



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 físico-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 <sup>(1)</sup> indica, para a substância pura e em comprimidos, um método volumétrico que foi, inicialmente, descrito por ROSIN e colaboradores <sup>(2)</sup>. 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 <sup>(3)</sup> e GIRAL e IGLÉSIAS <sup>(4)</sup>. Este método, baseado na reacção de NOVELLI <sup>(5)</sup>, consiste em fazer reagir a metil-naftoquinona com um soluto clorídrico de 2,4-dinitrofenilhidrazina, medindo-se, espectrofotométricamente em 630 m $\mu$ , 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 K<sub>3</sub> 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<sup>(15)</sup> 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:

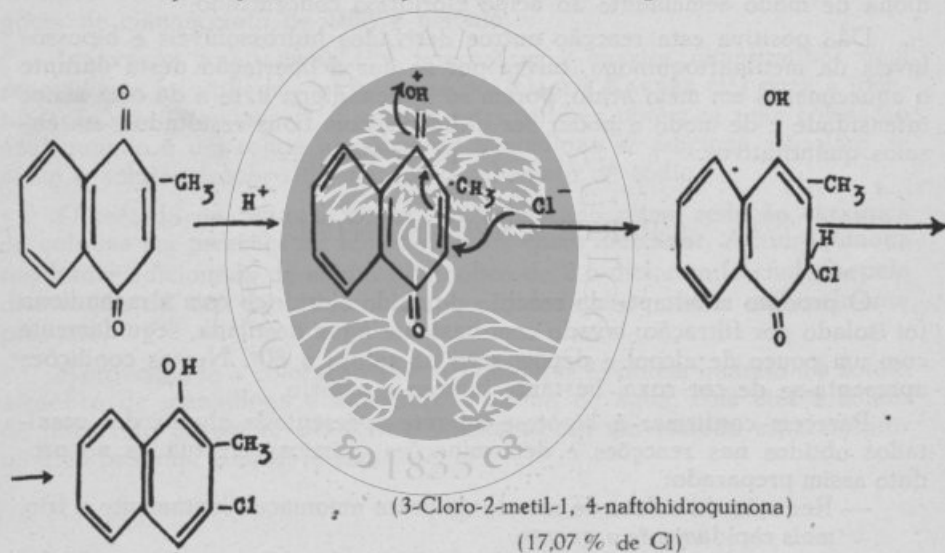
- Redução do soluto de nitrato de prata amoniacal, lentamente a frio, mais rapidamente a quente.
- Acção idêntica sobre os solutos dos ácidos silicotúngstico e fosfotúngstico em meio alcalino, com produção de cor azul.
- Reacção positiva com o reagente de Folin-Denis.
- A menadiona dá negativa qualquer 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).

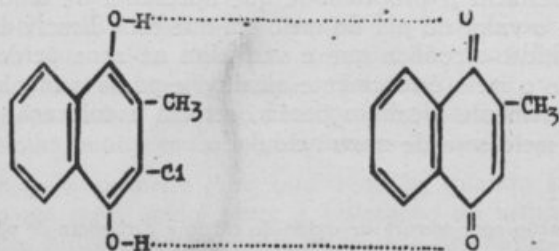
A reacção iniciar-se-ia pela fixação de um protão (hidrogenião) no grupo carbonílico que conduziria ao aparecimento dum centro acceptor na posição  $\beta$ . O anião combinar-se-ia neste ponto e o produto obtido sofreria uma isómerização da qual resultaria uma hidroquinona substituída.

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.

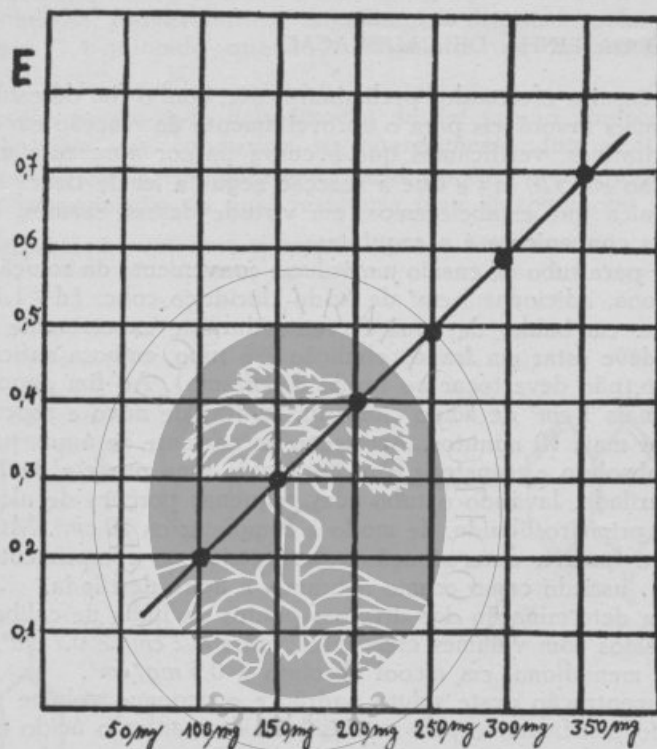
Para cada quantidade de menadiona efectuámos três determinações, representando-se assim o valor de cada ponto da curva pela média dos respectivos resultados.

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  $\mu\text{g}$  e os 300  $\mu\text{g}$ .



#### 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  $\text{cm}^3$  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  $\text{cm}^3$  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  $\text{cm}^3$  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 cm<sup>3</sup> e homogeneizar. Tomar 0,5 cm<sup>3</sup> desta solução e continuar o ensaio pela técnica indicada anteriormente.

Nestas condições e partindo de 2 cm<sup>3</sup> de solução oleosa, o teor em menadiona, por cm<sup>3</sup> 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 <sup>3</sup> ou mg/comp.	Teor em menadiona encontrado mg/cm <sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>.

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<sup>(15)</sup>, porém o autor deste trabalho optou pela utilização do ácido sulfúrico para a produção da cor.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. 1950).  
 (<sup>2</sup>) ROSIN, J. ROSENBLUM, H. e MACK, H.: *Am. J. Pharm.*, **113**, 434 (1941).  
 (<sup>3</sup>) VONESH, E. E.: *Rev. Farm.* **84**, 115 (1942).  
 (<sup>4</sup>) GIRAL, F. e IGLÉSÍAS, S. J.: *Rev. Cienc.* **84**, 115 (1942).  
 (<sup>5</sup>) NOVELLI, A.: *Science*, **93**, 358 (1941).  
 (<sup>6</sup>) NOVELLI, A. e CONTICELLO, J. S.: *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 842 (1944).  
 (<sup>7</sup>) JARROUSSE, J.: *Ann. farm. franc.* **3**, 128 (1945).  
 (<sup>8</sup>) *Farmacopeia Francesa* (Ed. 1949).  
 (<sup>9</sup>) KOFER, M.: *Helv. Chim. Acta*, **28**, 702 (1945).  
 (<sup>10</sup>) IRREVERRE, F., e SULLIVAN, M. X.: *Science*, **94**, 947 (1941).  
 (<sup>11</sup>) DAM, H. GEIGER, A., GLAVIND, J., KÄRRER, W., ROTHSCHILD, E., e SALOMON, H. *Helv. Chim. Acta.*, **23**, 310 (1939).  
 (<sup>12</sup>) SCUDI, J. V. e BUHS, R. P.: *J. Biol. Chem.* **141**, 45 (1941).  
 (<sup>13</sup>) BIANCHI, C. D.: *Ann. chim. applicata*, **36**, 97 (1946).  
 (<sup>14</sup>) BALTAZAR, J. A. A.: *J. farm. (Lisboa)* **9**, 57 (1950).  
 (<sup>15</sup>) SCHULEK, E. e RÓZSA, P.: *Magyar Chem. Folyóirat*, **47**, 75 (1941).  
 (<sup>16</sup>) JOHNSON, J. R.: *Gilman's Organic Chemistry*, Vol. II-1923 (1947).  
 (<sup>17</sup>) 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 (\*\*)<sup>(1)</sup> 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  $\text{NO}_3\text{Ag}$ , 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  $\text{SAg}_2$  prèviamente dissolvido; outro bromométrico, e outro ainda iodométrico, com iodato).

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  $\text{SAg}_2$ , 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  $\text{cm}^3$  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  $\text{ClH}$  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  $\text{cm}^3$  de soda N e completar com água 250  $\text{cm}^3$ ; a 10  $\text{cm}^3$  do soluto juntar 10  $\text{cm}^3$  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 cm<sup>3</sup>), 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 <sup>3</sup>	3,75	88,61
A	1 h.	1 cm <sup>3</sup>	4,05	95,69
A	1 h.	1 cm <sup>3</sup>	3,65	86,24
A	1 h.	0,3 cm <sup>3</sup>	3,8	89,79
A	1 h.	0,3 cm <sup>3</sup>	3,75	88,61
A	1,5 h.	0,3 cm <sup>3</sup>	3,85	90,97
A	2 h.	0,4 cm <sup>3</sup>	3,9	92,15
A	2 h.	0,3 cm <sup>3</sup>	3,9	92,15
C	1 h.	0,4 cm <sup>3</sup>	3,85	90,97
C	1 h.	0,3 cm <sup>3</sup>	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 cm<sup>3</sup> e verificámos que, com 0,75 cm<sup>3</sup> 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.

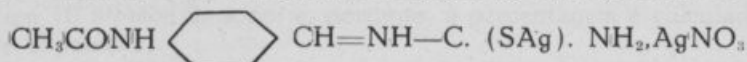
QUADRO II

Amostra	Tempo de contacto	ClH,N	Iodo gasto (10 - n)	Tioacetazona %
A	1 h.	0,6 cm <sup>3</sup>	4,9	115,78
A	1 h.	0,7 cm <sup>3</sup>	4,35	102,78
A	2 h.	0,8 cm <sup>3</sup>	3,85	90,97
B	1 h.	0,75 cm <sup>3</sup>	3,85	90,97
B	2 h.	0,70 cm <sup>3</sup>	4,15	98,05
B	2 h.	0,70 cm <sup>3</sup>	4,3	101,60
B	2 h.	0,75 cm <sup>3</sup>	3,9	92,15
B	2 h.	0,75 cm <sup>3</sup>	3,9	92,15
B	2 h.	0,75 cm <sup>3</sup>	3,85	90,97
C	1 h.	0,75 cm <sup>3</sup>	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 cm<sup>3</sup> 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 NO<sub>3</sub>Ag (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 NO<sub>3</sub>Ag 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  $15 \text{ cm}^3$ ) 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  $100 \text{ cm}^3$  de metanol; adição de  $75 \text{ cm}^3$  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  $60^\circ$ , 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  $57^\circ$ - $60^\circ$ , 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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

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

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 (<sup>2</sup>); e outros a uma oxidação do produto (<sup>3</sup>).

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 (<sup>4</sup>), a adição de pequenas quantidades de ácido para neutralizar a quantidade de álcali cedida pelos recipientes (<sup>3,4</sup>); o emprego de carvão activado como agente descolorante (<sup>5,6</sup>) e finalmente a esterilização a baixa temperatura em atmosfera de azoto (<sup>2,3</sup>) (\*).

Em opposição a estas opiniões, cita-se o emprego de pequenas quantidades de bicarbonato de sódio (<sup>7</sup>) — com o fim de compensar a baixa normal de pH ocorrida durante a esterilização das soluções glucosadas (<sup>3,7,8</sup>) — 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 (<sup>2,5,8</sup>).

No trabalho de rotina deste Hospital por várias vezes se havia verificado (<sup>9</sup>) 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. (<sup>10</sup>); 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 cm<sup>3</sup> % 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<sup>(11)</sup>). 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 hipertônicos 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 hipertônicas levemente amareladas, ao serem tratadas com carvão activado, ficam praticamente incolores, mesmo após esterilização.

4) A coloração final dos solutos hipertônicos 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.

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

(<sup>2</sup>) NOBILI, L.: *Boll. chim. farm.* **85**, 129 (1946).

(<sup>3</sup>) CAVANNA, D.: *Boll. chim. farm.*, **89**, 85 (1950).

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

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

(<sup>6</sup>) CAZANNI, H.: *Ipodermoterapia* (Ed. 1949).

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

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

(<sup>9</sup>) MARQUES LEAL, A.: Comunicação pessoal.

(<sup>10</sup>) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. XIV).

(<sup>11</sup>) *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 doutrinar 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 desconhecadora 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 como 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 cm<sup>3</sup>. Adicionar água destilada q. b. p. 100 cm<sup>3</sup>. Agitar bem para dissolver a cafeína. Filtrar e rejeitar os primeiros 30 cm<sup>3</sup> do filtrado. Medir 50 cm<sup>3</sup> do restante filtrado para um segundo balão marcado de 100 cm<sup>3</sup>; adicionar 5 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico (10 %) e em seguida 25 cm<sup>3</sup> de soluto N/10 de iodo. Completar o volume de 100 cm<sup>3</sup> com água destilada e agitar. Filtrar (ou centrifugar se for necessário) e rejeitar os primeiros 25 cm<sup>3</sup>. Medir 50 cm<sup>3</sup> do filtrado restante (correspondentes a 1 g de comprimidos pulverizados) para um matrás de 150 cm<sup>3</sup>. Titular o excesso de iodo com soluto N/10 de hipossulfito de sódio.

Cada cm<sup>3</sup> 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 SH<sub>2</sub> — 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  $\text{SH}_2$ ;
- 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
I } 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
II } Ácido bórico .....	11,1 g
II } Cloreto de sódio .....	2,2 g
II } 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.

Sucedee 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 broncospasmo, 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 clorofórmicas 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  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ , 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, biscacetato 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 FUNGAIRO (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<sup>es</sup>) — *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. 155 págs. Goa, 1952.
- PHARMACOPEIA (BRITISH). 1 vol. Encad. 894 págs. London, 1953.
- PHARMACOPEIA MARTINDALE (23<sup>a</sup> 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.

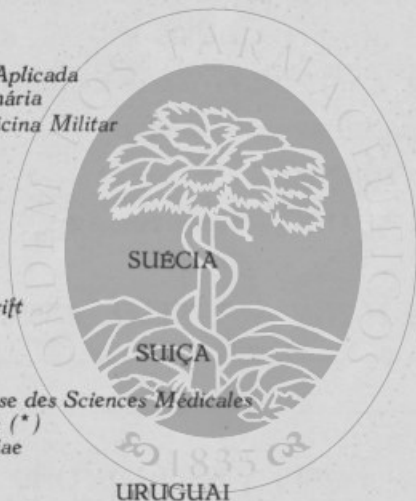
*Clinica Contemporânea*  
*Clinica, Higiene e Hidrologia*  
*Clinico (O) (Goa)*  
*Eco Farmacêutico*  
*Ecos*  
*Estudos, Notas e Trabalhos do Serviço Mineiro*  
*Gazeta Médica Portuguesa*  
*Hospitais Portugueses*  
*Imprensa Médica*  
*Jornal dos Farmacêuticos do Ultramar (Lourenço Marques)*  
*Jornal 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

VENEZUELA

(\*) 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 — <b>Licínio Menezes &amp; Castro, Lda.</b> Rua do Bonjardim, 428-3.º E. — Telef. 20868
		EM AVEIRO — <b>Farmácia Central</b> R. dos Mercadores — Telef. 170
		EM COIMBRA — <b>J. Simões</b> Rua Ferreira Borges, 145, 1.º
		NO FUNCHAL — <b>Alfredo Câmara</b> R. do Seminário, 28, 1.º — Caixa Postal, 281
		EM LUANDA — <b>Dantas, Valadas &amp; C.ª Lda.</b> — 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.

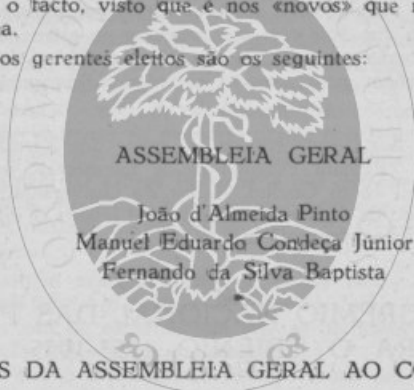
Pena foi que os «novos» de que tanto as direcções dos nossos organismos corporativos necessitam e que se apresentam tão desempoeirados e activos, não tivessem aproveitado o ensejo que lhes foi oferecido de fazerem parte duma lista em que tomavam parte os *velhos* e os *novos*. De facto os elementos de 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
		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 edifício 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 .....	Elijo 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, Scp	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>13.170\$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
<b>Total das Receitas .....</b>	<b>266.974\$90</b>

## 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
<b>Total das Despesas .....</b>	<b>263.532\$00</b>

Aprovado em sessão de 17 de Outubro de 1952.

A Direcção,

Artigos	Designação das receitas	Importâncias por artigos
1.º	<b>QUOTIZAÇÕES:</b>	
	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	<b>JUROS:</b>	
	a) De Depósitos .....	110\$00
	b) De Papéis de Crédito .....	455\$40
		<u>565\$40</u>
7.º	<b>RECEITAS DIVERSAS:</b>	
	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>
	<b>Total das Receitas .....</b>	<b>266.974\$90</b>

Cap.	Artigos	Designação das despesas	Importâncias por capítulos
I		<b>AQUISIÇÕES</b>	
	1.º	<i>Aquisições de:</i>	
		c) Biblioteca .....	3.000\$00
			<u>3.000\$00</u>
II		<b>DESPESAS DE ADMINISTRAÇÃO</b>	
	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		<b>DESPESAS DE REPRESENTAÇÃO PROFISSIONAL</b>	
	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
36.500\$00			
IV		<b>DESPESAS DE EDUCAÇÃO E ASSIS- TÊNCIA</b>	
	11.º	<i>Função Educativa e Recreativa:</i>	
		a) Contribuição para a FNAT. ....	10.392\$00
		b) «Revista Portuguesa de Far- mácia» — composição, im- pressão e administração... ..	52.000\$00
		c) Comparticipação nas despe- sas de organização da ins- tituição científica e quota da Fédération Internatio- nale Pharmaceutique .....	2.000\$00
			64.392\$00
	13.º	<i>Subsídios:</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 B<sub>6</sub> (\*)

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

Licenciados em Farmácia

As reacções de coloração descritas para a vitamina B<sub>6</sub> 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 B<sub>1</sub> que aparece frequentemente nos preparados galénicos polivitamínicos, nomeadamente nos do complexo B, em quantidades superiores à B<sub>6</sub>, 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 B<sub>6</sub>, dá também coloração avermelhada com o perclorato de ferro (<sup>21</sup>, <sup>22</sup>).

A vitamina C produz forte coloração azul com o reagente de Folin-Denis e inibe completamente as reacções da vitamina B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub>, quer isolada, quer em presença das vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, 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 B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub> em preparados do complexo B. As vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, o ácido nicotínico e a nicotinamida, e até mesmo o ácido ascórbico, quando sujeitos ao mesmo tratamento, não dão qualquer coloração. A vitamina B<sub>2</sub> conserva a sua cor própria, nas concentrações habituais, em preparados deste género, a coloração produzida pela reacção da vitamina B<sub>6</sub> 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<sup>(23)</sup>. 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 NO<sub>2</sub>, visto o piridoxal, que preparámos a partir do cloridrato de piridoxina pela técnica de HEYL<sup>(24)</sup>, modificada, dar, em idênticas circunstâncias com o cianoacetato de etilo, apenas uma ligeira coloração amarela e, ao fim de alguns minutos, fluorescência arroxeadas.

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 B<sub>6</sub> 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 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico diluído (3,7 % de ClH) e 2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> e diluir ao dobro com álcool puro.

Adicionar III gotas de cianoacetato de etilo e 0,5 cm<sup>3</sup> de amónia diluída a 50 % (cerca de 10 % de NH<sub>3</sub>); obtém-se forte coloração azul, que passa lentamente a vermelha.

Se depois do desenvolvimento da coloração azul adicionarmos ao líquido 0,5 cm<sup>3</sup> 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 B<sub>6</sub>. Adicionar ao residuo seco 0,5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de álcool a 50° e transferir o líquido para tubo de ensaio. Adicionar III gotas de cianoacetato de etilo e 0,5 cm<sup>3</sup> de amónia diluída a 50 %; desenvolve-se coloração vermelho-cereja, intensa. Esta coloração apresenta uma maior estabilidade se substituirmos a amónia diluída por 2 cm<sup>3</sup> de soluto a 40 % de acetato de sódio.

Esta segunda reacção é especialmente aconselhável para a identificação da vitamina B<sub>6</sub> 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 cm<sup>3</sup> de ácido azótico em vez de 0,5 cm<sup>3</sup>.

## 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

- (<sup>1</sup>) KERESZTESY, J. C. e STEVENS, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **60**, 1267 (1938).  
 (<sup>2</sup>) KUHN, R. e WENDT, G., *Ber.* **71**, 1534 (1938).  
 (<sup>3</sup>) STILLER E. T., KERESZTESY, J. C., e STEVENS, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 1237 (1939).  
 (<sup>4</sup>) HARRIS, S. A., STILLER, E. T., e FOLKERS, K., *idem*, **61**, 1242 (1939).  
 (<sup>5</sup>) HARRIS, S. A., e FOLKERS, K., *idem* **61**, 1245 (1939).  
 (<sup>6</sup>) KUHN, R., e WENDT, G., *Ber* **72**, 305 (1939).  
 (<sup>7</sup>) KUHN, R., ANDERSAG, H. WESTPHAL, K., e WENDT, G., *idem* **72**, 309 (1939).  
 (<sup>8</sup>) KUHN, H., WENDT, G., e WESTPHAL, K., *idem* **72**, 310 (1939).  
 (<sup>9</sup>) KUHN, R., e WENDT, G., *idem* **72**, 311 (1939).  
 (<sup>10</sup>) KUHN, R., e LÖW, I., *idem* **72**, 1453 (1939).  
 (<sup>11</sup>) SWAMINATHAN, M., *Nature*, **145**, 780 (1940).  
 (<sup>12</sup>) BINA, A. F., THOMAS, J. M., e BROWN, E. B., *J. Biol. Chem.* **148**, 111 (1943).  
 (<sup>13</sup>) BROWN, E. B., BINA, A. F., e THOMAS, J. M., *idem* **158**, 455 (1945).  
 (<sup>14</sup>) *New and Nonofficial Remedies* (1951).  
 (<sup>15</sup>) GREENE, R. D., *J. Biol. Chem.* **130**, 513 (1939).  
 (<sup>16</sup>) VILLELA, G. G., *Anais assoc. quim. Brasil.* **7**, 168 (1948).  
 (<sup>17</sup>) GIBBS, H. D., *J. Biol. Chem.* **72**, 649 (1927).  
 (<sup>18</sup>) SCUDI, J. V., BASTEDO, W. A., e WEBB, T. J., *idem* **136**, 399 (1940).  
 (<sup>19</sup>) SCUDI, J. V., *idem* **139**, 707 (1941).  
 (<sup>20</sup>) HOCHBERG, M., MELNICK, D. e OSER, B. L., *idem* **155**, 109 (1944).  
 (<sup>21</sup>) MARQUES LEAL, A. — Comunicação pessoal.  
 (<sup>22</sup>) SANTOS, M. L., e ALVES, M. A., *Rev. port. farm.* **1**, 60 (1951).  
 (<sup>23</sup>) KARRER, *Tratado de Quim. Org.* 201 (3.ª Edição Espanhola).  
 (<sup>24</sup>) 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  $\text{Cl}_3\text{As}$  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  $\text{Cl}_3\text{Sb}$  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./ $\text{cm}^3$ ) e quantidades crescentes de quinina básica (de 0,000 a 0,030g/ $\text{cm}^3$ ) 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  $\text{cm}^3$  do reagente a 2  $\text{cm}^3$  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/ $\text{cm}^3$ , 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  $\text{cm}^3$  do soluto oleoso em 50  $\text{cm}^3$  de éter isento de peróxidos; agitar, em ampola de decantação com 25  $\text{cm}^3$  de  $\text{SO}_2\text{H}_2$  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  $\text{cm}^3$  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 <sup>3</sup>	Teor em vitamina A, encontrado em U. I./cm <sup>3</sup>				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	4 %	
3	0,0006	1,233	1,033	1,160	1,060	6 %	
4	0,0009	1,183	1,050	1,160	1,060	2 %	
5	0,0012	1,233	1,050	1,184	1,060	4 %	
6	0,0015	1,233	1,060	1,172	1,060	5 %	
7	0,0018	1,216	1,050	1,155	1,060	5 %	
8	0,0021	1,233	1,060	1,196	1,060	3 %	
9	0,0024	1,250	1,065	1,225	1,065	2 %	
10	0,0027	1,250	1,050	1,175	1,065	6 %	
11	0,0030	—	—	1,183	1,050	12 %	
12	0,0060	—	—	1,150	990	14 %	
13	0,0090	—	—	1,170	1,028	13 %	
14	0,0120	—	—	1,165	1,002	14 %	
15	0,0150	—	—	1,152	980	15 %	
16	0,0180	—	—	1,148	976	15 %	
17	0,0210	—	—	1,145	1,008	12,5 %	
18	0,0240	—	—	1,138	991	13 %	
19	0,0270	—	—	1,140	969	15 %	
20	0,0300	—	—	1,142	960	16 %	



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO N.º 2

Número do Lote	Teor em quinina básica em g/cm <sup>3</sup>	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 %



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos



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

(<sup>1</sup>) 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 injeção, a doentes, de grandes massas líquidas — em especial soro glicosado —. Já em 1949, numa palestra sobre pirogénios, feita por um de nós (\*) neste Hospital, se descreveram reacções idênticas, largamente

(\*) 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<sup>(1)</sup>, 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

(<sup>1</sup>) 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 (<sup>1</sup>) 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 <sup>(2)</sup>, como intermédio, a pomada de alcoóis de lã, mas a Adenda de 1951 <sup>(3)</sup> substitui este intermédio por uma mistura de vaselina sólida e parafina líquida, que mantém na edição de 1953 <sup>(4)</sup>. CULTER <sup>(5)</sup> 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 <sup>(6)</sup> e outras indicadas nos N. N. R. de 1948 <sup>(7)</sup>. DIDING e SANDELL <sup>(8)</sup>, 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 <sup>(3)</sup>, 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 exsicá-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 <sup>(9)</sup> 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 <sup>(10)</sup>.

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) <sup>(3)</sup>, 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 prejuízo 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  $\text{CO}_2$ ) 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.<sup>o</sup> *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.<sup>o</sup> *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 (7) 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.<sup>o</sup> 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*, *Eberthela 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* (*Eberthela 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 dipheteriae*.

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*, *Alternaris temeis*, *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 cm<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>H<sup>2</sup> e O<sup>2</sup>Mn, 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* <sup>(38)</sup>, 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 <sup>(39)</sup> e proposta, como base de método de dosagem, por CHAPMAN <sup>(40)</sup>, YOUNG e RICE <sup>(41)</sup>, e MUTERLICH <sup>(42)</sup> confirmaram os resultados anteriores, completando-os.

No entanto, DORCHE e CASTAING <sup>(43)</sup>, 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 apirógenica 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 CO<sup>2</sup> 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  $\Delta m$ , 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.

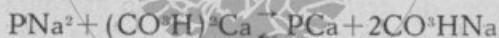
Fundamentalmente o processo consiste no seguinte:

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 G<sup>3</sup> ou G<sup>4</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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.

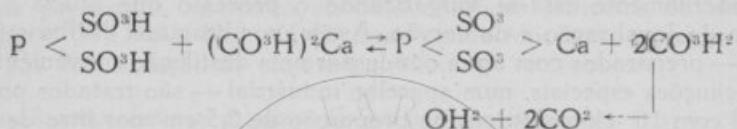
#### *Bipermutação:*

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  $\text{SO}^3\text{H}$  permutam com os catiões em solução, do que resulta uma redução dos sólidos presentes e conseqüente 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  $\text{CO}^3\text{H}^2$ , 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 elimina-

dos 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-etiênicas 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, poliaminametileno, 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* <sup>(60)</sup> 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  $\Delta m$  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* <sup>(61)</sup>, 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.

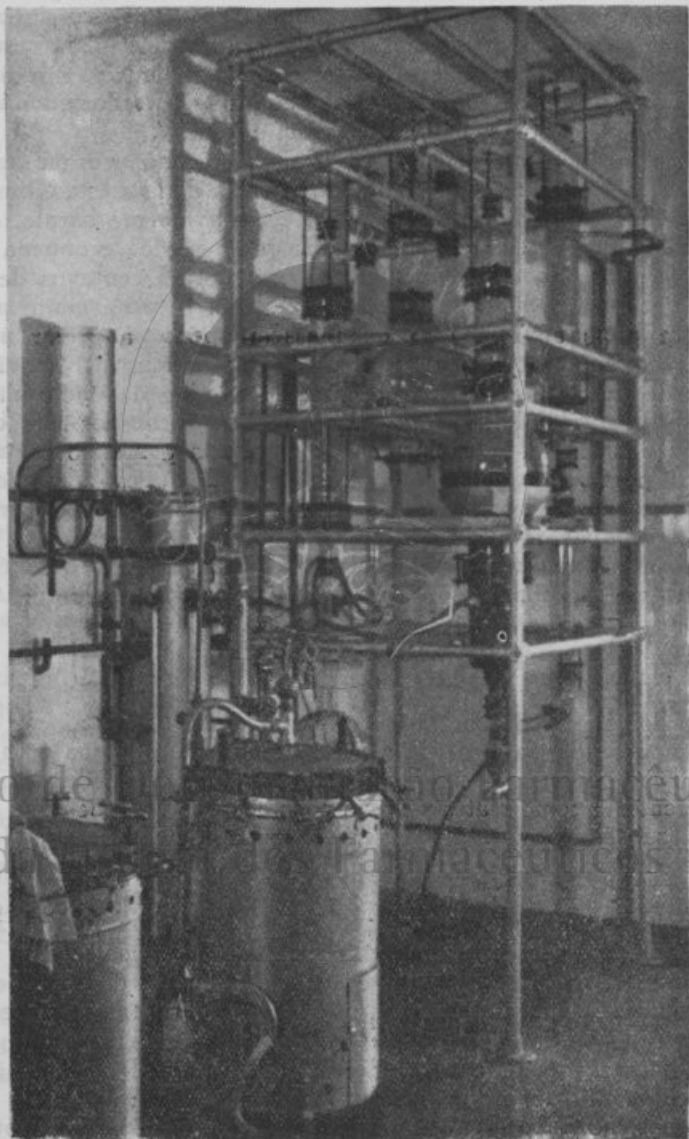


Fig. 1

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  $\text{CO}_2$ , 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* <sup>(62)</sup>, 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.

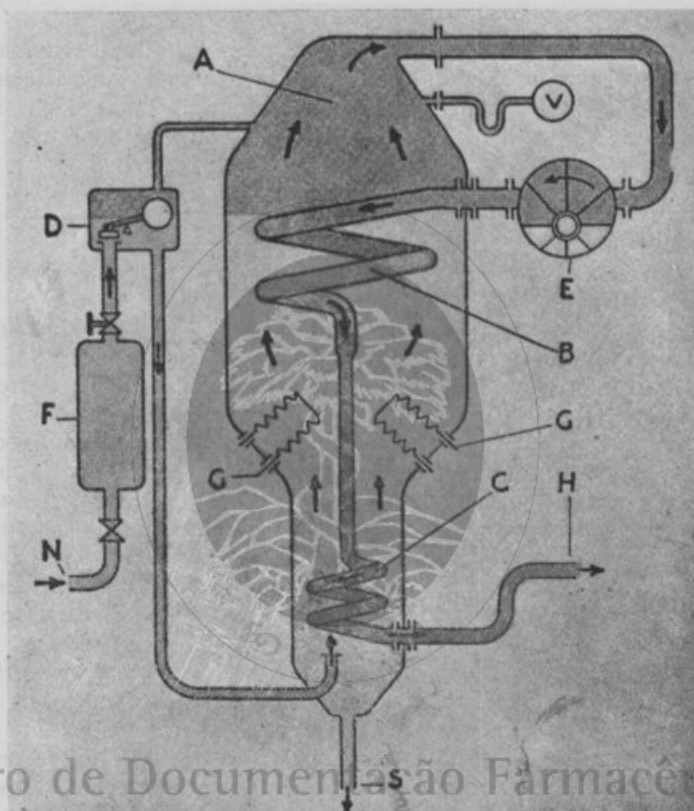
O processo de destilação sofreu, porém, nos últimos anos uma das maiores revoluções com o aparecimento do destilador de termo-compressão (*Mascarini-Cerini*), que, no dizer de DOLIQUE <sup>(61)</sup>, oferece sob vários aspectos a solução quase ideal do problema.

#### *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.<sup>a</sup> Obtenção de uma água destilada absolutamente pura e aprotéica;

2.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> Começo da destilação muito rápido devido ao pequeno volume de água contido na caldeira;

4.<sup>a</sup> Consumo nulo de água de refrigeração;

5.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> edição (1946).  
 (3) *Codex medicamentarius gallicus*, 653 (1949).  
 (4) CAZZANI, U.: *Ipodermoterapia*, Milão (1939).  
 (5) *The United States Pharmacopoeia*, 14.<sup>a</sup> revision (1950).  
 (6) COOPER, J. W., COLIN, G.: *Dispensing for Pharmaceutical Students*, 10.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> serie), **6**, 597 (1894).  
 (9) DENOEL, A., *Trabalho apresentado à XIV<sup>a</sup> 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<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> revision. (1948).
- (59) *The British Pharmacopoeia*. (1948).
- (60) *Pharmacopoeia Danica*, 9.<sup>a</sup> 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*<sup>4</sup>-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 SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> dil., separa-se a *N*<sup>4</sup>-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*<sup>4</sup>-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*<sup>4</sup>-acetilsulfanilamido) pirimidina separada, depois de purificação fundiu a 217°.

**2-Sulfanilamidopirimidina:**

Obtida por hidrólise alcalina de 2-(N<sup>4</sup>-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.


**FARMACIA 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 H<sub>2</sub>O); 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 H<sub>2</sub>O 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 H<sub>2</sub>O. 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 H<sub>2</sub>O.

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 <sup>(1)</sup>. 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-

<sup>(1)</sup> 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 Ásia 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 álcool diluído. Após concentração, o extracto aquoso foi agitado com clorofórmio. Por evaporação da solução clorofórmica ficou um resíduo que foi retomado por uma mistura de álcool e água. Este soluto hidro-alcoólico foi purificado com hidróxido de chumbo. A solução resultante, depois de isenta do álcool, 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 resíduo, 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 resíduo que também deu a reacção de KELLER-KILIANI, mostrando um anel vermelho característico dos heterosidos da série da gitoxigenina.

O resíduo 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 álcool, 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 EMULSIONEN IN DER HAUTTHERAPIE

Por Schmidt la Baume e P. Lietz

Enviado pela Deutsche Hydrierwerke 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.

Felicitamos 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 aiurvédica 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 Previdência 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.

## SUIÇA:

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.<sup>mo</sup> Sr. Director da Escola de Farmácia de Lisboa recebemos o seguinte officio:

«Lisboa, 13 de Maio de 1953

Ex.<sup>mo</sup> 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.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> 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 estreptomocilidenisonicotilindrazina 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

$$\left[ \alpha \right]_D^{18} = -71,30 (H_2O)$$

$$\lambda \text{ máx.} = 260 \text{ m}\mu (E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 158,0)$$

$$\lambda \text{ mín.} = 230 \text{ m}\mu (E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 73,1)$$

##### Tri-*p*-aminossalicilato de isonicotilindrazona da estreptomocina

$$\left[ \alpha \right]_D^{15} = -44,30 (H_2O)$$

$$\lambda \text{ máx.} = 297,5 \text{ m}\mu (E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 221,5)$$

$$\lambda \text{ mín.} = 287,5 \text{ m}\mu (E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 213,0)$$

$$\lambda \text{ máx.} = 265 \text{ m}\mu (E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 427,2)$$

$$\lambda \text{ mín.} = 242,5 \text{ m}\mu (E \frac{1^\circ}{1 \text{ cm.}} = 241,0)$$

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 estreptomycina 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*-aminossalicilato 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  $\mu$ 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 estreptomina (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	7						+	+	+	+	+	-
	14						++	++	++	++	++	-
	21					+	++	+++	+++	+++	+++	-
	28					++	+++	+++	+++	+++	+++	-
	35					++	+++	+++	+++	+++	+++	-
<i>Myc. tuberculosis</i> estirpe não classificada	7						±	+	+	+	+	-
	14						+	++	++	++	++	-
	21					+	++	+++	+++	+++	+++	-
	28					++	+++	+++	+++	+++	+++	-
	35					++	+++	+++	+++	+++	+++	-

QUADRO I

Sensibilidade do «*M. tuberculosis*» ao tri-p-aminossalicilato da isonicotilidrazona da estreptomina (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	7						±	±	±	+	+	-
	14						+	++	++	++	++	-
	21						+	++	+++	+++	+++	-
	28					+	++	+++	+++	+++	+++	-
	35					++	+++	+++	+++	+++	+++	-
<i>Myc. tuberculosis</i> estirpe não classificada	7						±	±	±	+	+	-
	14						+	+	++	++	++	-
	21					±	+	++	++	+++	+++	-
	28					+	++	+++	+++	+++	+++	-
	35					+	+++	+++	+++	+++	+++	-

QUADRO II

Sensibilidade do «*M. tuberculosis*» à isoniazida

	Dias de cultura a 37°	Concentrações (ug/ml)										T <sub>m</sub>	T <sub>s</sub>
		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 <sub>m</sub>	T <sub>s</sub>
		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*,  $< 0,064 \text{ g/ml}$  (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 estreptomilidenisocotinilidrazina (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 estreptomilidenisocotinilidrazina .....	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 (Ablese 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

- (<sup>1</sup>) Mme. AITOFF, *Ann. Inst. Pasteur*, **83**, 130 (1952).  
 (<sup>2</sup>) ALVES F. A., Trabalho não publicado.  
 (<sup>3</sup>) ANGELICO R., CALO A., D'AMORE A., MARIANI A., MARIANI-MARELLI O. e SCANGA F., *Rend. ist. super. sanità.* **15**, 627 (1952).  
 (<sup>4</sup>) BAVIN E. M., DRAIN D. J., SEILER M. e SEYMOUR D. E., *J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 844 (1952).  
 (<sup>5</sup>) BENSON W. M., STEFKO P. L. e ROE M. D., *Amer. Rev. Tuberc.* **65**, 376 (1952).  
 (<sup>6</sup>) CERIOTTI G. e FRANCESCHINI J., *Arch. int. pharmacodyn.*, **93**, 105 (1953).  
 (<sup>7</sup>) DUBOS R. J. e MIDDLEBROOK G., *Amer. Rev. Tuberc.* **56**, 334 (1947).  
 (<sup>8</sup>) GRIMALDI A., *Boll. Chim. Farm.* **92**, 184 (1953).  
 (<sup>9</sup>) HOBBY G. L., LENERT T. E., RIVOIRE Z. C., DONKIAN M. e PIKULA D., *Amer. Rev. Tuberc.* **67**, 808 (1953).  
 (<sup>10</sup>) KNOX R., KING M. B. e WOODROFFE R. C., *Lancet*, II, 854 (1952).  
 (<sup>11</sup>) MILLER L. C. e TANTER M. L., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **57**, 261 (1944).  
 (<sup>12</sup>) P'AN S. Y., MARKAROGLU L. e REILLY J., *Amer. Rev. Tuberc.* **66**, 100 (1952).  
 (<sup>13</sup>) 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).  
 (<sup>14</sup>) 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.

ALUIÍSIO MARQUES LEAL

Chefe dos Serviços Farmacêuticos do H. E. L.

## da Ordem dos Farmacêuticos

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 (<sup>1</sup>).

Posteriormente, vários compostos de acção farmacológica análoga foram preparados e ensaiados (<sup>2, 3</sup>). E, apesar de, nos últimos meses, estarem a ser submetidos a ensaios clínicos alguns novos anticoagulantes prometedores, como a fenilindanadiona (<sup>4, 5</sup>), o *Trombocid* (<sup>6</sup>), o *Paritol* (<sup>5</sup>), o *Treburon* (<sup>7</sup>) e o ciclocumarol ou *Cumopyran*, recentemente incluído nos «N. N. R.» (<sup>8</sup>) — pode dizer-se que, a par da heparina, é hoje quase exclusivamente usado entre nós o biscumacetato de etilo (<sup>9</sup>), 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 (<sup>3, 9, 10, 12</sup>), 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 (<sup>13</sup>) 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. (<sup>1</sup>) 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 (<sup>14</sup>) 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. (<sup>1</sup>) 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° (<sup>11, 12</sup>) ou 151°-159° (<sup>10</sup>) e outra que funde a 172°-176° ou 172°-174° (<sup>12</sup>). Os produtos com que trabalhámos 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. (<sup>1</sup>) 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) <sup>(15, 16, 17)</sup> não deram também resultados satisfatórios, o mesmo acontecendo com bicumacetato de etilo (\*).

## 3) Formação de sais de aminas

KLOSA, no trabalho já referido <sup>(14)</sup> 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 cm<sup>3</sup> de metanol e algumas gotas (VII-XII) da amina até dissolução; diluição com 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de ácido sulfúrico e 5 cm<sup>3</sup> de ácido azótico; aquecer, diluir com 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 indicações 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 j33 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de 3lcool amilico. 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 cm<sup>3</sup> de 3cido sulf3rico e aquecemos 3 ebuliço3o (\*\*). Obtivemos igual coloraço3o vermelha com os dois produtos.

10) *Reacção da resorcina-sulf3rica*

J33 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 diazóico 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 cm<sup>3</sup> do soluto a 0,5 % dos compostos cumarinicos 1 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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

- (<sup>1</sup>) *Farmacopeia dos E. U. A.* (Ed. XIV).
- (<sup>2</sup>) MAC INTOSH, F. C.: *J. Pharm. Pharmacol.* **1**, 353 (1949).
- (<sup>3</sup>) NICOLA, P.: *Farmaco*, **5**, 284 (1950).
- (<sup>4</sup>) BLAUSTEIN e colab.: *Circulation* **1**, 1195 (1950) e *Med. Times* (Set. 1950).
- (<sup>5</sup>) HOLLAND, M. O.: *Farmaceutico* **1**, 43, (1951).
- (<sup>6</sup>) FRILEUX, C.: *Presse Med.* **59**, 159 (1951).
- (<sup>7</sup>) MANGIERI, G. N. e colab.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **102**, 156 (1951).
- (<sup>8</sup>) Ref. dos «N. N. R.»: *J. Am. Med. Assoc.* **148**, 939 (1952).
- (<sup>9</sup>) Ref. do *J. Am. Pharm. Assoc. Pract. Pharm. Ed.* (Nov. 1950).
- (<sup>10</sup>) KAULLA, K. N. e PULVER, R.: *Schweiz. Med. Wochschr.* **78**, 806 (1949).
- (<sup>11</sup>) FUCIK, K. e colab.: *Bull. soc. chim. France*, 609 e 626 (1949) e *C. A.* **44**, 1942 (1950).
- (<sup>12</sup>) ROSICKY, J. e FUCIK, K.: *Pat. U. S.* 9. 2482512: *C. A.* **44**, 2569 (1950).
- (<sup>13</sup>) SANCHEZ, J. A.: *Química Analítica Funcional de Medicamentos Organicos* (B. Aires, 1947).
- (<sup>14</sup>) KLOSA, J.: *Arzneim. Forsch.* **3**, 141 (1952).
- (<sup>15</sup>) *Medicamenta* (Ed. 1951).
- (<sup>16</sup>) WILD, F.: *Identification de Compuestos Organicos* (Barcelona, 1951).
- (<sup>17</sup>) SCHEINER, R. L. e FUSON, R. C.: *The Systematic Identification of Organic Compounds* (New York, 1948).
- (<sup>18</sup>) MARQUES LEAL, A.: *J. farm. (Lisbon)* **9**, 59 (1950).
- (<sup>19</sup>) 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 (SO<sub>3</sub>H), sulfúrico (SO<sub>4</sub>), oxidrílico (OH), azoto básico, etc. (1, 2, 6).