ensaiadas provocam uma hipotensão mais ou menos acentuada, fraca no caso do rutosido e do xantoramnoso e mais nitida com o quercitosido e ulexosido.

O xantoramnoso e o rutosido não provocaram modificações da cronaxia do músculo gastrocnémio e do nervo ciático isolados da rã.

A excepção do xantoramnoso, os derivados flavónicos ensaiados comportaram-se como depressores do intestino isolado do coelho, sendo o mais activo o hesperidosido-metil-calcona.

Injectando rutosido no coelho, observou diminuição do tempo de coagulação.

Este heterosido elimina-se com relativa rapidez pela bilis, mas o xantoramnoso elimina-se mais lentamente. Qualquer deles não provoca, porém, alteração da quantidade de secreção.

Deste modo concluiu que os diferentes derivados flavónicos não apresentam sempre uma acção idêntica. Os efeitos podem ser diferentes consoante o «test» (permeabilidade, resistência dos capilares, perturbações devidas à irradiação, pressão arterial, intestino isolado, etc.). Mesmo quando a acção é do mesmo sentido, ela é muito variável de um derivado para outro, não sendo possível dizer que uma flavona é mais activa que outra sem indicar a técnica utilizada. O mecanismo de acção é complexo e vários factores (poder reductor, solubilidade, inibição de fermentos, etc.) parecem entrar em linha de conta, o que poderia explicar a variabilidade e a maior ou menor intensidade dos efeitos fisiológicos dos diferentes derivados flavónicos.

Este trabalho, orientado pelo Prof. R. PARIS, situa-se na já longa série de investigações sobre derivados flavónicos efectuados ou dirigidos por ele e iniciados no Laboratório de Matéria Médica da Faculdade de Farmácia de Paris, em 1936 em colaboração com o Prof. MASCRÉ. É digna de grande apreço a tese de E. VAIREL, porquanto constitui um dos derivados flavónicos um material farmacológico no qual, dada a sua nula ou fraquíssima toxicidade, se depositam ainda grandes esperanças.

da Ordem dos Farmacêuticos

A quarta e última parte do volume encerra seis trabalhos de investigação que constituem outras tantas memórias apresentadas à Academia de Farmácia de Paris, sobre os quais, em virtude de terem sido já anteriormente publicados em «Annales Pharmaceutiques Françaises», nos limitaremos a breve referência, indicando os números e páginas onde se acham expostos:

«Sur la gelsémicine», por M.-M. JANOT, R. GOUTAREL & W. FRIEDRICH — Ann. Pharm. franç. 9, 305 (1951).

A fim de determinar a fórmula molecular e a estrutura deste alcalóide, isolaram da raiz de *Gelsemium sempervirens* AIT. e purificaram por cromatografia e recristalização uma substância com p. f. 262° que, pelas determinações analíticas, mostrou possuir a fórmula $C_{20}H_{24}O_3N_2$. Pelo exame do espectro de absorção no ultra-violeta, admitiram para a gelsemicina a estrutura de uma oxi-norhidrogelsemina.

«Composition chimique du tégument séminal et du péricarpe de Marron d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L.)». — Por R. PARIS — Ann. Pharm. franç. 9, 424 (1951).

A partir do pericarpo isolou uma leuco-antocianina e um tanóide. Do tegumento obteve uma catequina. Com todas estas substâncias executou alguns ensaios farmacodinâmicos.

«*Sur les pigments jaunes des fleurs d'ajonc (Ulex europaeus L.)*» — por R. PARIS — Ann. Pharm. franç. 2, 642 (1951).

Do tojo arnal isolou uma monohidroxi-flavona de p. f. 132° (ulexflavona) e um heterosido de uma tri-hidroxi-flavona (ulexosido) de p. f. 260-262°, os quais, sob o ponto de vista farmacodinâmico, se mostraram pouco activos.

«*A propos des feuilles de Baobab (Adansonia digitata L.)*» «*Composition chimique et action physiologique*» — por R. PARIS e M.^{me} H. MOYSE-MIGNON — Ann. Pharm. franç. 9, 472 (1951).

Encontraram tanino, catequinas, mucilagens e um flavonosido (adansoniaflavonosido), substâncias que podem justificar alguns usos terapêuticos da droga.

«*Recherches sur les Fagara africains, III — Étude du Fagara macrophylla, ENGLER*» — por R. PARIS e M.^{me} H. MOYSE-MIGNON — Ann. Pharm. franç. 2, 479 (1951).

Das cascas das raízes de *F. macrophylla* obtiveram as seguintes substâncias: uma amida de p. f. 119,5° (fagaramida de GOODSON), uma outra substância de p. f. 50°, que é muito provavelmente também uma amida, análoga à herculina, um fitosterol de p. f. 214° e três alcalóides-substância A (p. f. 209-211°), isolada em tão pequena quantidade que não foi possível aprofundar o seu estudo; substância B, amarela (p. f. 278-280°), pouco solúvel em água, que designaram *xantofagarina* e substância C, vermelha (p. f. 238-240°) idêntica à fagaridina ou eritrofagarina de *F. xanthoxyloides*.

«*A propos de l'essai physiologique de l'Aconit (Aconitum napellus L.)*» — por R. PARIS e Melle. I. VAVASSELIR — Ann. Pharm. franç. 9, 718 (1951).

Após terem comparado vários métodos para aferição biológica dos acónitos, propõem como mais simples, mais preciso e, consequentemente, preferível, o da determinação da dose que mata 50% de ratos injectados por via sub-cutânea, e trabalhando comparativamente com uma aconitina padrão.

Na sequência de uma tradição iniciada pelos Profs. E. PERROT e A. GORIS, infelizmente já desaparecidos do número dos vivos, os Profs. M. MASCRÉ, M.-M. JANOT e R. PARIS continuam, pois, fazendo publicar anualmente, num volume, os mais importantes trabalhos realizados nos seus laboratórios.

Este 36.º tomo encerra os trabalhos efectuados em 1951, a que fizemos referência, e que honram os seus autores e a Faculdade de Farmácia de Paris.

Centro de Documentação Farmacêutica
A. PEREIRA

da Ordem dos Farmacêuticos

NOVIDADES TERAPÊUTICAS EM MEDICINA

pelo Prof. Alberto Guarino

Embora especialmente destinado aos Médicos, este livro merece ser lido por todos os Farmacêuticos, em especial por aqueles que se dedicam a assuntos relacionados com a Farmacologia e com a Terapêutica.

A par das principais doenças do Homem, aponta os mais modernos meios de tratamento para cada uma delas, insere um resumo sobre envenenamentos e intoxicações, e antibióticos e bactericidas — a que uma vasta bibliografia (1457 referências) dá especial valor.

Editado, com esmero, pelo Instituto de Pesquisas V. Baldacci-Pisa, de Itália, foi-nos este livro oferecido pelo colega Dr. Manuel Rodrigues Loureiro, a quem apresentamos os nossos melhores agradecimentos.

M. CRISTIANO

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

O EXERCÍCIO DE FARMÁCIA NO ESTADO DA ÍNDIA

Cópia do ofício n.º 139/53 do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos:

Ex.ºº Senhor Director Geral de Administração Política e Civil

Ministério do Ultramar

LISBOA

Em referência ao ofício n.º 217/P.º B—1 F., de 17 do corrente, emanado da Repartição dos Serviços de Saúde e Higiene, dessa Direcção-Geral, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos cumpre muito gostosamente o honroso encargo de emitir o seu parecer sobre a reclamação apresentada por diversos droguistas da Índia Portuguesa sobre algumas disposições do Diploma Legislativo n.º 1425 que aprovou o Regulamento do Exercício Farmacêutico naquele Estado.

Simultaneamente, desempenha-se também este Organismo da incumbência de dar a sua opinião sobre o referido diploma, sugerindo o que se lhe afigura consentâneo com as disposições em vigor na Metrópole e noutras províncias do nosso Ultramar — conforme o parágrafo 7.º da «Informação» sobre a qual recaiu o despacho de 2-3-953 de V. Ex.º (Doc. n.º 1).

Nestes termos:

A) ACERCA DA RECLAMAÇÃO DOS DROGUISTAS

Observa-se que o clamor levantado agora no Estado da Índia é em tudo semelhante ao que se verificou quando da publicação do Decreto n.º 17.636, de 19 de Novembro de -929, que na Metrópole regulamentou o exercício de Farmácia — diploma que serviu de modelo, nas suas bases essenciais, ao referido Regulamento do Exercício Farmacêutico na Índia Portuguesa.

Por isso entende este Sindicato que o parecer da Direcção de Saúde e Higiene desse Estado, e a informação desse Ministério, além de muito bem fundamentados, defendem de modo incontroverso — e em reforço da doutrina do Diploma n.º 1452 a que nos vimos reportando — os altos interesses da Saúde Pública no Estado da Índia onde, até agora, o serviço de assistência farmacêutica acusava uma incompreensível anomalia da qual a população não podia deixar de se ressentir. (Não esqueçamos que no Estado da Índia existem 188 estabelecimentos de drogaria, na totalidade entregues a pessoas sem instrução, praticando o exercício ilegal de Farmácia, em franca concorrência com as 87 farmácias legais estabelecidas no território).

Posto isto, permitimo-nos formular as seguintes proposições:

1) A cedência de medicamentos e sua preparação é, em todo o mundo civilizado, da exclusiva competência de indivíduos habilitados com curso de grau universitário, condição que coisa alguma pode justificar que deixe de observar-se no nosso Estado da Índia.

2) A afirmação dos droguistas, na sua reclamação, de que a execução do Regulamento do Exercício Farmacêutico na Índia implica a «cessação brusca e inopinada, da sua actividade, a perda dos capitais que trazem investidos, a iminência da falência a que é compelido o inteiro ramo da (sua) actividade comercial», longe de constituir motivo para reclamar, não cremos que seja fundamento sério a contrapor aos inúmeros benefícios que resultam para a Saúde Pública da proibição de venda ao público de medicamentos em estabelecimentos que não sejam as farmácias.

3) O prejuízo que os droguistas pretendem vir a ter pela proibição da venda de medicamentos ao público, não nos parece que seja realmente alarmante, uma vez que eles continuam com o direito de importar, ter em armazém e de vender às farmácias, exercendo assim uma actividade própria — como sucede na Metrópole, onde também em 1929, quando da publicação do Decreto n.º 17.636, se manifestou igual e infundado receio.

4) O comércio de drogaria no Estado da Índia, certamente não se limita à venda de medicamentos ao público; pelo contrário, um sem número de artigos constituem o seu objecto. De resto, a actividade grossista, isto é, a importação e venda de medicamentos às farmácias — que na maior parte lhes está adstrita — constitui negócio com uma margem de lucros (conforme na própria reclamação se indica) muito superior à que os armazenistas e importadores da Metrópole usufruem.

5) O sacrificio que se aponta é, portanto, relativo e não total, como se pode inferir da afirmação dos reclamantes, visto que o desenvolvimento ilegal que a actividade das drogarias veio a tomar, foi resultante de falta de fiscalização, que o Diploma Legislativo n.º 1452 pretende, precisamente, fazer restabelecer em sua plena função.

6) O erro dos reclamantes é manifesto quando pretendem tirar a conclusão de que na Metrópole as drogarías podem vender sem restrições as drogas e produtos químicos medicinais não manipulados; pelo contrário, as substâncias autorizadas são as que costam da lista publicada, que tende a diminuir por sucessivas revisões, nos termos do Decreto n.º 17.636.

Em conclusão:

Atendendo ao exposto, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, entende que não são de considerar os pedidos dos comerciantes de drogarias signatários da reclamação, inclusivé o da prorrogação do prazo referido no § 2.º do Art. 22.º do Diploma, para além dos 90 dias, pois a satisfação deste pedido, viria prejudicar os superiores interesses da Saúde Pública, visto que do inteiro e imediato cumprimento do Regulamento citado apenas resulta o facto de terminar, nas drogarias, a venda de medicamentos ao público, deixando-lhes não obstante todas as outras prerrogativas inerentes ao comércio em geral, prerrogativas que são vedadas às farmácias (Art. 10.º do Regulamento).

B) SOBRE O DIPLOMA LEGISLATIVA N.º 1452

Da análise do diploma em referência, ressalta que as suas disposições e doutrina assentam na legislação metropolitana, cujo objectivo é salvaguardar os altos interesses da Saúde Pública.

Todavia, em pormenor, notam-se no Diploma Legislativo n.º 1452 certas deficiências e disposições que não se coadunam com os preceitos adoptados na Metrópole e nas outras províncias ultramarinas. Referimo-nos especialmente à assistência técnico-farmacêutica, que constitui manifesta preocupação nos considerando que antecede o Regulamento do Exercício Farmacêutico.

Por exemplo: o Art. 3.º diz:

«Nenhuma farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos poderá laborar sem farmacêutico responsável, que assuma a sua direcção técnica e a exerça assidua e permanentemente durante as horas do expediente» (diríamos melhor: «durante as horas de laboração»).

Mas, logo nos seus parágrafos fica inteiramente desvirtuada a doutrina contida no corpo do artigo, quando se estatui que, «No caso de legítimo impedimento temporário o director técnico deve ser substituído por ... ajudante de farmácia...».

E em que termos e condições?

Até 30 dias de ausência (§ 2.º).

» 90 dias em doença eventual (§ 2.º).

» 120 dias em prolognamento de doença eventual (§ 6.º).

» 3 meses no caso do falecimento do farmacêutico director técnico (§ 4.º).

11 meses em que a Farmácia pode, legalmente, estar sem assistência técnico-farmacêutica.

Mas há mais: pode ainda suceder que, havendo cessação de contrato entre a entidade proprietária da farmácia e o farmacêutico director técnico, a substituição deste, ainda por ajudante de farmácia, pode ir até quatro meses (§ 6.º).

Há pois que considerar este ponto: Em nosso entender deveriam ser eliminados, pura e simplesmente, o § 1.º na parte que diz respeito à substituição do farmacêutico pelo ajudante e os §§ 3.º, 4.º e 6.º do Art. 4.º, 6 e seu § único; a última parte do art. 74.º; a última parte do § único do art. 76.º que se refere ao ajudante e, finalmente, o art. 91.º.

Outro ponto que suscita ponderação:

O Art. 6.º diz:

«Nenhuma farmácia pode estar aberta ao público sem que o farmacêutico, seu director técnico, seja seu proprietário no todo ou em parte, por associação com outro ou outros farmacêuticos. Mas a alínea b) do § 1.º do mesmo artigo determina taxativamente que os herdeiros das viúvas ou viúvos de proprietários de farmácia, diplomados ou não, venham a associar-se a farmacêuticos.

Salvo o devido respeito, entendemos que o preceito da referida alínea não está em coerência com a do corpo do artigo nem com a doutrina da correspondente disposição da lei em vigor na Metrópole. Por isso, em nossa opinião, a redacção daquela alínea deveria ser a seguinte:

«b) As farmácias das viúvas ou viúvos de proprietários de farmácia, no prazo de um ano, a contar da data do falecimento desses proprietários».

Quanto às restantes disposições, de uma maneira geral parecem-nos que correspondem ao fim em vista.

Lisboa, 18 de Março de 1953.

A Bem da Nação

O Presidente

a) Sebastião Rego

Assistente de Deontologia e Legislação Farmacêutica na Escola de Farmácia de Lisboa

UMA PALESTRA A PROPÓSITO DA XV ASSEMBLEIA GERAL DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA (F. I. P.)

De 13 a 20 de Setembro do ano que agora termina teve lugar em Paris a XV Assembleia Geral da F. I. P., organização internacional de que faz parte como sócio efectivo o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos (Sociedade Farmacêutica Lusitana).

Desde que estas assembleias se efectuam, só por duas vezes esta Sociedade se fez representar, tendo sido seus delegados os nossos colegas Senhores Adolfo Anibal da Veiga Teixeira, duma das vezes e, de outra, Manuel Mourato Vermelho, os quais ali se deslocaram em nome dela mas a expensas suas.

Como o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos continua a não poder dispor de fundos que possam cobrir as despesas de deslocação e manutenção de, pelo menos, um seu representante no estrangeiro, eis o motivo por que também desta vez os farmacêuticos portugueses não tiveram tli a sua representação.

Houve no entanto um nosso colega que assistiu à XV Assembleia Geral da F. I. P., na qual compareceu por força dos seus cargos oficiais: o Senhor Dr. José do Souto Teixeira, Director dos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia da Direcção Geral de Saúde.

Quis o Sr. Dr. Souto Teixeira ter a amabilidade de vir ao Sindicato contar-nos o que por lá se passou e observou.

Assim, no passado dia 13 de Novembro, pelas 21 horas, perante a Direcção e alguns colegas que ali propositadamente se reuniram, tivemos ocasião de ouvir o seu relato pleno de interesse não só resultante do seu apurado espírito de observação como, e principalmente, pelas considerações oportunas tecidas em volta dos assuntos versados.

Não nos propomos de modo nenhum fazer um relato oficial de toda a interessante palestra, mas anotaremos sim, e por ordem cronológica, as reuniões e cerimónias a que assistiu com o único fim de dar uma ideia de alguns dos assuntos de tão importante acontecimento, versados e desenvolvidos na sua interessante oração.

Na segunda-feira 14 de Setembro o Sr. Dr. Souto Teixeira assistiu à primeira reunião dos directores dos Laboratórios de Verificação das Especialidades Farmacêuticas; à reunião dos Secretários das Comissões das Farmacopeias; à inauguração oficial da Exposição pelo Ministro da Saúde Pública e da População e à recepção no Museu do Louvre, a qual descreveu quase em pormenor. Em 15 de Setembro, depois de ter assistido à continuação dos trabalhos da Comissão dos Directores dos Laboratórios de Verificação das Especialidades, ouviu uma conferência sobre assuntos respeitantes a alguns problemas científicos e compareceu à recepção dada pelo Sr. Presidente do Conselho Municipal de Paris, na Câmara Municipal.

A 16, no *Palais de Chaillot*:

Assembleia Geral, tendo ouvido uma interessante conferência pelo Prof. J. Volckringer sobre «A Unificação das Farmacopeias na sua apresentação e realização»; de tarde, na reunião da Secção Científica, conferência pelo Sr. Schou sobre «O Passado, o Presente e o Futuro da Farmácia»; à noite, *soirée* de gala na Ópera, inteiramente reservada à F. I. P., onde se representou «Les Indes Galantes».

Em 17: continuação das reuniões da Secção Científica e Reunião da União Mundial das Sociedades de História Farmacêutica. Finalmente, a 18, no novo anfiteatro da Faculdade de Farmácia; encerramento da Assembleia e, à noite, banquete sob a presidência do Ministro da Saúde Pública.

Neste verdadeiro congresso foram tratados muitos outros assuntos de grande interesse para o nosso Sindicato, que a falta de um seu representante não permite relatar e na discussão dos quais deveria tomar parte. Contudo o Sr. Dr. Souto Teixeira teve a preocupação de nos trazer as conclusões apresentadas pelas respectivas Comissões sobre o Seguro na Doença, assunto que para nós tem o máximo interesse, e sobre o problema das Drogarias, conclusões que a seguir publicamos e para as quais chamamos desde já a atenção dos nossos leitores.

Nas reuniões das Comissões das Farmacopeias não tivemos presente, evidentemente, um nosso representante. A ausência deste nosso representante coloca-nos numa situação de inferioridade que nada justifica. Urge, portanto, que essa Comissão seja uma realidade.

No final da palestra usou da palavra o Sr. Dr. Mendes Ribeiro, Director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, que fez em volta do ensino algumas interessantes considerações.

O Presidente da Direcção do Sindicato, Sr. Dr. Sebastião Rego, encerrou a agradável sessão, agradecendo ao Sr. Dr. Souto Teixeira a gentileza e a atenção que lhe mereceram os farmacêuticos por este Organismo representados.

CONCLUSÕES APRESENTADAS PELA COMISSÃO SOBRE OS PROBLEMAS DO SEGURO NA DOENÇA NA XV ASSEMBLEIA GERAL DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA (F. I. P.)

(15 DE SETEMBRO DE 1953)

Com o fim de melhor servir o doente, proclamamos:

- 1.º) A necessidade da livre escolha e a independência do farmacêutico no plano científico e moral.
- 2.º) Como a Farmácia é uma profissão liberal que aparentemente se exprime por uma transacção comercial: a entrega dos medicamentos — resulta daqui que a necessidade duma regulamentação económica não deve exercer-se em nenhum caso, em detrimento do carácter liberal da profissão.
- 3.º) Inferimos que a necessária fiscalização científica e liberal, seja exercida unicamente por farmacêuticos funcionários do Ministério da Saúde, e não pelas Caixas de Previdência.

- 4.º) Inferimos igualmente que a vulgar concorrência comercial tende a comprometer a qualidade do medicamento e portanto os preços devem ser regulados de modo que essa qualidade não possa ser objecto duma concorrência económica.
- 5.º) Para evitar estes inconvenientes é necessário que as Caixas e os Organismos de Previdência Social ouçam os conselhos técnicos, os farmacêuticos com farmácia e os delegados indicados pelas organizações profissionais mais representativas do país, na elaboração dos regulamentos que se relacionem com o movimento dos medicamentos.
- 6.º) Daqui resulta também que o Mutualismo e os Organismos de Previdência devem deixar aos farmacêuticos o exclusivo da entrega dos medicamentos. Não podem portanto ter qualquer direito de fornecer directa ou indirectamente medicamentos aos beneficiários das leis sociais.
- 7.º) No que diz respeito a preços, é necessário que um honorário correspondente às responsabilidades científicas e morais do farmacêutico se junte ao preço estabelecido para cobrir os riscos económicos.
- 8.º) Na mesma ordem de ideias, os hospitais, clínicas, policlinicas, dispensários e outros organismos de beneficência, não devem entregar medicamentos aos doentes não hospitalizados. Se a dispersão das farmácias em qualquer país constitui uma necessidade primordial de Saúde Pública, para colocar o medicamento o mais próximo possível do doente e se o fornecimento (quantidade e variedade de medicamentos) da farmácia deve ser suficientemente grande que permita ao doente ter à mão um completo arsenal de medicamentos, não se pode admitir que os organismos colectivos ou públicos, em consequência duma regulamentação sobre preços ou dum direito legislativo, retirem ao farmacêutico os meios de exercer convenientemente a sua arte.
- 9.º) As instituições hospitalares (hospitais, clínicas, etc.) que não possuam farmácia própria, devem adquirir os medicamentos nas farmácias mais próximas, abertas ao público.

Os medicamentos que possuam em armazém não poderão ultrapassar as necessidades normais duma semana. Pelo menos uma vez por mês esses depósitos serão fiscalizados por um farmacêutico diplomado. Os medicamentos que não estejam em conformidade com as prescrições da farmacologia nacional, devem ser destruídos. Os estabelecimentos hospitalares que não tenham farmácia para os seus serviços internos, devem justificar a origem dos medicamentos que tenham em seu poder.

PROBLEMA DOS DROGUISTAS

Conclusões:

- 1.º) Por definição, só a Farmácia está autorizada a possuir provisão de medicamentos. Por princípio é ela que dispensa todos os medicamentos.
- 2.º) Os medicamentos não devem ser entregues pelos laboratórios e pelo comércio por grosso, senão às farmácias.
- 3.º) A distribuição dum medicamento deve ser severamente vigiada; em caso de venda ilícita devem ser impostas sanções.

ACTIVIDADE DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO HOSPITAL JÚLIO DE MATOS

Por FERNANDO BETTENCOURT DOS SANTOS
Chefe dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Júlio de Matos

Em 7 de Julho de 1947, ao iniciar-se o funcionamento dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Júlio de Matos, não dispunham estes senão da casa com os respectivos móveis e meia dúzia de utensílios de laboratório. Quanto a pessoal, apenas o chefe de serviço e nada mais. Só ao fim de dois dias se apresentou um servente, e, mesmo assim, ao princípio, apenas fazia o serviço externo, isto é, ia buscar os medicamentos precisos e que ainda não era possível preparar.

Pouco a pouco, com a chegada de material de laboratório e de matérias primas, o número de preparações foi aumentando até se atingir o normal funcionamento do serviço, para o que se tornou necessário vencer dificuldades de vária ordem, sem se pouparem esforços no sentido de se conseguir levar a bom termo a nossa missão.

O servente, mais tarde transformado em serventuário, único funcionário com que inicialmente contávamos, não tinha qualquer espécie de conhecimentos úteis ao funcionamento do serviço. Tivemos portanto necessidade, à falta de outro pessoal, de pouco a pouco instruir esse serventuário em tarefas de reduzida responsabilidade que se tornava necessário executar e que dispensavam conhecimentos de ordem técnica, tais como a lavagem, enchimento, fecho e rotulagem de ampolas, e, ainda, a distribuição de medicamentos, que consiste essencialmente na contagem de ampolas, comprimidos e outras formas farmacêuticas, conforme as requisições enviadas ao serviço, e a sua entrega ao respectivo pessoal de enfermagem.

Em 1948, estive durante alguns meses ao serviço uma ajudante de farmácia, da qual pouca utilidade prática se pôde tirar. Acidentalmente, e porque o pessoal existente é insuficiente, têm prestado serviço a título precário, auxiliares de enfermagem e uma criada. Igualmente se tem aproveitado a colaboração, mas, em regime de estágio, de algumas farmacêuticas.

Até 1950 não dispusemos de quem, tecnicamente, nos pudesse ajudar. Só em Janeiro desse ano, com a nomeação duma colega (embora com categoria de ajudante de farmácia) ficámos dispostos duma colaboração técnica efectiva, colaboração que tem sido valiosa.

O quadro de pessoal até agora existente é insuficiente para o trabalho de rotina, — preparações e distribuição de medicamentos —, não sendo possível manter com normalidade e eficiência o serviço de verificação de matérias primas e manipulados, serviço este imprescindível, sem que seja suficientemente dotado de pessoal. É o que sucede no serviço a nosso cargo.

Acontece ainda que o trabalho de contabilização está a cargo do serviço, o que causa sérios embaraços, dado o reduzido pessoal de que dispomos.

O quadro de pessoal proposto pela Direcção do Hospital (um chefe de serviço, um assistente, um ajudante, um segundo ajudante, um serventuário e uma criada), o qual não sabemos se foi aprovado superiormente, deve resolver o problema do pessoal, desde que o recrutamento deste seja devidamente seleccionado.

Outro problema é o do vencimento dos farmacêuticos. É de estranhar que os farmacêuticos hospitalares não tenham os seus vencimentos equiparados aos dos outros funcionários técnicos com cursos superiores (engenheiros, agrónomos, arquitectos), para mais que essa equiparação já foi feita dentro do Ministério do Interior, na Direcção-Geral de Saúde. É injusta esta situação de desigualdade. Mas ainda é mais para estranhar que não se tenha feito a equiparação dentro do mesmo departamento oficial, ou seja, no próprio Hospital Júlio de Matos. De facto, não faz sentido a anomalia aqui verificada de o chefe dos Serviços Farmacêuticos ter vencimento não só inferior ao dum médico chefe de serviço, mas até ao dum primeiro assistente médico. Por outro lado, não se compreende que para o segundo assistente dos Serviços Farmacêuticos, agora proposto, fosse fixado um vencimento inferior ao dum segundo assistente médico.

É delicada a tarefa de manipular medicamentos, e só pode ser levada a bom termo, quando se disponha não só de instalações adequadas e bem apetrechadas, como do pessoal necessário e convenientemente remunerado, de molde a poder produzir com paz de espirito e sem preocupações pessoais de ordem material.

Por outra via, na base duma organização perfeita, temos que contar com a pureza das drogas e produtos químicos, bem como com a sua conservação e a dos produtos manipulados. Não é possível garantir a eficiência dos medicamentos, sem uma verificação cuidadosa não só das matérias primas como também dos produtos manipulados. Ora, o reduzido pessoal, já por si insuficiente para o trabalho de manipulação, distribuição e contabilização, impossibilita-nos de organizar convenientemente um serviço de verificação de medicamentos.

A produção é bastante elevada em relação ao pessoal existente. Só com vontade de «bem servir», foi possível alcançar e manter o nível de produção atingido.

O pavilhão onde se encontra instalado o serviço, construído propositadamente para este, mas obedecendo a uma concepção antiquada quanto à distribuição das salas de trabalho, foi aproveitado o melhor possível, sem contudo se poderem evitar certas deficiências. Foi necessário fazer algumas adaptações e certamente será preciso ainda proceder a outras.

O apetrechamento do serviço é regular. Existem ainda algumas deficiências que não foi ainda possível remediar.

Em 1949 fez-se o estudo do «Formulário de Medicamentos», o qual chegou a ser submetido à apreciação do Director do Hospital, mas que, por motivos vários, não entregámos para ser publicado. Só porém em 1951, depois de incluir as drogas que nesse espaço de tempo haviam sido introduzidas na terapêutica, foi então publicado.

O nosso «Formulário», como qualquer formulário hospitalar, não é mais que uma compilação de fórmulas que interessam à clinica do hospital. Procurou-se fazer um trabalho cuidado, seleccionando as drogas e as fórmulas de mais interesse. Sob o aspecto como foi organizado, ele representa no entanto uma inovação em relação às publicações similares portuguesas. «Pela primeira vez, entre nós, 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». (Rev. port. farm. 2, 149, 1952).

da Ordem dos Farmacêuticos

Pelo mapa dos medicamentos manipulados no serviço e fornecidos aos diferentes pavilhões, embora ele não indique as espécies preparadas dentro de cada forma farmacêutica, se poderá avaliar o esforço que tem sido necessário realizar para conseguir a produção adequada com o reduzido pessoal de que tem disposto o serviço; demais, há que contar, como já atrás se disse, com o serviço de distribuição e com a parte administrativa e sem atendermos à verificação dos medicamentos.

Dos benefícios que a existência dos serviços farmacêuticos prestam dentro da organização hospitalar, não vale a pena falar, pois eles são bem conhecidos, visíveis, evidentes.

(Segue-se o mapa dos medicamentos manipulados fornecidos)

MEDICAMENTOS MAN

	1947 Julho a Dezembro	1948	1949
Água destilada	?	219 litros	431 litros
Água oxigenada a 10 volumes ...	136 litros	400 litros	335 litros
Ampolas	9.875	54.403	66.592
Cápsulas de gelatina	—	6	40
Colírios	335 grs.	1.475 grs.	2.225 grs.
Comprimidos	—	13.334	97.677
Elixires	100 grs.	1.000 grs.	5.700 grs.
Emulsões	—	—	—
Extracto cocentrado de cereais ...	—	36.500 grs.	40.250 grs.
Extractos fluidos	100 grs.	1.000 grs.	5.700 grs.
Glicerados	60 grs.	—	300 grs.
Glicéreos	170 grs.	100 grs.	40 grs.
Granulados	600 grs.	1.710 grs.	4.710 grs.
Hóstias	5.761	17.262	7.989
Infusos	1.000 grs.	500 grs.	—
Linimentos	—	—	600 grs.
Oleos	100 grs.	400 grs.	340 grs.
Óvulos	20	50	161
Papéis	1.134	4.766	3.201
Pilulas	1.266	3.703	1.389
Poções	20 quilos	23 quilos	15 quilos
Pomadas	4 quilos	18 quilos	21 quilos
Pomadas em bisnagas	29	258	255
Pós (misturas)	—	250 grs.	140 grs.
Solutos	258 litros	1.826 litros	2.794 litros
Solutos esterilizados (balões e frascos)	194	662	524
Solutos alcoólicos	32 quilos	87 quilos	166 quilos
Supositórios	20	181	523
Tinturas	1.340 grs.	8.285 grs.	6.490 grs.
Vinhos	—	500 grs.	—
Xaropes	1.107 quilos	3.614 quilos	4.830 quilos
Diversos	—	1.505 grs.	1.375 grs.
Caixas esterilizadas	?	148	284

Durante o mês de Dezembro de 1952 prepararam-se cerca de 450 litros de emulsão de leite a partir de leite em pó.

PULADOS FORNECIDOS

1950	1951	1952	1953
661 litros	794 litros	997 litros	1.437 litros
374 litros	400 litros	293 litros	452 litros
77.940	70.526	63.449	62.621
—	1.155	2.094	8.054
1.415 grs.	2.880 grs.	615 grs.	1.065 grs.
178.282	243.014	278.715	384.707
20.850 grs.	4.800 grs.	450 grs.	8.400 grs.
—	4.700 grs.	1.500 grs.	500 grs.
10.400 grs.	4.500 grs.	11.800 grs.	40.000 grs.
20.850 grs.	140 grs.	10 grs.	85 grs.
—	400 grs.	1.200 grs.	1.660 grs.
285 grs.	70 grs.	120 grs.	40 grs.
4.900 grs.	4.550 grs.	2.100 grs.	1.530 grs.
1.280	4.191	1.806	1.910
150 grs.	300 grs.	37.185 grs.	4.200 grs.
700 grs.	—	—	—
1.250 grs.	1.065 grs.	530 grs.	690 grs.
156	162	229	202
1.258	1.156	2.710	1.937
777	496	—	—
18 quilos	80 quilos	63 quilos	67 quilos
19 quilos	25 quilos	28 quilos	23 quilos
318.	404	403	636
610 grs.	200 grs.	610 grs.	2.030 grs.
3.051 litros	3.284 litros	4.093 litros	4.344 litros
672	707	725	594
182 quilos	227 quilos	230 quilos	342 quilos
1.030	1.026	780	1.025
19.435 grs.	22.485 grs.	15.000 grs.	14.960 grs.
—	4.300 grs.	600 grs.	1.350 grs.
5.281 quilos	5.937 quilos	6.204 quilos	5.896 quilos
2.655 grs.	3.300 grs.	8.480 grs.	16.190 grs.
295	495	992	551

De Janeiro a Junho de 1953 prepararam-se cerca de 30.000 litros de emulsão de leite a partir de leite em pó.

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

104) Pergunta — Tive de adquirir há dias para vender a um cliente, uma *Especialidade* farmacêutica, injectável, que tem a seguinte composição: Azeite neutro esterilizado 98%, Extracto total dos órgãos internos do *Bufo vulgaris* 2% Rogo aos Ex.^{mos} colegas a subida fineza de me informarem: 1.º Se o *Bufo vulgaris* é o curujão. 2.º Se a preparação deste extracto assim como a avaliação das suas propriedades terapêuticas estão descritas e no caso afirmativo, onde. — J. A. M.

Resposta — 1.º O *Bufo vulgaris* LAUR. é o sapo que se encontra com maior frequência no nosso país, onde existem também o *B. calamita* LAUR (sapo aranzeiro) e o *B. viridis* LAUR. (sapo verde).

No Brasil, o *Bufo vulgaris* LAUR., é designado correntemente por cururu.

Não temos conhecimento de que tal espécie seja conhecida por «Curujão».

Dá-se nome de corujão à ave nocturna *Bubo maximus* FLEM., vulgarmente chamada bufo, mas que nada tem, evidentemente, com o *Bufo vulgaris* LAUR.

2.º — Desconhecemos onde estejam descritas a preparação e a avaliação de tal extracto.

A Farmacopeia Homeopática Alemã menciona a secreção das glândulas dérmicas do *Bufo vulgaris* LAUR. que manda misturar com lactose, de forma a obter produtos a 1:10, a 1% e 1‰. Essa secreção obtém-se fixando o animal vivo sobre uma placa de cortiça com várias ranhuras e fazendo deslizar depois, lentamente, sobre o seu dorso os polos de um aparelho de indução. Deste modo as glândulas epidérmicas, que são verrugosas e especialmente abundantes no dorso, no pescoço e detrás dos ouvidos, começam a produzir substâncias tóxicas (venenos de sapos), sob a forma de uma secreção branco-amarelada, espessa, cremosa ou leitosa, amarga, de cheiro amoniacal ou aliáceo.

Tais venenos têm sido empregados, como medicamento, desde tempos antiquíssimos, pois aparecem já citados no ano 150 a C. por NICANDRO médico e poeta grego; DIOS-CÓRIDES preparava medicamentos com sapos e PLÍNIO atribuiu a estes animais forças mágicas e demoníacas.

Durante a Idade Média o sapo foi considerado um atributo das bruxas e do demónio desempenhando, quase unicamente, o papel de feitiço. Mas, nas Farmacopeias dos séculos XVII e XVIII são mencionados sapos dessecados (pele e pó de sapos) e recomendados, como diuréticos, na hidropisia e outros males.

Quando WITHERING (1785) introduziu na terapêutica a dedaleira, esta foi substituir, quase por completo, o uso dos sapos no tratamento das doenças cardiovasculares. Os chineses usam ainda, e desde tempos muito remotos, o veneno de sapos que designam «Chan-su» ou «senso» contra o cancro, as tumefacções e feridas abertas e até como afrodisíaco.

O estudo experimental em animais dos venenos de sapos foi iniciado por LAURENTIUS em 1768 e as investigações químicas começaram com PELLETIER em 1817. Após estes, outros investigadores se ocuparam dos mesmos, mas somente em 1877 FORNARA demonstrou de modo inequívoco que, sobre o músculo cardíaco, a sua acção era semelhante à da dedaleira, conclusão a que posteriormente também chegou FAUST (1902), o qual, pela primeira vez, admitiu a hipótese de tal acção ser devida a substâncias do grupo das esterinas, que WIELAND e colaboradores vieram a confirmar. Para o estudo da composição química do produto chinês «senso» salientam-se os trabalhos de KOTAKE e seus colaboradores (1928-1939), de JENSEN e sua escola (1930-1933) e de KUNO MEYER (1949).

No que respeita a estudos farmacológicos, há que assinalar, entre outros, os de PHISALIX e BERTRAND (1902), de HANDOVSKY (1920) de BESSNER (1926), e, mais recentemente, sobretudo os de K. K. CHEN, A. L. CHEN e colaboradores (1930-1938).

A sua composição química é muito complexa destacando-se as substâncias activas sobre o músculo cardíaco (bufotoxinas, bufogeninas ou bufaginas) que, pelas suas estruturas e acção farmacológica, se assemelham aos tóxicos cardíacos retirados de várias espécies vegetais e também as substâncias básicas tóxicas derivadas do triptofano (bufotenina e bufotionina), designadas *alcaloides dos sapos* e incluídas no grupo das aminas biogénas. O *Bufo vulgaris* LAUR. de tamanho médio pode fornecer à roda de 2,5 mgr de substâncias cardiotóxicas e 0,1 mgr de substâncias básicas azotadas. Além destes dois

grupos de substâncias, encontram-se ainda eterinas animais e vegetais, pró-vitamina D, adrenalina, glutatão e vitamina C.

Nos E. U. da América do Norte usa-se em certas afecções do coração a *Cinobufagina*, produto biologicamente aferido, obtido da já mencionada droga chinesa «senso».

A *bufotenina* em doses de 0,50 a 2 mgr exerce uma intensa acção sobre a pressão sanguínea, que eleva devido a vasoconstricção. Segundo RAYMOND-HAMET, esta acção é comparável à da nicotina e provavelmente condicionada por uma descarga de adrenalina pelas cápsulas suprarenais.

A bufotenina, semelhantemente à fisostigmina das favas do Calabar (igualmente derivada do 5-oxindol), inibe a colesterinase que efectua a hidrólise da acetil-colina.

Por outro lado, as substâncias alcaloidicas dos sapos paralizam os centros motores do encéfalo e da medula.

Aplicados localmente, os venenos dos sapos, depois de uma irritação passageira, produzem anestesia das mucosas, da conjuntiva e da córnea. Por essa razão, têm sido utilizados com êxito, em lugar da cocaína, em operação nos olhos e contra as dores dos cancerosos.

Se como escrófulas considerarmos, segundo a concepção antiga, apenas certas manifestações externas da tuberculose, a presença de pró-vitamina D nas secreções dérmicas dos sapos poderia, de certo modo, conferir e estas alguma acção anti-escrófulosa, mas tais secreções encontram-se apenas nas glândulas epidérmicas e não em outros órgãos do animal, donde, segundo parece, é obtido o preparado em questão. — A. P.

105) *Pergunta* — Tomo a liberdade de lhes vir ocupar algum tempo aproveitando-me da oferta da Revista Portuguesa de Farmácia, e desejando que me fosse enviada logo que possível a resposta pelo correio.

Tenho um velho e bom amigo com grave doença. É médico mas, pelos seus sofrimentos, deixou já de exercer a profissão. Está cada vez mais *preso* a um Parkinsonismo que, desde alguns anos o vem atacando, sofrendo ainda de grandes dores pelo corpo. Há tempos viu publicado, na «Vida Mundial» um artigo sobre uma cura de reumatismo usando um novo processo de aplicação de uma pomada de adrenalina.

Pelo estado de espírito em que se encontra, todas as notícias em que veja qualquer possibilidade de minorar os seus sofrimentos são outras tantas esperanças. A mim recorreu, coitado, como de outras ocasiões.

Já pela natureza da publicação, já por falta de elementos, nada pude fazer. Mas há dias, numa página sobre assuntos médicos, do «Diário Popular», o Dr. Almerindo Lessa referia-se ao mesmo tratamento, o que me faz pensar ter fundamento científico a notícia.

Este «prólogo» apenas tem por fim mostrar quais as minhas intenções e quanto interesse tenho em poder ser útil a um amigo tão doente.

Poderão V. Ex.^{as} indicar-me a maneira de preparar essa pomada?

Agradecendo antecipadamente, etc. — M. P. B.

Resposta — Numa revisão de Tratados de Farmácia Galénica, Farmacopeias e Formulários, apenas encontramos na *Pharmaceutical Formulas* uma pomada de adrenalina simples, com a seguinte composição:

Adrenalina	0,1 g
Ácido clorídrico dil.	0,2 g
Água destilada	2 g
Vaselina	33 g
Lanolina hidratada q. b. p.	100 g

(Por adrenalina estende-se, evidentemente, a adrenalina base. O ácido clorídrico diluído é a 10% c/H (cerca de 27% do produto comercial) — *British Pharmacopeia* 1953 — A lanolina hidratada é constituída por 7 partes de lanolina anidra e 3 de água destilada).

Não conseguimos coelher, porém, quaisquer referências bibliográficas indicativas do emprego desta pomada para reumatismo ou Parkinsonismo. — A. M. L.

106) *Pergunta* — Por um cliente foram-me pedidas umas indicações acerca da possibilidade de arranjar uma tabuleta *luminosa*, semelhante, por exemplo, às boias luminosas ou aos mostradores de certos reógios, cujas horas se vêem bem na escuridão. Agradecia informarem-me se é viável a preparação de qualquer fórmula que satisfaça ao fim em vista e caso o seja, também a composição e o *modus faciendi* — A. J. F. F.

Resposta — De *Bennett's Chemical Formulary*:

Pigmento fosforescente (SZn-2301)	400 lb.
Palmitato de zinco	13 lb.
Glyptal 2475	76 gal.
Naftenato de manganéz	2 gal.

Os ingredientes devem ser misturados por agitação. A trituração do pigmento afectará as suas propriedades luminiscentes. — *L. S. D.*

107) *Pergunta* — Numa localidade onde a Inspeção de Saúde não fiscaliza o exercício de actividade farmacêutica, quem comunica oficialmente à Direcção Geral de Saúde as alterações que se podem dar nas direcções técnicas ou propriedade das farmácias por motivos vários como doença, morte, dissolução de sociedades etc.? — *X. (P. D.)*.

Resposta — Nas localidades que raramente são fiscalizados pelos Serviços Técnicos da Direcção Geral de Saúde, a doença ou morte dos Directores técnicos e as mudanças de propriedade devem ser participadas por todos os funcionários sanitários, autoridades administrativas e policiais, logo que disso tenham conhecimento. (Art. 25.º e seus parágrafos do Decreto 17 636). As alterações das direcções técnicas só se efectivam quando são participadas pelos próprios farmacêuticos. (Art. 20.º do Decreto n.º 17 636). — *M. T.*

108) *Pergunta* — Destinada à Delegação de Saúde desta localidade, tenho fornecido várias vezes as seguintes fórmulas:

Iodo	1 g
Iodeto de potássio	2 g
Água destilada	300 g

F. 10 fórmulas

Ácido salicílico	100 g
Enxôfre precipitado	100 g
Vaselina q. b. p.	1000 g

Como são medicamentos requisitados em quantidades que ultrapassam as normais do receituário e porque se trata duma obra de assistência, hesito no preço a fazer; e, assim, peço o favor de me dizerem que preço devo fazer a uma e outra fórmula. — *A. F.*

Resposta — Os únicos preços legais das fórmulas que apresenta, ou de quaisquer outras nas mesmas condições, são o que resultam da aplicação rigorosa do Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações. Da pergunta parece transparecer uma vontade, aliás louvável, de fazer, legalmente, preços mais baixos, uma vez que se trata de medicamentos destinados a uma obra de assistência e também pelo facto dos medicamentos serem fornecidos em quantidades maiores do que as normais. Não há qualquer razão para pensar assim porque os preços das quantidades indicadas sofrem automaticamente e legalmente uma baixa substancial. Vejamos:

1.ª FÓRMULA :

Preço de uma fórmula, 7\$60 — 10 fórmulas 40\$00 — baixa: 44,7%.

2.ª FÓRMULA :

Preço de 50 gr. de pomada, 6\$30 — 1000 grs. 51\$40 — baixa 18,4%.

É certo que o n.º 12 das Disposições Gerais do Regimento, admite que *fora das preparações e outras condições do receituário clínico, não são de aplicar os preços regimentais.*

Esclarecemos que a disposição indicada não é de considerar nestes casos, porquanto, segundo esclarecimentos colhidos junto da Comissão do Regimento, elas se destinam ao

fornecimento por grosso e para usos quase sempre não terapêuticos, das drogas geralmente simples. Por exemplo: Perborato de sódio para lavagem de roupa; Ácido bórico para salas de baile; Potassa sulfurada para a oxidação de metais, etc., etc.

Esta disposição (n.º 12) é muito antiga e destinava-se também a salvaguardar determinadas farmácias que, sem a destrinça que hoje existe, eram ao mesmo tempo armazénistas, as quais nunca poderiam fornecer a preços legais outros clientes compradores por grosso, e até as próprias farmácias, a preços inferiores aos tabelados oficialmente, se não fosse a citada disposição. — M. T.

109) *Pergunta* — Dois farmacêuticos, um dos quais proprietário e director-técnico de uma farmácia, o outro apenas proprietário de uma farmácia, poderão associar-se com um ajudante herdeiro de terceira farmácia, tendo como director-técnico o segundo farmacêutico? — A. S. — P. D.

Resposta — O consulente após esta pergunta faz um parêntese do qual, pela maneira como está redigido, não compreendemos o sentido. A resposta é a seguinte: Não podem; primeiro porque «Nenhum farmacêutico poderá ser proprietário de mais de uma farmácia aberta ao público». (Art. 3.º do Decreto 23.422); segundo porque só são permitidas sociedades entre farmacêuticos (Art. 1.º do citado decreto). — M. T.

110) *Pergunta* — Dois farmacêuticos, cada um proprietário e director-técnico de sua farmácia, podem associar-se para exploração de uma terceira farmácia, tendo como director desta última um diplomado seu empregado. — A. S. — P. D.

Resposta — Não podem, pela primeira razão de resposta à pergunta antecedente e porque o director-técnico teria que ser também proprietário de farmácia (Art. 1.º do Decreto 23.422). — M. T.

111) *Pergunta* — Permita que lhes tome um pouco de espaço da secção *Perguntas e Respostas* para o caso seguinte:

Não sei qual a vantagem que os Ex.^{mos} Srs. Farmacêuticos encarregados de elaborar o novo Regimento dos Preços dos Medicamentos viriam em adoptarem nomes menos usuais de substâncias e desprezaram aquilo de uso corrente como sucede com Água de Botot, Airol, Antipirina, Dermatol, Dionina, Icttol, Estovaina, Euquinina, Fenacetina Gomenol, etc., etc., em vez dos quais adoptaram outros, como digo, menos vulgares. Porque não usar as duas designações devidamente taxadas?

Não vejo nisso desvantagem. Além disso pouparíamos tempo e aborrecimentos, especialmente quando pretendemos achar com pressa o preço a uma fórmula e, habituados como estamos, vamos procurar os nomes que em regra o facultativo prescreveu e encontramos a palavra *vidé*.

Porque motivo não foram também mencionados os preços do Solutio de Bourget, Pomada de Ideto de Potássio e outros de uso diário que nos obrigam a andar constantemente a folhear o Regimento?

A minha modesta opinião de ajudante de farmacêutica não me permite fazer apreciações a um trabalho elaborado por pessoas de reconhecido valor intelectual e profissional, todavia atrevo-me a dizer que o critério adoptado é pouco prático. — M. G. T.

Resposta — O critério adoptado pela comissão oficial do Regimento dos Preços dos Medicamentos fundamentou-se em disposições legais e não em simples arbitrio, sem curar, bem entendido, do maior ou menor trabalho a dispendir pelo farmacêutico para calcular os preços das fórmulas executadas.

A Farmacopeia Portuguesa indica-nos os produtos de marca comercial registada, acompanhando-os de um asterisco, e que figuram na tabela especial da página 37 do Regimento. Na tabela geral não podem figurar preços senão dos vulgarmente chamados *sinónimos*, que são muito mais baixos do que os dos verdadeiros. Seria disparate taxar os dois com igual preço.

Veja que, até, as fábricas de produtos químicos dos diferentes países não põem nos rótulos das suas embalagens senão a sua *denominação química*. Os nomes de fantasia só os detentores do registo os podem usar.

Claro, que o Regimento podia deixar de se referir à *Aspirina*, seguida da sua designação química, mas houve razões ponderosas para preferir o que está — e está muito bem.

Sobre a *Água de Botot*, há que lembrar uma circular distribuída pelas farmácias do país, enviada pelo representante em Portugal do respectivo preparador, que é francês,

avisando que seriam chamados à responsabilidade todos aqueles que usassem essa denominação. Por esse facto a Farmacopeia inseriu a fórmula da *Tintura de anis estrelado, composta*, com a seguinte observação: *equivale à Água de Botol*.

Quanto à ausência do *Soluto de Bourget. Pamoda de iodeto de potássio* e outras fórmulas de «uso diário», deve ter notado que desapareceram todos os preparados magistrais. Com o critério adoptado há vantagens de vária natureza, que será desnecessário enumerar. — ADOLFO TEIXEIRA.

112) *Pergunta* — Vendi há dias na Farmácia em que estou a trabalhar um medicamento especializado denominado *Vitamina T*, cuja composição é a seguinte:

Vitamina T	25.000 U
Xarope aromatizado q. b. p.	50 cm ³

Muito agradecia o favor de me dizerem o que é a *Vitamina T* e me darem uma resposta através da nossa revista, visto presumir haver muitos colegas que, como eu, a desconhecem — M. A. S.

Resposta — Veja na Secção «Revisões de Conjunto» publicada no presente número. — L. S. D.

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

Instrução dos processos de licenciamento de farmácia e laboratórios

AVISO

Para os devidos efeitos se publica que por despacho de 28 de Julho último, de S. Ex.^a o Subsecretário de Estado da Assistência Social ficou estabelecido que a exposição a que se refere o art. 15.^o do Decreto n.^o 17.636, de 19 de Novembro de 1929, bem como os outros documentos que são exigidos para a instrução dos processos de licenciamento dos estabelecimentos referidos no mesmo artigo, somente serão exigidos depois de ter sido despachado favoravelmente o respectivo requerimento de licença de instalação.

Direcção-Geral de Saúde, 19 de Outubro de 1953. — O Director-Geral, *Augusto da Silva Travassos*.

(«Diário do Governo», II Serie, n.^o 250, de 26-10-1953).

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

IV — NOTICIÁRIO

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

AUTOS LEVANTADOS — Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou, no presente trimestre, os seguintes estabelecimentos:

Casa de artigos de criança (Maria da Conceição de Figueiredo Malva do Vale) — Av. Guerra Junqueiro, 24 — Lisboa, em 14-11-953.

Drogaria (Alpinto Brandão Soromenho) — Av. Eng. Duarte Pacheco, 132 — Setúbal em 19-11-953.

Drogaria (António Júlio da Costa Reis) — Setúbal, em 19-11-953.

Drogaria (Carlos Alberto de Sousa) — Setúbal, em 19-11-953.

Drogaria (António Lúcio do Rosário) — Setúbal, em 19-11-953.

Drogaria (Horácio Benedito Aleluia) — Grandola, em 19-11-953.

Drogaria (Mário Gonçalves Pacheco) — Setúbal, em 19-11-953.

Drogaria (Célia de Oliveira e Silva) — Sines, em 19-11-953.

Drogaria (Joaquim Pires) — Grandola, em 19-11-953.

Mercearia (Artur José da Costa Pita) — Sines, em 19-11-953.

Drogaria (Francisco R. de Sousa e Silva) — Alcácer do Sal, em 19-11-953.

Drogaria (João Arimateia Lobo) — Arraiolos, em 20-11-953.

Drogaria (José Fernandes Segurado) — Évora, em 20-11-953.

- Drogaria (Isidoro Caetano da Silva Lameira) — Évora, em 20-11-953.
 Drogaria (José Francisco Padilha Fava Rica) — Évora, em 20-11-953.
 Drogaria (Boaventura dos Santos Lopes) — Arraiolos, em 20-11-953.
 Drogaria (Francisco António da Rosa) — Arraiolos, em 20-11-953.
 Mercçaria (José Jacinto Jorge) — Vidigueira, em 20-11-953.
 Drogaria (José Antunes Neto) — Ferreira do Alentejo, em 20-11-953.
 Drogaria (José Joaquim Palmela Cardador) — Évora, em 20-11-953.
 Drogaria (Augusto Marques Barrela) — Alter do Chão, em 21-11-953.
 Drogaria (Carlos Antunes) — Crato, em 21-11-953.
 Drogaria (Francisco António Fonseca) — Estremoz, em 21-11-953.
 Drogaria (Joaquim Bento Correia) — Alter do Chão, em 21-11-953.
 Drogaria (Abílio Rodrigues) — Porto, em 25-11-953.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Passaram a exercer a sua profissão nos estabelecimentos e localidades abaixo mencionados os seguintes farmacêuticos:

Nome do Farmacêutico	Farmácias	Localidade
Elzira M. F. P. Vieira da Costa	N.º S.º do Porto	Porto de Ave - Taide
Carlos A. Macedo e Sousa	Sousa	Angra do Heroísmo
Maria Manuela Ferreira Malhou	Macedo	Santa Marinha (Gaia)
Maria da Luz Pimentel P. Fernandes	Nova	Viana do Alentejo
Maria F. P. Azevedo Monteiro	Avidaguense	Avidagos
Florinda M. M. Gadanho Serra	Moura	Aljustrel
Maria C. R. Leite Inácio e } Maria H. de Oliveira e Sousa }	Sousa & Inácio, Lda.	Lisboa
Maria M. Mota Dias Padrão	Falcão	Oliveira de Azemeis
Maria L. Coelho Maia	Infante Santo	Lisboa
Jaime A. Rodrigues Magro	Nova	Tomar
David Manuel Ferreira	Higiene	Azeitão
Alzira de Lourdes Lopes	Matos Vieira	Póvoa de Lanhoso
Heitor Proença Ferreira	H. P. Ferreira	Vidais
Elvira da Cunha Rocha	Freitas	Vieira do Minho
Fernando Sobrinho Morais	Da Estação	S. João da Madeira
Maria Luísa S. M. Cardoso	Sousa	Abrunheira
António dos Santos Vieira de Carvalho	Costa	Belmonte
Cipriano Gonçalves Borges	Altaíça	Angeja
Maria Hermínia Ferreira da Silva	S. Roque da Lameira	Porto
Alice Natália Moreno Simão Taborda	Higiene	Benfica do Ribatejo
Maria Cecília Nunes	Ferreira	Chança
Ana Rodrigues Pereira	da Ribeira - Lima	Lugar de Gândara
Maria Ester Moreira de Lima	S. Miguel	Póvoa de S. Miguel
Maria Inez Alves da Silva Tavares	Tavares	Lugar de Santo-Lever — Gaia
Beatriz Constança Santos Pereira	Do Parque	Matosinhos
Alice Rosete da Cruz	Paulo	Vilamar — Cantanhede
Julieta Semedo Esteves de Abreu	Elias da Silva	Crato
Ana Maria Carreira Dores	Nobel	Lisboa
Maria de Lourdes Ribeiro Gaspar	Vaz	Cabeço de Vide
Jorge Mendes Teixeira	Teixeira	Espinho
Maria Isabel Nobre de Figueiredo	Moderna	Almoçageme
Berta Augusta Simões	Sotero, Suçr.	Figueira da Foz
Maria Manuela G. Figueiredo Pais	Aviz	Lisboa

TRESPASSE DE FARMÁCIAS:

- Um colega estabelecido numa cidade do Alentejo, deseja vender a sua farmácia.
- Dois colegas da província desejam adquirir, cada um, farmácia em Lisboa.

Na Secretaria do Sindicato prestam-se informações

FALECIMENTOS

No decurso do ano de 1953 (1.º Semestre), registámos o falecimento dos seguintes sócios do Sindicato:

Adolfo Pinto Bastos Romano Baptista — Benavente.
 Alfredo Manuel Candeira — Oeiras.
 Anibal Neves de Carvalho — Portimão.
 António Augusto Martins R. Saraiva — Tábua.
 António Ferreira Zarra Júnior — Mesão Frio.
 António Gonçalves de Castro — Abridada.
 Carlos Rodrigues de Sousa — Angra do Heroísmo.
 Domingos Correia Arouca Júnior — Faro.
 Duarte Castanheira Lobo — Ponta Delgada.
 José Dias das Neves Morgado — Coimbra.
 José Francisco Ramalho Pires — Moura.
 José Martins de Abreu — Braga.
 José das Neves Pereira da Cruz — Cantanhede.
 Manuel Augusto Peres — Lisboa.
 Virgínio Augusto de Medeiros Botelho — Ponta Delgada.

As famílias enlutadas dirigimos sentidos pesamos.

1.º ORÇAMENTO SUPLEMENTAR DE RECEITAS E DESPESAS DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACEÛTICOS PARA 1953

RECEITAS	
RECEITAS DIVERSAS	22.500\$00
DESPESAS	
AQUISIÇÕES	6.000\$00
DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO	6.000\$00
DESPESAS DE EDUCAÇÃO E ASSISTENCIA	10.500\$00
	22.500\$00

Aprovado em sessão da Direcção de 18 de Dezembro de 1953.

Centro de Documentação Farmacêutica

Artigos	DESIGNAÇÃO DA RECEITA	Importância por artigos
---------	-----------------------	----------------------------

7.º RECEITAS DIVERSAS

d) «Revista Portuguesa de Farmácia» — Anúncios e reembolso de separatas (tiragem suplementar)	5.500\$00
e) Importâncias a reduzir das seguintes verbas não utilizáveis de DESPESAS inscritas no Orçamento Ordinário de 1953, e que se transferem para o presente Orçamento:	

— Do Capitulo II — Art. 3.º

Despesas de Reparação e Conservação

a) Imóveis	1.000\$00
------------------	-----------

— Do Capitulo II — Art. 4.º

Expediente

b) Portes de Correo, telegramas e telefone	750\$00
--	---------

A transportar	7.250\$00
---------------------	-----------

	<i>Transporte</i>	7.250\$00
— Do Capítulo II — Art. 6.º		
<i>Água, Luz, Limpeza e Aquecimento</i>		1.500\$00
— Do Capítulo II — Art. 7.º		
<i>Outras Despesas de Administração</i>		
g) Participação nas despesas de manutenção da Secção do Porto		6.000\$00
— Do Capítulo III — Art. 8.º		
<i>Despesas com Directores</i>		
c) Alojamento		750\$00
— Do Capítulo III — Art. 10.º		
<i>Fiscalização (Dec. 30 428)</i>		
d) Deslocações e diversos		6.000\$00
— Do Capítulo IV — Art. 11.º		
<i>Função Educativa e Recreativa</i>		
c) Participação nas Despesas de organização da instituição científica e quota da F. I. P.		1.000\$00
	Total da Receita	22.500\$00

Capítulos e artigos	DESIGNAÇÃO DA DESPESA	Importância por capítulos
---------------------	-----------------------	---------------------------

I AQUISIÇÕES

1.º *Aquisições de:*

c) Biblioteca (reforço)	6.000\$00	6.000\$00
-------------------------------	-----------	-----------

II DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO

3.º *Despesas de Reparação e Conservação*

b) Móveis (reforço)	100\$00	
c) Inst. eléctrica (reforço)	100\$00	

4.º *Expediente*

c) Impressos e artigos de expediente (reforço)	3.000\$00	
--	-----------	--

7.º *Outras Despesas de Administração*

e) Gastos de cobrança e taxas postais (reforço)	800\$00	
f) Transportes, Seguro e diversos não especificados (reforço)	2.000\$00	6.000\$00

IV DESPESAS DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA

11.º *Função Educativa e Recreativa*

b) «Revista Portuguesa de Farmácia» — Comp. Imp. e Adm. (reforço)		10.500\$00
---	--	------------

Total da Despesa	22.500\$00
-------------------------------	-------------------

ORÇAMENTO ORDINÁRIO DA RECEITA E DA DESPESA
DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS
PARA 1954

RESUMO

RECEITAS:

Quotizações	198.000\$00	
Juros	585\$40	
Receitas diversas	56.620\$00	
Total das Receitas	255.205\$40	

DESPESAS:

Aquisições	3.000\$00	
Despesas de Administração	151.236\$00	
Despesas de Representação Profissional	35.100\$00	
Despesas de Educação e Assistência	64.700\$00	
Total das Despesas	254.036\$00	

Aprovado em sessão de 29 de Outubro de 1953

Artigos

DESIGNAÇÃO DA RECEITA

Importância
por artigos

1.º QUOTIZAÇÕES

a) De 1.612 sócios	193.440\$00	
b) De 8 contribuintes	960\$00	
c) Da Secção do Porto (10%)	3.600\$00	198.000\$00

5.º JUROS

a) De depósitos	130\$00	
b) De papeis de crédito	455\$40	585\$40

7.º RECEITAS DIVERSAS

a) De revalidação da Cart. Profissional	6.720\$00	
b) De encargos de admissão (Joia, Estatutos, etc)	4.500\$00	
c) De reembolso (impressos, despesas de cobrança postal, etc.)	17.400\$00	
d) De «Revista Portuguesa de Farmácia» — anúncios, assinaturas e colaboração publicitária de Laboratórios	28.000\$00	56.620\$00

Total das Receitas	255.205\$40	
--------------------	-------------	--

Capítulos e artigos	DESIGNAÇÃO DA DESPESA	Importância por capítulos	
I AQUISIÇÕES			
1.º <i>Aquisições de</i>			
c)	Biblioteca	3.000\$00	3.000\$00
II DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO			
2.º <i>Despesas c/pessoal Administrativo</i>			
a)	Chefe da Secretaria	20.640\$00	
b)	Guarda-livros	6.240\$00	
c)	3 Escriurários	32.280\$00	
d)	Bibliotecária	9.480\$00	
e)	Cobrador-contínuo	9.600\$00	
f)	Servente	2.400\$00	80.640\$00
3.º <i>Despesas de Reparação e Conservação</i>			
a)	Imóveis	1.500\$00	
b)	Móveis	1.500\$00	
c)	Instalação eléctrica	200\$00	
d)	Biblioteca (encadernações)	3.000\$00	6.200\$00
4.º <i>Expediente</i>			
a)	Impressos e artigos de expediente	9.000\$00	
b)	Portes de correio, telegramas e telefone	7.000\$00	16.000\$00
6.º <i>Água, Luz, Limpeza e Aquecimento</i>			
		2.400\$00	
7.º <i>Outras despesas de Administração</i>			
a)	Cont. para a Caixa de Previdência dos Empregados de Escritório	12.096\$00	
b)	Cont. Predial	1.500\$00	
c)	Gastos de cobrança e taxas postais	25.200\$00	
f)	Transportes, Seguros e diversos não especificados	7.200\$00	45.996\$00
			151,236\$00
III DESPESAS DE REPRESENTAÇÃO PROFISSIONAL			
8.º <i>Despesas com Directores</i>			
b)	Transportes	750\$00	
c)	Alojamentos	750\$00	1.500\$00
10.º <i>Fiscalização (Dec. 30.428)</i>			
a)	Consultor Técnico e Fiscal e auxiliar do Norte	27.600\$00	
b)	Deslocações e Diversos	6.000\$00	33.600\$00
			35.100\$00
	<i>A transportar</i>		189.336\$00

Transporte 1189.336\$00

IV DESPESAS DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA

11.º Função Educativa e Recreativa

a) Cont. para a FNAT	9.900\$00	
b) «Revista Portuguesa de Farmácia» — composição, impressão e adminisrtação	52.000\$00	
c) Despesas de participação no III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia e quotas da Fe- deração Farmacêutica Interna- cional	2.000\$00	63.900\$00

13.º Subsídios

d) Beneficência	800\$00	64.700\$00
Total das Despesas		254.036\$00
Saldo do orçamento		1.169\$40
		<u>255.205\$40</u>



CONVITE

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 a 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.

INDICE

Volume III (1953)

1) ASSUNTOS :

	Pág.
<i>Ação fisiológica dos Extractos do Tojo</i> (Ensaio sobre a)	189
<i>Agentes Tênsio-Activos</i>	127
<i>Água (A) na preparação de soros artificiais</i>	68
<i>Aminossalicilato da Isonicotinilidrazina da Estreptomina</i> (... toxicidade aguda do Tri-p), etc.	109
<i>Ano lectivo da Universidade</i> (Abertura do)	38
<i>Bibliografia</i>	28, 93, 163, 211
<i>Biscumacetato de Etilo</i> (Reacções diferenciais do ... e da Bishidroximarina)	120
<i>Bishidroximarina</i> ... (Reacções diferenciais da ... e do Biscumacetato de Etilo)	120
<i>Bolsas de Estudo para Farmacêuticos Portugueses</i> — No Brasil	107
<i>Complexo Vitamínico T</i>	204
<i>Disposições oficiais:</i>	
— Descontos autorizados no preço dos medicamentos	171
— Importação e comércio de estupefacientes	171
— Instrução dos Processos de licenciamento de farmácias e laboratórios	230
— Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados	106
<i>Especialidades Farmacêuticas</i> (Definições de)	100
<i>Estreptomicilidenisonicotinilidrazina</i> (... toxicidade aguda do Sessquisulfato de), etc.	109
<i>Estrogênicos sintéticos em preparados galénicos</i> (Estudo comparativo de métodos de doseamento de)	173
<i>Exercício (O) de Farmácia no Estado da Índia</i>	217
<i>Exposição (Uma)</i> — dos Grêmios: Nacional das Farmácias; Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas; e dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos do Norte, e do Sul	98
<i>Federação Internacional Farmacêutica</i> (Assembleia Geral da) 108, 219, 220	220
<i>Fernandes Costa</i> (Prof. Manuel José)	43
<i>Glicose</i> (Nota sobre a preparação de soluções injectáveis de ... isentas de pirogénios)	61
<i>Glucose</i> (Sobre a coloração amarela das soluções hipertónicas de)	15
<i>Grémio Nacional das Farmácias</i> (Eleições no ... para o triénio 1953-1955)	39
<i>Hospital Júlio de Matos</i> (Actividade dos Serviços Farmacêuticos do)	222
<i>M. Tuberculosis</i> (A actividade «in vitro» sobre o), etc.	109
<i>Menadiona</i> (Novo método de doseamento da ... em preparações farmacêuticas)	1
<i>Nomenclatura (A) em Farmácia Galénica</i>	19
<i>Penicilina</i> (Nota sobre a pomada de)	65
<i>Perguntas e Respostas</i>	40, 103, 167, 226
<i> Protecção aos Laboratórios</i>	94

<i>Quinina (A) como perturbador da Reacção de Carr y Price para a Vitamina A (Nota sobre)</i>	57
<i>Reacção de Carr y Price (Nota sobre a Quinina como perturbador da ... para a Vitamina A)</i>	57
<i>Regulamento (O) do Exercício Farmacêutico no Estado da Índia</i> ...	95
<i>Resumos:</i>	
— Farmácia Galénica	24, 89, 160, 209
— Farmacognosia e análises aplicadas	27, 90, 161, 210
— Química Farmacêutica	23, 88, 160, 207
<i>Soluções injectáveis de glicose (Nota sobre a preparação de ... isentas de pirogénicos)</i>	61
<i>Soros artificiais (A Água na preparação de)</i>	68
<i>Telles Palhinha (Prof. Doutor Ruy)</i>	37
<i>Tioacetazona (Estudo de alguns métodos de doseamento da)</i>	8
<i>Tojo (Ensaio sobre a acção fisiológica dos extractos de)</i>	189
<i>Vitamina A (Nota sobre a Quinina como perturbador da Reacção de Carr y Price para a)</i>	57
<i>Vitamina B₁ (Novas reacções coradas da)</i>	53
<i>Vitamina T (Complexo)</i>	204

Centros de Autorização Farmacêutica

ALMEIDA BALTAZAR (J. A.)	J. 53,	173
ALVES (M. de Lourdes)		8
ALVES (Maria Armada)		115
BETTENCOURT DOS SANTOS (Fernando)		222
CORREIA DA SILVA (A. A.)		189
FERREIRA BRAGA (Maria Margarida)		53
GOMES (Maria Vitória A.)		109
LOPES (Maria Beatriz R.)		120
LUPI NOGUEIRA (A.)	57,	127
MARQUES LEAL (Aluísio)	8,	120
NETO (Ewige)		57
NOBRE (M. Fernanda)		8
PALLA CARREIRO (A. A.)		68
PERQUILHAS TEIXEIRA (António)	61,	65
QUEIROZ DA FONSECA (Ângelo)		61
SANTOS (Maria Luísa dos)		15
SILVA CARVALHO (L.)	19,	109
SILVEIRA (Carlos)	61,	65
SOUSA DIAS (Luís de)		204
VIEIRA DE ABREU (Maria Manuela)		173



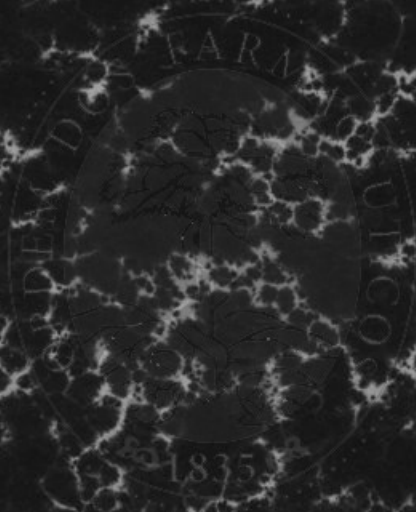
Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia

Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia

REVISTA

PORTUGUEZA

DE

FARMACIA

1835

VOL. III

1953

S. N. F.