



Centro de Documentação Farmacéutica  
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. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA;  
A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA;  
L. NOGUEIRA PRISTA; 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; J. F. VALE SERRANO

VOL. IV ★ 1954

JANEIRO - MARÇO ★ N.º 1

## TRABALHOS ORIGINAIS

### CARACTERIZAÇÃO MICROQUÍMICA DO IÃO SÓDIO PELOS ACETATOS TRIPLOS (\*)

A. A. PALLA CARREIRO

Tenente farmacêutico

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

Torna-se, por vezes, difícil caracterizar o sódio em soluções muito diluídas ou em determinados produtos galénicos, como xaropes, concentrados, extractos, etc., pelas técnicas correntes com os acetatos triplos, quando não se possa recorrer à análise espectral. Daí o termos sido levados a estudar uma técnica que fosse bastante sensível, prática e rápida e, simultaneamente, determinar qual dos sais triplos seria mais conveniente para precipitar o sódio de acordo com a técnica seguida.

O primeiro acetato triplo utilizado para a caracterização do sódio foi o de magnésio, usado por STRONG<sup>(1)</sup> em 1884, BLANCHETIERE<sup>(2)</sup> em 1903, usa-o pela primeira vez num ensaio quantitativo. Mais tarde os estudos bastante completos de KOLTHOFF, colocam-no em destaque, começando-se então a abandonar o piroantimoniato de potássio, muito menos sensível e que precipita os alcalino-terrosos e muitos outros metais.

Foi também KOLTHOFF<sup>(3, 4)</sup>, em 1927, que chamou a atenção para o sal de zinco, já usado por KLING e LASSIEUR<sup>(5)</sup>, considerando-o superior ao de magnésio, como reagente de precipitação do sódio por ser ainda mais específico e permitir a sua caracterização em presença do potássio, mesmo na proporção de 0,2 de sódio para 100 partes de potássio. Estabelece, também, a sensibilidade da reacção em 20 mgrs. por litro, em presença de álcool, e em 25 mgrs. por litro na ausência deste.

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

De então para cá o emprego destes reagentes generalizou-se, sendo numerosos os trabalhos que utilizam a propriedade do sódio dar sais mais ou menos insolúveis (principalmente na presença de álcool) <sup>(6)</sup>, com os acetatos de uranilo e magnésio e de uranilo e zinco, para caracterizar e dosar aquele metal.

Destacamos os trabalhos de WEILAND <sup>(7)</sup>, BARBER e KOLTHOFF <sup>(8)</sup>, CALEY e FOULK <sup>(9)</sup>, KAHANE <sup>(10, 11)</sup>, DOBBINS e BYRD <sup>(12)</sup>, MONTEQUI e SABADA <sup>(13)</sup>, CALEY e SICKMAN <sup>(14)</sup>, ELLIOT <sup>(15)</sup>, GREENE <sup>(16)</sup> e COLLINS <sup>(17)</sup>.

Em Portugal, HOMERO FERREIRA <sup>(18)</sup>, num trabalho apresentado em 1927, portanto, na mesma altura em que KOLTHOFF realizou os seus ensaios mais detalhados, estudou o acetato de uranilo e magnésio como reagente de precipitação do sódio, tendo efectuado numerosos ensaios com grande número de sais. Este trabalho serviu de base ao ensaio de caracterização da nossa Farmacopeia.

Dum modo geral, a tendência das Farmacopeias, é a de usar os acetatos triplos para caracterização do sódio, divergindo, no entanto, no acetato duplo. Assim, enquanto nós empregamos o acetato de uranilo e magnésio, a Farmacopeia Americana <sup>(19)</sup>, utiliza o acetato de uranilo e cobalto, primeiramente descrito por CALEY <sup>(20)</sup>, em 1929, e o Codex <sup>(21)</sup> e a Farmacopeia Internacional <sup>(22)</sup>, recentemente publicada, o acetato de uranilo e zinco.

Atribui-se grande importância à dimensão dos iões na solubilidade do sal triplo, desde que CALEY e BAKER <sup>(23)</sup>, provaram que o potássio ao contrário do lítio e do sódio, forma apenas um sal duplo. Relativamente ao ião bivalente verifica-se, na verdade, uma certa relação entre o raio do átomo, ou melhor, do raio iónico e a sensibilidade para o sódio. Tal facto pode orientar na escolha do acetato duplo. A sensibilidade parece decrescer à medida que aumenta o raio dos iões bivalentes.

Escrevendo por ordem crescente os raios iónicos dos metais pesados e magnésio, segundo os valores atribuídos por PAULING <sup>(24)</sup>, e os raios atômicos, de GOLDSMIDT <sup>(25)</sup>, conforme a seguinte lista reproduzida de ROGERS <sup>(26)</sup>.

### QUADRO I da Ordem dos Farmacêuticos

Catião	RAIO EM ANGSTROMS	
	Iónico	Atómico
Mg	0,65	1,62
Ni	0,70	1,24
Co	0,72	1,26
Zn	0,74	1,37
Fe	0,75	—
Mn	0,80	1,36
Cu	—	1,28
Cd	0,97	1,52
Hg	1,10	1,55

teríamos que a solubilidade do sal triplo seria máxima para o sal de magnésio e menor para o de mercúrio.

Preparámos reagentes com estes diferentes elementos, para o que ensaiámos algumas fórmulas. No final transcrevemos as que nos deram melhores resultados. Para se conseguir êxito nas reacções é preciso que o ião bivalente exista no reagente em determinada concentração. Caso contrário, a precipitação dá-se sob a forma de acetato duplo, como verificámos especialmente com o cobre e o manganês. Os cristais obtidos, depois de lavados com álcool saturado de reagente, não acusaram a presença daqueles elementos. Ao microscópio os cristais apresentam-se sob a forma de tetraedros, que são característicos do acetato de uranilo e sódio, como já verificara H. FERREIRA (18).

De posse dos solutos reagentes, ensaiámos-os um por um, tendo usado como soluto de sódio, cloreto de sódio a 1/1000 e, como técnica, a que adiante descrevemos e a que chamámos — *Técnica da Lâmina Escavada*.

Verificou-se precipitação mais abundante com o composto de magnésio e menos abundante com o de mercúrio, segundo a seguinte ordem: Mg, Zn, Ni, Co, Cu, Mn, Fe, Cd, Hg.

QUADRO II

Catião	Precipitação	Forma dominante dos cristais
Mg	+++++++	octaedros perfeitos.
Zn	+++++++	»
Ni	++++	octaedros com arestas truncadas ou prismas.
Co	++++	idem.
Cu	++++	octaedros perfeitos e prismas.
Mn	+++	octaedros irregulares.
Fe	++	»
Cd	++	»
Hg	+	»

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Entre os sais de magnésio e de zinco o comportamento é muito semelhante, quer pela forma dos cristais, quer pela abundância dos mesmos. Verifica-se, no entanto, quando se faz a precipitação com grandes diluições (1/100.000) do composto de sódio, uma maior precipitação a favor do magnésio. O precipitado é já bastante menos volumoso quando se faz a reacção com os sais de Ni e Co, parecendo-nos o composto de níquel dotado de maior poder de precipitação, se bem que a diferença seja pequena. O sal de cobre mostrou uma sensibilidade semelhante à destes dois e ligeiramente superior à do acetato duplo de uranilo e manganês. Os sais duplos de ferro, cádmio e mercúrio só precipitam o sódio quando este se encontra em concentrações superiores — 1 % e 10 %.

Comparando os resultados por nós obtidos com os do Quadro I, verifica-se que a solubilidade do sal triplo aumenta, de facto, com o raio dos iões bivalentes e não com o raio dos respectivos átomos. Nota-se, porém, anomalia no comportamento do zinco e do cobre.

No que se refere ao ião cúprico, não conseguimos encontrar qualquer indicação relativa ao seu raio. Sabe-se, no entanto, que o raio do ião cuproso é 0,96 Å (PAULING) (24) e, é possível, dada a existência de menos um electrão, que o do cúprico seja inferior, admitindo que tudo se passe de maneira análoga ao que sucede com o  $\text{Fe}^{+++}$  e  $\text{Fe}^{++}$ .

Com os metais bivalentes, alcalino-terrosos, verificámos não haver praticamente precipitação, o que, em princípio, estaria de acordo com a teoria enunciada. Nota-se, com efeito, que os raios dos iões saem praticamente fora do Quadro I, à excepção do berílio, cujo complexo de uranilo não tivemos ocasião de ensaiar.

QUADRO III

Catião	RAIO EM ANGSTROMS	
	Iónico	Atómico
Be	0,31	1,05
Ca	0,99	2,21
Sr	1,13	—
Ba	1,35	—

Para facilidade de comparação damos o quadro acima, que extraímos de ROGERS (26), em que figuram os raios dos átomos e dos iões dos metais alcalino-terrosos, exceptuando o magnésio.

Do que acabamos de expor, concluimos como melhores reagentes para o sódio os acetatos duplos de uranilo e magnésio, uranilo e zinco, uranilo e níquel, uranilo e cobalto e uranilo e cobre, por ordem de sensibilidade. Foi, por isso, com eles que passámos a trabalhar.

FELDSTEIN e WARD (27), que ensajaram também diferentes complexos de uranilo, chegaram a conclusões um pouco diferentes das nossas. Segundo eles, o composto de zinco seria mais sensível que o de magnésio e o de cobalto, e o sal de níquel seria pelo menos tão satisfatório como qualquer destes.

De posse destes elementos procurámos uma técnica que fosse bastante sensível, tendo-nos dado bons resultados que em baixo descrevemos.

Com o fim de avaliar da sensibilidade da nossa técnica, fizemos um ensaio comparativo entre as diversas técnicas correntes. A técnica de H. FERREIRA, geralmente seguida nos nossos laboratórios, a técnica do Vidro de Relógio, a técnica de KOLTHOFF e a que nós idealizámos, a que chamaremos *Técnica da Lâmina Escavada*.

*Técnica de H. Ferreira.* — Em tubo de ensaio juntar 2 cm<sup>3</sup> de soluto aquecido à ebulição sobre 2 cm<sup>3</sup> de R. Segundo verificou o autor, a reacção assim efectuada dá com os solutos de sais de sódio, em concentrações variando entre 2,5 e 10 %, um precipitado muito denso que se deposita imediatamente.

*Técnica do Vidro de Relógio.* — Num vidro de relógio, sobre fundo negro, agitar I gota de soluto hidro-alcoólico neutro com VIII gotas do reagente.

*Técnica de Kolthoff.* — Em tubo de ensaio juntar 2 cm<sup>3</sup> da solução problema, 2 cm<sup>3</sup> do reagente e 2 cm<sup>3</sup> de álcool a 96°.

*Técnica da Lâmina Escavada.* — Numa lâmina escavada evaporar III gotas do líquido problema, depois de mais ou menos diluído, encher a cavidade com algumas gotas de reagente e examinar ao microscópio. O sódio caracteriza-se pela forma dos cristais — cristais do sistema cúbico, em regra octaedros, muito perfeitos.

Nestes ensaios utilizámos, como reagente do sódio, o acetato de urânio e magnésio e, como soluto problema, o xarope de benzoato de sódio da F. P. (benzoato de sódio a 3%).

Os resultados vêm expressos no seguinte quadro:

QUADRO IV

Técnicas	DILUIÇÕES				
	1/1	1/10	1/100	1/1000	1/100000
Técnica H. F.	+	+	+	+	+
> K.	+	+	+	+	+
> V. R.	+	+	+	+	+
> L. E.	+	+	+	+	+

Da observação deste quadro, concluímos que a técnica da lâmina, pelo método que descrevemos, é muito mais sensível.

Com efeito, a sensibilidade da reacção, realizada nas condições descritas, é tal que é possível caracterizar o sódio mesmo quando se encontra em diluições superiores a 1/100.000 (acetato de urânio e magnésio e acetato de urânio e zinco). Quantidades de 0,01 % de sódio, como verificámos, são susceptíveis de ser reveladas. No entanto, nestas soluções muito diluídas, os cristais obtidos são, em regra, muito pequenos; quase difíceis de ver com as objectivas habituais.

Somos de opinião que não se deve trabalhar nessas soluções muito diluídas. Com efeito, é preciso ter em conta a inquinação do material. Nos nossos trabalhos, sempre que era duvidosa a existência de sódio, e apareciam cristais minúsculos, desprezávamos os resultados. Muitas vezes verificámos que os ensaios, quando repetidos com material de confiança, forneciam resultados negativos.

A maior sensibilidade da técnica da lâmina escavada levou-nos a estudar melhor a reacção efectuada desta forma, tanto mais que há que ter em conta que a caracterização pela forma cristalina de um precipitado não é em regra aconselhável, pela possibilidade de cristalizações análogas, agravado com o facto de ser difícil de determinar, como verificámos, os

pontos de fusão dos diferentes acetatos triplos — presença de água de cristalização, carbonização, sublimação.

Esta técnica microanalítica, que foi a que melhores resultados deu das diversas que realizámos sobre a lâmina, implica necessariamente, por isso, a resolução de, pelo menos, dois problemas. Em primeiro lugar, o estudo dos iões perturbadores, isto é, dos iões que possam impedir a precipitação do sódio sob a forma cristalina habitual e, por outro lado, dos iões que possam precipitar com o reagente sob a mesma forma que o sódio. Em complemento, interessava-nos também verificar qual dos reagentes se afigurava mais específico de acordo com a técnica.

Já depois de termos chegado à conclusão do interesse que pode ter a reacção executada deste modo, verificámos que SHESTAKOV e LAKHAREUSKII<sup>(28)</sup> haviam utilizado um processo análogo, empregando como reagente um soluto saturado de acetato de uranilo em cloreto de amónio a 3 %. Também ARDOINO MARTINI<sup>(29)</sup> e MALITAKII e TUBAKAI<sup>(30)</sup> utilizaram um teste sobre a lâmina (sem evaporar), o primeiro também com acetato de uranilo e os segundos com acetato de uranilo e zinco.

Passando a ensaiar os diferentes catiões e a estudar o respectivo comportamento em face do acetato de uranilo e magnésio verificámos que os únicos que manifestavam tendência a precipitar com o reagente eram os metais alcalinos. E, destes, apenas o lítio precipitava de maneira idêntica à do sódio.

Os ensaios realizados com os outros acetatos triplos evidenciaram comportamento semelhante. No quadro seguinte registamos os resultados obtidos. O maior ou menor número de sinais + indica a maior ou menor sensibilidade dos diferentes reagentes para os três metais alcalinos estudados. O sinal — quer dizer reacção negativa ou pouco nítida.

O potássio, ao contrário do sódio e do lítio, precipita em agulhas, sendo por isso fácil de caracterizar o sódio quando se encontra na sua presença. Em ensaios por nós efectuados verificámos que mesmo que exista uma concentração de potássio mil vezes maior que de sódio é possível caracterizar este elemento.

É curioso notar que, ao contrário do que sucedeu com CALEY e BAKER<sup>(23)</sup> o lítio precipitou-nos também com o acetato de uranilo e cobre, talvez por termos usado um reagente mais rico em cobre.

QUADRO V

Catiões	REAGENTES					
	Mg	Zn	Ni	Co	Cu	
Lítio .....	+++++	+++	++	++	+	(Agulhas)
Potássio .....	+++++	+	+	+	+	(Octaedros)
Rubídio .....	—	—	—	—	—	

Entre todos os catiões, apenas, portanto, o lítio se apresenta como elemento capaz de induzir em erro o operador. Resolvemos por isso estudar qual a melhor maneira de o eliminar quando se suspeite da sua presença (ensaio da chama).

O processo recomendado por MOSER e SCHUTT<sup>(11)</sup>, baseado na insolubilidade do cloreto de sódio anidro e na solubilidade do cloreto de níquel em álcool isobutilico, é impraticável, na prática corrente, por ser necessário que ambos os cloretos e o álcool estejam absolutamente anidros. Ensaíamos, por isso, diversas substâncias susceptíveis de eliminar o lítio sem eliminar o sódio, e que permitissem, depois, caracterizar este pela técnica da lâmina.

Das diversas substâncias que experimentámos, a que nos deu melhores resultados foi o fluoreto de amónio, já proposto por KOLTHOFF<sup>(32)</sup>, em solução hidro-alcoólica, a 10 %. A 1 cm<sup>3</sup> de uma solução de cloreto de lítio adicionámos 2 cm<sup>3</sup> de solução a 10 % de fluoreto de amónio numa mistura de 25 partes de álcool e 75 de água. Fervemos, filtrámos e, no filtrado, fizemos a reacção da lâmina. Verificámos completa ausência de octaedros. Ao filtrado adicionámos algumas gotas dum soluto a 1 % de cloreto de sódio. Fervemos e filtrámos. Reacção positiva.

Passámos, depois, a efectuar uma segunda série de ensaios, tendentes a verificar quais os catiões e quais os aniões que impediam ou perturbavam a precipitação do sódio sob a forma habitual de octaedros, quando presentes no mesmo soluto.

Os catiões ensaiados foram os seguintes: Mg<sup>++</sup>, Ba<sup>++</sup>, Sr<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, Al<sup>+++</sup>, Cr<sup>+++</sup>, Fe<sup>++</sup>, Fe<sup>+++</sup>, Ni<sup>++</sup>, Co<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup>, Zn<sup>++</sup>, Ag<sup>+</sup>, Hg<sup>+</sup>, Hg<sup>++</sup>, Pb<sup>++</sup>, Bi<sup>+++</sup>, Cu<sup>++</sup>, Cd<sup>++</sup>, Sn<sup>++</sup>, Sn<sup>++++</sup>, Sb<sup>+++</sup>.

Os ensaios foram efectuados com misturas em partes iguais de soluções a 10 % de sais destes catiões e uma solução de cloreto de sódio a 1 %. Empregaram-se como reagentes os cinco complexos de uranilo.

Em todos os casos o sódio precipitou em octaedros, verificando-se, por vezes, precipitação simultânea, que atribuímos mais aos aniões do que aos catiões. Na verdade, são, com efeito, numerosos os aniões capazes de dificultar a observação dos cristais do sal triplo. Tal facto deduz-se facilmente do Quadro VI que damos a seguir, no qual figuram os resultados obtidos nos ensaios a que procedemos com diferentes aniões e em compostos orgânicos.

O sinal + indica que houve apenas precipitação do sódio, o sinal + — assinala uma precipitação simultânea do sódio e do anião, e o sinal — indica uma precipitação do sódio sobre uma forma que não é a habitual ou ausência de precipitação.

Pelo exame do quadro, verifica-se que são numerosos os aniões que interferem na reacção: a maior parte porque também precipitam pelo reagente, outros, como o hipofosfito, porque os cristais aparecem deformados, tornando-se praticamente irreconhecíveis. No primeiro caso, a caracterização é fácil, pois há precipitação simultânea, sendo sempre visíveis os cristais característicos do acetato triplo, sempre que haja sódio. No segundo caso, que é raro, existe a necessidade de transformar o sal em nitrato ou cloreto. Nos nossos ensaios, além do hipofosfito, apenas o nitrito de sódio em presença do nitrito de potássio, precipitou de modo diferente do que é habitual.

QUADRO VI

Compostos	REAGENTES				
	Mg	Zn	Ni	Co	Cu
Arseniato .....	+ -	+ -	+	+	+ -
Benzoato .....	+	+	+	+	+
Bicarbonato .....	+	+	+	+	+
Bissulfito .....	+	+	+	+	+
Borato .....	+	+	+	+	+
Brometo .....	+	+	+	+	+
Cacodilato .....	+	+	+	+	+
Carbonato .....	+	+	+	+	+
Cianeto .....	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
Citrato .....	+	+	+	+	+
Clorato .....	+	+	+	+	+
Cloreto .....	+	+	+	+	+
Cromato .....	+	+	+ -	+ -	+ -
Estearato .....	+	+	+	+	+
Ferricianeto .....	+	+ -	+ -	+ -	+ -
Ferrocianeto .....	+	+ -	+ -	+ -	+ -
Fluoreto .....	+	+	+	+	+
Fosfato .....	+	+	+ -	+ -	+ -
Glicerofosfato .....	+	+	+	+	+
Hipofosfito .....	-	-	+ -	+ -	+ -
Iodeto .....	+	+	+	+	+
Nitrato .....	+	+	+	+	+
Nitrito .....	+	+	+	+	+
Oxalato .....	+ -	+	+	+	+
P. A. S. (sal sódico) .....	+	+	+	+	+
Penicilina .....	+	+	+	+	+
Persulfato .....	+	+	+	+	+
Pirofosfato .....	+	+	+	+	+ -
Sacarina sódica .....	+	+	+	+	+
Silicato .....	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
Sulfatiazol sódico .....	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -
Sulfato .....	+	+	+	+	+
Sulfocianeto .....	+	+	+	+	+
Sulforicinoleato .....	+	+	+	+	+
Sulfureto .....	+	+	+	+	+
Tartarato .....	+	+	+	+	+
Taurocolato .....	+	+	+	+	+

A leitura do quadro permite, também, tirar conclusões sobre a influência dos diferentes aniões sobre os diversos reagentes. Podemos concluir, assim, que os acetatos de uranilo e níquel e de uranilo e cobalto são aqueles que menos são influenciados pelos iões perturbadores.

## CONCLUSÕES

A técnica da lâmina por nós descrita parece-nos ser a melhor sempre que se deseje caracterizar o sódio em soluções diluídas ou em produtos que seja necessário diluir para executar a reacção da F. P.

Tem a vantagem de dar resultados imediatos e de permitir caracterizar o sódio mesmo em presença de iões perturbadores, à excepção do lítio, que pode, no entanto, ser eliminado. Com efeito, a presença simultânea de potássio, amónio, (gr. conc.), alumínio, crómio, ácidos oxálico, tartárico, arsénico e fosfórico, em regra apontados como substâncias que interferem na reacção do tubo de ensaio, não impedem a caracterização do sódio pelo processo da lâmina.

Dada, no entanto, a grande sensibilidade da reacção, há vantagem em empregar material cuidadosamente limpo e utilizar água convenientemente destilada e contida em recipientes de vidro não alcalino. Em casos de dúvida, pode realizar-se um ensaio a branco. No entanto, o operador experimentado, conclui quando há ou não inquinação.

Quanto ao reagente, como se pode deduzir dos quadros, todos podem ser utilizados na reacção, havendo nuns casos mais vantagens no emprego de uns e, noutros casos, de outros. O mais sensível é o de magnésio. No entanto, os que são menos sensíveis a interferências são o de níquel e o de cobalto, e em seguida o de zinco. No conjunto, pelos ensaios por nós efectuados, o sal de níquel pareceu-nos o melhor, atendendo à sensibilidade e especificidade. A vantagem do complexo de zinco sobre o de magnésio, vindada por KOLTHOFF, é importante para o ensaio no tubo, mas para o ensaio da lâmina não apresenta grandes vantagens.

## FÓRMULAS DOS REAGENTES USADOS

*Acetato de uranilo e magnésio* — Reagente da F. P.

*Acetato de uranilo e zinco*

## Soluto I

Acetato de uranilo . . . . .	10 grs.
Ácido acético . . . . .	5 cm <sup>3</sup>
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

## Soluto II

Acetato de zinco . . . . .	30 grs.
Ácido acético . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

*Acetato de uranilo e cobalto*

## Soluto I

Acetato de uranilo . . . . .	30 grs.
Ácido acético . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

## Soluto II

Acetato de cobalto . . . . .	20 grs.
Ácido acético . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

*Acetato de uranilo e níquel*

## Soluto I

Acetato de uranilo . . . . .	6 grs.
Ácido acético . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

## Soluto II

Acetato de níquel . . . . .	20 grs.
Ácido acético . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

*Acetato de uranilo e cobre*

## Soluto I

Acetato de uranilo . . . . .	4 grs.
Ácido acético . . . . .	3 cm <sup>3</sup>
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>

## Soluto II

Acetato de cobre . . . . .	2 grs.
Água destilada . . . . .	50 cm <sup>3</sup>
Ácido acético . . . . .	3 cm <sup>3</sup>

Concentrar até metade, depois de misturados os solutos I e II.

## SUMMARY

The A. studies a micro-analytic technics for the detection of the sodium-ion in very diluted solutions under the form of uranylacetate, sodium and other cations.

A comparative study is done, concerning the behaviour of uranyl and magnesium acetate, uranyl and zinc acetate, uranyl and cobalt acetate, uranyl and nickel acetate, uranyl and copper acetate, as reagents of precipitation for the sodium. The A. also appreciates the influence of the disturbing ions.

He concludes that the best technics consists in evaporating in a porcelain plate IV drops of the test solution, after being more or less diluted according to the cases, in filling the depression with some drops of the reagent and in examining it microscopically. The Na<sup>+</sup> is characterized by the form of the crystals (sensibility of the order of 1/100.000 for the acetate).

The Li<sup>+</sup> is the only ion that forms similar crystals in the conditions of the experience and with all the reagents tried.

Therefore the A. suggests a way to eliminate this ion, when one suspects its presence by the trial of the flame.

Among the reagents used, the most sensible of all was the magnesium and the least influenced by interferences where the reagents of nickel and cobalt and, after, the one of zinc. From them all, considering the sensibility and specificity, the salt of nickel showed to be the best. The advantage of the complex of zinc over the one of magnesium is important for the trial in the test tube, but for the experience of the plate it doesn't seem to have a great advantage.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der Verf. studiert eine mikroanalytische Technik für den Nachweis des Natriumions in sehr verdünnten Lösungen als Azetat von Natrium und anderem Kation.

Man macht einen vergleichenden Versuch des Verhaltens von Magnesium - Uranylazetat, Zink - Uranylazetat, Kobalt - Uranylazetat, Nickel - Uranylazetat und Kupfer - Uranylazetat als Reagentien der Niederschlagung des Sodiums und schätzt den Einfluss der störenden Ione.

Der Verf. beweist dass die beste Technik colarin besteht in einer Tüpfelplatte IV Tropfen der problematischen Lösung zu verdampfen nachdem sie, germäss den Fällen, mehr oder weniger verdünnt ist; darauf füllt man die Höhlung mit einigen Tropfen des Reagens und untersucht mikroskopisch.

$\text{Na}^+$  charakterisiert sich durch die Gestalt der Kristalle (Empfindlichkeit der Ordnung 1/100.000 für das Magnesium-Uranylazetat und Zink-Uranylazetat.

$\text{Li}^+$  ist das einzige Ion das in den Konditionen der Versuche und mit allen versuchten Reagentien, gleiche Kristalle bildet.

Darum wird ein Prozess vorgeschlagen un dieses Ion durch den Versuch der Flamme auszustossen, wenn man seine Gegenwart vermutet.

Von den gebrauchten Reagentien war das Magnesium das empfindlichste und die am wenigsten beeinflussten durch Interferenzen waren die von Nickel und Kobalt und danach das Reagens von Zink.

Von allen, die Empfindlichkeit und Spezifität beachtend, war das von Zink das beste.

Der Vorteil des Komplexes von Zink über den von Magnesium ist wichtig für den Versuch in der Röhre aber für den Versuch des Tüpfelplättchens ist er nicht sehr vorteilhaft.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) STRONG, A.: *Z. Anal. Chem.*, **25**, 537 (1886)
- (<sup>2</sup>) BLANCHETIERE: *Bull. soc. chim. France*, **4**, 33, 807 (1903).
- (<sup>3</sup>) KOLTHOFF, I. M.: *Pharm. Weekblad*, **60**, 1251 (1923).
- (<sup>4</sup>) KOLTHOFF, I. M.: *Z. Anal. Chem.*, **70**, 398 (1927).
- (<sup>5</sup>) KLING, A. e LASSIEUR, A.: *Chimie et Indust.*, **12**, 1002 (1924).
- (<sup>6</sup>) VAN DER LINGEN, G. W. B.: *Analyst*, **57**, 376 (1932).
- (<sup>7</sup>) WEILAND: *Mitt. Kalli-Forsch.-Anstalt*, **21**, 8 (1927) apud C. A., **22**, 3600 (1928).
- (<sup>8</sup>) BARBER, H. H. e KOLTHOFF, I. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **50**, 1625 (1928).
- (<sup>9</sup>) CALEY, E. R., FOULK, C. W.: *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1664 (1925).

- (10) KAHANE, E.: *Bull. soc. chim. France*, **47**, 382 (1930).
- (11) KAHANE, E.: *J. pharm. chim.*, **11**, 425 (1930), apud C. A.: **25** 1179 (1931).
- (12) DOBBINS, J. T. e BYRD, R. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 3288 (1931).
- (13) MONTEQUI, R. e SABADA, R.: *Anales soc. españ. fis. quim.*, **29**, 255 (1931).
- (14) CALEY, E. R. e SICKMAN, D. V.: *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 4247 (1930).
- (15) ELLIOT, E. C.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **12**, 416 (1940), apud C. A., **34**, 6188 (1936).
- (16) GREENE, C. H.: *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, **8**, 399, 1936, apud C. A., **30**, 7480 (1936).
- (17) COLLINS JR., T. T.: *Chem. Eng. New.*, **21**, 1219 (1943).
- (18) FERREIRA H.: *Relat. do Prim. Congresso Nac. de Farm.* (1927).
- (19) *Pharmacopoeia of the United States*, xiv Ed.
- (20) CALEY, E. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 1965 (1929).
- (21) *Codex Medicamentarius Gallicus*, vii Ed. (1949).
- (22) *Farmacopeia Internacionalis*, 1.<sup>a</sup> Ed. (1951).
- (23) CALEY, E. R. e BAKER, A. L.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **11**, 604 (1939).
- (24) PAULLING, L.: *The Nature of the Chemical Bond*, 2.<sup>a</sup> Ed. Ithaca, apud Rogers. L. B. *Standford University* (1946).
- (25) EPHRAIM, F.: *Inorganic Chemistry*, 3.<sup>a</sup> Ed., apud, obra anterior.
- (26) ROGERS, L. B.: *Standford University* (1946).
- (27) FELDSTEIN P. e WARD, A. M.: *Analyst*, **56**, 245 (1931).
- (28) SHESTAKOV, A. E. e ZAKHAREVSKII, V. A.: *Sbornik Issledovatel Rabot Shushatelei Vtorogo*, **4**, 4, 71 (1941), apud C. A., **37**, 4985 (1943).
- (29) ARDOINO MARTINI: *Mikrochemie*, **3**, 422 (1931), apud C. A., **25**, 4197 (1931).
- (30) MALITZKII, V. P. e TUBAKAIEV, V. A.: *Mikrochemie*, **7**, 334 (1929), apud C. A., **24**, 3966 (1930).
- (31) MOSER, L. e SCHUTT, K.: *Tech. Hochschule, Wien. Monatsh.*, **51**, 22 (1929).
- (32) BARBER, H. H. e KOLTHOFF, I. M.: *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 3233 (1929).

**C**OOPERAM na obra desta Revista, contribuindo para a sua publicação, as  
Direções dos seguintes Laboratórios nacionais:

ANDROMACO

ATRAL

AZEVEDOS (Sociedade Industrial Farmacêutica)

CELSUS

DAVI

DELTA

HIGIÊNE (Companhia Portuguesa Higiêne)

J. NEVES

JABA

KEVEL

LAB

LESEQUE

MEDICAMENTA

NORMAL

NOVIL

PASTEUR (Instituto Pasteur de Lisboa)

SICLA

SILMAR

UNITAS

VICENTE RIBEIRO & CARVALHO DA FONSECA, LDA.

# REVISÕES DE CONJUNTO

## CLORAGEM: BREVE ESTUDO DA SUA EVOLUÇÃO

CARLOS CÂNDIDO COUTINHO

Capitão-Tenente Farmacêutico Naval

### I

#### PARTE TEÓRICA

A água e a civilização marcham par a par.

Antigamente dizia-se que a civilização dum povo se media pela quantidade de ácido sulfúrico que fabricava; hoje o grande escritor francês GEORGE DUHAMEL diz: «eu meço a grandeza dum povo pelo que ele faz pela água».

A esterilização das águas impõe-se cada vez mais, não somente para as que se destinam à alimentação como também para as industriais pois que a poluição dos cursos de água agrava-se dia a dia devido aos resíduos das indústrias e aos esgotos.

Os processos mais usuais para obter os resultados desejados são a cloragem e a ozonização. Em cerca de 75 % dos casos emprega-se o cloro e seus derivados.

Na América tem-se ultimamente ensaiado a esterilização pelos ultrasons e a esterilização electrónica; qualquer dos dois processos têm um terrível poder de destruição pois o seu poder microbicida é surpreendente, destruindo o B. de Koch e mesmo os virus ultrafiltrantes.

Está demonstrado que a cloragem das águas dá uma protecção eficaz contra a transmissão das doenças de origem hidrica; contudo nestes últimos anos tornou-se evidente que para determinadas águas há um falso sentimento de segurança pois apesar de haver permanência de cloro residual, este pode ser inadequado, quer em qualidade quer em quantidade.

É intenção do presente trabalho fazer um breve estudo da evolução da cloragem e dar a conhecer as últimas descobertas sobre a acção esterilizante do cloro.

Parece ter sido TRAUBE <sup>(1)</sup> em 1894 o primeiro químico a empregar o cloro (cal clorada) para destruir as bactérias patogénicas da água de abastecimento, mas outros autores afirmam <sup>(2)</sup> que o tratamento da água para o mesmo fim foi iniciado por J. A. JEWELL em 1896.

Em 1905 A. C. HOUSTON <sup>(3)</sup> procedeu à cloragem das águas de Lincoln empregando o hipoclorito de sódio; em 1907 na Cidade de Chicago foi empregada a cal clorada e em 1908 a cloração das águas de abastecimento estava generalizada na América do Norte <sup>(4)</sup>.

Em 1911 depois de estudos feitos por KLUT <sup>(1)</sup> foi iniciada a cloragem no distrito de Ruhr, onde grassava uma epidemia de febre tifóide e no mesmo ano começou também a ser tratada pelo hipoclorito de sódio a água de abastecimento à cidade de Paris.

No nosso país, começou em 1926, o tratamento da água de Lisboa, por iniciativa do prof. Dr. RICARDO JORGE, empregando-se a cal clorada, tendo sido suspenso e recommençado novamente em 1930, por ordem do então Director Geral de Saúde Dr. ALBERTO DE FARIA, espalhando-se hoje a outras cidades e vilas.

Neste meio século uma pléiade de químicos, bacteriologistas e engenheiros especializados, conseguiram que os processos de tratamento atinxissem um grau de perfeição bastante apreciável comparado com a técnica singularmente sumária do começo.

Esta evolução nada tem de extraordinária pois o mesmo sucede a todas as técnicas industriais que acompanham a ciência moderna.

H. A. FABER <sup>(5)</sup> distingue 5 períodos característicos nesta evolução de 5 décadas bem definidas.

De 1896 a 1906 primeira fase puramente experimental, de 1906 a 1916 primeiras aplicações industriais e de vulgarização. A terceira década, 1916 a 1926, é a época da aplicação geral do método, verificando-se que a cloragem é suficiente, não como valor de tratamento específico, mas sim pela existência de cloro residual. Em 1918 entra em uso corrente a ortotolidina, já conhecida nos laboratórios desde 1909 e, em 1925 é empregada a supercloragem.

A quarta década 1926 a 1936 é a de acção; a cloragem torna-se de uso geral na América do Norte em pequenas e grandes instalações e o tratamento pelas cloraminas vem à luz do dia. Enfim, a última década 1936 a 1946 é a do aperfeiçoamento.

Os aparelhos atingem um alto grau de perfeição e os investigadores estudam os factores fisico-químicos fundamentais da acção do cloro e seus compostos sobre as águas naturais e poluídas, dando-se ao processo uma interpretação mais científica.

## Centro de Documentação Farmacêutica

Antes de iniciarmos a descrição de alguns processos de cloragem não queremos deixar de fazer referência à filtração, um dos seus melhores auxiliares.

Quando se trata uma água com o fim de eliminar a turvação, a cor, a dureza, o ferro, etc., etc., esse tratamento não assegura a eliminação das bactérias prejudiciais. No entanto, a introdução da filtração de águas superficiais, antes de ter aparecido a desinfecção, trouxe grande diminuição de bactérias totais e portanto um grande decréscimo das doenças de origem hídrica.

Assim em Cincinnati <sup>(5)</sup> a filtração fez diminuir a taxa de mortalidade da febre tifóide de 56,1 para 23,6 e em Pittsburgo de 129,7 para 9,1 (média de 6 anos).

A filtração foi um grande passo em frente mas, sem desinfecção, há sempre a possibilidade de os consumidores receberem uma água sem garantia <sup>(6)</sup>.

Uma água previamente filtrada exige em geral uma menor dose de cloro porque fica sempre com menos matéria orgânica.

Nós mesmos já temos verificado que águas inquinadas, mas tratadas com coagulantes, depois da filtração ficarem com títulos colibacilares superiores a 100.

Hoje admite-se a filtração como tratamento mínimo duma água (\*).

Para transformar uma água bruta em água potável há várias formas de tratamento; a *filtração lenta ou rápida têm o papel principal* (†).

Faremos agora uma breve descrição da javelização e verdunização, os processos mais empregados na Europa até ao aparecimento do tratamento pelas cloraminas.

Outros processos mais recentes constituirão matéria de um outro artigo.

### JAVELIZAÇÃO

A javelização tem como base teórica um trabalho científico apresentado pelo PROF. ROUX, ao Conselho d'Higiene e Salubridade do Sena, em Julho de 1912, trabalho esse baseado em experiências feitas por um seu discípulo, o PROF. CHANTÉMESSE.

Este bacteriologista adicionou à água de abastecimento não tratada ou mesmo filtrada por velas de Chamberland, quantidades conhecidas de Esch. coli e pesquisou qual a dose de hipoclorito suficiente para matar esta bactéria num dado tempo.

Sendo o coli mais resistente à acção do antisséptico do que a *Salmonella typhi* fica-se seguro que esta já não existe, quando o Esch. coli desaparece.

CHANTEMESSE verificou que um volume de água de Javel correspondendo a um miligrama de cloro por litro mata o Esch. coli em 6 horas, com miligrama e meio a destruição é mais rápida, sendo necessários 3 miligramas para que morra em 3 horas.

Não sabemos a técnica seguida mas em estudos feitos por outros indivíduos e por nós mesmos, tem-se verificado que é necessária uma quantidade de cloro muito menor que a indicada, para que haja a destruição do Esch. coli.

Decerto se tratava de águas muito poluídas, contendo grandes quantidades de amoníaco e azoto albuminoide.

DIENERT foi um defensor acérrimo da javelização, aconselhando a empregar a quantidade de cloro determinada pelo chamado teste gama que exprime a *necessidade de cloro* de uma água.

### VERDUNIZAÇÃO

Na *Verdunização* utilizam-se quantidades de esterilizante muito inferiores às empregadas na Javelização, mas este processo nem sempre dá resultado, devendo a verificação ser feita cuidadosamente (19).

A verdunização nasceu em 1916 na frente de Verdun, durante a guerra de 1914-18 (21).

Até então o serviço de tratamento de águas empregava para a esterilização quantidades de hipoclorito correspondentes de 1 a 4 miligramas

(\*) Les tendances actuelles en matière de traitement des eaux potables — A. Vibert prof. et membre du Conseil Supérieur de Hygiène Public de France.

de cloro por litro, por forma que no fim de meia hora ainda houvesse 0,1 a 0,2 mg/L. de cloro residual.

O gosto da água era desagradável e repugnante, e os soldados abstinham-se de a beber.

No outono de 1916 o comandante do batalhão de engenharia PHILLIPPE BUNAU-VARILLA, chefe do serviço das águas do exército de Verdun, decidiu resolver o problema e começou por saber se as doses prescritas nas instruções oficiais eram indispensáveis. Encarregou o Dr. CATHOIRE, chefe do Laboratório do 2.º exército em Bar-le-Duc, de verificar se com doses inferiores se poderia conseguir água isenta de agentes patogénicos. Com os resultados obtidos, VARILLA decidiu em 1 de Janeiro de 1917 organizar a esterilização da água para uso do exército de Verdun sobre a base de 0,1 mg/L., isto é, dose de 10 a 40 vezes mais fraca do que as regulamentares.

Na verdade tinha-se verificado no laboratório que doses de 1/20 e 1/50 do miligramma ainda eram eficazes contra o Esch. coli (e a fortiori contra o B. de Eberth), mas para ter ainda grande margem de segurança adoptou a dose 1/10 do miligramma, 5 vezes mais forte do que a dose eficaz e 3 vezes mais fraca do que a quantidade que começa a dar sabor desagradável (0,3 mg/L.).

Para tornar na prática o problema de fácil resolução, inventou o aparelho que tem o seu nome, bastante simples e prático, aparelho que se pode aplicar às bombas elevatórias, à água corrente em caleira aberta e ainda em conduta forçada injectando-se o liquido dentro da própria conduta; enfim, susceptível de ser utilizado em qualquer caso.

A Verdunização foi chamada pelo autor «autojavelização imperceptível».

Em 1927 foi aplicada em Reims a autojavelização, não tendo havido mais casos de febre tifóide e diminuindo a mortalidade infantil mais de 20 %

O tratamento não deu gosto à água, não havendo quaisquer reclamações mesmo quando esta se destinava a operações delicadas, como por exemplo, a lavagem das garrafas para o Champagne.

Em Portugal também se tem aplicado a Verdunização.

As águas de Lisboa foram tratadas por este processo durante algum tempo, tendo sido substituído mais tarde pela cloraminação que ainda se emprega actualmente.

\*  
\* \* \*

#### O CLORO E A SUA ACÇÃO DESINFECTANTE: TEORIAS

O cloro é um gás amarelo esverdeado e foi obtido pela primeira vez em 1774 por SCHELLE; a sua densidade é cerca de 2 vezes e meia a do ar.

É pouco solúvel na água.

Arrefecido a — 40° C. ou submetido a uma pressão de 6 atmosferas à temperatura de 15° C. liquefaz-se obtendo-se um liquido amarelo esverdeado que o comércio nos fornece em cilindros de ferro.

Apesar de ser usado há cerca de meio século, para destruir as bactérias patogénicas que possam existir na água de alimentação, só agora se começa a interpretar a sua acção desinfectante, quer sob o ponto de vista químico quer biológico.

Os estudos da dinâmica dos processos de desinfecção (\*) são de fundamental importância com o fim de abrir caminho de maior confiança na verificação sanitária das águas de abastecimento.

Somente o conjunto de factores básicos que affectam a destruição dos agentes patogénicos podem transportar os estudos da desinfecção do campo empírico para o campo científico.

À medida que novos conhecimentos forem sendo adquiridos acerca do modo de actuação dos agentes desinfectantes, é de esperar que novos caminhos vão sendo abertos para a descoberta de outros potentes agentes de desinfecção.

Está hoje averiguado que a destruição das bactérias pelo cloro é resultado de reacções entre ele e uma substância vital necessária ao microrganismo e só se pode interpretar essa acção conhecendo a química da reacção.

O cloro tem grande poder de reacção; ataca os compostos orgânicos entrando na sua composição, podendo formar compostos de adição ou de substituição.

Têm sido propostas diversas teorias para explicar a acção do cloro sobre as bactérias.

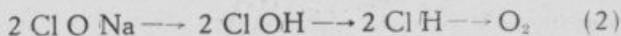
#### a) Teoria do oxigénio nascente <sup>(10)</sup>

Sendo o cloro um oxidante indirecto, pois que tem grande afinidade para o hidrogénio da água, decompõe-a segundo a reacção:



obtendo-se oxigénio. A esta propriedade se atribuiu a destruição da matéria orgânica e bem assim a sua acção sobre as bactérias.

Esta teoria é posta em dúvida pois que



seria necessário admitir serem precisas 2 vezes mais cloro gazoso do que cloro sob a forma de hipoclorito, para obter a mesma quantidade de oxigénio e portanto o mesmo poder bactericida. A experiência mostra que empregando quantidades iguais de cloro activo em Cl<sub>2</sub> ou em Cl O Na se obtêm os mesmos efeitos sobre as bactérias.

#### b) Teoria dos raios microbicidas <sup>(11)</sup>

BUNEAU-VARILLA, a propósito da Verdunização, diz que a acção do hipoclorito era até a essa altura concebida como sendo o resultado duma oxidação da matéria orgânica simultânea à destruição daquele.

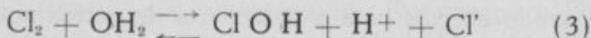
A extinção da vida microbiana por doses infinitamente mais fracas do que as consideradas como indispensáveis pela teoria da oxidação, foi então uma constatação absolutamente nova e dum grande interesse científico; para explicar a contradição do seu método com as concepções anteriores, VARILLA imaginou que:

1.º — As partículas do hipoclorito bruscamente dispersadas por agitação atacavam súbitamente a matéria orgânica, vivente ou não, em grande número de pontos, donde a utilidade da forte agitação.

2.º — Desse ataque resultava a emissão de raios ultravioletas ou outros de rádio-actividade electrónica. A produção de *substâncias* possuindo um grau vibratório apropriado anulava as radiações bacterianas.

c) *Teoria química actual*

Quando o cloro se dissolve na água dá-se a hidrólise com formação de ácido hipocloroso e ácido clorídrico.



A hidrólise representada pela reacção química tem lugar quando se trata de água quimicamente pura ou quando a água contém iões estranhos, mas não tampões (46).

Esta hidrólise completa-se em menos de um segundo como mostraram SHILOV e SOLODUSHENKOV (12) mesmo à temperatura de 0º (fig. 1); FAIR, MORRIS e outros, dizem que a velocidade da reacção (3) é tal que está completa ao fim de poucos segundos à temperatura ordinária.

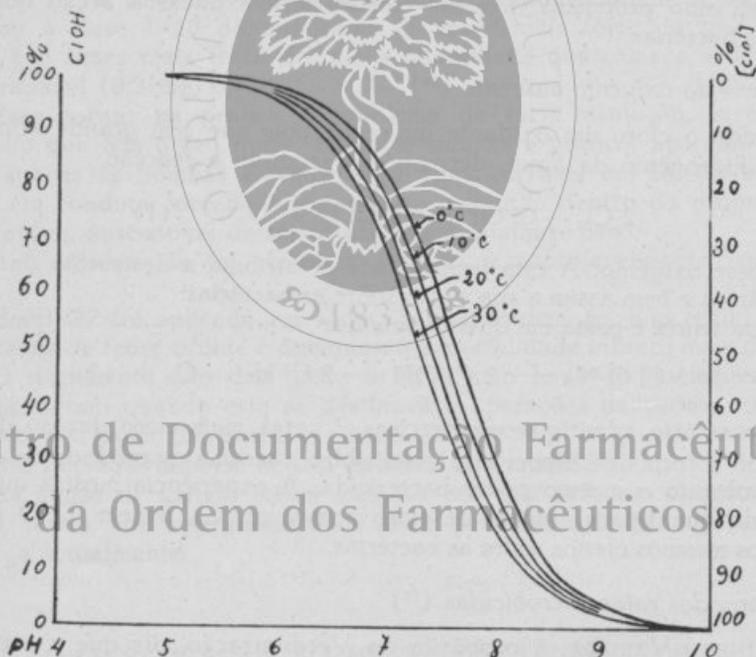


Fig. 1

Em solutos concentrados, apenas uma parte se hidrolisa, mas nas concentrações utilizadas para a desinfecção da água, a hidrólise é total.

A reacção (3) é limitada para dada temperatura, pressão e pH, e a condição de equilíbrio é dada segundo a lei de Guldberg e Weage pela expressão

$$\frac{[\text{ClOH}] [\text{H}^+] [\text{Cl}^-]}{\text{Cl}_2} = K_h \quad (4)$$

O valor de  $K_h$  é tal que nos solutos de  $pH = 3$  e concentrações de 1:1000 não há cloro livre porque está todo sob a forma de  $ClO H$ .

JAKOWKIN (13) encontrou para  $K_h$  o valor  $3,16 \times 10^4$  para a temperatura de  $15^\circ C$ . e se suposermos um soluto com 7,1 mg/L. de cloro total ( $10^{-4}$  molar) e com um  $pH = 7$  a relação de  $ClO H$  para  $Cl_2$  será

$$\frac{ClO H}{Cl_2} = \frac{1}{[H^+] [Cl']}] \times K_h = \frac{3,16 \times 10^4}{10^{-7} \times 10^{-4}} = 3,16 \times 10^{15} \quad (5)$$

Portanto, vê-se pelo valor da reacção que o equilíbrio é atingido dentro de alguns segundos, à temperatura ordinária, e conclui-se que todo o cloro é convertido em ácido hipocloroso.

Na hidrólise da água pelo cloro há, como foi dito, formação de ácido hipocloroso e ácido clorídrico. Neutralizando este pelo mármore, obtém-se um soluto de ácido hipocloroso concentrado, cloreto de cálcio e anidrido carbónico.

O soluto de ácido hipocloroso obtido tem um  $pH$  de 5,0 — 5,5.

Como vimos na reacção (3) do cloro com a água, há formação de ácido hipocloroso; este ácido também se dissocia instantaneamente



reacção reversível; a sua expressão de equilíbrio é:

$$K = \frac{[ClO'] [H^+]}{[ClO H]}$$

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

verificando-se que a quantidade relativa de  $ClO H$  e  $ClO'$  depende da constante de ionisação do ácido hipocloroso e da acidez do soluto.

Os valores da constante de ionisação para o ácido hipocloroso, a várias temperaturas, constam da tabela I.

TABELA I

Temperaturas em graus centígrados	Constantes de ionisação do $ClO H$						
	0°	5°	10°	15°	20°	25°	30°
Valores de K .....	$2 \times 10^{-8}$	$2,3 \times 10^{-8}$	$2,6 \times 10^{-8}$	$3 \times 10^{-8}$	$3,3 \times 10^{-8}$	$3,7 \times 10^{-8}$	$4,2 \times 10^{-8}$

Da equação (7) deduz-se:

$$\frac{[\text{Cl OH}]}{[\text{Cl O}']} = \frac{[\text{H}^+]}{K} \quad (8)$$

em que se verifica que as quantidades relativas de ácido hipocloroso e ião hipocloroso são função do pH.

A partir de (8) pode obter-se a relação:

$$[\text{H}^+] = \frac{K [\text{Cl OH}]}{[\text{Cl O}']} \quad (9)$$

Para temperatura de 15° C. será então:

$$[\text{H}^+] = \frac{3 \times 10^{-8} [\text{Cl OH}]}{[\text{Cl O}']}$$

resolvendo por logaritmos e multiplicando por -1 obtém-se:

$$\text{pH} = 7,52 + \log [\text{Cl O}'] - \log [\text{Cl OH}]$$

e também pela determinação do teor de cloro total, que é a soma de Cl OH e Cl O', poderemos determinar a quantidade de qualquer delas empregando as seguintes equações:

$$\text{Cl OH} = \frac{T}{1 + \frac{K}{[\text{H}^+]}} \quad (10) \quad \text{e} \quad \text{Cl O}' = \frac{T}{1 + \frac{[\text{H}^+]}{K}} \quad (11)$$

A substituição dos valores constantes da tabela 1 nas equações (10) e (11) mostra que abaixo de pH 6, praticamente, todo o cloro doseável está sob a forma de Cl OH e que se o pH cresce, a fracção existente sob a forma de Cl O' aumenta, rapidamente, até que a pH 10 todo o cloro se encontra sob a forma de Cl O' (fig. 1).

Uma vez que os métodos de análise não separam o ácido hipocloroso do ião Cl O' e uma vez que o ácido hipocloroso tem muito mais poder desinfectante do que o ião Cl O', a determinação do cloro residual total é uma indicação pouco convincente do poder desinfectante.

TABELA II

Percentagem de Cl OH e de Cl O' em função de pH e da temperatura					
		Cl OH		Cl O'	
pH	T	O°	20°	O°	20°
4		100	100	0,0	0,0
5		100	99,7	0,0	0,3
6		98,2	96,8	0,8	3,2
7		83,3	75,2	16,7	24,8
8		32,2	23,2	67,8	76,8
9		4,5	2,3	95,5	97,1
10		0,5	0,3	99,5	99,7
11		0,05	0,03	99,95	99,97

Como o Cl OH é o desinfectante principal, verifica-se que a eficiência da desinfecção é então função do pH.

Os hipocloritos têm o mesmo equilíbrio de ionização.

No caso do hipoclorito de sódio teremos:



o ião hipocloroso combina-se, então, com os hidrogeniões da água dando:



esta equação é inversa da reacção (6).

A expressão de equilíbrio, a constante, as quantidades de ácido e ião hipocloroso para determinado pH, são exactamente as mesmas que para o soluto de cloro e, portanto, a um mesmo pH final, os resultados a obter são os mesmos quer se empregue o cloro, o ácido hipocloroso ou os hipocloritos (14). As diferenças de eficiência encontradas devem ser atribuídas a erro experimental, como por exemplo, não terem sido feitas as experiências a um mesmo pH (15).

Como o mesmo pH inicial, se empregarmos cloro este tende a fazê-lo baixar e se empregarmos hipocloritos estes tendem a aumentá-lo.

#### d) Interpretação biológica da acção esterilizante

Como já dissemos o cloro reagindo com a água forma ácido hipocloroso (Cl OH) e hipocloritião (Cl O').

Admitem-se, actualmente, duas hipóteses (10) para explicar a sua acção esterilizante.

1.<sup>a</sup> — O ácido hipocloroso (Cl OH) reagirá sobre a parede lipoproteica da célula e mesmo sobre o citoplasma, dando-se então simples reacções de oxidação da matéria orgânica. Seguir-se-iam perturbações importantes nas condições da vida da célula e mesmo a sua morte se a acção for enérgica.

Admitem-se, portanto, modificações da natureza das substâncias celulares e do estado coloidal dos meios; contudo, para doses insuficientes de esterilizante, estas reacções mais ou menos reversíveis podem conduzir à reviviscência dos organismos afectados. Esta hipótese implica então condições de quantidade de esterilizante e de duração da acção.

2.º — Green & Stunpff, utilizando técnicas próprias, mostraram que mesmo vestígios de Cl OH inibem um processo, o da utilização da glucose, que se dá em quase todas as células bacterianas e que é fundamental para o seu metabolismo.

Verificaram que a bactéria uma vez inativada pelo Cl OH não pode mais readquirir o seu poder de utilização da glucose, morrendo e dando-se portanto a esterilização.

Os compostos orgânicos clorados reagem da mesma forma, mas a sua acção difere sòmente consoante a velocidade com que libertam o cloro activo.

O sal de sódio do ácido p. dicloraminosulfobenzóico penetra no corpo da célula bacteriana antes que o seu cloro activo tenha sido libertado pela acção da diástase emitida pela célula. Por esta razão, neste composto, o cloro que faz parte da molécula parece ser mais activo do que o próprio cloro livre. Nesta substância há portanto a considerar a sua própria acção e a do cloro que depois se liberta.

De tudo o que hoje se sabe, pode concluir-se que o Cl OH reagirá por um lado sobre a membrana celular e por outro ou sobre o processo de elaboração das diástases ou por inativação das mesmas.

Qualquer que seja a acção inibidora do cloro e seus derivados, ela não é posta em dúvida, pois que inibe duma forma irreversível os *enzimas*, isto é, paraliza o sistema enzimático de cuja actividade depende a resistência à oxidação de determinados agrupamentos, como por exemplo a desidrogenase triosefosfórica ou triosefosfato de hidrogenase, enzima que se encontra em quase todas as células e é essencial à utilização da glucose.

Estas diástases são muito mais sensíveis à acção destruidora do cloro que a própria matéria orgânica da célula e mesmo do que a matéria orgânica morta. O tempo de contacto preciso para obter a esterilização da água corresponde então, sòmente, ao necessário para que se dê a diálise do cloro através da parede da célula microbiana. Como os outros anti-sépticos reagem por oxidação e o resultado só é atingido logo que a maior parte da matéria orgânica presente seja atacada, e é por isso que nas águas muito impuras pode haver necessidade de tempo de contacto longo ou de maiores doses.

Compreende-se, então, porque motivo o cloro esteriliza águas turvas, coradas ou ricas em matéria orgânica (16).

Esta hipótese não resolve por completo a interpretação do problema da desinfecção pelo cloro, pois essas enzimas, uma vez fora da célula, podem ser atacadas por vários oxidantes, como a água oxigenada e o permanganato de potássio.

O que torna o Cl OH um melhor desinfectante não é tanto o seu poder oxidante, ainda que seja essencial, mas sim o pequeno tamanho da molécula e a neutralidade eléctrica, permitindo-lhe passar através da membrana celular.

É este último factor que determina a eficácia das várias substâncias empregadas nas desinfecções.

Os estudos de GORDON FAIR, MORRIS & LU CHANG indicam que o factor determinante da diferença de resistência dos diversos tipos de organismos e, de certo modo, da diferença de eficiência dos compostos de halogénios, pode estar relacionado com a resistência da parede da célula à difusão.

Sob este ponto de vista, a desinfecção dos esporos de várias bactérias e quistos da Entamoeba histolítica em relação às próprias bactérias, está relacionada com a espessura e resistência à difusão das paredes daqueles quando comparadas com as da membrana das bactérias.

A diferença em eficiência do  $\text{Cl OH}$  e do  $\text{Cl O}'$ , no que diz respeito aos quistos e esporos, pode ser atribuída à relativa facilidade de difusão através das paredes das células das moléculas neutras, em relação à do ião negativo.

Quando a penetração é relativamente fácil, como sucede com as bactérias provenientes do intestino, as diferenças parecem estar relacionadas principalmente com a reactividade específica de certos agentes e com determinadas porções vitais do organismo patogénico.

Ainda nestes casos, a difusibilidade determina, dentro de certas medidas, a acção desinfectante.

#### ALGUNS AGENTES ESTERILIZANTES

##### a) *Cloro gasoso*

O cloro gasoso, a cujas propriedades físicas e químicas já se fez referência, é bastante usado na esterilização das águas de abastecimento em França, Bélgica, Holanda, Estados Unidos da América, Inglaterra e em muitos outros países.

É, geralmente, fornecido em cilindros que devem ser conservados em lugares em que não haja grandes variações de temperatura, pois que o cloro líquido exerce uma pressão que cresce rapidamente com aumento daquela: a  $20^\circ \text{C}$ . essa pressão é de  $5,6 \text{ Kg./cm}^2$ , a  $40^\circ \text{C}$ . é de  $10 \text{ Kg./cm}^2$  e a  $60^\circ \text{C}$ . de  $17,5 \text{ Kg./cm}^2$ .

É necessário tomar cuidado com as fugas de cloro.

O cloro já é reconhecível pelo cheiro quando na atmosfera exista à volta de  $3,5 \text{ cm}^3/\text{m}^3$ , produzindo irritação na garganta quando o seu teor for cerca de  $15 \text{ cm}^3$  no mesmo volume de ar, provocando a tosse  $30 \text{ cm}^3/\text{m}^3$ , considerando-se perigoso quando houver  $40$  a  $60 \text{ cm}^3/\text{m}^3$  e sendo fatal quando o seu teor for superior a  $1:1000$  (<sup>9</sup>).

O operador deve usar máscara, nunca se esquecendo de tirar a tampa do reservatório, apontando cada vez que a usar o tempo que a conservou posta. É uma precaução de segurança para impedir o uso da máscara com o reservatório exausto, o que pode causar a absorção duma dose perigosa de cloro.

Quando se mudarem os cilindros, que estão ligados ao clorizador, verificar se as válvulas estão fechadas e se há pressão excessiva em qualquer parte das ligações. Abrir as válvulas com cuidado e se houver leve cheiro, fazer uso da máscara. Depois de feitas todas as ligações, verificá-las com amónia; formam-se fumos brancos logo que haja fuga, deven-

do-se proceder imediatamente à reparação. As ligações devem ser verificadas amiudadas vezes. As fugas de cloro não sòmente prejudicam o individuo como também arruinam a aparelhagem, relativamente cara, mas que bem cuidada se mantém por largo tempo.

Em caso de acidente deve-se proceder do seguinte modo:

1.º — Subtrair o acidentado à influência do gaz e colocá-lo numa cama à temperatura cerca de 20º C. cercando-o de cobertores. Deve estar quente e tranquilo, pois que o repouso é essencial.

2.º — Colocar o acidentado com as costas levantadas assim como a cabeça.

3.º — Chamar imediatamente o médico.

4.º — Tirar-lhe o fato.

5.º — Dar-lhe a respirar uma mistura de oxigénio e anidrido carbónico, não devendo este ultrapassar 7%. Dar a respirar essa mistura com intermitências de 2 minutos em 2 minutos não ultrapassando meia hora.

6.º — Em casos benignos dar leite a beber para amaciar a irritação da garganta.

7.º — Se a respiração parece querer cessar, começar imediatamente a respiração artificial segundo o método de Shafar, não devendo ir além de 18 compressões por minuto.

Os americanos utilizam o cloro gasoso de preferência aos hipocloritos, pois tem a dupla vantagem de ser mais económico e conservar sem degradação o seu poder desinfectante. Os aparelhos para o seu emprego estão muito aperfeiçoados. Foi aplicado pela primeira vez pelo major DARNALL em Niagara Falls.

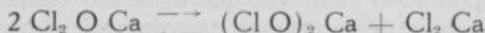
#### b) Hipoclorito de sódio ou água de Javel

O comércio fornece-nos solutos de hipoclorito de sódio, de cor amarelada, contendo cerca de 15% de cloro. Estes solutos são muito instáveis porque perdem cloro com facilidade e para evitar essa perda adicionam-lhe cerca de 1 gr  $\frac{0}{100}$  de hidróxido de sódio.

O calor, a luz e os metais favorecem a sua decomposição. Os hipocloritos de sódio e de cálcio são fracos germicidas quando em solutos concentrados, devido à alcalinidade. Em fortes diluições na água, a alcalinidade é neutralizada pelo anidrido carbónico e forma-se então uma mistura de hipoclorito e ácido hipocloroso.

#### c) Cal Clorada

Parece ser um oxiclureto de cálcio e quando tratada pela água dá um soluto de hipoclorito e cloreto de cálcio.



Apresenta-se sob a forma de pó mais ou menos estável contendo cerca de 35% de cloro livre.

Existe na Alemanha e na América um produto sólido que contém aproximadamente 70% de cloro.

Nas águas calcáreas, a cal clorada e a água de Javel, esta em menor grau, precipitam um pouco de carbonato de cálcio.

## d) Cloraminas

A acção desinfectante do cloro é modificada pela reacção do ácido hipocloroso com determinadas substâncias que existem frequentemente na água e poderemos agrupar essas reacções em dois tipos.

- 1.º — Reacções com substâncias oxidáveis, orgânicas ou inorgânicas, que reduzem o ácido hipocloroso a ácido clorídrico.
- 2.º — Reacções com o amoníaco e compostos orgânicos azotados que produzem as cloraminas.

No primeiro caso há desaparecimento de cloro residual e no segundo caso, (formação de cloraminas), tal não acontece, mudando simplesmente a estrutura química do composto, modificando-se, contudo, o seu poder desinfectante, porque as cloraminas são menos bactericidas que o cloro.

A sua acção é mais lenta e o potencial de oxidação diminui proporcionalmente com o aumento do teor em amoníaco.

Em soluto aquoso, o ácido hipocloroso reage com o amoníaco formando a mono, a di e a tricloramina, desconhecendo-se quase por completo o caracter fundamental destas reacções e a sua inter-relação.

HARWARD admite a formação das cloraminas segundo as reacções:



A velocidade de reacção na formação da monocloramina depende do pH e é máxima para pH 8,3; decresce rapidamente, quer para valores superiores quer para inferiores e está de acordo com a equação acima. A expressão cinética da velocidade de reacção deste tipo é:

$$-\frac{d c}{d t} = \text{Kr. C. N.} \quad (13)$$

onde  $-\frac{d c}{d t}$  é a velocidade instantânea da reacção de moles de Cl OH

ou de  $\text{NH}_3$  por minuto.

C a concentração de cloro em moles por litro.

N a concentração de amoníaco expressa em N. também em moles por litro.

A tabela III dá a medida da velocidade de formação da monocloramina a vários pH e à temperatura de 25° C.

TABELA III

pH	Kr $\times 10^{-3}$
4,6	8,9
4,71	13,0
6,11	220,0
6,49	580,0
10,95	92,0
12,05	7,4

Entre pH 6,5 e 10 as velocidades são tão elevadas que é difícil medi-las, exactamente, por métodos experimentais, sendo possível calculá-las por meio de considerações teóricas.

Este cálculo mostra que a velocidade máxima na formação da monocloramina corresponde a pH 8,3 e neste caso o valor de  $K_r$  é cerca de  $5 \times 10^{-6}$  quando em determinadas condições.

Por exemplo:

Numa água à temperatura de 25° C., adicionada de 0,8 mg/L. de cloro e 0,32 miligramas de N amoniacal, verifica-se que 99 % do cloro converter-se-à em monocloramina em um minuto a pH 9,3 mas a pH 5 são necessários 210 minutos e a pH 11, 90 minutos para obter o mesmo resultado. A velocidade de reacção também varia com a temperatura, como já foi dito, aumentando de 2 a 2,5 % para cada 10° C.

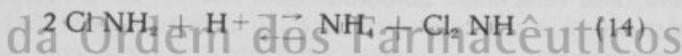
As velocidades de formação da dicloramina têm sido similarmente estudadas, mas o trabalho ainda não está completo. O valor óptimo do pH é mais baixo, como era de esperar.

As velocidades observadas dependem do valor de pH e da relação  $\frac{Cl}{NH_3}$  e a velocidade máxima ocorre à volta de pH 7,3.

Os hipocloritos e o cloro combinando-se com os compostos orgânicos animados e amidados, existentes na água, formam, também cloraminas que se doseiam como cloro combinado (cloro residual) pois retêm o poder oxidante, de forma que a dosagem iodométrica e a da ortotolidina em meio ácido, acusam tanto o cloro combinado como o livre.

Como a composição molecular do cloro foi modificada, modificado foi também o seu poder desinfectante.

A afirmação genérica de que se forma de preferência dicloramina operando com pH baixos (5,0 — 6,5) e monocloramina com pH altos, superiores a 7,5, pode ser interpretada nos termos da reacção de equilíbrio.



Excesso de  $[H^+]$  fá-la deslocar para a direita dando maior quantidade de dicloramina. Também se vê que a proporção relativa de mono e dicloramina é afectada não somente pelo pH, mas também pelo excesso de amoníaco, o que foi confirmado por medições espectro-fotométricas, que dão também o valor de  $6,7 \times 10^{-5}$  para a constante de equilíbrio

$$K_{eq} = \frac{[Cl_2 NH] [NH_4^+]}{[Cl NH_2] [H^+]} \quad (15)$$

A tabela IV dá a percentagem de mono e dicloramina para vários pH, sendo a razão cloro-azoto amoniacal 5:1

TABELA IV

pH	Cl NH <sub>2</sub> %	Cl <sub>2</sub> NH %
5	16	84
6	38	62
7	65	35
8	85	15
9	94	6

Assim como o poder desinfectante do cloro livre depende do pH devido a modificações da relação  $\frac{\text{Cl OH}}{\text{Cl O}'}$ , o dos solutos de cloraminas depende

também da relação  $\frac{\text{Cl}_2 \text{ NH}}{\text{Cl NH}_2}$ .

A monocloramina tem uma acção oxidante mais forte que a da dicloramina, o que se explica pela sua reacção de hidrólise em que se formam pequenas quantidades de ião hipocloroso (<sup>36</sup>).



a constante de hidrólise da monocloramina é

$$\frac{[\text{NH}_4] + [\text{Cl O}']}{\text{Cl NH}_2} = K = 3,6 \times 10^{-21} \text{ e } \text{pK} = 20,44$$

Existem várias cloraminas utilizadas em medicina, como a cloramina T ou paratolueno sulfocloramida sódica, a dicloramina T etc. Estes produtos são demasiado caros para serem utilizados na esterilização da água de abastecimento. Contudo o ácido p. dicloroamino sulfobenzoico (halazone) pode ser empregado em comprimidos para obter a esterilização de pequenas quantidades de água, pois que é um composto estável.

#### VELOCIDADE DE DESINFECÇÃO

Como é sabido, em mecânica diz-se que a velocidade é a relação entre o espaço percorrido por um corpo e o tempo necessário para percorrer esse espaço; análogamente em química, *velocidade de reacção* é a relação entre a quantidade de um composto que é transformado e o tempo gasto nessa transformação; esta velocidade pode considerar-se, nestes casos, instantânea.

A velocidade duma reacção química mede-se pela relação entre a quantidade, em moles por litro, de matéria transformada e o tempo, e é proporcional à quantidade de substância não decomposta.

Representando por *a* o número de moléculas da substância no início da reacção e por *z* o número de moléculas decompostas no tempo *t* a

expressão matemática da velocidade de reacção será:

$$\frac{dz}{dt} = K (a-z) \text{ representando } K \text{ a constante de reacção.}$$

A velocidade da reacção depende da natureza das substâncias e da concentração, tendo também influência a temperatura, porque aumentando com ela a velocidade das moléculas, aumenta por conseguinte o número de choque entre as mesmas, crescendo portanto a velocidade de reacção.

Nas reacções monomoleculares há a velocidade de formação.

$$+ \frac{d c}{d t} \text{ (velocidade com que aumenta a concentração do composto que se forma durante a reacção).}$$

e a velocidade de destruição

$$- \frac{d c}{d t} \text{ (velocidade com que diminui a concentração do composto existente no principio do processo).}$$

A velocidade de destruição deve ser em todo o momento proporcional à concentração molecular da substância que se transforma, sucedendo o mesmo com a velocidade de formação. Com efeito, quantas mais moléculas iniciais houver na unidade de volume, tantas mais existem em cada unidade de tempo em condições de se transformarem.

Seja por exemplo  $C_a$  a concentração inicial das moléculas que se compõem e  $C_x$  a concentração (actual) num dado momento das moléculas produzidas.

A diferença estequiométrica ( $C_a - C_x$ ) representará a concentração, no momento dado, das moléculas que se decompueram. E, assim, temos as seguintes equações:

$$\text{velocidade de formação } + \frac{d C_x}{d t} = K_1 [C_a - C_x]$$

$$\text{velocidade de destruição } - \frac{d [C_a - C_x]}{d t} = K_1 [C_a - C_x]$$

$K_1$  representa a constante de velocidade das reacções moleculares.

Depende do valor de  $K$ , a maior ou menor velocidade da reacção, mas esta não permanece constante, diminuindo gradualmente à medida que desaparecem as moléculas iniciais e tendendo assintoticamente a zero.

É um caso idêntico ao arrefecimento dos corpos quentes, que segundo a lei Newton é proporcional à diferença entre a temperatura do corpo e a do meio ambiente e por conseguinte o arrefecimento começa com uma velocidade que vai diminuindo progressivamente, sendo pequeníssima quando as temperaturas são quase iguais.

Ora, depois dos estudos de KRÖNING & PAUL em 1897 sobre a destruição dos esporos do *B. Anthracis* pelo cloreto mercúrico, MADSEN & NYMAN, em 1907 concluíram que a velocidade da acção dum anti-séptico era semelhante à das reacções monomoleculares, isto é, que se o tempo aumenta em progressão aritmética, o número de sobreviventes decresce em progressão geométrica.

CHICK em 1908 chegou à mesma conclusão (18).

Numa reacção monomolecular só um dos reagentes sofre alteração e a velocidade pode exprimir-se matematicamente pela fórmula já indicada

$\frac{dz}{dt}$ , em que  $z$  representa a quantidade de reagentes destruído na unidade de tempo  $t$  e se designarmos a quantidade primitiva do reagente por  $a$  —  $z$  representará a quantidade que ficará inalterável decorrido o tempo  $t$ . Poder-se-á, portanto, escrever a equação da forma seguinte:

$$\frac{dz}{dt} = [a - z] \text{ igual à fórmula já dada.}$$

Esta mesma equação se aplica no caso da reacção entre um anti-séptico e as bactérias existentes num dado meio; poderemos, portanto, dizer que em todo o momento a velocidade da reacção é proporcional ao número de bactérias sobreviventes por unidade de volume.

Como a percentagem de microrganismos destruída por unidade de tempo (velocidade de desinfecção) varia com a concentração ( $c$ ) dos microrganismos sobreviventes, poderemos escrever também:  $V = Kc$ , sendo  $K$  uma constante para cada espécie bacteriana cujo valor varia segunda as condições experimentais.

Aplicando a fórmula matemática das reacções monomoleculares poderemos resolver alguns problemas concretos (51).

Se considerarmos a velocidade num dado momento  $t$  sendo  $z$  a quantidade de bactérias mortas nesse espaço de tempo e  $a$  a quantidade de bactérias originalmente existentes ( $a - z =$  ao número de sobreviventes no momento  $t$ ) poderemos então escrever:

$$\frac{dz}{dt} = K [a - z] \text{ expressão que integrada dá o seguinte valor para } K$$

$$K = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a - z}$$

Vejamos agora 2 exemplos da aplicação dessa fórmula.

1) Suponhamos uma suspensão contendo 1 milhão de bactérias por  $\text{cm}^3$ .

1  $\text{cm}^3$  dessa suspensão é aquecido durante um minuto e outro  $\text{cm}^3$  durante dois minutos. Quantos organismos serão destruídos no 1.º e 2.º caso, fazendo  $K = 1$ ?

$$1 = \log \frac{1.000.000}{1.000.000 - z} \quad z=900.000; a - z=100.000$$

$$2 = \log \frac{1.000.000}{1.000.000 - z'} \quad z=900.000; a - z'=10.000$$

2) Dadas duas suspensões de Esch. coli uma contendo 1 milhão e outra 2 milhões de organismos por cm<sup>3</sup> quais serão os tempos necessários para reduzir a concentração a 1 coli por cm<sup>3</sup>, sendo  $K = 1$ ?

$$1 = \frac{1}{t} \log \frac{1.000.000}{1} \quad t = 6^m$$

$$1 = \frac{1}{t} \log \frac{2.000.000}{1} \quad t = 6^m,3$$

CHICK emprega uma outra fórmula matemática que nos dá também a velocidade de desinfecção, quando em condições ideais de tempo, de concentração constante do agente desinfectante, de temperatura igualmente constante e na presença duma única espécie de bactéria.

$$\log \frac{N_0}{N} = Kt$$

## Centro de Documentação Farmacêutica

em que  $N_0$  e  $N$  representam, respectivamente, o número de organismos existentes no começo e depois da acção do anti-séptico durante o tempo  $t$ , expresso em minutos, sendo  $K$  a constante que mede a rapidez da morte.

Geralmente, a velocidade de destruição decresce à medida que o tempo aumenta e isto reflecte-se nos indivíduos mais resistentes, decrescendo igualmente com o declínio da concentração do agente anti-séptico e ainda devido a outros factores.

Mais fórmulas complicadas têm sido aconselhadas; a sua aplicação tem sido limitada.

É importante notar que a morte dos organismos pelos anti-sépticos segue uma lei logarítmica, sendo significativa a relação do número de bactérias existentes antes e depois da desinfecção, e não o número delas.

Suponhamos, por exemplo, que submetemos à desinfecção uma determinada cultura e que os organismos morreram por minuto na razão de 90 %: teremos;

Tempo em minutos	N.º total de bactérias	N.º de bactérias depois da acção desinfectante
0	100.000	—
1	1	10.000
	10	
2	1	1.000
	10	
3	1	100
	10	
4	1	10
	10	
5	1	1
	10	

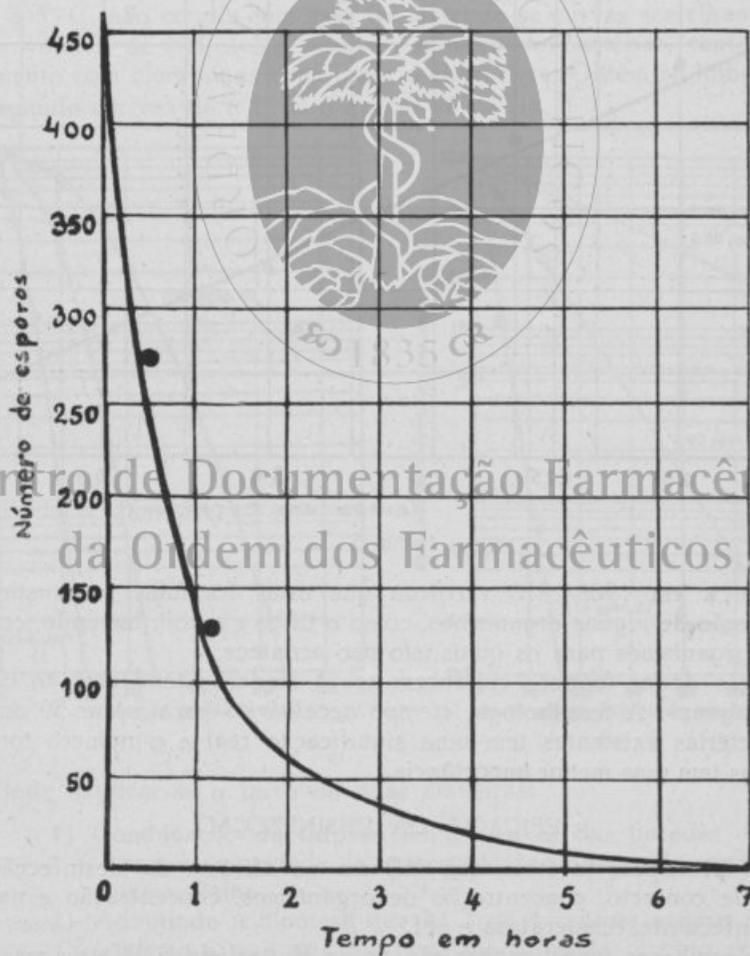


Fig. 2

Supondo que  $B$  representa o número que exprime a quantidade inicial de organismos vivos e  $b$  o número final, a velocidade de desinfeção pode ser expressa pela equação:

$$K = \frac{1}{t} \times \frac{B}{b}$$

Verificado, por exemplo, que o valor de  $K$  é igual a 0,44 para os esporos do *B. anthracis*, a fig. 2 diz-nos que a acção é cada vez mais lenta até se tornar quantitativamente desprezível (a teoria da acção diz-nos que ela continua até ao infinito) e a fig. 3 indica que exprimindo o tempo em horas e o número de organismos sobreviventes em logaritmos, resulta uma linha recta de sentido descendente.



Fig. 3

CHICK em 1908-1910 verificou que estas fórmulas se ajustavam à desinfeção de alguns organismos, como o tífico e o coli, havendo, contudo, outros organismos para os quais isto não acontece.

Estes dados teóricos conduzem-nos à moderna tendência «o uso das percentagens». A terminologia «tempo necessário» para matar 50 ou 90 % das bactérias existentes tem uma significação real e o número total das bactérias tem uma menor importância.

#### EFICACIA DA DESINFEÇÃO

Os principais factores que influem na eficácia da desinfeção são: tempo de contacto, concentração de organismos, concentração e natureza do desinfectante, temperatura e pH.

As melhores investigações são as de Butterfield e Wattie mas ainda não inteiramente satisfatórias para os cálculos teóricos (8).

## a) Tempo de contacto

O efeito do tempo de contacto na destruição dos organismos pode ser expresso pela fórmula de CHICK:

$$\log \frac{N_0}{N} = -K t$$

em que  $\frac{N}{N_0}$  é a fracção do número inicial de organismos existentes ao fim do tempo  $t$  e  $K$  a constante de proporcionalidade.

Fazendo um gráfico do  $\log \frac{N_0}{N}$  e  $t$ , para vários tempos de contacto, devia obter-se uma linha recta. A fig. 4 que representa os resultados obtidos por BUTTERFIELD com o *Esch. coli* para o pH 8,5 e à temperatura de 2° a 5° C. não condiz com essa lei, obtendo-se curvas semelhantes para outros valores de pH, temperatura e número de bactérias, tanto para o tratamento com cloraminas como para o cloro livre. Obtêm-se linhas rectas empregando em vez de  $t$ ,  $t^2$ . É o que se vê na fig. 5.

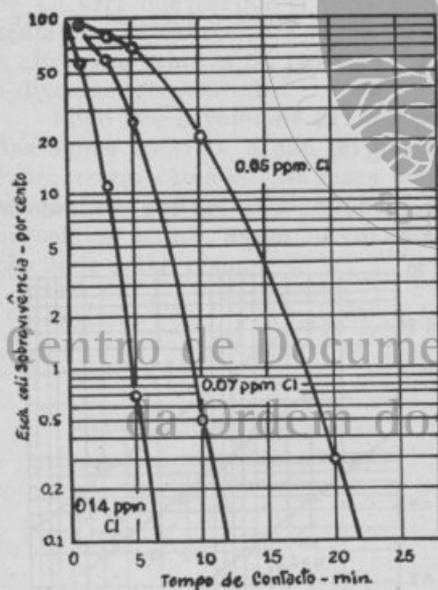


Fig. 4

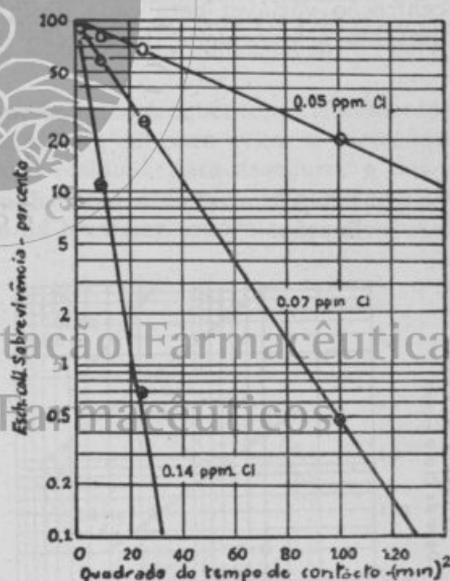


Fig. 5

Pode explicar-se o facto de duas maneiras:

- 1) Combinação da difusão lenta através das paredes da célula com a velocidade de exterminio dependente da concentração intracelular.
- 2) Admitindo a hipótese que há 3 ou 4 centros activos no organismo e que este não está morto senão quando esses centros tenham sido destruídos (8).

b) *Concentração de organismos*

Quase nada se sabe acerca do efeito da concentração de bactérias na velocidade de desinfecção. BUTTERFIELD (3) numa série de experiências com concentrações iniciais de organismos 10 vezes menores que os normalmente empregados, não observou diferença na percentagem destruída ao fim de diversos tempos de contacto.

c) *Concentração do desinfectante*

WATSON em 1908 (18) observou que as modificações da eficácia da desinfecção com a concentração do desinfectante podem ser expressas matematicamente pela equação:

$$C^n t = K$$

sendo  $C$  a concentração do desinfectante,  $t$  o tempo necessário para destruir uma percentagem constante de organismo e  $n$  uma constante, chamada expoente de concentração.

Valores elevados de  $n$ , indicam que o desinfectante diminui rapidamente de eficácia à medida que é diluído. Para valores pequenos de  $n$ , o tempo de contacto torna-se mais importante do que a dose.

Pode-se calcular o valor de  $n$ , que se considera um coeficiente de concentração variável para cada desinfectante, recorrendo à fórmula que representa a velocidade de reacção da desinfecção:

$$K C^n t = \log \frac{B}{b}$$

ou construindo a curva a partir dos valores de  $\log C$  e  $\log t$ , e medindo a sua inclinação.

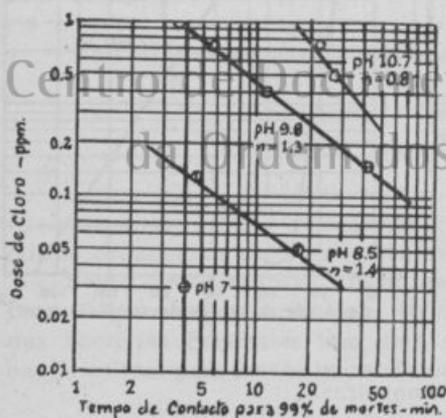


Fig. 6

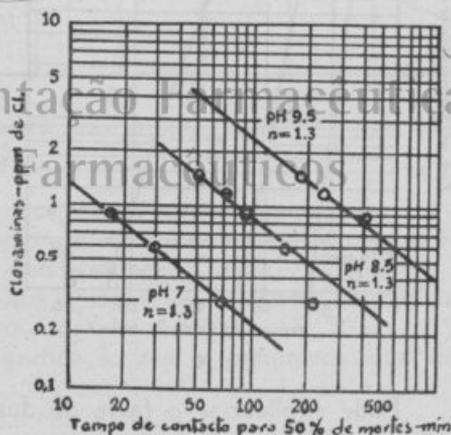


Fig. 7

Mostra a fig. 6 uma série de tais curvas, para 99 % de mortes pelos solutos de cloro livre. Na fig. 7 está uma série semelhante, mas para 50 % de mortes. Não se pode dar significado teórico a  $n$ . A equação não tem fundamento teórico e provém apenas dos resultados práticos.

d) *Natureza de desinfectante*

A fig. 6 mostra que a eficiência do cloro decresce com o aumento do pH, o que se explica por o ácido hipocloroso (Cl OH) ter poder desinfectante mais forte do que o ião hipocloroso (Cl O'); como já se viu, a percentagem do cloro livre em solução sob a forma de Cl OH decresce, rapidamente, com o aumento do pH.

Admitindo que as eficiências se somam, pode calcular-se a curva teórica para a quantidade de cloro livre residual necessário para certa percentagem de mortes em determinado tempo, para diversos pH, empregando-se a equação:

$$R = A \frac{K}{1 + [H^+]} \left( 1 + B \frac{K}{[H^+]} \right)$$

em que R representa o cloro total residual necessário, A a concentração de Cl OH que só por si seria necessária para produzir determinada percentagem de mortes, B a razão da eficiência de Cl O' para Cl OH ou seja a eficiência relativa do ião Cl O' e K a constante de ionização do Cl OH a diversas temperaturas.

Logo que o valor de pH é 9 ou superior, não frequente no tratamento das águas potáveis, a não ser nas tratadas pela cal para evitar a corrosão, é necessário cerca de 20 vezes mais cloro residual, para assegurar a destruição dos quistos da *Entamoeba histolítica*, por exemplo, do que no caso de solutos ácidos, assim sucedendo com as bactérias esporuladas, A equação pode então resumir-se a:

$$R = A \left( 1 + \frac{K}{[H^+]} \right)$$

Tempo em graus cent	$K \times 10^6$	$B \times 10^3$
3	2,2	6,1
10	2,6	4,2
18	3,1	3,2
23	3,5	2,5
28	4,0	2,2

Nos estudos experimentais feitos por Gordon Fair e outros (<sup>34</sup>), com os quistos da *Entamoeba* e bactérias esporuladas, há concordância entre os resultados obtidos teoricamente e os experimentais.

Não foi possível, até agora, aplicar estes conceitos quantitativos às bactérias de origem intestinal, em virtude de dificuldades experimentais e da grande variação da resistência das diversas bactérias.

Alguns cálculos, baseados nos trabalhos de BUTTERFIELD, WATTIE, MEGREGIAN e CHAMBERS sobre a destruição do *Esch. coli* pelos Cl OH e Cl O', foram ensaiados pelos mesmos autores.

As análises foram encaminhadas no sentido de indicar a dose de cloro necessária para matar certa quantidade de coli em determinado tempo de contacto.

Na fig. 8 a curva é construída com as concentrações de soluto de cloro que mata 99 % de *Esch. coli* em 30 minutos à temperatura compreendida entre 2 e 5° C. e diversos pH corrigidos de modo a corresponder à equação:

$$R = 0,005 \frac{1 + \frac{2,2 \times 10^{-8}}{[H+]}}{1 + \frac{0,0125 \times 2,2 \times 10^{-8}}{[H+]}}$$

O valor de B (= 0,0125) indica neste caso que o Cl O' tem cerca de  $\frac{1}{80}$  da eficiência do Cl OH nas condições dadas.

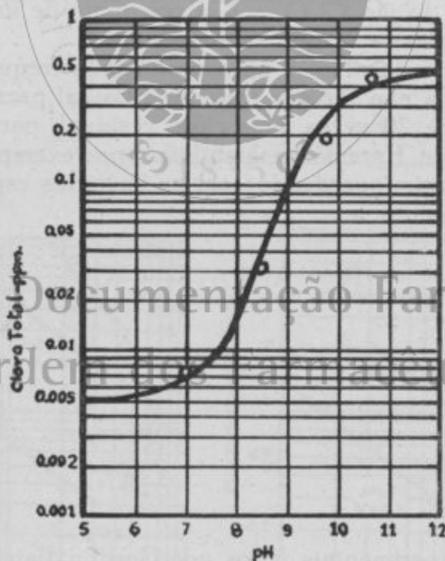
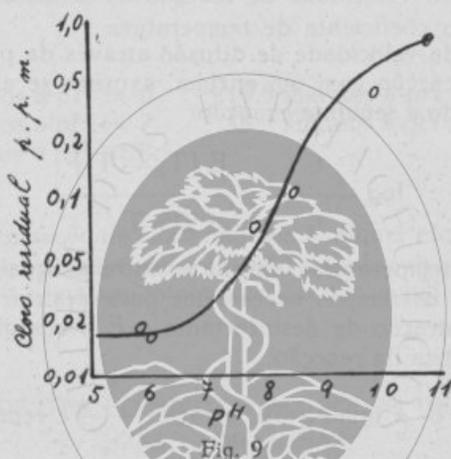


Fig. 8

Na fig. 9 a curva foi construída no sentido de determinar a dose de cloro necessária para matar 50 % do *Esch. coli* em um minuto, numa suspensão de 3.000 coli por cm<sup>3</sup>, representando o valor de R o teor de cloro residual necessário para destruir o *Esch. coli* pelo Cl OH e Cl O' à temperatura de 20-25° C.

A curva desta figura corresponde à equação:

$$R = 0,016 \frac{1 + \frac{3,5 \times 10^{-8}}{[H^+]}}{1 + \frac{0,022 \times 3,5 \times 10^{-8}}{[H^+]}}$$



havendo concordância com os resultados obtidos pelo cálculo.

A dose de Cl OH é cerca de 0,016 p.p.m. expressa em Cl e a de Cl O de 0,75 p.p.m. tendo este, apenas, 2,2 % do poder bactericida do Cl OH.

Para tempos de contactos mais longos, a eficiência do Cl O' aproxima-se mais da do Cl OH.

Visto a fig. 8 mostrar que para pH — 8,5 toda a acção do desinfectante é devida ao Cl OH, enquanto que para pH 10,7 o é ao Cl O', as constantes características obtidas a estes pH podem ser identificadas com o processo de desinfecção para as espécies correspondentes. Logo, os valores de  $n = 1,4$  e  $E = 7.000$  calorías podem ser relacionados com a desinfecção pelo Cl OH enquanto que  $n = 0,8$  e  $E = 15.000$  se referem à reacção do Cl O'.

É interessante notar que  $E = 7.000$  para o Cl OH está na zona da energia de difusão, enquanto que  $E = 15.000$ , para a acção do Cl O', é mais característica duma reacção química. Talvez, portanto, os processos de determinação de velocidade sejam diferentes para essas duas substâncias.

Pode fazer-se um gráfico semelhante para as cloramíneas, mas ainda há poucos dados. No entanto na fig. 7 vê-se que a Cl NH<sub>2</sub> tem menor poder desinfectante que a Cl<sub>2</sub> NH pois este poder decresce com o aumento de pH que favorece o aparecimento da Cl NH<sub>2</sub>. É até provável que todo o poder desinfectante seja devido à dicloramina.

## 1) Efeito de temperatura

Na maioria dos casos a eficiência da desinfecção diminui com o abaixamento de temperatura. Quando esta aumenta em progressão aritmética a velocidade de reacção aumenta, também, mas em progressão geométrica:

$$\frac{k'}{k} = \theta (T' - T)$$

$k'$  e  $k$  representam a velocidade de reacção às temperaturas  $T'$  e  $T$ , respectivamente, e  $\theta$  o coeficiente de temperatura.

Quer se trate da velocidade de difusão através da parede da célula ou da velocidade de reacção com um enzima, exprime-se a sua variação com a temperatura usando a seguinte equação:

$$\log \frac{t_1}{t_2} = \frac{E [T_2 - T_1]}{4.575 T_1 T_2}$$

sendo  $T_1$  e  $T_2$  as temperaturas absolutas entre as quais se comparam as velocidades;  $t_1$  e  $t_2$  os tempos necessários para destruir as bactérias para determinada concentração de desinfectante e  $E$  a energia de activação ou constante característica da reacção.

Quando  $T_2 - T_1$  é igual a  $10^\circ$ , a razão  $\frac{t_1}{t_2}$  é representada com frequência por  $Q_{10}$  que é portanto o incremento geométrico do aumento de velocidade de desinfecção para um aumento de  $10^\circ$  de temperatura.

Na vizinhança de  $20^\circ$   $Q_{10}$  é dado por:

$$\log Q_{10} = \frac{E}{39,000}$$

Os valores de  $E$  e  $Q_{10}$  para o extermínio do *Esch. coli* pelo cloro e cloramina, baseados nos trabalhos de Butterfield, constam da tabela V.

TABELA V

Desinfectante usado	pH	E Calculado	$Q_{10}$
Água do Cloro	7,0	8,200	1,65
	8,5	6,400	1,42
	9,8	12,000	2,13
	10,7	15,000	2,50
Cloramina	7,0	12,000	2,08
	8,5	14,000	2,28
	9,5	20,000	3,25

Para um mesmo pH é necessário 2 vezes mais cloro a 20° C. do que a 40° C. para matar, nas mesmas condições, bactérias não esporuladas (*Salmonella typhosa*).

#### f) Influência do pH

O poder bactericida do cloro decresce rapidamente quando a acidez diminui, isto é, quando o pH aumenta.

Os esporos bacterianos são mortos pelo tratamento com 25 p.p.m. de cloro em

2,5 minutos a pH = 6	19,5 minutos a pH = 9
3,5 minutos a pH = 7	35 minutos a pH = 9,35
5,0 minutos a pH = 8	

a pH 10 esta concentração de cloro não tem qualquer efeito (7).

0,2 mg de cloro actuando durante 30 minutos destroem 75 % de coli quando o pH é 7,6 e matam totalmente quando o pH é 6,8.

#### APLICAÇÃO DESTES CONCEITOS AO PODER DESINFECTANTE DAS CLORAMINAS

Para ter dados concretos sobre o poder desinfectante de todas as cloraminas é necessário proceder com todas elas como se procedeu para Cl OH e Cl O'.

Até agora apenas a monocloramina Cl NH<sub>2</sub> e a dicloramina Cl<sub>2</sub> NH foram estudadas segundo este critério.

Os resultados obtidos a 23° C. em 30 minutos na destruição dos quistos das amibas constam da figura n.º 10. A curva foi calculada segundo os resultados de CHAPIN (14) (\*). Com as quantidades indicadas e para vários valores de pH, admitindo uma proporcionalidade entre a eficiência das 2 cloraminas tal como acontece para o Cl OH e Cl O', a equação geral resultante é:

$$D = \frac{A}{N + [1 - N] \frac{A}{B}}$$

(\*) Curva calculada segundo a equação  $D = \frac{2,0}{N + 0,364 (1 - N)}$

em que D é a quantidade de desinfectante necessário, A a quantidade de desinfectante residual, neste caso de dicloramina, e B o da monocloramina, ambos expressos em cloro doseável. Estes resultados mostram que para um tempo de contacto de 30 minutos, a dicloramina tem cerca de 60 % de eficiência em relação ao Cl OH e a monocloramina cerca de 22 %.

Para pH elevado quando se faz uso do cloro forma-se, como já dissemos, em maior quantidade o Cl O' que é relativamente ineficaz para os quistos da Ent. Amoeba, ao contrário das cloraminas que são acentuadamente eficazes neste caso quando o pH esteja acima de 7,5.

Para os esporos do B. Anthracis, a dicloramina é relativamente menos eficiente, tendo apenas cerca de 15 % do poder desinfectante do Cl OH, para um período de contacto de 30 minutos.

A eficácia da monocloramina para os mesmos esporos é tão baixa que não deve ser tomada em linha de conta.

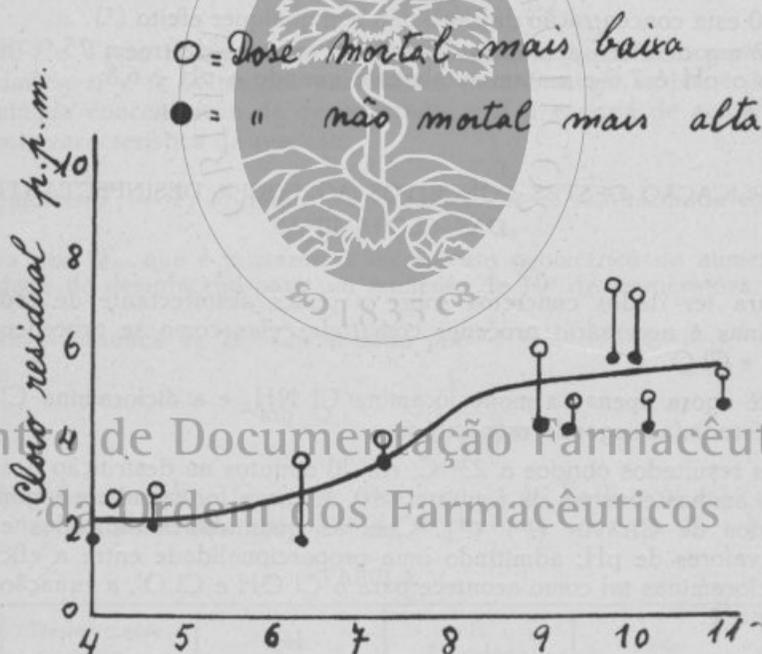


Fig. 10

Cálculos baseados nos resultados de BUTTERFIELD (11) com bactérias intestinais, mostram que a concentração de dicloramina necessária para manter 50 % das bactérias em 1 minuto é 80 a 100 vezes maior que a do Cl OH.

Não foi verificada a eficiência da monocloramina.

Estudos com outros tipos de agentes patogénicos não foram até agora levados ao ponto de ser possível distinguir a desinfecção pelo cloro livre, da desinfecção pelas cloraminas.

Pelos resultados obtidos é possível prever a acção desinfectante para os quistos, quando forem conhecidas as concentrações de cada um nos solutos de  $\text{Cl OH}$ ,  $\text{Cl O}'$ ,  $\text{Cl NH}_2$  e  $\text{Cl}_2 \text{ NH}$ , sendo de esperar que se façam estudos similares com agentes patogénicos de origem hídrica.

O cálculo é fácil, pois basta reduzir os resultados a uma constante quisticida que se define como «o número de litros de água contendo determinado número de quistos, que podem ser desinfectados em determinadas condições específicas pela quantidade de agente desinfectante correspondente a um grama de cloro doseável».

A tabela VI mostra os valores da constante quisticida determinada por este processo, para uma concentração de quistos de 30/cm<sup>3</sup> visto que era esse o padrão empregado nas experiências. Como é óbvio, constantes similares podem ser obtidas para qualquer concentração de quistos.

TABELA VI

Constantes quisticidas para os compostos de cloro — 30 quistos por cm<sup>3</sup>; destruição por 1 grama de cloro doseável

Produto empregado	Temperatura de 23° C.		Temperatura de 3° C.	
	10 <sup>m</sup> de Contacto	30 <sup>m</sup> de Contacto	10 <sup>m</sup> de Contacto	30 <sup>m</sup> de Contacto
$\text{Cl OH}$	270	833	50	160
$\text{Cl O}'$	1,1	2,1	0,5	0,81
$\text{Cl}_2 \text{ NH}$	170	500	—	130
$\text{Cl NH}_2$	—	182	—	42

São rápidos os cálculos empregando estas constantes; multiplica-se a concentração de cada reagente (exp. em p.p.m. de cloro residual) pela constante quisticida e somam-se os produtos assim obtidos. Se o total é maior que 1.000 o soluto é desinfectante.

Por exemplo: com um soluto contendo 2 p.p.m. de dicloramina e 2 p.p.m. de monocloramina o total a 23° é  $500 \times 2 + 182 \times 2 = 1364$ . Neste caso o soluto é quisticida em 30 minutos a esta temperatura; mas a 3° C. o resultado é  $130 \times 2 + 42 \times 2 = 344$ , por consequência em condições dos quistos não poderem ser mortos.

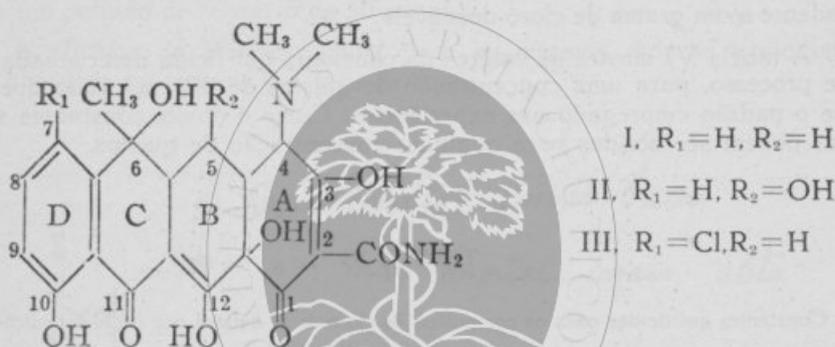
# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### TETRACICLINA

BOOTHE, J. H. & Colab.: *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4621-22 (1953).

Os AA. descrevem a preparação da tetraciclina, I (4-dimetilamino-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11, 12a-octahidro-3, 6, 10, 12, 12a-pentahidroxi-6-metil-1, 11-dioxi-2-naftacenocarboxamida).



Esta preparação foi feita por redução da clorotetraciclina, III (Aureomicina), dissolvida em metil cellosolve ou dioxano-metanol, com hidrogênio à temperatura ambiente e pressão normal em presença de carvão paládio. A tetraciclina-base recristalizada do metanol e água, funde com decomposição a 170-173° segundo uns, a 170-175° segundo outros. A tetraciclina-base dissolvida em butanol normal dá pela adição de ácido clorídrico cristais do respectivo cloridrato, que fundem com libertação de gás a cerca de 214°.

A tetraciclina, apesar de não ter na posição 5 o grupo hidroxilo da oxitetraciclina, II (Terramicina), nem na posição 7 o cloro da clorotetraciclina, é também um poderoso antibiótico com um largo espectro antimicrobiano, idêntico ao destes dois antibióticos.

Em soluto neutro do alcalino, a tetraciclina é mais estável do que a clorotetraciclina.

A. P. T.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DOS INJECTÁVEIS OLEOSOS — ESTUDO DA ESTERILIZAÇÃO PELO CALOR SECO

JANOT, M. M. & RUOSS, L.: *Pharm. Acta Helv.* **29**, 27 (1954)

Os AA. depois de fazerem uma revisão bibliográfica do assunto, referem que a temperatura do óleo depende essencialmente dos seguintes factores:

- a) Estufa (dimensões, forma, repartição das resistências);
- b) Fonte de energia calorífera;
- c) Quantidade do óleo a esterilizar;
- d) Superfície do óleo;
- e) Espessura do vidro;
- f) Temperatura inicial da estufa.

Os primeiros ensaios efectuados tiveram como fim determinar a influência destes diferentes factores na marcha da esterilização, e foram os seguintes:

- a) Influência da quantidade de óleo sobre a evolução da temperatura (a duração da pré-esterilização é maior para os volumes maiores);
- b) Influência da superfície do óleo sobre a evolução da temperatura (a duração da pré-esterilização é maior para uma superfície maior);
- c) Influência da espessura do vidro (foi praticamente insignificante);
- d) Experiências com o fim de abreviar a duração da esterilização (ganha-se cerca de uma hora se a estufa é aquecida previamente antes da introdução do óleo a esterilizar; a esterilização faz-se por aquecimento durante 2 a 3 horas a 150°, consoante o volume e superfície do óleo).

Uma segunda parte dos ensaios experimentais refere-se às modificações dos óleos sob a influência do calor.

- a) modificações de aspecto (aumento da coloração, em geral);
- b) modificações do índice de acidez (praticamente sem grande interesse prático para os tempos e temperaturas ensaiadas, quer com óleos naturais quer com os óleos neutralizados, embora aumente um pouco);
- c) modificações do índice de peróxidos (a neutralização acompanha-se geralmente dum aumento dos peróxidos); a temperatura e o tempo de aquecimento aumentam este índice; as modificações são apreciáveis e de interesse prático, especialmente nos óleos neutralizados e guardados dois meses após a esterilização).

Deste importante trabalho experimental podem tirar-se, entre outras, as seguintes conclusões práticas mais importantes:

- 1) Na esterilização dos veículos oleosos injectáveis devem utilizar-se recipientes pequenos e de pequena superfície;
- 2) Devem colocar-se os recipientes na estufa só após prévio aquecimento desta à temperatura desejada.
- 3) A fim de cobrir o tempo de pré-esterilização, a duração média duma esterilização dum liquido oleoso, a calor seco, deve oscilar entre 2 a 3 horas;
- 4) Embora as modificações de acidez com a esterilização sejam pequenas, são dignos de nota os aumentos do índice de peróxidos dos óleos neutralizados, que podem originar pior conservação de injectáveis facilmente oxidáveis.

## EFICIÊNCIA RELATIVA DE AGENTES SUSPENSORES

GERDING, P. W. & SPERANÓIO, G. J.: *Drug Standards*, 21, 215 (1953)

Os AA. avaliaram a eficácia de 9 agentes suspensores de uso corrente para promover a distribuição uniforme de substâncias insolúveis em preparações farmacêuticas (bentonite, goma arábica, alginato sódico, metilcelulose do tipo 400 cps., etc.), utilizando um método analítico de sedimentação (e óxido de zinco como composto hidrossolúvel a suspender).

O estudo foi orientado de 2 modos: a) observando suspensões de idêntica viscosidade (valores de 15 cps. e de 50 cps.); b) comparando suspensões contendo a mesma concentração dos diferentes agentes suspensores.

Quatro agentes suspensores diferentes tendo idêntica viscosidade mostraram uma eficiência suspensora decrescente na seguinte ordem (para a referida substância insolúvel): bentonite, goma arábica, alginato sódico e metilcelulose tipo de 400 cps.

Nove drogas suspensoras, na concentração de 1%, mostraram a seguinte ordem de eficiência decrescente, igualmente para o óxido de zinco como matéria insolúvel: estearato de polioxietileno, monoestearato de polietilenoglicol 400, goma adraganta, bentonite, Veegum (\*), carboximetilcelulose sódica de baixa viscosidade, grau CT, metilcelulose tipo 400 cps., metilcelulose de tipo 15 cps., e goma arábica.

Nas condições deste último ensaio, os resultados mostram que os agentes hidrodispersíveis e não completamente hidrossolúveis são mais eficientes (nas concentrações usadas de 1%), do que os hidrossolúveis. Os produtos tixotrópicos são mais eficazes a baixas viscosidades do que os não tixotrópicos.

L. S. C.

## FARMACOGNÓIA E ANÁLISES APLICADAS

MECANISMO DA DETERIORAÇÃO E FORMAÇÃO DA SUBSTÂNCIA  
TÓXICA NA SARDINHA POR PUTREFACTÃOWADA, Masahito & FUJIKAWA, Kiyoshi: *Bull. Japan Soc. Sci. Fisheries*, 17, 106-9 (1951) e *C. A.*, 48, 902 (1954)

O músculo da sardinha foi cuidadosamente separado dos outros órgãos, bem lavado e abandonado à deterioração espontânea.

Com o decorrer do tempo, o cheiro e o aspecto revelaram progressiva deterioração, mas só se verificaram pequenas variações na proteína coagulada e no N.

Exames feitos para determinar a distribuição do N indicaram, também, ligeiras transformações, exceptuando a arginina que diminuiu de 20% em 12 dias. A cistina e a triptofana não sofreram variações.

Um extracto preparado com todo o corpo da sardinha embora apresentando mais nítidos indícios de putrefacção revelou efeitos menos tóxicos do que o músculo putrefacto, quando injectado em coelhos.

(\*) Nome registado de um silicato de alumínio e magnésio coloidal, preparado pela R. T. Vanderbilt Co., Inc.

Foram idênticos os resultados obtidos com os produtos da putrefacção aeróbia e anaeróbia.

O peixe putrefacto em condições aeróbias mostrou-se extremamente tóxico ao fim de 2 dias e aumentou com o decorrer do tempo.

Com o progresso da putrefacção, a decomposição da proteína e a diminuição dos conteúdos azotados dos órgãos não musculares era notável.

Contudo, a farinha obtida do peixe putrefacto não forneceu na prática, efeitos significativos.

J. O.

**MÉTODO PARA INVESTIGAR A DETERIORAÇÃO DOS ALIMENTOS  
— DETERMINAÇÃO RÁPIDA DAS BASES VOLÁTEIS  
POR DESTILAÇÃO NO VÁCUO**

TOMIYAMA, Tetsuo & HARADA, Yuso (Kyushu Unir, Fukuoka) *Bull. Japan Soc. Sci. Fisheries*, **18**, 112-16 (1952) e *C. A.* **48**, 895 (1954)

Pese 16 gramas da amostra, reduzida a pasta em almofariz com uma quantidade conveniente de areia de quartzo, junte 100 cm<sup>3</sup> de água destilada e 50 cm<sup>3</sup> de soluto de ácido tricloroacético a 7 %; filtre.

Meça 50 cm<sup>3</sup> do filtrado, para um balão, e 10 cm<sup>3</sup> de soluto a 10 % de CO<sub>3</sub> K<sub>2</sub>.

Mergulhe o balão num banho de água mantido a 70°. Reduza a pressão a 100 mg de Hg, por sucção, e destile a base volátil para um balão contendo um soluto ácido titulado.

Depois de destilar 10 minutos, titule o ácido em excesso.

J. O.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS

### ACTAS — I Congresso da Sociedade Italiana de Farmácia Hospitalar

Devido à gentileza do colega e amigo Doutor Gino Malaguti, recebemos as Actas do I Congresso da Sociedade Italiana de Farmácia Hospitalar, realizado em Milão nos dias 11 e 12 de Outubro de 1952. Os Congressistas, em elevado número, passaram aqueles dois dias em agradável convívio, assistindo a conferências e fazendo visitas a alguns dos mais modernos e mais bem apetrechados laboratórios milaneses. Foram os seguintes os assuntos versados nas conferências, realizadas no Instituto Soroterápico Milanês:

Algumas modernas concepções e pesquisas sobre os enzimas; Farmácia e economia hospitalar; Elaboração de dados estatísticos de custo e consumo de farmácia; Comprimidos farmacêuticos. Técnica de preparação; Os supositórios medicamentosos. Estado actual da técnica de preparação; A absorção dos fármacos por via rectal; Sobre o controle biológico dos excipientes para supositórios; Recentes progressos no campo da desinfecção. Reflexos na prática hospitalar; O controle analítico, instrumento indispensável da técnica farmacêutica; Veículos velhos e novos para unguentos medicamentosos na prática hospitalar; Melhoria na lavagem dos balões e na preparação dos soros injectáveis; Lavagem e despirogenação da vidraria recuperada para soros; Os supositórios medicamentosos, no Hospital Fatebenefratelli de Milão; Tirocinio de prática profissional nas farmácias dos grandes hospitais.

Ao Doutor Gino Malaguti os nossos agradecimentos pela amável e valiosa oferta.

C. S.

### FIGURES PHARMACEUTIQUES FRANÇAISES

Ed. Masson et Cie. — Paris

Esta obra que é publicada sob o patrocínio dos «Amis de la Faculté de Pharmacie de Paris», constitui um elegante volume impresso em esplêndido papel e ilustrado com retratos e vinhetas gravadas sobre madeira por artistas eminentes.

Mas se a sua apresentação é agradável e a torna digna de figurar numa biblioteca, os assuntos tratados formam um conjunto de real interesse para todos os que directa ou indirectamente se encontram ligados à investigação, aos trabalhos e às actividades da Farmácia.

Este livro, assinado por professores das Faculdades e outras personalidades farmacêuticas, expõe o que foi, depois de 1803, a contribuição da França, na criação da Ciência moderna, devida aos Farmacêuticos. Foi por ocasião de 150.<sup>o</sup> aniversário das primeiras Escolas de Farmácia, transformadas mais tarde em Faculdades, que ele foi concebido, elaborado, criado e publicado, e oferece, com a inclusão de gravuras especialmente adaptadas e tiradas de documentos da melhor origem, um panorama que faz reviver todos os Mestres que elevaram ao primeiro plano as investigações e as aplicações farmacêuticas, em França.

Contém 38 biografias de Grandes Farmacêuticos franceses e dá para cada uma, indicações sobre a sua personalidade, actividade e obra.

Estas 38 biografias são consagradas a:

PARMENTIER, VRUQUELIN, LABARRAQUE, ROBIQUET, TRACONNOT, PELLETIER, BUSSY, MENIER, CAVENTOU, SOUBEIRAN, BALARD, PERSOZ, NATIVELLE, CHATIN, FILHUL, DOURVAULT, GERHARDT, PLANCHON, ROUSSIN, BERTHELOT, BOUDIER, LIMOUSIN, VIGIER, MILNE EDWARDS, TANRET, YVON, GESSARD, BOURQUELOT, MOISSAN, GUIGNARD, BEHAL, DENIGES, GRIMBERT, CHOAY, MOUREU, POULENC, FOURNEAU, TIF-FENEAU.

M. T.

## REGISTO DA BIBLIOTECA

No presente trimestre foi registada a entrada das seguintes obras na Biblioteca da Sociedade Farmacéutica Lusitana (Sindicato Nacional dos Farmacêuticos):

- ALVAREZ DE LA VEGA (F.) — *Plantas con senevoles «Los grelos gallegos»*, Broch. 14 págs. Madrid, 1954; *Pruebas de Tintura*, 3 vols. Broch. de 5 págs., 8 págs. e 6 págs. Madrid, 1954; *La adsorción cromatográfica en farmacia galénica*, Broch. 34 págs. Madrid, 1954; *Sobre la valoración de vitamina C en diversos materiales*, Broch. 13 págs. Madrid, 1954; *Sobre la conservación de los preparados de «Filix Mas»*, Broch. 10 págs. Madrid, 1954.
- ALVAREZ DE LA VEGA (F.) e CAPILLAS (A. Fidez Ruiz) — *Valoración de senevoles en semillas de mostaza y otros materiales*, Broch. 12 págs. Madrid, 1954.
- ALVAREZ DE LA VEGA (F.) e POZO (A. del) — *Galénica y Farmacopoeas*, Broch. 30 págs. Madrid, 1954; *Crítica de los procedimientos de valoración de los alcaloides de nuez vomica (estudio teorico)*, Broch. 12 págs. Madrid, 1954.
- Assistência (A) Escolar no Combate ao Analfabetismo*, ed. pela Campanha Nacional de Educação de Adultos. Broch. 22 págs. Lisboa, 1953.
- Calendar (The) of the Pharmaceutical Society of Ireland*, Broch. 211 págs. Dublin, 1954.
- Despachos de Sua Ex.<sup>a</sup> o Subsecretário de Estado da Educação Nacional, Dr. Henrique Veiga de Macedo*, Broch. 45 págs. Lisboa, 1953.
- Estudos Sanitas*, ed. pelo Laboratório Sanitas, Broch. 20 págs. Lisboa, 1953.
- Figures Pharmaceutiques Françaises — Notes historiques et portraits* — ed. pela Société des Amis de la Faculté de Pharmacie de Paris. Broch. 274 págs. Paris, 1953.
- FISCHER (Ph.) — *Neues Manual für die praktische Pharmazie*, Broch. 267 págs. Berlin, 1947.
- Memento Therapeutico* — ed. pelo Instituto Pasteur de Lisboa — Broch. 132 págs. Lisboa, 1953.
- Missão (A) do Livro na Educação Popular* — ed. pela Campanha Nacional de Educação de Adultos — Broch. 29 págs. Lisboa, 1953.
- RIVAS GODAY (D. Salvador) — *Algunos comentarios y consideraciones botánicas*, Broch. 47 págs. Madrid, 1953.
- Relatório e Contas da Direcção, Gerência de 1953* — ed. pelo Grémio dos Armazenistas de Produtos Químicos e Farmacêuticos — Broch. 39 págs. Lisboa, 1954.
- Sociedade Quimica del Perú*, Broch. 15 págs. Lima, 1933-1953.
- TELLES PALHINHA (R.) — *Escorço Biográfico do Conde de Ficalho, no cinquentenário do seu passamento*, Broch. 18 págs. Lisboa, 1953; *Elogio do académico Doutor Antero Frederico Ferreira de Seabra, proferido em sessão de 18-6-1953*, Broch. 19 págs. Lisboa, 1953; *Conde de Ficalho, Naturalista*, Broch. 3 págs. Lisboa, 1953.

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I — DOCTRINA

### SUBSÍDIOS PARA A REMODELAÇÃO DO REGULAMENTO DO COMÉRCIO DOS MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS

A. MOZ-TEIXEIRA

Lic. em Farmácia

Já no número 4 do Vol. II desta revista, isto é, em Dezembro de 1952, há, portanto, pouco mais de um ano, num artigo que intitulámos *Ceder...*, tivemos ocasião de levantar o problema a que agora vamos dar mais desenvolvimento. Ele é da maior importância para os farmacêuticos e refere-se à concorrência ilegal que continua a observar-se, apesar dos esforços feitos pela fiscalização da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, por parte dos armazenistas contra os farmacêuticos, concorrência injusta, à qual urge pôr termo definitivamente em obediência aos sãos princípios corporativos.

Anteriormente ao advento do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, entre a produção e a distribuição dos medicamentos não existia qualquer intermediário obrigatório. Os farmacêuticos que tinham, e continuam a ter pelas leis de Saúde, a responsabilidade de abastecer o público de medicamentos, usufruíam, para isso, a liberdade de escolha da melhor forma de adquirir esses medicamentos. Isto é, o farmacêutico podia sempre fornecer-se na origem e nas melhores condições. Mesmo assim nasceu e cresceu o armazenista ao qual o farmacêutico recorria sempre que achava nisso qualquer vantagem que facilitasse a sua missão de distribuidor.

Por estes serviços prestados aos farmacêuticos e pelos farmacêuticos *não obrigatoriamente solicitados*, o armazenista cobrava, como era lógico e legítimo, uma percentagem que saía evidentemente do bolso daquele que utilizava esses serviços e não directamente do do público como hoje sucede. O armazenista era e é em toda a parte do mundo, cremos acreditá-lo, um comerciante ao qual as leis da Saúde não podem e na verdade não têm que pedir qualquer responsabilidade ou obrigação.

Responsabilidades e obrigações pedem, sim, as leis da Saúde aos farmacêuticos produtores e distribuidores, a cargo dos quais está, de facto, a missão social de produzirem e distribuírem os medicamentos, missões essas para as quais se exige hoje um curso superior e universitário.

Deste modo o farmacêutico com farmácia tinha na sua mão, no caso de concorrência sempre ilegal do armazenista, a possibilidade de a evitar.

Publicado que foi o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados numa época de anormais condições (em plena guerra) que hoje felizmente se não verificam, o armazenista, *um comerciante sem responsabilidades conferidas pelas leis de Saúde* — nunca é demais frizá-lo — passou a ocupar um lugar de intermediário praticamente obrigatório entre o farmacêutico produtor e o farmacêutico distribuidor, tendo ficado ainda com a vantagem de poder obter para as suas farmácias os medicamentos especializados (que representam aproximadamente 90 por cento do movimento dos medicamentos) com descontos maiores do que os que obtêm as restantes farmácias.

Note-se que esta situação não obteve um protesto sequer dos farmacêuticos portugueses por admitirem que, nesse momento de conturbação mundial, essa seria a melhor forma de resolver o problema de saúde pública que se punha em equação, se bem que a sua solução tivesse atingido o seu brio e a sua economia. Confiavam também na imediata remodelação do Regulamento logo que as causas que o determinaram tivessem cessado? Já lá vão quase dez anos.

A actual situação irregular e lesiva do brio dos farmacêuticos e dos legítimos interesses de Saúde Pública, neste caso paralelos aos dos farmacêuticos e para a solução da qual tem sido impotente a fiscalização da Comissão Reguladora, não deve subsistir. Trata-se, em nossa opinião, duma situação verdadeiramente amoral que o próprio espírito corporativo condena.

Entre a situação actual e aquela que seria determinada pela observação das sugestões que vamos expôr com o fim de contribuir para o estudo da revisão do novo Regulamento, poderão, talvez encontrar-se outras soluções sempre mais consentâneas do que o *statu quo* actual. Para isso anotamos alguns pontos de doutrina que a não serem levados em linha de conta, poderão conduzir a situações anômalas:

1.º — O armazenista como comerciante que é, assim como qualquer outro ramo de comércio ou indústria, sem obrigações ou responsabilidades conferidas pelas leis de Saúde, não pode, e não deve fazer parte integrante do sistema *produção-distribuição* dos medicamentos, sujeito a leis e a entidades que os condicionam e fiscalizam.

2.º — Todos os serviços ou materiais que qualquer ramo de comércio ou indústria preste ou ceda ao farmacêutico para o cabal desempenho da sua missão, serão remunerados ou pagos por quem lhôs solicita ou compra — pelo farmacêutico, portanto.

3.º — A fim de que o armazenista possa ser detentor dos medicamentos cuja venda se destine exclusivamente às farmácias, permitir-se-lhe-á adquiri-los nas mesmas condições por que os farmacêuticos os adquirem.

4.º — O armazenista poderá reservar para si uma percentagem a estabelecer por acordo entre os Grêmios dos Armazenistas e o Grémio Nacional das Farmácias.

5.º — Esta percentagem poderá ser imposta e determinada, mas só em casos anormais (guerras por ex.) pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.

6.º — O medicamento não deve ser directamente onerado pela intervenção directa de qualquer ramo de comércio ou indústria.

7.º — Estas intervenções quando solicitadas pelos farmacêuticos devem ser por eles economicamente suportadas e não directamente pelo público.

8.º — A percentagem de 20% auferida pelos farmacêuticos não é provadamente remuneradora e muito menos o é em face de concorrência ilegal exercida pelas farmácias dos armazenistas que incontestavelmente beneficiam de maiores percentagens do que as restantes.

9.º — A actividade armazenista é incompatível com a actividade retalhista.

Como o farmacêutico exerce uma profissão liberal que se exprime por um acto comercial — a entrega do medicamento — daqui resulta que a necessidade duma regulamentação económica como a que o «Regulamento» contém, não deve, em nenhum caso, fazer-se em prejuizo da profissão do farmacêutico.

Existem leis de saúde fundamentais que não podem deixar de ser consideradas por regulamentos comerciais que devem observar a sua letra e o seu espírito. Se assim não suceder o futuro Regulamento também não será respeitado como não foi o actual. A produção e, vá lá, o comércio dos medicamentos, quer sejam especializados ou não, gravitam sempre em volta do farmacêutico e o farmacêutico, por si só, exerce uma profissão com características especiais que nenhum Regulamento desta natureza pode pretender modificar.

Ignorar o farmacêutico, a sua necessidade e indispensabilidade será sempre um erro fundamental. No entanto, há quem vivendo à sua sombra, pretende ocupar junto dele, ao lado dele e quiçá acima dele, posição para a qual não tem, decididamente, qualquer preparação, competência ou direito.

Chamamos a atenção do leitor para as sugestões que o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos apresentou à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, para o estudo da revisão do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, que adiante se publicam.

## O CUSTO DE PRODUÇÃO NA FARMÁCIA HOSPITALAR

FERNANDO DA SILVEIRA

Lic. em Ciências Económicas e Financeiras

A análise detalhada dos Relatórios da Gerência dos nossos hospitais permitirá a um observador atento verificar facilmente a rápida ascensão das verbas dispendidas com as suas farmácias privativas — consideradas como laboratórios produtores de medicamentos — e também a elevação continua das despesas feitas com a aquisição de drogas e medicamentos.

Sabe-se que o incremento destas despesas se deve, em parte, ao uso crescente de antibióticos e outros medicamentos de elevado custo requeridos pela moderna terapêutica, mas são também por demais conhecidas as dificuldades em que se debatem os nossos principais estabelecimentos hospitalares para que tão sensível aumento não mereça ser profundamente analisado.

De facto, os hospitais portugueses mais importantes dispõem, para contrapor às variadas exigências da sua administração, de subsídios declaradamente insuficientes, embora avultados, e de um impressionante volume de créditos sobre as autarquias locais de cobrança mais ou menos problemática.

Notando embora que tal não acontece só no nosso País, temos de reconhecer inteira razão às justificadas queixas dos responsáveis pela administração hospitalar que todos os anos têm dificuldades evidentes na elaboração dos seus orçamentos.

Essa razão foi também devidamente apreciada pelas entidades superiores e é de prever que a cobrança dos citados créditos venha em breve a ser facilitada, o que certamente virá dar mais desafoço à administração hospitalar.

No que respeita à farmácia hospitalar semi-industrial, não nos compete a nós avaliar da necessidade da sua existência, mas é intuitivo que ela só terá razão de ser se a sua exploração for económica, permitindo portanto que, com as verbas antes destinadas à sua aquisição, se trate um maior número de doentes com medicamentos por ela fabricados.

Doutra maneira, é óbvio que a farmácia hospitalar será apenas um peso inútil agravando mais ainda um orçamento já precariamente equilibrado.

Não queremos dizer, vinquemos, que se atenda exclusivamente à conveniência económica quando se elaborem os planos de produção — tal não será sempre possível — mas ela deve ser elemento a considerar primordialmente quando se trate de medicamentos que a indústria fornece vulgarmente.

Se assim não for, além do prejuízo que daí resulta para o próprio hospital, a sua farmácia concorrerá injustamente com a referida indústria que, ao contrário do que se pensa, não vive também em condições de inteiro desafoço económico.

Caímos assim no problema que queríamos focalizar: para poder dizer se determinado medicamento oferece vantagens em ser produzido no Laboratório ou se será

preferível adquiri-lo no mercado, a farmácia hospitalar deve estar habilitada com os meios que lhe permitam saber, com a possível exactidão, qual será o seu custo de produção.

Parece ser uma conclusão fácil de tirar, mas é verdade que esta necessidade da determinação dos preços de custo até por parte dos dirigentes da indústria tem sido esquecida.

As razões desse olvido — muitas vezes propositado — são bem conhecidas:

- aumento de despesas com pessoal devidamente habilitado e com a sua instalação.
- a incompreensão por parte dos responsáveis desta necessidade.

Não há dúvida que mais pessoal significa maior despesa, mas este aumento não será muito grande, até porque as economias devidas à instalação dum sistema de determinação de custos o compensarão, em parte pelo menos.

Quanto à segunda razão — incompreensão por parte dos responsáveis — apontam-se como suas causas principais:

- Preferência por processos rotineiros.
- Falta de preparação adequada.
- Inabilidade para usar devidamente as informações colhidas nos cálculos de custos.

Recusando-nos a aceitar o primeiro motivo, parece-nos que, sendo o Químico Farmacêutico o dirigente, por direito próprio, da farmácia hospitalar ou do Laboratório Industrial a inclusão duma cadeira de Economia Industrial, ou qualquer outra em que sejam debatidos estes problemas, ao que nos dizem já reconhecida como necessária, numa projectada reforma dos estudos farmacêuticos, deve contribuir decisivamente para a inteira solução do problema.

Para o fim principal a que se destina — comparação do preço do medicamento fabricado na farmácia hospitalar com o do similar industrial — o cálculo de custo deve ser feito naquela tendo em conta todos os elementos que se consideram normalmente no laboratório industrial.

Trata-se pois de escolher um processo de cálculo que possa ser usado na farmácia hospitalar, tão simples quanto possível, mas nunca tão excessivamente simples que vá prejudicar o rigor que se torna necessário usar nos referidos cálculos.

Devemos lembrar-nos que à determinação dos custos de fabrico encontram-se ligadas questões melindrosas que exigem sólidos conhecimentos teóricos e suficiente experiência da parte do técnico que superintender à sua elaboração.

Citemos, para exemplo bastante, o caso da repartição das despesas gerais de fabrico — o mais delicado de todos — que pede, a quem preside à sua distribuição, o maior cuidado e ponderação para que ela se faça o mais justamente possível entre as várias preparações.

Além do fim primordial a que ajudamos, a determinação dos custos de produção chama a atenção do Químico Farmacêutico para a técnica adoptada para as diversas preparações em relação ao número de horas de trabalho da mão de obra e às despesas gerais do fabrico e pode portanto conduzir a sensível melhoramento e economia.

Relendo o que escrevemos, receamos ter dado a impressão que julgamos necessário que se deva transformar a farmácia hospitalar num laboratório industrial; tal não seria possível, mas a sua administração deve assemelhar-se à daquele no que respeita ao critério económico do conseguir com a minima despesa o melhor resultado.

Algumas vezes acontecerá, no entanto, que se tenham de fabricar na farmácia hospitalar determinados produtos, embora o seu custo de produção seja mais elevado do que o do correspondente industrial.

Trata-se neste caso de uma questão de ordem técnica ou de organização que obviamente se torna necessário respeitar.

Outras vezes o mesmo produto continuará a fabricar-se, como por exemplo, se for impossível diminuir as despesas do pessoal ou as despesas gerais se se deixar de o fazer.

Vemos então que também não pode haver uma inteira subordinação aos preços de custo determinados. Parece-nos porém que é indiscutível a necessidade da sua determinação e vejamos portanto como se deve orientar o respectivo cálculo.

O preço de custo de uma mercadoria em qualquer momento da sua génese ou evolução, é igual à soma das despesas que foi necessário efectuar para obter essa mercadoria no estado ou forma e nas circunstâncias em que se encontra. (Dumarchey).

Resulta desta definição que, para cada estado da sua produção, uma mercadoria tem o seu preço de custo, considerando-se na indústria os seguintes em especial:

- preço de custo primário.
- preço de custo industrial (de fabrico).
- preço de custo total (comercial).

O primeiro corresponde à totalidade das despesas que concorrem directamente para a produção da mercadoria, isto é, custo dos materiais consumidos mais o custo da mão de obra directa.

Não cremos que seja necessário introduzir modificações de qualquer espécie na organização das nossas farmácias hospitalares para se conseguir o cálculo deste custo primário de cada preparação e unidade fabricada em certo período.

Calculado o preço de custo da matéria prima e do material de embalagem adquiridos, é fácil aproveitar a actual orgânica de controle dos consumos, seguindo a vida daqueles materiais — sua entrada em Armazém, saída para determinada preparação, restituição da parte não utilizada — de modo que se possa inscrever em cada um dos mapas relativos às variadas preparações quais as quantidades e valores das matérias consumidas.

Também não oferece dificuldades o cálculo de custo da mão de obra correspondente a cada preparação. Sabido o número de horas que cada operário dedicou a uma preparação, o cálculo do custo de cada uma é trabalho de pura contabilidade e resulta da divisão dos salários totais pagos em certo período de tempo pelas horas de trabalho efectivo do mesmo período, sendo normalmente considerada na indústria também uma quota a crescer a esse preço horário referente a outras despesas com a mão de obra (férias, prémios, seguros, etc.).

O preço de custo industrial obtém-se do preço de custo primário por adição dos gastos de fabrico. Estes são constituídos por todas as despesas industriais de imputação indirecta, isto é, aquelas que não se podem atribuir a determinada preparação. As despesas de energia vapor e gaz podem considerar-se de imputação directa feita a partir do consumo horário médio de cada máquina. É óbvio que as despesas devem ser, quanto possível, imputadas directamente às preparações, visto que a repartição dos gastos de fabrico é sempre mais ou menos subjectiva, falseando por isso os resultados dos cálculos dos custos.

Sobre a repartição daquelas despesas que não podem ser atribuídas directamente a determinada preparação muito está escrito e muito há a dizer. É imensa a diversidade de critérios usados para esta repartição todos mais ou menos falíveis e, como dissemos, pecando por subjectivismo.

Estas despesas — os gastos gerais de fabrico — são normalmente constituídas por:

- despesas de manutenção do laboratório.
- reparações.
- mão de obra auxiliaria.
- despesas do laboratório de análises.
- pessoal técnico superior (ordenados).
- água.
- despesas de armazenagem.
- etc.

A sua repartição faz-se por meio de coeficientes calculados a partir de bases, tais como:

- o valor da mão de obra directa.
- o valor das matérias primas consumidas.

- o preço de custo primário.
- o número de horas de trabalho da mão de obra directa, etc.

Só a experiência pode ditar qual a melhor para cada caso e essa será a que provocar menos flutuações nos preços no espaço de alguns anos.

Como princípio, e para evitar estes inconvenientes, as despesas de imputação indirecta devem ser, sempre que possível, transformadas em despesas de imputação directa. Para isso contribuirá a divisão do laboratório em departamentos — Secção Galénica; Secção de Embalagem; Secção Química; Laboratório de Análises — que serão considerados como centros colectores de despesas, facilitando a sua atribuição.

O preço de custo total compreenderá, no nosso caso, a soma do preço de custo industrial com as despesas de administração e de venda (se houver) da farmácia hospitalar. Também estas despesas são de imputação indirecta e para a sua distribuição pelas várias preparações utilizam-se critérios semelhantes aos indicados para a repartição dos gastos gerais de fabrico.

Parece-nos pois que a principal dificuldade a resolver para a adopção de um sistema de cálculos de custos nas farmácias hospitalares é a da preparação do técnico que venha a ser encarregado da superintendência da sua elaboração visto que a recolha dos dados indispensáveis poderá talvez ser feita aproveitando o actual esquema organizativo com algumas alterações de pormenor.

Fundamentalmente o que importa pois é que, pela introdução de um processo de cálculo de custos, a farmácia hospitalar dê o maior rendimento possível, contribuindo portanto com o seu esforço para o melhor cumprimento da nobre missão do hospital em que está integrada.

## BIBLIOGRAFIA

- HOUGHTON, P. S.: *Workshops Costs and Costing* (1953).  
 Hospital Júlio de Matos — — 6.º e 7.º *Relatórios da Administração* (1951 e 1952).  
 Hospitais Cívics de Lisboa — *Relatórios de Geração* (1949 e 1951).  
 VOTTA, Raul — *A Organização Industrial da Farmácia Hospitalar* (1950).  
 SOLIAZZO, Germano — *Farmacia ed Economia ospedaliera* (Atti 1.º Congresso della Società Italiana di Farmacia Ospitaliera — 1952).  
 MARTINI, Giuseppe — *Ri levamento ed elaborazione dei dati statistici di costo e consumo di Farmacia* (Atti 1.º Congresso della Società Italiana di Farmacia Ospitaliera — 1952).

# Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

113) *Pergunta* — Foi apresentada nesta farmácia uma receita médica com a seguinte fórmula:

Lactato de cálcio — vinte gramas ..... ( 20 g)  
 Água destilada — trezentos gramas ... (300 g)

A Farmacopeia em vigor (1946) no artigo «Lactato de cálcio» dá este como solúvel em dezanove (19) partes de água destilada e muito solúvel em água quente. O lactato de que dispunha apresentava-se em pó fino. Aqueci ligeiramente, numa cápsula de porcelana, a água destilada e o lactato dissolveu-se; mas fiquei com a impressão de que viria a precipitar. Assim sucedeu; e há dias, uns dez talvez, o cliente voltou com o frasco intacto (ainda não tinham começado o tratamento) e o soluto apresentava grande quantidade de flocos em suspensão. Tentei redissolvê-los com a adição de umas gotas de ácido láctico o que consegui em parte.

Poderão V. Ex.<sup>as</sup> indicar-me, se o houver, um adjuvante com o qual se possa obter uma solução perfeita? — J. A. C. J.

*Resposta* — As referências colhidas em várias farmacopeias e tratados de farmácia acerca da solubilidade do lactato de cálcio citam números análogos ao da nossa Farmacopeia isto é, 18 a 20 p. de água fria e maior solubilidade a quente.

Não encontramos também referência a fórmulas de soluções aquosas com mais de 5% de lactato, concentração esta que tem também a poção incluída no formulário dos H. C. L.

No entanto, resolvemos experimentar efectuar a fórmula em questão com um produto puro, B. D. H.; após dissolução a quente uma parte foi deixada sem qualquer modificação, outra foi levada a pH + 4,0 com ácido láctico (cerca de XII gotas%), e outra acidulada de igual modo com ácido clorídrico (cerca de VI gotas %).

As três soluções foram colocadas à temperatura ambiente em frascos rolhados, durante 3 dias sem qualquer modificação; o mesmo acontecendo após 24 h, no frigorífico.

Apesar de tudo, sendo mais usual e perfeitamente estável a solução a 5%, entendemos que o farmacêutico deve aconselhar o médico a preferi-la, em vez da fórmula que deu motivo à consulta, visto ser possível o mesmo produto químico apresentar diferenças de solubilidade, embora satisfazendo às características de pureza exigidas pelas farmacopeias — A. M. L.

114) *Pergunta* — Um ajudante de farmacêutico proprietário de uma farmácia — sua propriedade antes de publicada a lei n.º 23 422 — pode constituir sociedade com um profissional — dono e gerente da sua farmácia — para a exploração dos dois estabelecimentos? — A. S.

*Resposta* — Não pode. — M. T.

115) *Pergunta* — E, podem os dois — ajudante e farmacêutico — em face da referida Lei n.º 23 422 associar-se para a exploração de uma terceira farmácia, contratando para a gerência desta última um diplomado, como seu empregado? (A farmácia que é propriedade do ajudante tem um diplomado como director técnico). — A. S.

*Resposta* — Não pode. — M. T.

116) *Pergunta* — Há casos especiais que dispensem a publicação no *Diário do Governo*, da constituição de sociedades comerciais? — A. S.

*Resposta* — Não é obrigatória a publicação das escrituras das sociedades no *Diário do Governo*. — M. T.

117) *Pergunta* — O Serviço de Fiscalização da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, em colaboração com a Fiscalização do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos não compreende também a verificação da prática de actos de enfermagem e do exercício ilegal de medicina por proprietários de farmácias ou ajudantes? Esse serviço não estende a sua acção aos arquipélagos dos Açores e da Madeira? — A. S.

*Resposta* — À primeira parte da pergunta respondemos que não. A segunda parte esclarecemos que a Fiscalização deste Sindicato se não estende aos arquipélagos dos Açores e da Madeira por manifesta falta de verba. — M. T.

118) *Pergunta* — O Delegado do Grémio Nacional das Farmácias no distrito, não tem competência para proceder contra os que cometem a enfermagem e medicina ilegais? — A. S.

*Resposta* — Não tem qualquer competência para o efeito. — M. T.

119) *Pergunta* — Porque motivo o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos não nomeia para cada distrito — à semelhança do que fazem outros organismos congêneres — um seu delegado com a missão de informador das irregularidades que se dão nas localidades onde exercessem esse cargo? — A. S.

*Resposta* — Todo o farmacêutico inscrito neste Sindicato tem por dever informá-lo concretamente das irregularidades que observe e sobre as quais este Organismo possa exercer acção directa ou indirecta. — M. T.

**120) Pergunta** — Peço o favor de me mandarem a indicação sobre os melhores livros de estudo e desenvolvimento das matérias:

1.º — *Farmacodinamia*.

2.º — *Química Orgânica e Inorgânica aplicada à Farmácia*. — I. L.

*Resposta* — 1.º — Quanto às obras sobre *Farmacodinamia*, indicamos as seguintes: ZUNZ, Edgar — a) «Elements de Pharmacodynamie Generale»; b) «Elements de Pharmacodynamie Speciale» (Masson & Cie. — Paris);

LEVY, Geanine — a) «Essais biologiques des médicaments»; b) «Regles pour les essais biologiques des médicaments»;

BERTIN et BOISSELIER — «Manipulations zoológicas» (Presses Universitaires de France, 1934);

GANTRELET — «Elements de Technique Physiologique» (Masson & Cie. — Paris); «Memoranduns vários da Organização de Higiene da Sociedade das Nações».

SELLMANN — «Farmacologie» (Trad. Espanhola Salvat);

KRANTZ e CARR — «The Pharmacie Principles of Medical Pratic» (Ballière, Tindall & Co., Londres);

GOODMANN e GILMAN — «The Pharmacological Basis of Therapeutics» (Mamillan — N. Y.);

VELAZQUES, Lorenzo — «Terapeutica con sus fundamentos de Farmacologia Experimental» (Científico-Médica-Madrid);

SIMONART — «Elements de Pharmacodynamie et de Therapeutique» — (Brepols-Turnhout, Belgique).

2.º — A indicação dos principais elementos bibliográficos (livros, revistas, etc.) através dos quais se pode fazer o estudo pormenorizado da *Química Orgânica*, excederia de longe o espaço que dispomos nesta secção da «Revista Portuguesa de Farmácia». Porém, prometemos abordar o problema da literatura da *Química Orgânica* noutra secção e num dos próximos números. Por agora citamos alguns tratados recomendáveis sob o ponto de vista didáctico:

KARRER, I. — «Tratado de Química Orgânica» (Ed. Española);

NOLLER, . — «Chemistry of Organic Compounds» (Saunders Co., Philadelphia, 1951);

FIESER, L. & FIESER, M. — «Organic Chemistry» (Heath & Co., Boston, 1950);

JENKINS, G. & HARTUNG, W. — «Química Médica Farmacéutica» (Ed. Española, M. Marin, Barcelona, 1949);

WHELAND, G. — «Advanced Organic Chemistry» (John Wiley & Sons, New York, 1949);

GILMAN, H. — «Organic Chemistry, An Advanced Treatise» — 4 Vol. — (John Weley & Sons, New York).

Com referência aos tratados de *Química Inorgânica*, citamos os seguintes:

DOLIQUE, R. — «Precis de Chimie Minerale Pharmaceutique (2 tomos).

PARKS, Loyd M.; JANNKE, Paul J. e HARRIS, Loyd — «Inorganic Chemistry in Pharmacy» (I Vol.).

PLAZA, Ricardo M. Diaz de — «Química Inorgánica Aplicada».

LEBEAU, E. e CURTOIS, G. — «Traité de Pharmacie Chimique — A. J. C. R. e A. R.

**121) Pergunta** — Agradecia que me elucidassem porque razão os resultados obtidos no doseamento dos alcaloides totais, quer no extracto quer na tintura de coca, não se aprensam concordantes quando se segue a técnica da F. P. IV Ed. ou a do Codex Francês.

A sim tendo feito vários doseamentos dos alcaloides totais em extractos e tinturas de coca pelo método da F. P. IV Ed., tenho encontrado sempre resultados muito baixos em relação ao valor teórico. Experimentei então modificar um pequeno pormenor da técnica da F. P. IV, suprimindo a adição de cloreto de sódio (isto é ficou a técnica deste modo em tudo análoga à indicada pela F. P. IV para o doseamento dos alcaloides totais no extracto de beladona).

Embora não arranque explicação para o facto, o certo é que os resultados conseguidos com esta modificação começaram a ser concordantes com os do Codex Francês. Em face do exposto fico na dúvida se a discordância observada resulta dum erro meramente pessoal ou se na realidade existe alguma anomalia. — *M. Martins.*

*Resposta* — Os resultados obtidos com o mesmo extracto fluido de coca, em determinações efectuadas segundo as técnicas da F. P. IV e da Farmacopeia Francesa (1949) são, de facto, um tanto dispares.

Os valores fornecidos por esta última chegam, por vezes, a atingir cerca do dobro dos encontrados pelo método descrito na nossa Farmacopeia. A explicação deve residir na maneira diversa como terminam as duas técnicas. Embora as várias operações realizadas em qualquer dos métodos tenham por fim a obtenção dos alcalóides em estado de suficiente pureza para a execução do ensaio final, a verdade é que estes aparecem sempre acompanhados de maior ou menor quantidade de impurezas que no ensaio ponderal (caso da técnica do Codex) vem falsear o resultado, por excesso.

Isto parece ser confirmado pelo facto de o resíduo seco, obtido no ensaio final do Codex, quando submetido a um ensaio volumétrico análogo ao da parte final da técnica descrita na nossa Farmacopeia, dar resultados para os alcalóides totais, expressos em cocaína, muito inferiores aos encontrados por gravimetria, tornando-se neste caso, quase nulas as divergências atrás referidas.

Os nossos ensaios não estão, porém, de acordo com os do Ex.<sup>mo</sup> Colega no que diz respeito à adição do cloreto de sódio (técnica da F. P.).

Ensaio feito em paralelo, com e sem adição de cloreto de sódio, deram resultados quase semelhantes embora tenham sido ligeiramente inferiores os que não beneficiaram da adição daquele sal.

A presença do cloreto de sódio, destina-se apenas a diminuir a solubilidade do eter na fase aquosa e sendo assim só por qualquer anomalia a sua exclusão poderia fazer aumentar os resultados. — *J. A. B.*

### III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

#### INCOMPATIBILIDADES

Em sessões do Conselho Geral da Ordem dos Médicos foi estabelecido que:

— Não é lícito à esposa de um médico ser proprietária de Farmácia, seja qual for o regime de contrato de casamento.

— O exercício da medicina é incompatível com o desempenho da função de membro do Conselho Administrativo de Laboratório de Produtos Farmacêuticos.

— A função de propagandista de medicamentos é incompatível com o exercício da clínica.

(*Boletim Bibliográfico da Ordem dos Médicos*, Vol. II, n.º 12/14 — Outubro/Dez. — 1953).

### IV — NOTICIÁRIO

#### REGULAMENTO DO COMÉRCIO DOS MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS

Tendo a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos solicitado ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos quaisquer sugestões com vista à modificação do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, a Direcção teve a honra de apresentar ao Ex.<sup>mo</sup> Presidente daquela Comissão Reguladora o seguinte projecto de alterações:

## CAPÍTULO I

## Art. 1.º

A produção e a distribuição dos medicamentos especializados exerce-se através das actividades seguintes:

- a) Os fabricantes nacionais e os representantes ou depositários dos laboratórios estrangeiros.
- b) Os retalhistas.

§ primeiro: As entidades singulares ou colectivas inscritas na Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos que pretendam vender por grosso ou atacado os referidos medicamentos aos retalhistas, poderão adquiri-los aos fabricantes nacionais e aos representantes ou depositários dos laboratórios estrangeiros, nas mesmas condições dos retalhistas.

§ segundo: A actividade armazenista é incompatível com a actividade retalhista.

Nota: Para cumprimento do estabelecido no parágrafo 2.º será concedido um prazo.

## Art. 2.º

Eliminar a alínea b).

## Art. 3.º

Ao parágrafo único deve acrescentar-se: «e à importação de medicamentos especializados ou não, para consumo exclusivo».

## Art. 4.º

Faculta-se ao armazenista a compra por grosso ou atacado de medicamentos especializados e a sua venda exclusivamente aos retalhistas.

§ único: *Mantém-se.*

## Art. 5.º

O parágrafo 1.º deste artigo deve ter a seguinte redacção, mantendo-se o corpo do artigo:

«São permitidos fornecimentos às Misericórdias, Montepios, Associações Mutualistas, Casas do Povo, Casas dos Pescadores e Caixas de Previdência com serviços de assistência médica organizados, pelas farmácias, mediante receita médica individual e com os descontos superiormente aprovados».

§ 2.º: *Mantém-se.*

## Art. 6.º

Este artigo deve ter a seguinte redacção:

«Os estabelecimentos hospitalares, asilos e instituições de beneficência que não possuam farmácias privativas só podem adquirir os medicamentos especializados que se destinem ao seu próprio consumo, nas farmácias, com os descontos superiormente estabelecidos».

## CAPÍTULO II

## Art. 8.º

Onde se diz: *pode ser* deve dizer-se: *serão*; onde se diz: *acrescidos*, deve dizer-se: *vendidos ao público com o acréscimo...*

## Art. 9.º

Deve ter a seguinte redacção:

«É expressamente proibida a venda ao público de medicamentos especializados, no continente, por preços diferentes dos fixados».

## Art. 10.º

Este Sindicato declara-se de acordo com o que sobre os descontos a conceder às farmácias pelos fabricantes ou representantes e depositários dos laboratórios estrangeiros, foi elaborado pelo Grémio Nacional das Farmácias, publicado no seu Boletim n.º 83, de Novembro.

## CAPÍTULO III

As alterações aos artigos que fazem parte deste Capítulo são da inteira competência da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.

## CAPÍTULO IV

«Nada temos a propor».

A Direcção do Sindicato informou ainda a C. R. P. Q. F. de que estava de acordo com os pontos do projecto publicado no Boletim do Grémio Nacional das Farmácias, n.º 83, de Novembro de 1953, que não colidisse com as sugestões atrás indicadas. E, como nota complementar anotou ainda:

a) Ser indispensável a fixação de normas que regulem as relações entre o produtor e o retalhista nos casos de alteração obrigatória de preços, deteriorações do produto, prazo de validade, etc.

b) Ser indispensável estabelecer que os representantes importadores ou depositários dos laboratórios de medicamentos estrangeiros — que se dedicam exclusivamente à importação e venda, aos retalhistas e armazenistas, dos medicamentos que importam — não possam ter o direito de se fornecerem dos outros importadores e armazenistas».

## SOCIEDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Na sala da Biblioteca do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos teve lugar, no dia 25 de Janeiro do corrente ano, uma reunião de farmacêuticos expressamente convocados pela Comissão Organizadora da Sociedade Científica de Farmácia, com o fim de apreciar um projecto dos estatutos que não de reger aquela Sociedade Científica.

A referida Comissão, preside o Sr. Prof. Dr. Anibal de Albuquerque, Director da Faculdade de Farmácia do Porto, o qual não compareceu por motivo de saúde, tendo delegado no professor da mesma Faculdade, o Sr. Dr. Correia da Silva, que leu o projecto em referência, por si elaborado e ao qual, por alguns dos presentes, foram propostas modificações.

A criação duma Sociedade Científica da natureza da que se pretende criar, impõe-se, uma vez que o Sindicato não pode corresponder, dada a sua índole exclusivamente profissional, ao valor científico da profissão. A falta dum organismo de características puramente científicas está a fazer-se sentir principalmente na representação dos farmacêuticos portugueses aos congressos internacionais.

Desta reunião, em que estiveram presentes 28 farmacêuticos, resultou a votação por unanimidade da Sociedade, tendo-se recolhido imediatamente as assinaturas de todos os presentes.

Uma das bases que mais acalorada discussão suscitou, foi aquela em que se devia assentar se o número de sócios, distribuídos em duas categorias, seria limitado ou não, tendo-se chegado a acordo, considerando ilimitado o número de sócios de cada categoria. Haverá, portanto, sócios efectivos e correspondentes e para os primeiros a inscrição será condicionada ao seu valor científico.

Entre outros e além do Sr. Dr. Correia da Silva, estavam presentes o Sr. Dr. Mendes Ribeiro, Director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa; Dr. Barros e Cunha, Director da Escola Superior de Farmácia de Coimbra; Drs. Almeida Ribeiro, Aluisio Marques Leal, Correia Ralha, Albano Pereira, Souto Teixeira, Cândido Coutinho, etc.  
A Comissão retomou os seus trabalhos.

M. T.

### III CONGRESSO LUSO-ESPANHOL DE FARMÁCIA

Segundo nos foi comunicado, realiza-se no próximo mês de Agosto, dias 22 a 29, em Santiago de Compostela — conforme foi deliberado no Porto em 1952 — o III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia.

O programa dos trabalhos e festividades acaba de nos ser enviado pela Comissão Organizadora Espanhola presidida pelo Sr. Prof. Doutor Román Casares Lopes, vice-decano da Faculdade de Farmácia de Madrid, que também teve a gentileza de nos dirigir as suas saudações.

Para conhecimento dos nossos colegas transcrevemos o referido programa:

*Domingo, 22* — Recepção dos Congressistas e entrega de documentos;

*Segunda-feira, 23* — Missa do Espírito Santo na S. I. C. M. — Abertura solene do Congresso com a assistência de Autoridades nacionais, regionais e locais — Constituição de mesas e abertura de secções — Trabalhos das Secções — Visita à Cidade — Festival artístico oferecido pelo Ayuntamiento de Santiago.

*Terça-feira, 24* — DIA DA CORUNHA — Conferência no Instituto da Guarda — Recepção no Ayuntamiento — Refeição colectiva — Excursão às Mariñas — Regresso a Santiago.

*Quarta-feira, 25* — Sessões e Colóquios — Conferência no Palácio de Gelmirez — Sessões — Visita à Cidade — Festival oferecido pela Faculdade de Farmácia.

*Quinta-feira, 26* — DIA DE VIGO — Saida para Porriño — Visita aos Laboratórios «Zeltia» — Refeição no Castelo — Conferência no Instituto Santa Irene — Festival oferecido pelo Ayuntamiento de Vigo — Regresso a Santiago.

*Sexta-feira, 27* — DIA DE PONTEVEDRA — Sessões e Colóquios — Saida para La Toja — Visita a Marin e merenda em Pontevedra — Festival oferecido pela Deputação e Ayuntamiento de Pontevedra. Regresso a Santiago.

*Sábado, 28* — Sessões e Colóquios — Sessões — Encerramento das Secções e reunião das Mesas. Entrega de conclusões — Festival artístico oferecido pela Comissão Organizadora do Congresso.

*Domingo, 29* — Peregrinação colectiva a S. I. C. M. para visitar o Santo Apostolo e ganhar o Jubileu: Santa Missa e alocução de Sua Eminência Reverendíssima o Cardeal Arcebispo de Santiago — Sessão de encerramento — Banquete oficial.

### BOLSAS PARA FARMACÊUTICOS

#### 1) «DR. CÂNDIDO FONTOURA»

Em harmonia com o regulamento das duas bolsas de estudo instituídas pelo Dr. Cândido Fontoura, de São Paulo, e destinadas a farmacêuticos portugueses recémformados pela Escola de Farmácia de Lisboa, para especialização, no Brasil, em qualquer ramo profissional, devem os interessados apresentar o seu pedido de candidatura directamente naquela Escola ou por intermédio do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos em cuja Secretaria se prestam todas as informações. Os pedidos devem ser apresentados até 31 de Julho do corrente ano.

#### 2) «INSTITUTO DE ALTA CULTURA»

No «Diário do Governo», de 8 de Março do corrente foi publicado um Edital do I. A. C. dando conhecimento da instituição de várias bolsas de estudo fora do País destinadas a portugueses, diplomados nos ramos a que as referidas bolsas respeitam. No que se refere à profissão farmacêutica, incluem-se duas bolsas: uma de *Fito-farmacêutica* e outra de *Química Farmacêutica*. Os interessados podem concorrer até ao dia 8 de Abril próximo.

## CONCURSOS CIENTÍFICOS

No Instituto de Espanha — Real Academia de Farmácia, de Madrid, estão abertos concursos científicos para a apresentação de trabalhos, podendo concorrer farmacêuticos dos países de língua espanhola e portuguesa. Os trabalhos recebem-se até 30 de Setembro de 1954.

Na secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, em Lisboa, prestam-se todas as informações.

## FALECIMENTOS

### PROF. ARTUR MARQUES DE CARVALHO

Faleceu, recentemente, no Porto, onde desempenhava os cargos de professor efectivo da Faculdade de Farmácia e de director do Colégio de João de Deus, o Sr. Doutor Artur Marques de Carvalho — que exerceu durante várias legislaturas o mandato de deputado da Nação.

Tendo frequentado a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, ali se doutorou, em 1930, sendo nomeado, mediante concurso, professor auxiliar daquela Faculdade em 1931. Em 1938 ascendeu a professor efectivo depois de ter regido as cadeiras de Farmacofísica, Farmacodinamia, Análises e Farmacognósia.

Deixou os seguintes trabalhos, relacionados com a profissão: «Leis proteccionistas aos diplomas universitários»; «Cálculos urinários e biliares — sua diagnose microquímica» (tese de doutoramento); «Reacções micro-cristalográficas dos menores vestígios de colestérina»; «Da especificidade medicamentosa de alguns radicais químicos»; Síntese química».

Pertenceu ao antigo Conselho Superior da Instrução Pública e à Junta de Educação Nacional. Desempenhou com brilho o cargo de delegado especial do Governo aos Congressos Luso-Espanhóis de Farmácia e do Progresso das Ciências.

Últimamente ocorreu, também, o falecimento dos seguintes sócios do nosso Sindicato:

António Ribeiro de Paiva Soares Diniz — Serpins.

Artur Lopes Monteiro — Peniche.

Jaime Guimarães de Almeida — Faro.

Manuel Dordio de Matos Coelho — Alenquer.

Olinda Matilde Féria Montanha — Bombarral.

As famílias enlutadas endereçamos sentidos pêsamos.

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nome do farmacêutico	Farmácias	Localidades
Ema da Paz Palma Antunes .....	Alentejo	Lisboa
Maria Manuela Ventura Martins de Matos	Marginal	Cascais
António Rodrigues Vieira de Sousa .....	Torreense	Torres Vedras
Júlio Barreiros Marques .....	Marques	S. João do Souto
Maria Isabel da Silva Couto .....	Herculano	Porto
Maria Margarida Araujo Fontes Pereira da Costa .....	Biotifar	Lisboa
Custódio Alberto Rodrigues Valente .....	Sousa Martins	»
António Augusto dos Santos .....	» »	»
Maria Cecília Cardoso Alves de Oliveira Costa .....	Ribeiro	Paredes de Coura
João Baptista Casal Pelayo .....	Mindelo	Mindelo — V. Conde
Maria Julia Dias Moreira Padrão .....	Moreira Padrão	S. Martinho do Bougado
Cecília Baptista Consolado .....	Do Lavradio	Lavradio — Barreiro
Maria Leonor M. de Vasconcelos Dias ...	Popular	Odemira

## SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

**AUTOS LEVANTADOS** — Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autou os seguintes indivíduos:

- Serafim Pereira dos Santos — Porto, em 4-1-954.  
 Marcelino Rocha — Lisboa, em 12-1-954.  
 Guilherme Vicente Nobre — Lisboa, em 12-1-954.  
 João de Figueiredo Ferreira — Lisboa, em 1-2-954.  
 Avelino de Oliveira — Lamego, em 26-2-954.

## SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

**Novos Corpos Gerentes** — Realizou-se no dia 16 de Fevereiro do ano corrente, a Assembleia Geral deste Sindicato, tendo presidido o Sr. Prof. Doutor Ruy Telles Palhinha, que foi secretariado pelos Srs. Drs. Brack Lamy e Sousa Dias. Procedeuse à eleição dos corpos gerentes para o triénio de 1954-1956, cujo apuramento foi o seguinte:

## ASSEMBLEIA GERAL

- Presidente — *Prof. Doutor Ruy Telles Palhinha;*  
 1.º Secretário — *Prof. Dr. José Avelar de Almeida Ribeiro;*  
 2.º Secretário — *Dr. Luis de Sousa Dias.*

## DIRECÇÃO

- Drs. Carlos Fernando Costa da Silveira;*  
*João Delgado Guerreiro;*  
*José Ramos Machado;*  
*Mário Veiga Fialho;*  
 (a)

## CONSELHO FISCAL

- Efectivos — *Doutor Aluisio da Cruz Marques Leal;*  
*Dr. António Augusto Moz Teixeira;*  
*Dr. Manuel da Cunha e Silva Ferraz da Costa.*

- Suplentes — *Dr. Amândio Martins;*  
*Dr. Manuel Adriano Ferreira Pinto Basto, Mourato Vermelho.*

**Corpo Redactorial** — Foram eleitos em Assembleia-Geral, realizada também no referido dia 16 de Fevereiro do corrente, para fazerem parte do Corpo Redactorial da nossa Revista — sob proposta da Direcção, os nossos ilustres colegas:

- Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano* — para a Secção de *Farmácia Galénica.*  
*Doutor Luis Nogueira Prista* — para a Secção de *Química Farmacêutica.*  
*Prof. Doutor Aluisio Fernandes Costa, Prof. Dr. José Cardoso do Vale e Dr. João Alves da Silva* — para a Secção de *Farmacognósia e Análises Aplicadas.*

**Alteração dos Estatutos** — A Assembleia Geral aprovou, ainda por proposta da Direcção, algumas alterações aos estatutos do nosso Sindicato, com o objectivo de harmonizar algumas das suas disposições que contrariavam leis e despachos posteriores à data da aprovação dos mesmos Estatutos. O respectivo processo de alteração foi organizado e enviado já a S. Ex.ª o Ministro das Corporações — publicando-se oportunamente o texto dessas alterações.

(a) Como representante da Secção Distrital do Porto na Direcção do Sindicato, foi indicado o Sr. Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano.

Contas do Exercício de 1953 — Publicamos em seguida os mapas das contas do exercício findo, aprovadas na Assembleia Geral de 16 de Fevereiro do corrente:

## BALANÇO GERAL EM 31 DE DEZEMBRO DE 1953

## ACTIVO

## Caixa:

Em cofre		
Em depósito .....		30.466\$60

## Papéis de Crédito:

Valor antes do apuramento .....	13.170\$00	
Flutuação (+) .....	400\$00	13.570\$00

## Imóveis:

Valor do edificio — Sede .....		200.000\$00
--------------------------------	--	-------------

## Móveis e utensílios:

Valor antes do apuramento .....	38.724\$00	
Depreciação (—) .....	3.872\$40	34.851\$60

## Biblioteca:

Valor antes do apuramento .....	38.169\$90	
Depreciação (—) .....	3.816\$90	34.353\$00

## Museu:

Valor dos objectos existentes .....		2.120\$00
-------------------------------------	--	-----------

## Valores a cobrar:

Quotas .....	11.220\$00	
Publicidade .....	1.318\$50	12.538\$50
		<u>327.899\$70</u>

## PASSIVO

## Valores emitidos:

Quotas .....	11.220\$00	
Publicidade .....	1.318\$50	12.538\$50

## Fundo sindical:

No início do exercício .....	310.355\$30	
Saldo do exercício .....	5.005\$90	315.361\$20
		<u>327.899\$70</u>

## CONTA DO EXERCÍCIO

## RECEITA

## Quotização:

Sócios .....	189.760\$00	
Contribuintes .....	950\$00	
Secção do Porto .....	10.224\$00	200.934\$00

## Juros:

De depósitos .....	134\$10	
De Papéis de Crédito .....	455\$40	589\$50

Receitas Diversas .....		67.034\$80
Flutuação de Papéis de Crédito .....		400\$00
		<u>268.958\$30</u>

## DESPESA

Administração .....		153.883\$80
Representação Profissional .....		29.140\$40
Educação e Assistência .....		73.238\$90
Depreciações:		
Móveis e utensílios .....	3.872\$40	
Biblioteca .....	3.816\$90	7.689\$30
		263.952\$40
Saldo do exercício .....		5.005\$90
		<u>268.958\$30</u>

## A DIRECÇÃO

(aa) Sebastião Rego  
 Carlos Silveira  
 José Ramos Machado  
 Vitor M. Alegre Branco

## SECCÃO DISTRICTAL DO PORTO

Nova Direcção — Em Assembleia-Geral, realizada em 28 de Janeiro do corrente ano, foi eleita para o triénio de 1954-1956 a nova Direcção da Secção Districtal do Porto do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, cuja lista é a seguinte:

Presidente — Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano;  
 Secretário — Dr. João Alves da Silva;  
 Tesoureira — Dr.<sup>a</sup> Ludovina Maria Roseira Dias.

Contas da Gerência de 1953 — O resultado do exercício de 1953, desta Secção Districtal, foi o que consta dos seguintes mapas:

## Centro de Documentação Farmacêutica

## da Ordem dos Farmacêuticos

BALANÇO EM 31 DE DEZEMBRO DE 1953

## ACTIVO

## Caixa:

Em cofre .....	1.323\$17	
Em depósito .....	9.233\$90	10.557\$07
Móveis e utensílios .....	4.339\$09	
Depreciação (—) .....	433\$90	3.905\$19
Biblioteca .....	304\$24	
Depreciação (—) .....	30\$42	273\$82
Valores a cobrar .....		120\$00
		<u>14.856\$08</u>

## PASSIVO

Valores emitidos .....		120\$00
Fundo sindical:		
No início do exercício .....	12.182\$20	
Saldo do exercício (+) .....	2.553\$88	14.736\$08
		<u>14.856\$08</u>

## CONTA DO EXERCÍCIO

## RECEITA

Quotas .....		34.710\$00
Juros .....		140\$30
Diversas .....		8.349\$70
		<u>43.200\$00</u>

## DESPESA

Administração .....		39.953\$30
Educação e Assistência .....		228\$50
Depreciações:		
Móveis .....	433\$90	
Biblioteca .....	30\$42	464\$32
Saldo do exercício .....		2.553\$88
		<u>43.200\$00</u>

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

A DIRECÇÃO

(aa) Faustino dos Santos Pereira  
Cândido António da Silva  
Israel da Assunção Feio

Vende-se recheio — armação, utensílios e drogas (excepto especialidades) —  
duma farmácia sita na provincia.

— Informa a Secretaria do Sindicato Nacional 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. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA;  
A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA;  
L. NOGUEIRA PRISTA; 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; J. F. VALE SERRANO

VOL. IV ★ 1954

ABRIL - JUNHO ★ N.º 2

## TRABALHOS ORIGINAIS

### CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DAS CRAVAGENS DE CENTEIO NACIONAIS (\*)

ELVIGE NETO e MARIA LUÍSA CASTRO DIAS

A cravagem de centeio produzida no País, destina-se, quase totalmente, à exportação. Embora não seja do nosso conhecimento a existência de qualquer trabalho analítico referente à riqueza, em princípios activos, das cravagens nacionais, o produto é considerado de superior qualidade, no estrangeiro, em relação aos provenientes de outros países.

Dado o alto valor da nossa cravagem de centeio no campo da economia do País e como subsídio para a instalação eventual de uma indústria extractiva, tornava-se necessário um estudo no sentido de se averiguar concretamente do seu teor em alcalóides.

da Ordem dos Farmacêuticos  
PARTE EXPERIMENTAL

Para levar a efeito o presente trabalho tivemos, em primeiro lugar, que efectuar o estudo de alguns dos métodos químicos descritos para a avaliação da riqueza em alcalóides, totais e solúveis na água, na cravagem de centeio.

Sendo o ensaio colorimétrico final idêntico, na maioria dos métodos propostos para estas dosagens, a nossa escolha incidiu sobre aquele que se revelou mais conveniente no que se refere não só a uma extracção mais completa de alcalóides, mas também, a uma maior invariabilidade de resultados para o mesmo lote de cravagem ensaiada. Atendemos, também, à facilidade de execução dos métodos experimentados, ainda que

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

a maioria das técnicas propostas sejam um tanto dificultadas pelo número de operações nelas incluídas, tendo por fim a obtenção de um soluto de alcalóides, suficientemente purificado para poder ser submetido ao ensaio colorimétrico.

As emulsões difíceis de destruir, produzidas durante as agitações com os dissolventes orgânicos, representam o principal obstáculo no decorrer dos ensaios. Alguns métodos indicam um prévio desengorduramento da droga, o que facilita as operações ulteriores.

Baseando-se nos trabalhos efectuados na América do Norte, por uma comissão presidida por R. SMITH<sup>(1)</sup>, os nossos ensaios incidiram sobre os dois métodos considerados naquele trabalho como mais vantajosos: o método de SMITH<sup>(1)</sup>, e o método de GROVE<sup>(2)</sup>. Ainda por se tratar de um processo inscrito num livro recentemente publicado, ensaiámos igualmente a técnica indicada na *Farmacopeia Internacional*<sup>(3)</sup>. Tanto no método de SMITH, que é, com algumas modificações, idêntico ao proposto por POWELL e colaboradores<sup>(4)</sup>, como no método de GROVE, pode ser utilizada a cravagem de centeio desengordurada ou não. A *Farmacopeia Internacional* exige o seu desengorduramento.

Seguindo as técnicas indicadas e procedendo a vários ensaios sobre o mesmo lote, verificámos que os resultados obtidos por qualquer dos métodos indicados, foram consideravelmente mais baixos quando se procedeu, previamente, àquela operação (sempre executada por deslocação com éter de petróleo, em aparelho de SOXHLET).

Notámos ainda que os resultados encontrados para alcalóides totais, quer pelo método de SMITH, quer pelo de GROVE, foram sensivelmente concordantes. Pelo contrário, para os alcalóides solúveis na água, esses valores revelaram-se um tanto disparees, sendo o método de SMITH o que forneceu não só resultados mais elevados, mas, também, o que se mostrou de mais fácil execução, atendendo ao grande número de análises a realizar.

Em virtude do exposto e ainda que os resultados mais elevados não se possam considerar como os mais correctos, o que só se poderia confirmar por ensaios biológicos, executados em paralelo, utilizámos, nas nossas determinações, o método de SMITH, segundo a técnica do autor, ligeiramente modificada.

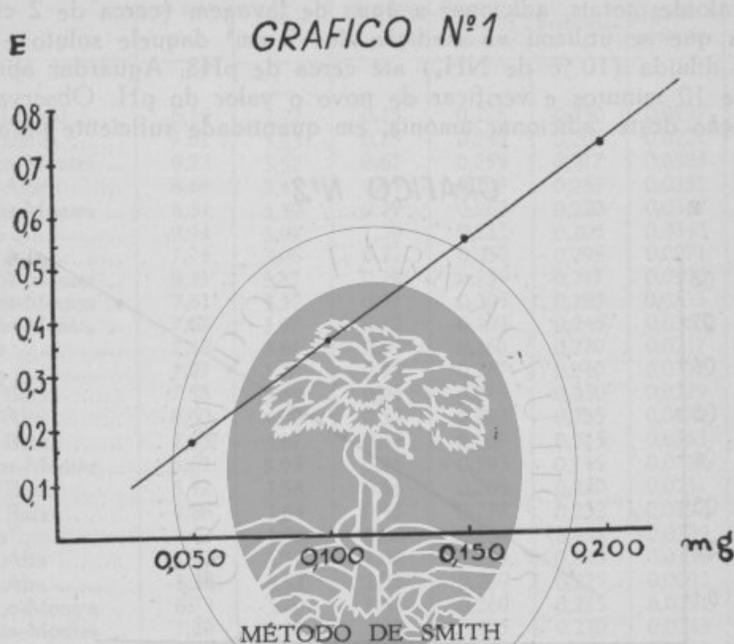
Na reacção colorimétrica final empregámos como reagente um soluto sulfúrico de p-dimetilaminobenzaldeido, obedecendo à fórmula de ALLPORT e COCKING<sup>(5)</sup>.

p-dimetilaminobenzaldeido .....	0,125 g.
Sol. a 5 % de Cl <sub>3</sub> Fe .....	0,1 cm <sup>3</sup>
Ácido sulfúrico a 65 % (v/v) q. b. ....	100 cm <sup>3</sup>

Nas determinações colorimétricas utilizámos o Espectrofotómetro Universal Coleman em 560 m $\mu$ . (máximo de absorção).

Para a elaboração das linhas de calibração respeitantes a alcalóides totais e alcalóides solúveis na água (Gráficos 1 e 2) empregámos soluções de etanosulfonato de ergotoxina (Burroughs Wellcome & Co.) e de maleato de ergonovina (Sandoz), tendo cada centímetro cúbico destas soluções 0,1 mg., respectivamente, de ergotoxina e de ergonovina. Tomámos quantidades crescentes de 0,5 a 2 cm<sup>3</sup> e de 0,25 a 1,25 cm<sup>3</sup> dos

solutos padrões de etanosulfonato de ergotoxina e de maleato de ergonovina; completámos, sempre, o volume de 4 cm<sup>3</sup> com água destilada e adicionámos, para cada ensaio, 8 cm<sup>3</sup> de reagente. As leituras foram efectuadas decorridos 10 minutos, tempo que verificámos ser suficiente para obter o máximo da intensidade de cor.



#### Determinação de alcalóides totais:

Tomar para um matrás de 250 cm<sup>3</sup>, com rolha esmerilada, 15 gramas de cravagem em pó; juntar 147 cm<sup>3</sup> de acetona, 3 cm<sup>3</sup> de amónia diluída (10 % de NH<sub>3</sub>); rolar bem e agitar, mecânicamente, durante uma hora.

Filtrar; deitar, para uma cápsula, 100 cm<sup>3</sup> do filtrado e proceder à evaporação da acetona em corrente de ar, à temperatura ambiente, até cerca de 20 cm<sup>3</sup> (\*). Transferir o resíduo para uma ampola de decantação (\*\*) e adicionar aproximadamente 60 cm<sup>3</sup> de éter, utilizando este previamente na lavagem da cápsula onde se fez a concentração do líquido. Acidular com 0,2 cm<sup>3</sup> de solução a 20 % de ácido tartárico e agitar, quatro vezes, com 10 cm<sup>3</sup> de ácido tartárico, diluído a 1 %. Reunir os líquidos tartáricos num balão e expulsar o éter e a acetona, a pressão reduzida, aquecendo a cerca de 40°. Transferir o soluto para um balão, marcado de 50 cm<sup>3</sup>, lavando-o com pequenas porções de soluto a 1 % de ácido tartárico que se adicionam ao líquido do balão até ao traço; agitar, medir 5 cm<sup>3</sup> desta solução (correspondentes a 1 g. de cravagem)

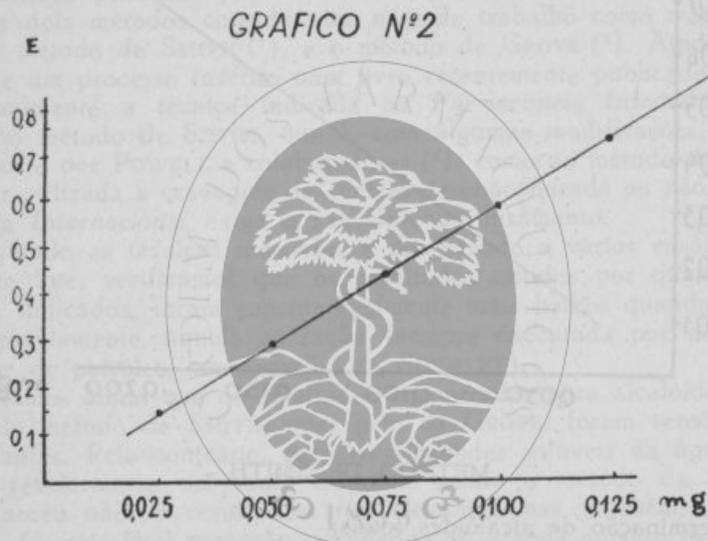
(\*) A concentração da solução acetónica foi efectuada a pressão reduzida à temperatura de 25°.

(\*\*) Rejeitámos o líquido gorduroso que se separa na parte inferior da ampola e só depois adicionámos o éter. Este procedimento não diminui apreciavelmente os resultados e facilita consideravelmente as operações subsequentes.

e diluir com água destilada, até perfazer de novo 50 cm<sup>3</sup>. Tomar 4 cm<sup>3</sup> deste soluto, juntar 8 cm<sup>3</sup> de reagente e, decorridos 10 minutos, proceder à determinação colorimétrica.

Determinação de alcalóides solúveis na água:

Retomar os 45 cm<sup>3</sup> do soluto tartárico que restaram da determinação dos alcalóides totais, adicionar a água de lavagem (cerca de 2 cm<sup>3</sup>) da chupeta que se utilizou na medição dos 5 cm<sup>3</sup> daquele soluto e juntar amónia diluída (10 % de NH<sub>3</sub>) até cerca de pH8. Aguardar aproximadamente 10 minutos e verificar de novo o valor do pH. Observando-se diminuição deste, adicionar amónia, em quantidade suficiente para resta-



belecer o referido valor, perfazendo-se, então, com água destilada, o volume de 50 cm<sup>3</sup>. Filtrar, medir 45 cm<sup>3</sup> do filtrado (correspondentes a 8,1 g. de cravagem) para uma ampola de decantação e extrair, duas vezes, com 50 cm<sup>3</sup> de tetracloreto de carbono.

Eliminar, a pressão reduzida e à temperatura de 40°, os vestígios de tetracloreto de carbono retidos no soluto aquoso. Transferir este soluto para uma ampola de decantação, saturá-la com cloreto de sódio e agitar, cinco vezes, com 50 cm<sup>3</sup> de éter. Evaporar os solutos etéreos, com o auxílio duma corrente de ar (\*), dissolver o resíduo em soluto tartárico de pH, aproximadamente 4, e completar o volume de 50 cm<sup>3</sup>; medir 2 cm<sup>3</sup> deste soluto e adicionar 2 cm<sup>3</sup> de água destilada e 8 cm<sup>3</sup> de reagente. Aguardar 10 minutos e efectuar a determinação colorimétrica.

Segundo o método indicado, procedeu-se à análise de 30 amostras de cravagem de centeio, da colheita de 1951, provenientes de várias regiões do País.

Os resultados obtidos, quer nos ensaios colorimétricos, quer noutras determinações efectuadas, constam do quadro 1.

(\*) Esta evaporação foi efectuada a pressão reduzida e à temperatura de 25°.

QUADRO N.º 1

Origem da amostra	Humidade em grammas por cento	Residuo por incineração, em grammas por cento	Impurezas em grammas por cento	Alcalóides totais em grammas por cento expressos em:		Alcalóides sol. na água em grammas por cento expresso em:	
				Etanosulfonato de ergotoxina	Ergotoxina	Maleato de ergovina	Ergovina
Beira Litoral .....	6,13	3,22	0,13	0,275	0,230	0,0237	0,0175
Beira Baixa .....	7,02	3,83	0,25	0,245	0,205	0,0221	0,0163
Trás-os-Montes ...	9,23	3,52	0,61	0,259	0,217	0,0305	0,0225
Beira Alta .....	8,64	3,42	0,61	0,299	0,255	0,0251	0,0185
Trás-os-Montes ...	8,51	3,32	0,39	0,263	0,220	0,0367	0,0271
Minho .....	9,94	3,91	1,30	0,245	0,205	0,0343	0,0253
Beira Alta .....	7,74	3,06	0,21	0,352	0,295	0,0271	0,0200
Trás-os-Montes ...	9,31	3,82	0,48	0,259	0,217	0,0333	0,0246
Trás-os-Montes ...	7,61	3,27	0,32	0,305	0,255	0,0333	0,0246
Trás-os-Montes ...	7,67	3,57	0,72	0,293	0,245	0,0355	0,0262
Minho .....	7,17	3,61	0,99	0,263	0,220	0,0217	0,0160
Minho .....	7,27	3,70	0,55	0,287	0,240	0,0317	0,0234
Beira Baixa .....	7,58	3,49	0,92	0,275	0,230	0,0229	0,0169
Beira Alta .....	8,60	4,00	0,53	0,293	0,245	0,0279	0,0206
Beira Baixa .....	7,93	3,67	0,07	0,269	0,225	0,0283	0,0209
Trás-os-Montes ...	5,62	3,95	0,96	0,293	0,245	0,0317	0,0234
Beira Baixa .....	5,42	3,58	0,53	0,263	0,220	0,0251	0,0185
Beira Baixa .....	4,88	3,64	0,45	0,277	0,232	0,0297	0,0219
Minho .....	7,13	3,51	0,32	0,284	0,238	0,0339	0,0250
Beira Alta .....	6,90	3,24	1,00	0,293	0,245	0,0339	0,0250
Beira Alta .....	8,38	3,53	1,25	0,269	0,225	0,0293	0,0216
Trás-os-Montes ...	6,73	3,70	1,81	0,269	0,225	0,0221	0,0163
Trás-os-Montes ...	7,29	3,49	2,42	0,275	0,230	0,0283	0,0209
Trás-os-Montes ...	6,48	3,46	0,70	0,284	0,238	0,0293	0,0216
Trás-os-Montes ...	6,09	3,52	1,75	0,305	0,255	0,0242	0,0179
Beira Alta .....	11,30	3,15	1,29	0,275	0,230	0,0283	0,0209
Trás-os-Montes ...	12,57	3,36	0,08	0,305	0,255	0,0259	0,0191
Trás-os-Montes ...	11,32	3,35	0,12	0,281	0,235	0,0259	0,0191
Beira Baixa .....	10,36	3,25	0,15	0,305	0,255	0,0242	0,0179
Trás-os-Montes ...	11,08	3,10	0,47	0,284	0,238	0,0229	0,0169

## da Ordem dos Farmacêuticos

## CONCLUSÕES

Em virtude da reacção colorimétrica utilizada ser devida à presença do ácido lisérgico existente tanto na molécula dos alcalóides mais activos como na dos quase inactivos, em proporções muito diferentes, os resultados deveriam ser confirmados por ensaios biológicos. No entanto os valores obtidos nas nossas determinações mostram-se, no que diz respeito a alcalóides totais expressos em etanosulfonato de ergotoxina, muito semelhantes aos números encontrados por outros autores<sup>(1,2)</sup>, em métodos idênticos, com cravagens de centeio estrangeiras.

Contudo, os teores em alcalóides solúveis na água, expressos em maleato de ergonovina, revelaram-se, nas cravagens nacionais, sensivelmente superiores aos obtidos por aqueles autores.

## SUMMARY

The AA are studying the portuguese Ergot having as principal aim the appreciation of its abundance of alcaloids.

For the separation, either of the total alcaloids, or the alcaloids soluble in water had been followed — with but little modifications — the technic indicated by Smith.

On the final coloured reaction had been used as a reagent a sulphuric solution of *p*-dimetilaminobenzaldeyde as per the formula of Allport and Cocking and the colourmetrical determinations had been made in a Spectro-Exposuremeter Universal Coleman at 560 m $\mu$ .

The results obtained with the Ergot gathered in various regions of this country as per the method indicated below, become evident from the table enclosed.

Comparing these results with those obtained by other authors with Ergot in foreign countries, it can be verified as regards the total alcaloids that the values quoted are practically similar; however it will be found that the percentages of alcaloids soluble in water revealed by portuguese Ergot are sensibly superior to those quoted by the same authors for Ergot of foreign origin.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die AA bearbeiten einen Entwurf über das portugiesische Mutterkorn mit dem hauptsächlichen Ziel, die Reichhaltigkeit an Alcaloiden einzuschätzen.

Zur Scheidung, sei es der gesamten Alcaloide oder der im Wasser löslichen Alcaloide, wurde — lediglich mit kleinen Abänderungen — die von Smith angegebene Technik angewandt.

Bei der farbigen Endreaktion wurde als Reagenz eine Schwefellösung *p*-dimetilaminobenzaldeyde benutzt nach der Formel von Allport und Cocking und die beschliessenden Farbmessungen wurden mit einem Spektrallichtmesser Universal Coleman mit 560 m $\mu$  vorgenommen.

Die erzielten Resultate bei dem in den verschiedenen Regionen des Landes gewonnenen Mutterkorn auf die nachfolgend angegebene Weise, gehen aus einem beigefügten Plan hervor.

Beim Vergleichen dieser Resultate mit solchen von anderen Verfassern erzielten bei ausländischem Mutterkorn, stellt man fest, dass bei den totalen Alcaloiden die jeweiligen Werte tatsächlich ähnlich sind, wohingegen der Prozentsatz der im Wasser löslichen Alcaloide bei dem nationalen Mutterkorn empfindlich höher ist als die von denselben Verfassern erwähnten bei ausländischem Mutterkorn.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) SMITH R. G., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **36**, 321 (1947).  
 (<sup>2</sup>) GROVE, D. C. e VOS, B. J., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **34**, 256 (1945).  
 (<sup>3</sup>) *Farmacopeia Internacional* — 1.<sup>a</sup> Edição (1951).  
 (<sup>4</sup>) POWELL, C. E., REAGAN, O. W., STEVENS, Asa e SWANSON, Edward E., *J. Am. Pharm. Assoc.*, **30**, 255 (1941).  
 (<sup>5</sup>) ALLPORT, N. L. e COCKING, T. T., *Quart J. Pharm. Pharmacol.*, **5**, 341 (1952).

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

# REVISÕES DE CONJUNTO

## CLORAGEM: BREVE ESTUDO DA SUA EVOLUÇÃO

CARLOS CÂNDIDO COUTINHO

Capitão-Tenente Farmacêutico Naval

### II

#### TÉCNICAS ACTUAIS

Durante as 2 últimas décadas a técnica da cloragem sofreu modificações tão fundamentais que foi necessário empregar palavras novas <sup>(19)</sup> derivadas ou compostas que melhor expliquem a forma ou o momento em que se efectua a adição do cloro.

Assim, quando na depuração duma água se emprega apenas cloro, diz-se que se faz a *precloragem* ou a *post cloragem* consoante este é adicionado antes ou depois da filtração.

A junção de amoníaco antes ou após a adição de cloro deu origem aos termos *cloraminação* e *cloroamoniação*, criando-se depois as palavras *supercloragem*, *percloragem*, *descloragem*, *cloragem* até ao *breack-point* ou *ponto crítico*, *ponto crítico induzido*, *recloragem*, etc., etc.

Vamos neste artigo fazer referência a algumas destas técnicas, tendo sido já citados em trabalhos anteriores os processos clássicos da javelização e verdunização.

#### I — CLORO

##### a) *Cloragem*

Como já se disse, o cloro é bastante usado na depuração da água de abastecimento na Bélgica, França, Holanda, Inglaterra, América do Norte, etc.

As doses de cloro a empregar variam com a composição da água e de país para país.

Segundo CYRIL GOMELLA <sup>(21)</sup>, havia, em 1950, 63 estações de tratamento que empregavam hipoclorito de sódio e de cálcio por razões de ordem económica. Actualmente está-se dando preferência ao cloro gasoso.

A depuração pelo cloro tem vantagens económicas por ser barata a instalação e a exploração.

A agitação tem uma importância capital, pois favorece notavelmente a acção depurante.

ROSSETTI <sup>(10)</sup> nos seus trabalhos pôs em evidência as vantagens da agitação.

O A. concluiu que a acção depurante é mais enérgica quando a agitação se efectua antes e depois da adição do cloro, e não apenas depois desta.

Assim, tendo empregado 0,2 grs. de cloro /m<sup>3</sup>, verificou que, numa água bruta contendo 450 colis em 100 cm<sup>3</sup>, estes ficaram reduzidos a:

320	colis	agitando	depois	da	adição
370	»	»	antes	da	adição
120	»	»	antes	e	depois da adição

ROSSETTI não indica a variedade de coli usada.

Em França emprega-se geralmente a quantidade dada pela determinação do «teste gama», normalmente feito ao fim de 2 horas de contacto (16).

Em Marselha usa-se habitualmente 0,2 a 0,3 gramas por m<sup>3</sup>, algumas vezes 0,4 grs., chegando a atingir-se 0,7 gr./m<sup>3</sup>.

Nos arrabaldes de Paris (33) a água proveniente dos rios Sena, Marne e Oise é tratada com 0,12 a 0,27 grs. de Cl por m<sup>3</sup>. A quantidade de água tratada depois de filtrada, como é evidente, é de 570.000 m<sup>3</sup> diários.

O serviço de fiscalização verificou em 1948 que em 7.204 análises bacteriológicas sómente foi encontrada Esch. coli em 40, ou seja 0,56 % (99,44 % estavam isentas de coli).

A água bruta continha em média 247 a 800 colis em 100 cm<sup>3</sup>.

Na água pré-filtrada das estações de Choisy-le-Roi e de Neuilly, no Marne, o coli já ficava reduzido a 6,5 % e depois da passagem nos filtros encontrava-se apenas 1,0-1,5 %.

Na estação de Noyen sur Marne a quantidade máxima de coli existente na água bruta (5.000 %) baixou para 20 % na água pré-filtrada e para 14 % na água filtrada mas não tratada pelo cloro.

Estes números indicam que a maior parte da depuração bacteriológica é efectuada pelas instalações filtrantes e que a adição de cloro intervém sómente para completar essa depuração.

Para remediar os sabores, que são frequentes e têm diversas origens, juntam um pouco de carvão activado em pó, que é introduzido nos colectores da água pré-filtrada por meio de tremonhas dotadas de vibradores que impedem a aderência do carvão às paredes.

Aplica-se geralmente uma dose de 3 a 5 grs. por m<sup>3</sup>, conforme a intensidade do sabor. Os provadores evitam muitas vezes a adição do carvão.

Em Inglaterra, ALEXANDRE HOUSTON (35) num relatório da «Metropolitan Water Board» referente ao ano de 1925-1926 diz: «é o décimo ano de tratamento em grande escala, sem igual e certamente sem rival sob o ponto de vista económico. Mais importante ainda é a confiança na segurança de Londres.

O tratamento da água começou em 1916 com a finalidade de fornecer água bacteriológicamente pura e tem sido continuamente tratada durante 10 anos sem a menor queixa acerca do sabor da água.

Um dos resultados da cloragem é o aumento da quantidade de água que passa sobre as bacias filtrantes (um maior volume de água em superfície igual, entre duas limpezas). Em 1913, antes da cloragem, só se podia filtrar 39,5 m<sup>3</sup> por m<sup>2</sup>, o máximo. Em 1925-1926 atingiu-se 81,5 m<sup>3</sup> na mesma superfície. A economia torna-se portanto considerável. A quantidade média de cloro empregado foi de 0,4 gr/m<sup>3</sup>.

As águas brutas dos rios e quase sempre as dos poços profundos de Londres contêm o espiroqueta causador da doença de Weil cuja mortali-

dade era de 4 a 10 % e mesmo mais. A cloragem destrói imediatamente o espiroqueta e o vírus.

Na América está, como foi dito, muito espalhado o uso do cloro; contudo empregam também o ozono mas não como esterilizante.

De um relatório de M. TRUHANT (<sup>4</sup>), que visitou uma instalação de ozonização construída em 1940 numa pequena cidade industrial de 10.000 habitantes (Whinting), situada na margem do lago Michigan, a alguns quilómetros a sudeste da fronteira de Illinois a Indiann, diz-se o seguinte: «Importa primeiro precisar bem que, contrariamente à concepção francesa, a ozonização é aqui utilizada para melhorar os caracteres organolépticos da água, não a considerando como técnica de completa depuração. O cloro mantém-se com efeito como agente bactericida final.

Na sucessão do tratamento a ozonização serve para destruir os compostos orgânicos que a água bruta do lago contém devido a abundantes poluições industriais, não dando depois, por reacção com o cloro, derivados clorados geradores de gostos e cheiros.

A ozonização fazem seguir a precloragem precedida de amoniação; a floculação, quer com sulfato de alumínio quer com sulfato ferroso, a sedimentação em duas bacias e a filtração, fazem-se então mais facilmente.

Seguidamente fazem a cloragem terminal de forma que a água fique com uma dose de cloro residual entre 0,6 a 0,8 gr/m<sup>3</sup>.

Geralmente na primeira bacia de sedimentação adicionam carvão activado se ainda há cheiro, principalmente, a petróleo.

Partindo de águas brutas contendo cerca de 0,4 mg./L. de compostos fenólicos obtêm uma água aceitável».

Verificou também este autor que na América adicionam quase sempre cal, de forma a atingir e mesmo ultrapassar o pH=7,6.

Não é de surpreender que, apesar de ser já longa a história do uso do cloro e seus compostos destinados à depuração da água, nem todos os factos estejam ainda satisfatoriamente estudados (<sup>34</sup>).

Os organismos que devem ser tomados em consideração no estudo da cloragem das águas são os patogénicos provocadores das doenças de origem hídrica:

- a) Eberthella, Salmonella, Shigella e vibrio.
- b) Protozoários intestinais dos quais o mais importante é a Entamoeba histolítica.
- c) Vermes tais como Cercariol ou Schitzozona.
- d) Virus como o da hepatite infecciosa.
- e) Bactérias possivelmente esporuladas tais como o B. Anthracis.

Cada um destes grupos de agentes patogénicos difere dos restantes sob o ponto de vista de resistência aos agentes químicos empregados na depuração.

As reacções em relação ao cloro são diferentes de grupo para grupo e de espécie para espécie e também consoante a forma sob a qual o cloro se encontra.

Dos grupos citados, os das bactérias intestinais são mais facilmente destruídos pelos processos ordinários da cloragem, enquanto que os quistos da E. histolítica e as bactérias esporuladas são os organismos mais resistentes.

Quando não exista filtração adequada devem-se usar concentrações muito mais elevadas do que as usuais para que se dê a destruição dos quistos.

Quanto ao *virus*, conhece-se muito pouco acerca da sua resistência à cloragem, mas parece que as concentrações de cloro necessárias para a sua destruição são superiores às usadas para as bactérias intestinais mas inferiores às usadas para a destruição da *E. histolítica*.

\*

\* \* \*

### Carência de cloro — «Teste gama»

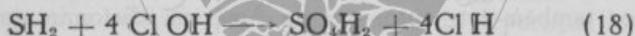
Referimo-nos anteriormente ao chamado «teste gama», de que vamos agora indicar a técnica.

Quando se adiciona cloro à água, o cloro oxida imediatamente os compostos minerais nela existentes, como já foi dito, fixando-se depois sobre a matéria orgânica dissolvida.

O ácido hipocloroso oxida os nitritos:



A oxidação dos nitritos é instantânea e absorve 71/46 partes de cloro. O ácido sulfídrico é também oxidado, embora um pouco mais lentamente (48) (49):



absorvendo 8,5 p. de cloro.

A dose de cloro que é necessário introduzir na água para que, depois de determinado tempo de contacto (em geral 30 m. a 2 horas) ainda fiquem vestígios de cloro residual que reajam com o iodeto de potássio, chama-se *carência de cloro* e é a base do tratamento conhecido por javelização.

Para a sua determinação introduzem-se, num certo número de frascos de litro com rolha de vidro, 500 cm<sup>3</sup> da água a ensaiar e doses crescentes de soluto a 1 ‰ de cloro, a começar por uma gota (0,05 cm<sup>3</sup>), deixando em contacto durante o mesmo espaço de tempo que medeia entre a adição do cloro na estação de tratamento e o consumo da água (1/2 hora, 1 hora, 2 horas, etc.), e, decorrido esse tempo, pesquisa-se o cloro residual adicionando ao líquido dos frascos soluto de iodeto de potássio e cozimento de amido. O teste corresponde à dose de cloro introduzida no primeiro frasco que dê imediatamente cor azul.

Aconselha-se usar iodeto de cádmio em vez de iodeto de potássio.

A absorção do cloro depende da constituição química da água, da natureza da matéria orgânica, limpidez, temperatura, tempo de contacto, pH e ainda de outros factores (47).

Não há dúvida de que a uma dose de cloro levemente superior ao teste químico corresponde paralelamente a destruição dos germes não esporulados e em particular aos de origem intestinal, cujo tipo é o *Esch. coli*.

A baixa temperatura o teste químico pode ser fraco, isto é, pode até ser determinada uma dose inferior em 50 % à necessária para a depuração

da água e a temperatura elevada o teste químico torna-se exageradamente forte, bastando muitas vezes metade do cloro por ele indicado para obter os resultados desejados.

Será portanto bom fazer-se o teste bacteriológico, que nós empregamos sempre que se trata duma água desconhecida, o qual consiste em adicionar à água doses crescentes de cloro, a partir por exemplo de 0,1 mg/L., agitar fortemente, deixando em contacto o tempo que for necessário e decorrido esse tempo deitar alguns centímetros cúbicos de soluto esterilizado de hipossulfito de sódio e fazer as análises bacteriológicas.

Eis uma série comparada de testes químicos e bacteriológicos de algumas águas (<sup>47</sup>):

Teste químico mg/L. ....	0,103	— 0,25	— 0,11	— 0,16	— 0,27	— 0,126
Teste bacteriológico mg/L.	0,180	— 0,16	— 0,226	— 0,18	— 0,138	— 0,126

#### b) Cloragem até ao ponto crítico («break-point»)

Esta nova técnica de cloragem está actualmente em voga na América do Norte, sendo até aconselhada pelo Comité Americano da Associação para a Saúde Pública (<sup>14</sup>), e tem a sua origem numa observação feita em 1939 por G. K. CALVERT. Verificou este técnico que o teor de cloro residual doseado pela ortotolidina, em meio ácido, podia, em determinadas condições, diminuir com o aumento de quantidade de cloro adicionada à água a tratar.

Esta constatação, na aparência paradoxal, foi confirmada por A. E. GRIFFIN, que estudou o fenómeno em colaboração com H. A. FABER, usando águas de diversas proveniências. Mas, já em 1926, Howard tinha observado que a quantidade de cloro necessária para obter resultados satisfatórios era função da matéria orgânica azotada existente na água (<sup>23</sup>).

Em 1940 CALVERT (\*) demonstrou a existência duma estreita relação entre a dose do cloro correspondente ao ponto crítico e a quantidade de amoníaco livre ou combinado existente na água.

Se adicionarmos cloro, em quantidade progressivamente crescente, à água destilada isenta de matéria orgânica, de amoníaco e nitritos, o cloro residual é igual à dose de cloro adicionado e a curva exprimindo a relação entre os dois números é uma recta a 45° passando pela origem.

No caso de águas brutas submetidas ao tratamento pelo cloro, havendo amoníaco, matéria orgânica azotada ou não, nitritos, ferro, etc., o halogénio participa nas reacções de oxidação ou de cloraminação e então a curva é diferente, pois é em grande parte condicionada pela quantidade de amoníaco existente na água, quer originariamente quer adicionado para correcção.

Se analisarmos esta curva vemos que tem dois pontos de inflexão: um ponto de inflexão máximo e um ponto de inflexão mínimo. Griffin mostrou que na maior parte das águas esta curva apresenta uma característica comum: dois ramos ascendentes separados por um ramo descendente, sendo o segundo ramo ascendente uma recta a 45°.

Esta curva tem então um mínimo que se chama *break-point, point-critique (ponto-crítico)*.

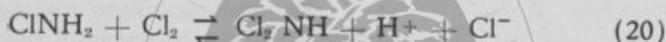
A reacção entre o cloro e o amoníaco, quando aplicada ao tratamento da água, tem sido objecto de numerosas investigações, particularmente quando começou a ser usado este tratamento.

O fenómeno descrito do aumento e diminuição da concentração do *cloro residual* na água quando se vai aumentando a dose de cloro explica-se da forma seguinte <sup>(36)</sup>:



A curva de cloro residual doseado por iodometria cresce bem como o cloro residual que está presente sob a forma de cloramina.

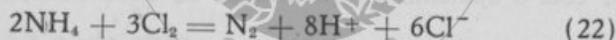
Desde que a relação entre a concentração em Cl e a concentração em N dos sais amoniacaes ultrapasse 5 (Cl<sub>2</sub>:N 70:14) a curva cessa de crescer. Por conseguinte o aumento de cloro produz a reacção



Forma-se dicloramina que reagirá com a monocloramina, dando azoto



A quantidade de *cloro residual* diminui e a curva cai bruscamente. Ter-se-á adicionado o cloro correspondente à reacção global



A relação Cl : N é de 7,6 : 1. O cloro residual decresce regularmente até zero.

A adição de cloro provoca um novo aparecimento de *cloro residual* correspondente a ácido hipocloroso e não às cloraminas.

O quadro deforma-se um pouco porque as reacções descritas desenvolvem-se com velocidades diferentes. A curva na sua parte superior sofre uma ligeira inflexão, porque a reacção (20) tem início quando ainda não está terminada a reacção (19) e o *ponto crítico* em «*cloro residual*» não é zero. Simultaneamente existirão, em concentrações muito fracas, as mono e dicloraminas que não reagiram até ao momento de equilibrio <sup>(36)</sup> havendo também cloro livre.

PALIN <sup>(23)</sup> diz: quando a curva atinge o máximo, o cloro está sob a forma de cloramina e as reacções que se passam além deste ponto ainda não são bem conhecidas, havendo mais argumentos contra a simples teoria da oxidação do azoto do que a seu favor e, ainda que este seja o produto principal, podem aparecer pequenas quantidades de outros compostos logo que se empregue excesso de cloro. Há autores que dizem terem encontrado sempre pequenas quantidades de cloro livre no ponto crítico, mesmo depois de 2 horas de contacto, concluindo que as reacções não estavam terminadas.

O decréscimo do teor de cloro residual que se obtém em seguida é devido à oxidação da cloramina acompanhada da diminuição progressiva do teor do azoto amoniacal.

Dizia-se que o amoníaco era destruído, mas GRIFFIN e CHAMBERLAIN, em 1941, verificaram que ele reaparece além do ponto crítico, embora em pequenas quantidades, que não vão além de 0,1 mg/L.

Se se desse a oxidação completa do amoníaco até à formação de azoto, a relação Cl/N seria de 7,6:1<sup>(25)</sup>, não havendo portanto amoníaco. Ora esses autores em várias experiências nunca atingiram tal número.

Para relações inferiores a 5:1 forma-se quase exclusivamente monocloramina e vestígios de dicloramina.

Quando a relação é de 10:1 forma-se dicloramina, tricloreto de azoto e encontra-se cloro livre.

Além da relação Cl:N o pH também influi grandemente nas reacções cloro-amoniaco. Palin fez várias experiências fazendo variar o pH e a relação Cl:N.

Quando há formação de  $Cl_3N$ ,  $Cl_2NH$  e excesso de cloro ao fim de um dia de contacto há o desaparecimento quase total da mono e dicloramina. O cloro residual fica sob a forma de  $Cl_3N$  e de algum cloro livre.

GRIFFIN e CHAMBERLAIN obtiveram relações de Cl:N que variavam de 9,5 a 10:1. Estas relações são muito altas para se poder considerar que o azoto é o produto final da oxidação, parecendo antes indicar que a reacção não é tão simples, pois encontraram como produtos finais  $ON_2$ ,  $NO_2$  e  $NO_3$  além do azoto.

CHAPIN, MOORE e outros afirmam que se forma óxido de azoto



Mas outros químicos dizem que o óxido de azoto formado resulta da combinação do azoto com o ião  $NO_3^-$ .

Das diversas experiências pode concluir-se que a velocidade de reacção depende do pH. É máxima para pH 8,5 decrescendo rapidamente para valores quer superiores quer inferiores, dependendo também, embora ligeiramente, da temperatura, bem como da concentração dos sais dissolvidos.

Um dos compostos relacionados com a reacção do ponto crítico é provavelmente a dicloramina. Para pH inferior a 4 há formação de  $Cl_3N$  em excesso; entre pH 4 e 7 há partes iguais de  $Cl_3N$  e  $Cl_2$ . Para pH superior a 7 a quantidade de  $Cl_3N$  diminui gradualmente até que seja atingido pH 8,5, altura em que todo o cloro está sob a forma de  $Cl_2$ . O  $Cl_3N$  dá a reacção dos nitratos e (ácido sulfanílico e acetato de  $\alpha$ -naftilamina) 1 p.p.m. equivale a 0,006 p.p.m. de  $NO_2$ .

As impurezas que mais podem influir nos resultados da cloragem são doseadas sob o título azoto amoniacal — azoto albuminóide e o oxigénio absorvido (oxidabilidade). A seguir à descoberta do fenómeno do ponto crítico foram feitos estudos acerca dos efeitos da cloragem das águas, para determinar a natureza da curva dose-resíduo.

Uma determinada água terá a sua curva característica para determinadas condições de tempo, temperatura e pH.

Águas sem matéria orgânica não absorvem muito cloro.

Águas profundas, como as provenientes de camadas cobertas de argila, contendo quantidades apreciáveis de azoto amoniacal, constituem um outro tipo. O azoto amoniacal das águas de superfície é geralmente índice de contaminação por excrementos de animais ou esgotos. Estas águas

contêm azoto proteínico e produtos da sua decomposição. Tais águas precisam de ser estudadas, principalmente quando sejam provenientes de rios no fim do curso ou nas proximidades de cidades e vilas, pois há possibilidades de maiores descargas poluidoras.

O cloro adicionado além do *ponto crítico* fica no estado livre (ácido hipocloroso e ião hipocloroso); a água fica completamente estéril, melhora muitas vezes o gosto, o cheiro e a cor, bem como a floculação, aumentando a duração dos filtros; evita o desenvolvimento das algas, destrói o vírus da poliomielite e torna a água bactericida.

O cloro faz precipitar o ferro e o manganésio, resiste ao arejamento mas desaparece sob a acção dos raios solares.

MATHEWS diz-nos que a precipitação do ferro e do manganésio é lenta mesmo quando se adiciona o cloro nas bacias de decantação, mas torna-se rápida logo que se faça a filtração por areia, como já tivemos ocasião de verificar em experiências de laboratório<sup>(30)</sup>.

O cloro livre não dá a maior parte das vezes cheiro e gosto. Quando há cloro livre à saída da torneira este desaparece imediatamente<sup>(27)</sup>.

Na Argentina<sup>(10)</sup> já foi experimentado adicionar cloro imediatamente após o coagulante, deixando em contacto durante 4 horas. Os primeiros ensaios foram realizados num decantador e o autor diz-nos haver determinadas vantagens neste método, quer de ordem sanitária quer de ordem económica, mas os resultados dependem da composição da água, pois que não foram satisfatórios com todas as águas estudadas. GRIFFIN<sup>(28)</sup> diz-nos que a água fica isenta de bactérias, a coagulação mais económica e possivelmente o meio torna-se abiótico.

Quando se trata do ponto crítico deve-se ter presente que as águas se comportam diferentemente, pois não há duas águas que tenham o mesmo tipo de curva residual, e a forma da curva para uma mesma água varia com as estações, regime de correntes, etc.

LEVIEL<sup>(29)</sup> diz-nos que a determinação da dose de cloro a empregar é talvez delicada, pois que muda com todas as modificações que a água sofre, sendo necessário ultrapassá-la largamente e eliminar o excesso de cloro.

Aconselha-se a deixar um residuo de 1 a 2 grs. de cloro por m<sup>3</sup>. Na América e na Inglaterra as águas de distribuição contêm em geral cerca de 1 gr. por m<sup>3</sup>.

Diz-se que as águas fracamente cloradas não são tóxicas e o pessoal do tratamento habitua-se rapidamente a bebê-las.

O interesse prático da descoberta do ponto crítico está hoje bem presente. Juntando à água a dose de cloro que corresponde a este ponto de eficácia óptima, evitam-se às vezes insucessos devidos a doses fracas e desperdícios de cloro devido a doses muito fortes que necessitam desclo-ragem.

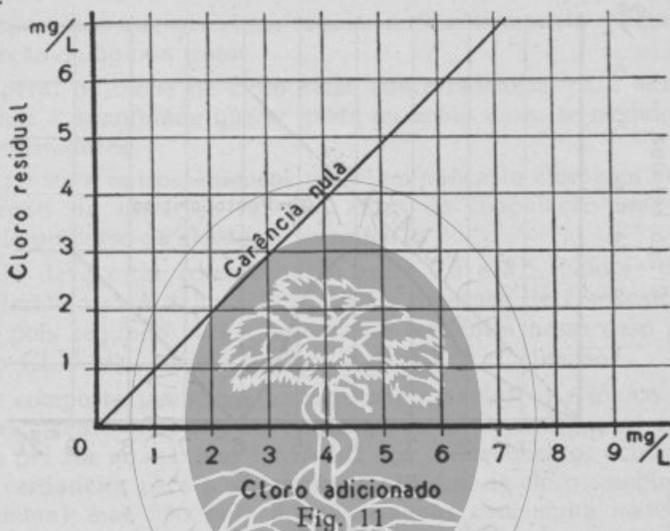
Não é indispensável conhecer a curva (dose empregada de cloro residual) bastando determinar o ponto de aparecimento do cloro livre.

Convém notar que pequenas quantidades de cloro (inferiores à carentia de Cl) dão resultados bacteriológicos satisfatórios, mas existem alguns tipos de águas que necessitam de correctivos especiais para a eliminação de gostos e cheiros e a cloragem até ao ponto crítico não constitui neste caso um progresso interessante<sup>(23)</sup> por diversas causas.

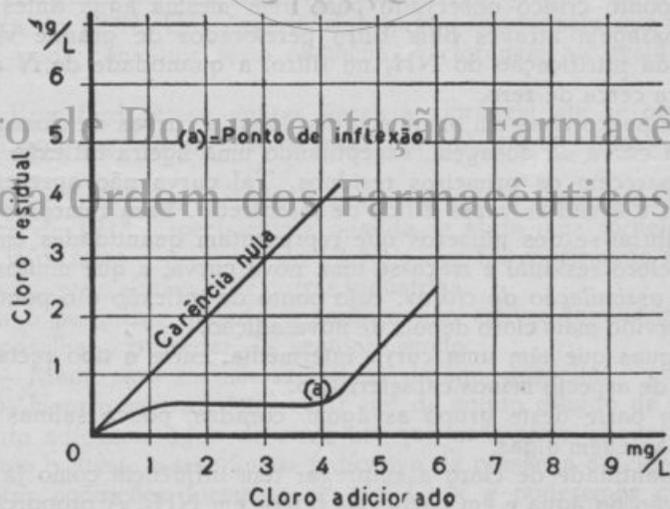
Temperatura, pH e pequeno tempo de contacto podem ter uma influência nefasta sobre os resultados.

Os diversos tipos de curvas — doses empregadas e teor residual — podem ser:

*Tipo A* — Águas límpidas, incolores, desprovidas de matéria orgânica, de algas, de amoníaco e de todas as substâncias susceptíveis de absorver cloro.



*Tipo B* — Águas contendo amoníaco livre ou combinado e azoto sob várias formas, exceptuando albuminóide (águas em geral poluídas).



*Tipo C* — Águas ricas em amoníaco e azoto albuminóide ou em matéria orgânica, ferro, manganésio, nitritos, etc.

As figuras 12 e 13 dão curvas correspondentes ao cloro consumido em função do cloro utilizado.

As mesmas figuras dão curvas «doses empregadas — cloro residual» duma água tratada por coagulação, decantação e filtração rápida por areia. A quantidade de amoníaco diminuiu consideravelmente pelo tratamento que a água sofreu.

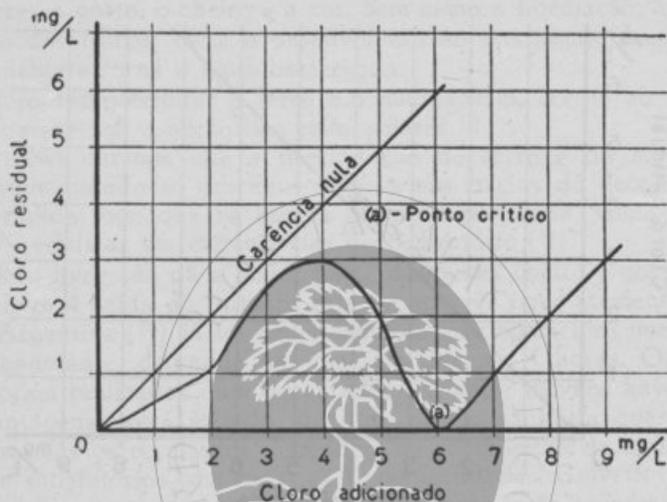


Fig. 13

A importância da presença do amoníaco é posta bem em evidência por esta curva e também pela comparação das doses de cloro correspondente ao ponto crítico observado para uma mesma água antes e depois da sua passagem através dum filtro perclorador de grande velocidade; em razão da nitrificação do  $\text{NH}_3$  no filtro, a quantidade de N amoniacal desceu para cerca de zero.

Águas pouco ricas em amoníaco dão lugar a curvas de cloração quase paralelas à curva de dosagem, exceptuando uma ligeira inflexão na região em que aparecem os primeiros resíduos. Tal curva não apresenta ponto de inflexão e é muitas vezes difícil de interpretar. Para remediar esta dificuldade subtrai-se dos números que representam quantidades empregadas o teor de cloro residual e traça-se uma nova curva, a que muitos chamam «curva de assimilação do cloro», cujo ponto de inflexão é o ponto em que não é absorvido mais cloro depois de nova adição.

Há águas que têm uma curva intermédia, entre o tipo recta e o tipo inflectido, de aspecto menos característico.

Fazem parte deste grupo as águas coradas, pouco salinas de baixo pH, límpidas e sem algas.

Na quantidade de cloro a empregar tem influência como já dissemos a composição da água e em particular o teor em  $\text{NH}_3$ . A proporção óptima de cloro em relação ao amoníaco ainda não está assente. Admite-se que seja 10:1 utilizando-se geralmente 12:1, e, em casos de águas muito poluídas, esta relação pode ir mesmo a 25:1 ou ainda mais, o que corresponde a doses de 20 grs. por  $\text{m}^3$ .

Para águas moderadamente poluídas é em geral inferior a  $7 \text{ g m}^{-3}$ . Pode ser introduzido nas bacias de coagulação, se as houver, ou nos filtros, quer à entrada quer à saída.

Para assegurar uma mistura íntima e mais rápida com a água a depurar, o cloro deve juntar-se dissolvido preparando-se para isso soluto de 1,5 a 2 gr./L.

Há aparelhos que permitem regular automaticamente o débito do cloro na proporção da água a tratar.

Em geral os tubos de cloro estão sobre balanças, para assim se verificar melhor a quantidade que se gasta ou então usam-se medidores cloroscópicos registadores.

WILLIAMS e outros químicos preferem aplicar a cloragem até ao ponto crítico depois da filtração, fazendo antes da coagulação uma depuração prévia pelo processo da cloragem marginal.

O pH deve estar compreendido entre 6,5 e 8,5. Não se deve deixar tornar inferior a esse valor sobretudo em presença de compostos azotados proteicos pois segundo vários autores há tendência nesse caso para a formação do  $\text{Cl}_3\text{N}$ , de cheiro a gerânio e de difícil eliminação.

Este composto também é extremamente explosivo e tóxico.

Teoricamente diz-se que a formação do  $\text{Cl}_3\text{N}$  na água só se produzirá quando o pH fôr no máximo 4,4. À luz dos conhecimentos actuais esta afirmação é verdadeira para a cloragem até resíduo de cloro combinado (mono e dicloramina) mas não para águas alcalinas com muita matéria azotada nas quais se mantêm os resíduos de cloro livre (além do ponto crítico).

A documentação sobre a formação do  $\text{Cl}_3\text{N}$  e sua eliminação é pobre, mas WILLIAMS (30) apresenta-nos um trabalho interessante esperando que os esclarecimentos possam ser úteis àqueles que tiverem dificuldades com a presença do  $\text{Cl}_3\text{N}$ . Das experiências tornou-se evidente que a formação do  $\text{Cl}_3\text{N}$  pode constituir sério obstáculo à cloragem até resíduo livre de cloro.

Em Brantford fez-se muitas vezes a cloragem até se obter resíduo livre de cloro, seguida de descloragem com  $\text{SO}_2$  até se obter 1 p. p. m. de Cl livre.

O aparecimento de cheiro a gerânio em todo o sistema de distribuição em Março de 1948, especialmente quando se abria uma torneira, fez suspeitar a WILLIAMS a presença do  $\text{Cl}_3\text{N}$ , o que foi confirmado por ROBERT VAN BUREK que o conhecia de outras indústrias.

Para o pesquisar quando o analista não estiver familiarizado com o  $\text{Cl}_3\text{N}$  aconselha a proceder do seguinte modo:

1.º — Medir para um matraz 250  $\text{cm}^3$  da água suspeita.

2.º — Noutro matraz deitar 250  $\text{cm}^3$  de soluto diluído de  $\text{ClNH}_4$  e a esse soluto adicionar água de cloro até que uma parte aliquota dê com a ortotolidina o «teste instantâneo» indicativo da presença do cloro livre.

Nestas condições forma-se sempre  $\text{Cl}_3\text{N}$  e poderemos comparar os cheiros agitando previamente os matrizes.

Os solutos tanto de  $\text{ClNH}_4$  como de cloro devem ser diluídos e consoante a sua concentração, o  $\text{Cl}_3\text{N}$  pode levar 10 ou mais minutos a formar-se. Os matrizes devem conservar-se rolhados e serem observados  $\frac{1}{2}$  hora depois.

Rejeitar o liquido do segundo matraz que deve ser depois bem lavado para impedir qualquer explosão devida ao  $\text{Cl}_3\text{N}$ .

Verificou-se que a adição de amoniaco suprime o cheiro do  $\text{Cl}_3\text{N}$  mas em dose tal que não podia ser empregado nas águas de alimentação.

A descloragem parcial com o  $\text{SO}_2$  também não deu resultado e adoptou-se como solução temporária descloragem até se obter um pequeno residuo de cloro (0,05 p.p.m.).

WILLIAMS verificou em trabalhos laboratoriais que o  $\text{Cl}_3\text{N}$  se formava em presença do azoto amoniacal e principalmente em presença do azoto chamado albuminoide.

Nas experiências com o  $\text{NH}_3$  com a adição do Cl para além do ponto crítico, a formação do  $\text{Cl}_3\text{N}$  dá-se em geral após 10 a 20 minutos de contacto, e com o azoto albuminoide leva pelo menos 2 horas, notando-se porém que quanto maior fôr o residuo de cloro livre tanto mais rápida será a formação do  $\text{Cl}_3\text{N}$  a partir do azoto albuminoide.

A teoria segundo a qual a cloragem até ao ponto crítico produz água praticamente sem cloro combinado, livre e  $\text{Cl}_3\text{N}$  é verdadeira e foi verificada em trabalhos laboratoriais, mas não pode ser empregada com êxito nas águas de Brantford devido às variações do teor de amoniaco e azoto albuminoide assim como às variações de caudal de bombagem.

Para eliminar o  $\text{Cl}_3\text{N}$  foram experimentados vários métodos.

1.º — O carvão activado — o método é bom mas não pôde ser aplicado porque surgiu a primeira dificuldade ao fim dalguns dias; passava carvão através dos filtros e a água saia suja. Mas é preciso notar que doses de carvão de 5 a 15 grs. por m<sup>3</sup> eliminavam bem o  $\text{Cl}_3\text{N}$  mas permitiam a passagem de grande percentagem de cloro livre através dos filtros. Essa quantidade de cloro, com o azoto albuminoide que não tinha reagido, produzia novamente  $\text{Cl}_3\text{N}$  depois da filtração.

2.º — Arejamento — laboratorialmente deu resultados, mas na prática verifica-se a sua impossibilidade. Parte do  $\text{Cl}_3\text{N}$  era arrastado pelo arejamento mas como ainda ficavam na água azoto albuminoide e cloro que se combinavam formava-se de novo esse composto.

GRIFPIN (28) numa comunicação importante acerca do cloro e do  $\text{NH}_3$  diz que o  $\text{Cl}_3\text{N}$  é reduzido a amoniaco pelo  $\text{SO}_2$  e poder ser eliminado desclorando até residuo nulo, pois reduzido a forma de  $\text{NH}_3$  não tem sabor nem cheiro. Porém a post cloragem regenera o  $\text{Cl}_3\text{N}$ .

Foram estudados outros métodos. O que deu melhor resultado foi o seguinte:

Cloragem além do ponto crítico, descloragem até residuo nulo de cloro, o que reduz todo o  $\text{Cl}_3\text{N}$  à forma de  $\text{NH}_3$ . Adição de amoniaco suplementar e finalmente cloro em quantidade sensivelmente inferior ao ponto crítico, resultando assim um residuo de cloramina completamente isenta de  $\text{Cl}_3\text{N}$ .

O processo consiste pois em 4 fases:

I — Cloragem até cloro residual livre (oxidação dos fenois e outras substâncias produtoras de sabor e formação de  $\text{Cl}_2\text{N}$ ).

II — Descloragem completa pelo  $\text{SO}_2$  (residuo de cloro nulo e redução do  $\text{Cl}_3\text{N}$  a  $\text{NH}_3$ ).

III — Reforço do teor em amoniaco por adição deste.

IV — Post cloragem para formar cloraminas.

Posto em prática deu óptimos resultados.

WILLIAMS aconselha a fazer o tratamento pelo *break-point* empregando, excesso de cloro em águas com o pH corrigido para 8,4 — 8,5 usando a cal ou o carbonato de sódio evitando assim a completa descloração pelo  $\text{SO}_2$ .

### *Determinação laboratorial do ponto crítico*

Temos dois casos a considerar.

- a) águas contendo amoníaco
- b) águas isentas de amoníaco ou com pequenas quantidades

#### *1.º caso*

##### *Águas contendo amoníaco*

Medir para uma série de frascos de 1 litro, bem lavados, 500  $\text{cm}^3$  da água a ensaiar e adicionar 0,5 — 1,0 — 1,5 — 2,0 etc.  $\text{cm}^3$  de um soluto de hipoclorito ou de cloro contendo 1<sup>o</sup>/<sub>100</sub> de cloro activo; agitar fortemente, deixar em repouso 1 hora ou mais conforme os casos e decorrido esse tempo dosar o cloro residual por qualquer dos métodos conhecidos (iodometria, heliantina, O. T. A., etc.).

Com os resultados obtidos traçar uma curva, sobre um sistema de eixos coordenados, marcar em abcissas a quantidade de cloro adicionado e em ordenadas a quantidade de cloro residual.

Se o número obtido no ponto mínimo da inflexão não fôr zero ou próximo, poderemos talvez consegui-lo se fizermos a determinação entre os dois números mais próximos.

Assim se encontrarmos entre 7 e 8 faremos nova série de determinações empregando doses de cloro de 7 miligramas, 7,2 mg. — 7,3 mg. etc. até 8 miligramas, seguindo depois a mesma técnica.

#### *2.º caso*

##### *Águas isentas de amoníaco*

Empregar menores doses de cloro, partindo de 0,2 miligramas e aumentando de 0,2 mg. em 0,2 mg até obter o ponto desejado.

Se a água não tiver ponto crítico poderemos adicionar amoníaco.

##### *Cloragem marginal*

Desde o princípio do tratamento das águas pela cloragem que se adiciona apenas a quantidade de cloro estritamente necessária para atingir o fim desejado, tendo o cuidado de a não exceder para que se não produza mau gosto, o que muitas vezes se não consegue. A este sistema de cloragem chama-se *cloragem marginal*, provávelmente porque se junta cloro para

obter uma certa «margem» de cloro residual, depois de determinado tempo de contacto.

### Precloragem

A *precloragem* ou *cloragem prévia* é geralmente empregada para auxiliar a eliminação do ferro e do manganésio, melhorar a coagulação, as condições bacteriológicas e a duração dos filtros, evitar cheiros nos depósitos de sedimentação e o desenvolvimento de algas, devendo-se juntar a quantidade necessária para que à saída dos filtros haja cloro residual.

Com a cloragem prévia a eliminação do manganésio é realizável, ao contrário do que acontece quando se emprega a cloraminação <sup>(10)</sup>.

### Supercloragem

A supercloragem consiste actualmente em adicionar cloro à água em quantidade sensivelmente superior à do ponto crítico e fazer seguidamente a descloragem pelo SO<sub>2</sub>, sulfito, bissulfito ou hipossulfito.

Em 1919 HOUSTON dizia que a adição de cloro à água permite a eliminação de sabores e cheiros desagradáveis, afirmando que os resultados obtidos, depois da cloragem final, são tanto mais completos quanto a dose de cloro é mais elevada e apresenta diversos trabalhos sobre o método a que chamou *supercloragem*.

### Ácido hipocloroso

Há hoje a tendência, na técnica do tratamento da água, de substituir os hipocloritos pelo ácido hipocloroso, visto o potencial de oxidação daqueles ser mais reduzido que o deste.

Como já vimos na reacção (3) há formação de ácido clorídrico e este pode ser neutralizado pelo calcáreo, sendo depois lançado na água a esterilizar o soluto de ácido hipocloroso obtido e para isso construiu a *Société Solvay & Co.* um aparelho relativamente fácil de manejar.

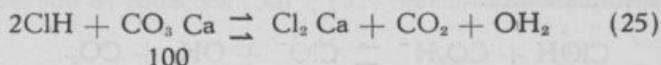
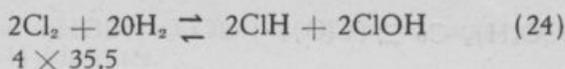
Para substituir esse aparelho, JOHANENES KEJEL <sup>(46)</sup> aconselha a preparar o soluto esterilizante de ácido hipocloroso empregando a própria água de abastecimento para dissolver o cloro.

O autor deduz teoricamente que assim se poderá fazer o soluto.

Verificou-se que a acção do ácido hipocloroso sobre as bactérias e principalmente sobre o *Esch. coli* é mais lenta do que empregando hipocloritos ou mesmo a própria água de cloro, mas suficiente, logo que a água não seja utilizada imediatamente, e diz-se que não altera as qualidades organolépticas da água, principalmente o cheiro e o sabor.

A quantidade de cloro adicionada à água natural para se obter a sua esterilização é tão pequena que o ácido clorídrico libertado pela hidrólise não modifica o pH.

Aumentando a quantidade de cloro verifica-se que a dureza temporária (dureza dos carbonatos) diminui, em virtude do desaparecimento dos bicarbonatos alcalino terroso por transformação em cloratos e que a quantidade de cloro necessária para fazer desaparecer 1.º de dureza (em graus alemães) é de 25,33 mg/L. ou seja para cada grau francês 14,2 mg/L.



O ácido hipocloroso formado pela hidrólise, por seu turno, também reage com a mistura tampão constituída por um ácido fraco  $\text{CO}_3\text{H}_2$  e  $\text{CO}_3\text{H}^-$  (combinado e semicombinado).

No  $\text{CO}_3\text{H}_2$  a primeira constante de dissociação é  $K_2=3 \times 10^{-7}$ , aproximadamente 10 vezes maior que a do  $\text{ClOH}$ , cujo valor é de  $K_1=3 \times 10^{-8}$ ; isto é, é 10 vezes mais dissociado que o ácido hipocloroso.

A relação entre as constantes de dissociação de  $\text{ClOH}$  e do  $\text{CO}_3\text{H}_2$  e a temperatura é dada pelas Figs. 14 e 15.

Variações da constante de dissociação do  $\text{ClOH}$  com a temperatura

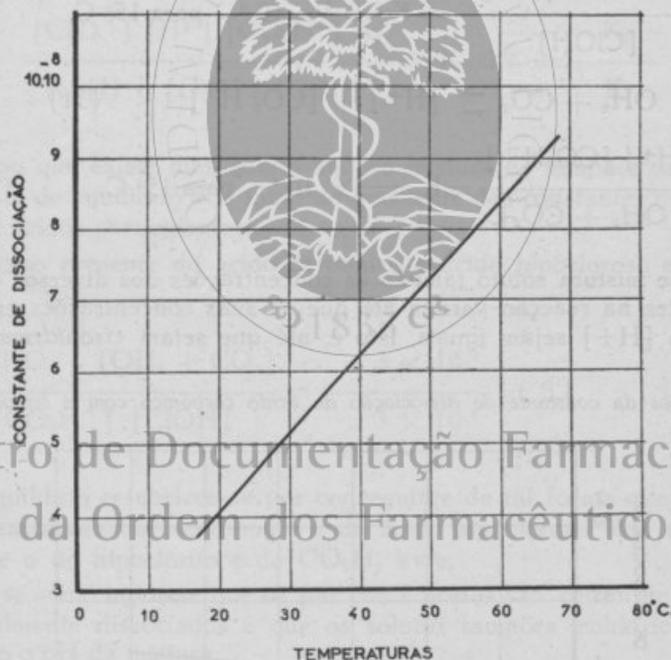
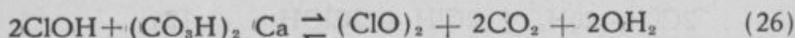


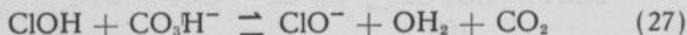
Fig. 14

Que se passa quando entram em contacto o ácido hipocloroso com a mistura tampão do ácido carbónico?

Parece que sendo o ácido carbónico mais forte deslocará quantitativamente o ácido hipocloroso dos seus sais, mas esta hipótese é absolutamente inexacta por que se sabe que as reacções químicas constituem um equilíbrio e que não efectuam até ao fim num sentido.



ou sob a forma iónica.



Segundo a lei da acção das massas escreve-se

$$\frac{[\text{ClO}^-] [\text{OH}_2 + \text{CO}_2]}{[\text{ClOH}] [\text{CO}_3\text{H}^-]} = K \quad (28)$$

Segundo a lei da química-física teremos as relações seguintes:



$$e \frac{[\text{H}^+] [\text{ClO}^-]}{[\text{ClOH}]} = K_1 = 3 \times 10^{-8} \text{ para } 15^\circ \text{ C.} \quad (30)$$



$$e \frac{[\text{H}^+] [\text{CO}_3\text{H}^-]}{[\text{OH}_2 + \text{CO}_2]} = K_2 = 3 \times 10^{-7} \text{ para } 15^\circ \text{ C.} \quad (32)$$

logo que se mistura soluto tampão as concentrações dos diversos elementos participantes na reacção variam até que as suas concentrações em iões de hidrogénio  $[\text{H}^+]$  sejam iguais, isto é, até que sejam «isohidricas» dizem-

*Variações da constante de dissociação do ácido carbónico com a temperatura*

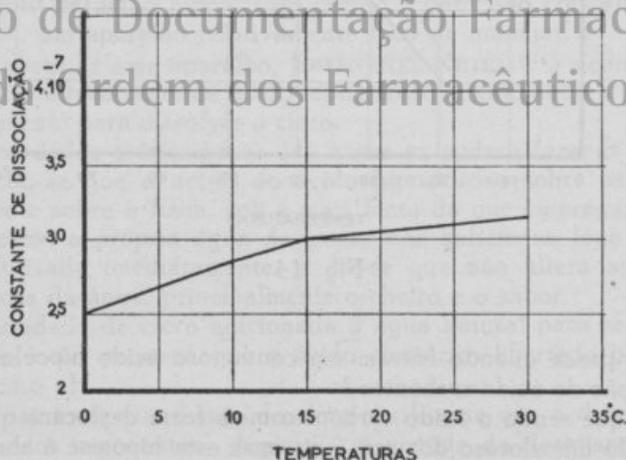


Fig. 15

do-se que num soluto tampão constituído por misturas, não podem subsistir 2 valores de pH diferentes.

Transformando as equações (30) e (32) obtêm-se as seguintes expressões:

$$[\text{ClOH}] = \frac{[\text{H}^+] [\text{ClO}^-]}{K_1} = \frac{[\text{H}^+] [\text{ClO}^-]}{3 \times 10^{-8}} \quad (33)$$

$$[\text{OH}_2 + \text{CO}_2] = \frac{[\text{H}^+] [\text{CO}_3\text{H}^-]}{K_2} = \frac{[\text{H}^+] [\text{CO}_3\text{H}^-]}{3 \times 10^{-7}} \quad (34)$$

Introduzindo na equação (28) os valores encontrados em (33) e (34) obtêm-se:

$$\frac{[\text{ClO}^-] [\text{H}^+] [\text{CO}_3\text{H}^-] K_1}{K_2 [\text{H}^+] [\text{ClO}^-] [\text{CO}_3\text{H}^-]} = K \text{ ou } K = \frac{K_1}{K_2}$$

isto é, logo que existe num soluto aquoso mistura de tampões de 2 ácidos, a constante de equilíbrio K é igual ao quociente das constantes de dissociação dos 2 ácidos participantes.

No caso presente do ácido carbónico e ácido hipocloroso e seus sais obtêm-se:

$$\frac{[\text{ClO}^-] [\text{OH}_2 + \text{CO}_2]}{[\text{CO}_3\text{H}^-] [\text{ClOH}]} = \frac{3 \times 10^{-8}}{3 \times 10^{-7}} = 0,1 \quad (36)$$

O equilíbrio estabelece-se por conseguinte de tal forma que o produto das concentrações do bicarbonato e do ácido hipocloroso livre é 10 vezes maior que o do hipoclorito e do  $\text{CO}_3\text{H}_2$  livre.

Põe-se como hipótese que os sais dos 2 ácidos são, conforme a equação (27) totalmente dissociados e que os solutos tampões isohídricos conservam então o pH da mistura.

Estas condições são válidas de uma maneira absoluta para os solutos diluídos e portanto para as águas naturais cloradas e igualmente para os solutos concentrados de cloro, como são os que se empregam para fabricar o ácido hipocloroso *in loco*.

#### Preparação dum soluto esterilizante para aplicar no tratamento de águas

Se se pretender que o soluto seja quase exclusivamente constituído por ácido hipocloroso poder-se-á prepará-lo a partir de cloro e de água natural,

de forma que o pH esteja entre 5 e 6. Se o pH fôr inferior a estes números obtêm-se quantidades de cloro livre de 0,1 a 1,0 mg/L. Se o pH é superior, a quantidade de cloro livre diminui ou mesmo desaparece, a fracção ClOH decresce também aparecendo o ião hipocloroso (ClO<sup>-</sup>) em quantidade tanto mais elevada quanto mais alto fôr o pH, como já foi dito.

É difícil na prática verificar a gama de pH na fabricação continua dum soluto esterilizante; por um lado porque um tal controle é cheio de dificuldades e por outro porque não é fácil determinar o valor do pH em solutos fortemente oxidantes.

Os métodos eléctricos dão resultados errôneos e nos métodos colorimétricos os indicadores são destruídos pelo potencial de oxidação.

Se numa água natural, com determinada dureza temporária, dissolvermos uma quantidade de cloro gasoso suficiente para que o ácido clorídrico posto em liberdade pela hidrólise faça baixar essa dureza a 1º alemão, obtêm-se um soluto esterilizante cujo teor em cloro activo é constituído quase unicamente por ClOH.

Uma instalação de tratamento pelo cloro gasoso funcionando pelo método indirecto, e dando um soluto diluído a tal ponto que a alcalinidade (bicarbonato hipoclorito) seja aproximadamente 1º alemão de dureza temporária comporta-se então à maneira dum aparelho de ácido hipocloroso.

Para que tal suceda é necessário juntar  $(A-1) \times 25,33$  grs. de cloro gasoso por m<sup>3</sup> de soluto aquoso de cloro cuja dureza carbonatada inicial seja Aº alemães. Se se quizer aplicar uma dose de cloro  $q$  (em gramas/hora), sob a forma de ClOH, e se, por outro lado, a dureza carbonatada da água empregada fôr de Aº alemães será necessário introduzir no aparelho doseador da instalação, uma quantidade de soluto aquoso de cloro  $Q$  (em m<sup>3</sup> hora) tal que

$$Q = \frac{q}{(A-1) \times 25,33}$$

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

Para facilitar os cálculos em explorações práticas dum serviço de águas, o autor dá na Fig. 16 um nomograma permitindo resolver esta equação.

Para se utilizar este nomograma basta tomar na escala da esquerda o valor correspondente à quantidade de cloro a aplicar por hora, e na escala da direita, o valor da dureza carbonatada da água empregada e ligar estes 2 pontos por uma recta; o ponto de intersepção com a escala central indica a quantidade de água clorada a aplicar, se se quizer que o cloro gasoso a introduzir esteja no estado de ClOH.

É necessário um aparelho que meça a quantidade de cloro gasoso e um contador para água que funcione de maneira irrepreensível.

Se se quizer empregar um soluto de ClOH preparado a partir do hipoclorito de sódio, caporite, cal clorada, etc., adiciona-se-lhes, agitando cui-

dadosamente,  $\text{ClH}$ ,  $\text{SO}_4\text{H}_2$  ou  $\text{PO}_4\text{H}_3$  fortemente diluídos em quantidade suficiente para se obter um pH de 5 a 6, usando então um soluto que não contenha mais que 0,5 % de cloro activo.

Nomograma do ácido Hepocloroso

$$Q = \frac{9}{(A-1) \times 25,33}$$

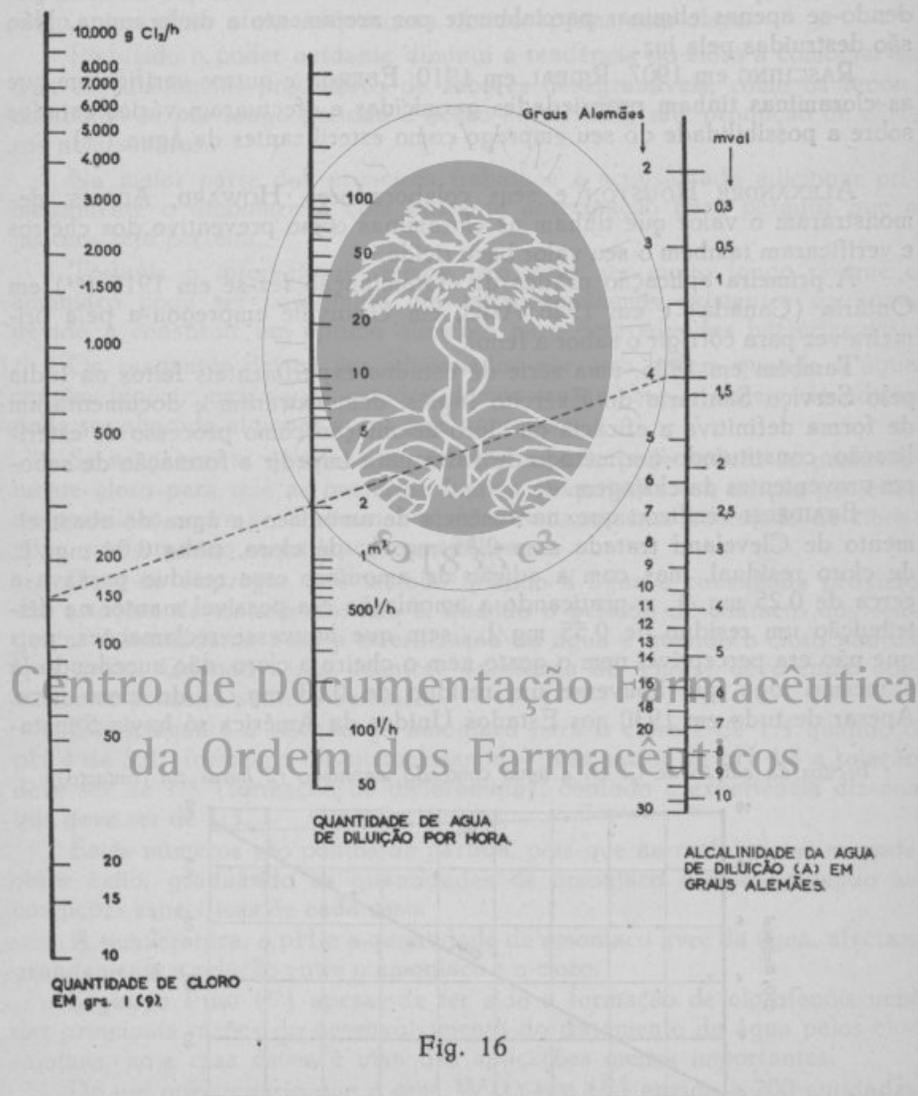


Fig. 16

Para passar de graus de dureza alemão para graus franceses basta saber que 1° alemão <> 1,79 graus franceses ou que 1° francês <> 0,56 graus alemães.

## II — CLORAMINAS

a) *Cloraminação e cloro-amoniação*

Quando se adicionam doses fracas de cloro, este pode combinar-se com compostos orgânicos originando muitas vezes maus cheiros e sabores.

Quando em presença de amoníaco e de matéria orgânica azotada formam-se *cloraminas* cujas principais características são as seguintes: fraco poder oxidante e germicida; não oxidam o manganêsio, mas sim o ferro ferroso que precipita no estado de hidróxido férrico; são persistentes podendo-se apenas eliminar parcialmente por arejamento a dicloramina. Não são destruídas pela luz.

RASCHING em 1907, RIDEAL em 1910, EFFRON e outros verificaram que as cloraminas tinham propriedades germicidas e efectuaram vários estudos sobre a possibilidade do seu emprego como esterilizantes da água (64).

ALEXANDRE HOUSTON e seus colaboradores, HOWARD, ADAMS, demonstraram o valor que tinham as cloraminas como preventivo dos cheiros e verificaram também o seu valor bactericida.

A primeira aplicação prática da cloraminação fez-se em 1915 (64) em Ontária (Canadá) e em 1926 AMIS, em Grunville empregou-a pela primeira vez para corrigir o sabor a fenol.

Também em 1926, uma série de estudos experimentais feitos na Índia pelo Serviço Sanitário do Exército Inglês, demonstraram e documentaram de forma definitiva a eficácia da cloro-amoniação como processo de esterilização, constituindo um método de valor para impedir a formação de sabores provenientes da cloragem.

BRAIDECH verificou que, na ausência de amoníaco, a água do abastecimento de Cleveland tratada com 0,35 mg./L. de cloro, tinha 0,04 mg./L. de cloro residual, mas com a adição de amoníaco esse resíduo passava a cerca de 0,25 mg./L. e praticando a amoniação era possível manter na distribuição um resíduo de 0,55 mg./L., sem que houvesse reclamações, pois que não era perceptível nem o gosto nem o cheiro a cloro, não sucedendo já o mesmo logo que houvesse um resíduo de 0,03 mg./L. de cloro livre. Apesar de tudo em 1930 nos Estados Unidos da América só havia 5 insta-

Efeitos da adição de  $\text{Cl}_2$  a água contendo amoníaco (2 horas em contacto)

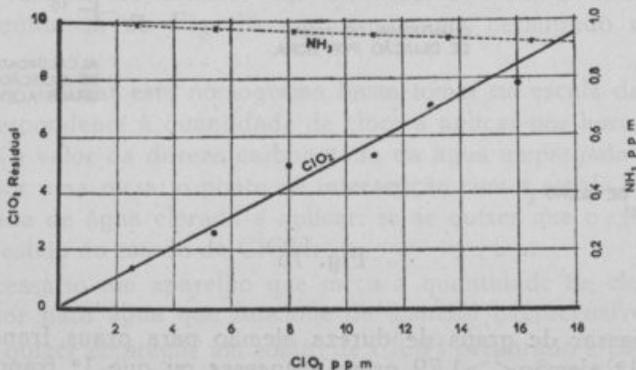


Fig. 17

lações para cloro-amoniação; mas depois desta data tem aumentado o interesse pelo processo principalmente quando há fenóis, na água.

Também entre nós, em 1932, BERNARDINO DE PINHO <sup>(3)</sup> realizou estudos interessantes acerca das cloraminas sob o ponto de vista do seu valor bactericida e profilático do gosto.

As vantagens do tratamento pelo cloro e amoníaco sobre o uso do cloro, são devidas ao amoníaco que vai diminuir a acção oxidante do cloro; em contrapartida, também diminui a acção bactericida deste, sendo portanto necessários períodos de contacto maiores e também maior quantidade de cloro, para obter efeito idêntico ao obtido apenas com cloro.

Reduzido o poder oxidante diminui a tendência do cloro a combinar-se com as substâncias produtoras de sabores desagradáveis, como os fenóis, mantendo-se por longo período a acção bactericida, sem produção de cheiros nem sabores.

Na maior parte dos primeiros trabalhos é aconselhado adicionar primeiramente o amoníaco e com bastante antecipação para permitir que a mistura seja perfeita.

Todavia o intervalo de tempo não deve ser muito longo porque o amoníaco pode ser consumido por microorganismos existentes na água, devido a constituir um óptimo alimento para determinadas bactérias <sup>(64)</sup>.

Os reagentes devem ser adicionados por esta ordem quando a água contém fenóis, mas novos estudos demonstraram que a ordem de adição pode ser alterada algumas vezes com vantagem.

Se se necessita de uma esterilização rápida, pode aplicar-se primeiramente cloro para que as bactérias fiquem aniquiladas e a adição posterior de amoníaco serve para eliminar o cloro remanescente no estado de cloramina, prolongando assim a acção esterilizante.

Deve-se empregar este método quando a água é consumida próximo das estações de tratamento, isto é, quando o período de contacto dos reagentes é insuficiente para a esterilização da água e quando o cloro não dá mau gosto. Quando assim acontece (presença de fenóis) deve então adicionar-se primeiramente o amoníaco.

Teoricamente a relação do amoníaco para o cloro é de 1:4 quando o pH é de 8,4 (formação da monocloramina) mas se for de pH 4,8 a relação deve ser de 1:8 (formação de dicloramina); contudo a experiência diz-nos que deve ser de 1:3.

Estes números são pontos de partida, pois que na realidade só se pode obter êxito, graduando as quantidades de amoníaco e cloro segundo as condições específicas de cada caso.

A temperatura, o pH e a quantidade de amoníaco livre da água, afectam grandemente a relação entre o amoníaco e o cloro.

Segundo PUIG <sup>(20)</sup> apesar de ter sido a formação de clorofenóis uma das principais razões do desenvolvimento do tratamento da água pelos cloraminas, hoje essa causa é uma das aplicações menos importantes.

De um questionário que a casa WALLACE <sup>(20)</sup> enviou a 200 entidades que utilizavam o tratamento pela cloramina (cloro e amoníaco) verifica-se que somente 10 % a aplicavam para evitar os maus cheiros.

Muitos cientistas têm escrito sobre a aplicação do cloro e amoníaco,

fazendo notar que este tratamento não elimina cheiros e sabores desagradáveis, mas sim impede a sua intensificação e, se o cheiro se não intensificar com a adição do cloro, a adição do amoníaco provavelmente não dará resultado algum, como sucedeu em Marselha <sup>(21)</sup> cuja água já tinha mau gosto, tornando-se inútil o uso da cloramina.

Um detalhe que se deve ter bem presente é o de misturar muito bem o amoníaco com a água antes da aplicação do cloro, ou o cloro antes da aplicação do amoníaco. A experiência no tratamento cloro-amoníaco demonstrou que uma das suas características mais conveniente é a persistência dos resíduos de cloramina na água.

Mais importante que o poder eliminador dos cheiros e sabores que se atribui a este tratamento, é a acção persistente da cloramina no sistema de distribuição e nos depósitos, pois dá maior segurança e acautela as responsabilidades dos encarregados dos serviços de águas, respondendo melhor à protecção da salubridade.

Serve de protecção contra as reinfecções da água nos depósitos, mata os organismos que resistiram à primeira esterilização, podendo-se esperar que os esporos resistentes se tornem em formas vegetativas fáceis de serem destruídas. É claro que a água deve conter sempre determinada quantidade de cloramina (cloro residual combinado).

O custo do tratamento pela cloramina é mais alto do que o da cloragem, pois que além do amoníaco ou sal amoniacal adicionado, tem de se empregar maior quantidade de cloro.

LE STRAT diz-nos que o futuro nos dirá em que medida é mais interessante o emprego das cloraminas do que o tratamento pelo cloro somente.

### III — PERÓXIDO DE CLORO

Anteriormente a 1936 já se pensava no emprego do peróxido de cloro para a depuração biológica da água, não sendo contudo usado pela dificuldade da sua preparação ser perigosa. Só modernamente, isto é, só depois de se conseguir preparar industrialmente o clorito de sódio se começou a empregá-lo para este fim.

Parece terem sido SYNAM, MAC MAHON e VICENT <sup>(53)</sup> quem, em 1944, o empregaram (clorito de sódio e cloro) no tratamento da água do Niagara, a montante da cidade de Búfalo, curso de água bastante poluído por águas residuais contendo fenóis, provenientes das fábricas de baquelite.

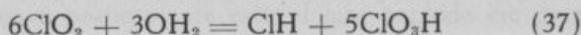
Hoje nos Estados Unidos da América, no Canadá e em França já é de uso corrente nalgumas estações de tratamento. Em 1950 havia cerca de 120 estações em que se empregava o peróxido de cloro.

Primeiramente foi utilizado para eliminar o gosto e o cheiro a clorofenóis, tendo resolvido alguns problemas nas águas de abastecimento, mas casos há em que não foram obtidos bons resultados <sup>(54)</sup>. Actualmente também é empregado para destruir as algas, para oxidação do ferro e do manganésio e bem assim para a eliminação da cor.

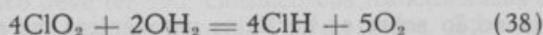
Não é tão usado como o cloro por razões de ordem económica <sup>(55)</sup>.

O peróxido de cloro, é como o seu nome indica, um derivado oxigenado

do cloro, gasoso, de côr amarela, cheiro desagradável, explosivo e pouco solúvel na água. A luz altera o seu soluto dando ácido clorídrico e clórico.



É um grande descorante, desodorisante e oxidante quando em presença da matéria orgânica.



O amoníaco, nitritos e alguma matéria azotada não são facilmente oxidados, o que se verifica segundo o gráfico dado por PALIN <sup>(56)</sup>.

O peróxido de cloro não é ionizado em solução, sendo uma das razões que explica não ser o seu poder bactericida afectado pelo pH.

Hoje prepara-se o soluto de peróxido de cloro pela acção dum ácido ou do cloro sobre o clorito de sódio.

a) Preparação por acção dum ácido.



É necessário cuidado porque um excesso de ácido reage sobre o peróxido e liberta cloro.

b) Preparação pela acção do cloro.

Desde 1948 que se prepara a partir do clorito de sódio e do cloro, devendo-se adicionar um excesso de cloro, cerca de 50 %.

Segundo Cunningham e Losch passa-se a seguinte reacção:



Prepara-se um soluto de cloro contendo 250 a 300 mg./l. e mistura-se em quantidades convenientes com soluto a 10 % de clorito de sódio.

INGOLS e RIDENOUR <sup>(67)</sup> aconselham a fazer primeiramente uma precloragem, de forma a fazer desaparecer a totalidade das bactérias patogénicas sem preocupação dos maus gostos formados e juntar então na câmara de dissolução do cloro o soluto de clorito de sódio.

SALAS e KEMPY <sup>(68)</sup> fizeram estudos com águas do rio da Prata durante as estações em que havia mau gosto com o cloro.

Do estudo comparativo com o cloro, verificaram que o peróxido de cloro sob o ponto de vista bactericida, é mais fraco do que aquele, quando empregados nas mesmas condições de concentração e para pH compreendido entre 6 e 8.

Águas contendo compostos fenólicos ficavam sem cheiro e sabor quando se empregava o peróxido.

Algumas vezes tanto o gosto como o cheiro não desapareciam mesmo levando o tratamento até ao ponto crítico, o que se conseguia com o peróxido de cloro.

A água do Niagara mesmo adicionada de 10 grs. de cloro por m<sup>3</sup>, não atingindo ainda o ponto crítico, ficava com cheiro e sabor a clorofenóis, ao passo que a adição de 1 grama de peróxido lhe eliminava esse gosto.

### Acção bactericida

RIDENOUR e ARMBRUSTER <sup>(50)</sup> verificaram experimentalmente a acção do peróxido de cloro comparando-a com a do cloro.

Estudaram a acção sobre as bactérias patogénicas, as salmonelas tíficas e paratíficas B, Shigela desentérica e sobre outros dois microorganismos mais resistentes, a pseudomona seruginosa e o estafilococcus aureus, assim como com os coliformes e aerobacteres, tendo verificado que é necessário que a água tratada fique com cloro e peróxido de cloro residual para haver segurança no tratamento.

Parece haver maior confiança com o peróxido pois que este não se combina com a matéria orgânica, mas sim destrói-a, não dando portanto derivados clorados que possam corar a ortotolidina, como sucede com o cloro, e que muitas vezes não têm acção bactericida.

Verificaram estes autores que a eficiência bactericida do peróxido cresce com o pH ao contrário do que sucede com o cloro. PALIN, como se viu chegou a conclusões diferentes.

ROBERT S. INGOLS <sup>(60)</sup> verificou que o peróxido é bactericida, virucida e esporicida, quando as águas a tratar tiverem baixo teor de matéria orgânica; e, para haver a certeza da sua acção bactericida, a água deve ficar com cerca de 0,2 grs. m<sup>3</sup> de cloro residual usando o método de O. T. A. modificado O. T. O; portanto, o peróxido pode ser usado com segurança para obter água sã.

As doses podem ser aumentadas como sucede com o cloro.

### Acção sobre o sabor

Da acção do cloro sobre o fenol pode resultar a formação de orto, para e triclórofenol.

Por se tratar de pequeníssimas quantidades não é fácil verificar se se forma um só, dois ou mesmo os três compostos.

Contudo, a experiência mostra que o ortoclorófenol já dá gosto em concentrações de 1 p. em  $2 \times 10^{-7}$ , enquanto que o triclórofenol dá em concentrações respectivamente de 1 p. para  $5 \times 10^{-5}$ . O ortoclorófenol tem gosto que lembra o do iodofórmio.

O potencial de oxidação do  $\text{ClO}_2$  é  $1 \frac{1}{2}$  a 2 vezes maior do que o do cloro, podendo formar-se o triclórofenol ou mesmo o ácido maleico.

É por isso que ultimamente é aconselhado fazer-se uma precloração, talvez para formar ortoclorófenol, seguindo-se então o tratamento com peróxido de cloro para que se forme o composto sem gosto, o ácido maleico ou talvez o triclórofenol, pois parece que o peróxido de cloro não destrói a função fenólica <sup>(61)</sup>.

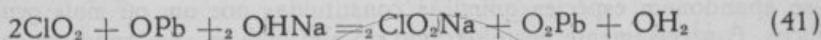
## Clorito de sódio

O clorito de sódio (<sup>63</sup>) é um composto branco solúvel na água. No estado seco é praticamente estável mas explode em presença de matéria orgânica; porém em solução não tem perigo.

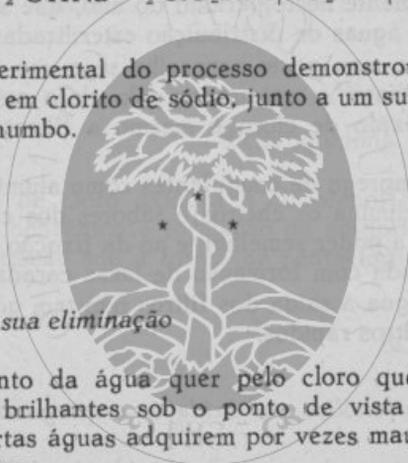
Sob a acção dos ácidos liberta peróxido de cloro.

O tempo, o calor e os raios ultravioletas parecem não ter acção sobre ele.

Quando puro deve ter 490° clorimétricos franceses mas a indústria fornece-o com 430°. A sua preparação é interessante. É baseada na redução do bióxido de cloro (<sup>65</sup>) pelo óxido de chumbo.



Um estudo experimental do processo demonstrou que se obtém um excelente rendimento em clorito de sódio, junto a um sub-produto de grande valor, o bióxido de chumbo.



### Cheiros e sabores — sua eliminação

Com o tratamento da água quer pelo cloro quer pelas cloraminas, obtêm-se resultados brilhantes sob o ponto de vista bacteriológico, mas como já dissemos certas águas adquirem por vezes mau gosto, vulgarmente chamado gosto a fénico.

LE STRAT (<sup>7</sup>) diz-nos que é frequente em França, e em Portugal também acrescentamos nós, mesmo que esse sabor seja pouco pronunciado fazerem-se comentários ásperos aos serviços responsáveis, mas ignoram-se todas as dificuldades encontradas pelos diversos serviços que têm a seu cargo a distribuição de uma água abundante e sã, segundo a expressão hoje em uso.

O mau gosto manifesta-se muitas vezes tarde, já na rede de distribuição não havendo forma de o impedir.

O gosto a cloro é fácil de evitar logo que o cloro residual não ultrapasse alguns decimiligramas da carência de cloro.

Na Europa mesmo que o sabor seja a cloro o público protesta, mas na América do Norte logo que a água não tem esse gosto o público reage, parecendo-lhe que falta qualquer coisa, não se sentindo protegido contra as doenças de origem hídrica. Bem se sabe que os americanos a bebem gelada, não se notando assim tanto o sabor.

O gosto a clorofenois é mais difícil de se evitar.

Em Paris há provadores da água antes desta ser tratada e como é perigoso prová-la juntam-lhe então cloro.

As causas do sabor desagradável nas águas podem ser :

a) Provenientes da presença de resíduos industriais ou das tintas das canalizações de ferro; esses sabores são em geral de clorofenois ou do iodo-fórmio e intensificam-se ao ser adicionado mais cloro.

b) Provenientes da matéria orgânica vegetal da água, sabores que podem ou não ser intensificados pela adição do cloro e classificam-se em sabor terroso, a pântano, a peixe, a algas, a gerânio e outros.

c) Sabores que resultam da aplicação do método ou que também podem provir de condições especiais, como seja a presença de iodetos, e que se intensificam quando em presença de amoníaco (<sup>31</sup>).

LE STRAT tem verificado ser por ocasião das primeiras chuvas que em geral aparece o gosto a clorofenois, principalmente nas águas dos rios. Deve este ser proveniente das folhas de certos vegetais que ao decomporem-se abandonam espécies químicas constituídas por um ou mais grupos fenólicos. É precisamente neste período do ano, que se vêm aparecer sabores indesejáveis nas águas de distribuição esterilizadas pelo cloro.

Para evitar esse mau gosto aconselha-se o uso de carvão activado, a adição de permanganato, o tratamento pelo cloro até ao ponto crítico ou, modernamente, peróxido de cloro e mesmo a filtração, quer rápida quer lenta.

Parece que o emprego de coagulantes como alumina, hidróxido férrico, sílica activada etc. elimina os cheiros e sabores dos compostos fenólicos, o que deve ser devido a poder semelhante ao da fixação das matérias corantes pela alumina hidratada com formação de lacas coradas.

Geralmente a água à saída dos filtros não tem gosto mas a eliminação deste é menor nos filtros rápidos.

### *Eliminação do gosto fenólico por oxidação empregando o cloro*

Sabe-se que tanto o cloro como peróxido de cloro são eficazes, na eliminação dos sabores fenólicos e clorofenólicos (<sup>32</sup>) quando empregados convenientemente mas o mecanismo da reacção ainda não foi claramente explicado.

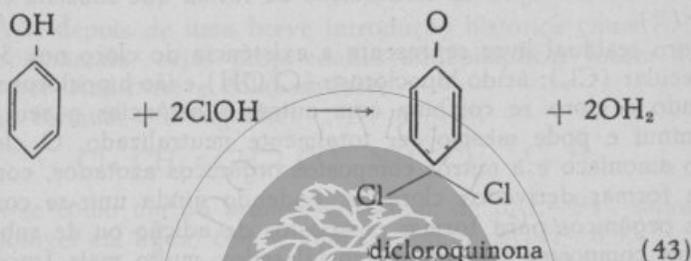
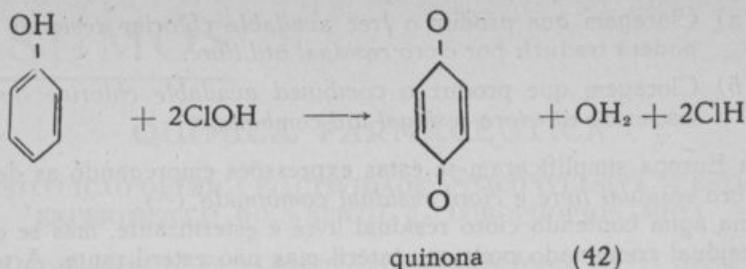
Assim TODD diz que o cloro reage com o fenol, na supercloragem e no ponto crítico, para formar o pentaclorofenol que é insolúvel e se deposita nos depósitos de decantação.

ADANS e FABER dizem que se pode formar o orto ou o paraclorofenol ou ainda o triclorofenol ou ainda uma mistura destes. Quando se usa o peróxido de cloro dizem que há todas as probabilidades de se formar o triclorofenol.

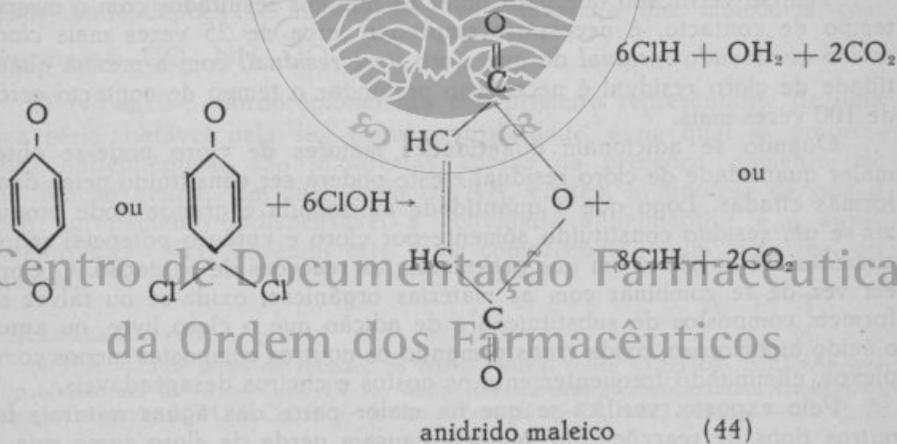
Como peróxido de cloro não tem átomos de cloro livres para substituição no anel fenólico, parece provável que se forme outro composto que não o penta-cloro-fenol durante a eliminação do sabor.

INGOLS e RIDENOUR chegaram às seguintes conclusões:

1) O sabor que se chama a clorofenois é devido a um composto de função quinona, possivelmente a quinona ou a dicloroquinona, que se forma por oxidação do fenol.



2) Um excesso de cloro oxidará o cloroquinona com destruição do grupo benzênico e formação de anidrido maleico em vez de uma completa substituição sob a forma de pentaclorofenol.



O produto final da reacção é o anidrido maleico que não contém cloro, não tem gosto, sendo estável a toda a oxidação futura.

\*  
\*   \*  
\*

Na América do Norte por proposta de JOE CHAMBERLIN foi aprovado, na 18.<sup>a</sup> reunião anual da Ass. W. W. realizada em 1946 reduzir as várias classes de cloração a dois tipos únicos:

- a) Cloragem que produz o *free available chlorine residual* que se poderá traduzir por *cloro residual útil livre*;
- b) Cloragem que produz o *combined available chlorine livre* que traduzido dá *cloro residual útil combinado*.

Na Europa simplificaram-se estas expressões empregando as designações, *cloro residual livre* e *cloro residual combinado* (22).

Uma água contendo cloro residual livre é esterilizante, mas se contém cloro residual combinado pode ser estéril mas não esterilizante. A tendência actual é clorar a água de distribuição de forma que subsista cloro residual livre (15).

O cloro residual livre representa a existência do cloro nos 3 estados: cloro molecular ( $\text{Cl}_2$ ); ácido hipocloroso ( $\text{Cl OH}$ ) e ião hipocloroso ( $\text{ClO}^-$ ).

Quando o cloro se combina com outras substâncias o seu potencial redox diminui e pode mesmo ser totalmente neutralizado. O cloro pode unir-se ao amoníaco e a outros compostos orgânicos azotados, como já foi dito, para formar derivados clorados, podendo ainda unir-se com outros compostos orgânicos para formar compostos de adição ou de substituição. Todos estes compostos têm um potencial redox muito mais fraco do que o cloro e serão então designados pelo termo genérico: *cloro activo combinado*.

A menor acção bactericida destes compostos em relação à do cloro, encontra-se então explicada por um potencial redox mais fraco.

Tem-se verificado que para obter os mesmos resultados com o mesmo tempo de contacto, é necessário empregar cerca de 25 vezes mais *cloro activo combinado residual* do que *cloro livre residual*; com a mesma quantidade de cloro residual é necessário prolongar o tempo de contacto cerca de 100 vezes mais.

Quando se adicionam quantidades maiores de cloro pode-se obter maior quantidade de cloro residual e este poderá ser constituído pelas duas formas citadas. Logo que a quantidade adicionada é grande pode produzir-se um resíduo constituído somente por cloro e então o potencial redox aumenta até ao ponto em que prevalecem as reacções de oxidação. O cloro em vez de se combinar com as matérias orgânicas, oxida-se ou talvez se formem compostos de substituição e de adição que o cloro livre, ou antes o ácido hipocloroso, oxida transformando os noutros compostos menos complexos, eliminando frequentemente os gostos e cheiros desagradáveis.

Pelo exposto, verifica-se que na maior parte das águas naturais há outros tipos de reacções que também causam perda de cloro como seja a oxidação de compostos reductores e os resultados exprimem a chamada carência de cloro; o cloro passa a cloreto ião ou a cloreto orgânico e deixa de ter poder desinfectante. Estes compostos são os do Fe, Mn,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SH}_2$  e determinada matéria orgânica.

A reacção com os compostos inorgânicos é geralmente rápida e estequiométrica, ao passo que a oxidação dos compostos orgânicos é lenta e depende do excesso da concentração do cloro livre.

A existência destas reacções é uma desvantagem do cloro como desinfectante.

Para que haja cloro livre numa água é preciso pois que a dose adicionada seja superior à carência de cloro.

# RESUMOS

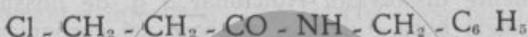
## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### CONSTITUIÇÃO QUÍMICA E ACTIVIDADE ANTICONVULSIVA — ESTUDO EXPERIMENTAL DO N-BENZIL- $\beta$ -CLOROPROPIONAMIDA

QUEVAUVILLER, M. A. & GARCET, S.: *Ann. pharm. franç.*, **11**, 745 (1953)

Os AA. depois de uma breve introdução histórica citam o N-benzil- $\beta$ -cloropropionamida, cujas propriedades antiepilépticas foram postas em evidência por KUSHNER e colaboradores.

A sua fórmula é a seguinte:



Apresenta-se como um pó branco, cristalino, de p. f. = 94°, sabor amargo e pouco solúvel em água, com a qual dá soluto de pH = 6,3.

Citam a acção farmacodinâmica do produto em vários animais e referem que a observação clínica confirma a acção antiepiléptica no homem, com perfeita tolerância e ausência de reacções secundárias.

Os AA. terminam com considerações acerca da constituição química e actividade anticonvulsiva. Considerava-se, até há pouco que a actividade antiepiléptica se manifestava especialmente nas moléculas com agrupamento CO - NH - CO - C.

O N-benzil- $\beta$ -cloropropionamida é o primeiro representante de uma nova série, notável pela sua pequena toxicidade, e na qual as propriedades antiepilépticas são manifestas apesar da presença, somente, de uma função amida. Em face disto os AA. emitem a hipótese de que o único agrupamento indispensável à actividade antiepiléptica é o agrupamento CO - NH, devendo este estar compreendido num ciclo real ou potencial.

A. P. T.

NOTA — Por lapso de revisão, no nosso resumo sobre «TETRACICLINA» que foi publicado no N.º 1 — Vol. IV — desta Revista não se mencionaram também os autores: CONOVER, L. H. & Colab. — *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4.622 (1953). — A. P. T.

### DETERMINAÇÃO DO AZOTO NOS COMPOSTOS NITRADOS — PELO MÉTODO KJELDAHL

BRADSTREET, R. B.: *Anal. Chim.*, **26**, 235 (1954)

Com o fim de tornar o método de Kjeldahl extensível a alguns compostos orgânicos cujo azoto não pode ser determinado normalmente por este processo, têm sido introduzidas algumas modificações na técnica original.

Assim, foram preconizadas adições de fenol, ácido salicílico e outros compostos aromáticos hidroxilados, de alguns produtos inorgânicos como

catalizadores e ainda de sulfato de potássio em quantidades apreciáveis no sentido de fazer aumentar o ponto de ebulição do ácido sulfúrico.

O autor do presente trabalho utilizando o p-dinitrobenzeno como composto tipicamente resistente, efectuou uma série de ensaios com quantidades crescentes de sulfato de potássio tendo por fim determinar a dose mais adequada a empregar deste sal.

Do mesmo modo, tendo em vista a escolha do produto aromático hidroxilado mais conveniente, ensaiou, com o o-dinitrobenzeno e o p-dinitrobenzeno, diversos compostos daquele tipo, isolados e em mistura. Dos resultados destes ensaios pode o autor estabelecer a seguinte técnica:

Pesar para um balão de Kjeldahl 0,1 g. a 0,15 g. de amostra, juntar 35 ml. de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  concentrado contendo 1 g. da mistura em partes iguais de 1-naftol e pirogalhol e aquecer num banho de vapor até que o produto esteja completamente dissolvido. Adicionar 5 g. de tiosulfato de sódio, deixar repousar meia hora e depois, aquecer até carbonização. Arrefecer e juntar 18 g. de sulfato de potássio e 0,25 g. de mistura catalítica ( $\text{FeSO}_4 \cdot 70\text{H}_2\text{—Se}$ ). Aquecer fortemente até a mistura se tornar clara e ferver cuidadosamente por uma hora. Arrefecer, diluir com água destilada e determinar o azoto do modo habitual.

O autor mostra, em quadros separados, que os resultados obtidos por esta técnica em numerosos compostos orgânicos nitrados são, em regra, mais elevados do que os obtidos por outras técnicas já descritas, atingindo nalguns casos os valores calculados teoricamente.

J. A. B.

## FARMÁCIA GALÉNICA

### UM NOVO MÉTODO DE «DRAGEIFICAÇÃO» DE COMPRIMIDOS

WHITEHOUSE, R. C.: *Pharm. J.*, 172, 85 (1954)

Centro de Documentação Farmacêutica

O A. começa por citar as desvantagens e dificuldades do processo clássico de drageificação de comprimidos e pilulas (acção da humidade, lentidão do processo, necessidade de grande compressão).

Embora servindo-se duma ideia antiga (Pat. inglesa de Noyes, de 1896; pat. alemã de Kilian, de 1937), o A. apresenta, em nota prévia, os seus resultados sobre a «drageificação» por compressão, já utilizada recentemente num laboratório inglês, com fins industriais.

Utilizou uma máquina de comprimidos rotativa, com matriz móvel, que recebe primeiro o granulado de protecção, depois o comprimido (prèviamente obtido noutra máquina) e novamente o mesmo granulado inicial; é então que se efectua a segunda compressão, que assim origina uma «drageia», com arestas vivas, como qualquer comprimido vulgar.

Não se refere a composição exacta do granulado de protecção, indicando o A. a possibilidade de ser constituído, principalmente, por açúcar, carbonato de cálcio, talco, sacarina, goma, estearatos e matérias corantes.

A. M. L.

## EFEITO DA RADIAÇÃO GAMA SOBRE OS PRODUTOS FARMACÊUTICOS

CONTROULIS, J. & Colab.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, 43, 65 (1954)

Os AA. utilizaram a radiação gama duma fonte de cobalto 60 («Michigan kilocurie») como meio de esterilização de vários injectáveis de hormonas, vitaminas, anti-toxinas, etc.

Os ensaios foram efectuados quer sobre preparados normais, quer ainda sobre os mesmos contaminados com *B. subtilis*; em cada série, uma parte serviu de «controle», outra foi irradiada durante 1 hora (cerca de 85.000 rep) e outra durante 24 horas (cerca de 2 milhões de rep).

Além de ensaios de esterilidade, foram efectuados doseamentos dos medicamentos, antes e depois da acção das radiações gama, a fim de verificar a acção destas sobre as substâncias activas.

Os medicamentos injectáveis (em frascos e ampolas) utilizados nestas experiências foram: gluconato de cálcio, ácido ascórbico, suspensão de estrona, pituitrina, anti-toxina tetânica, etc.

A radiação durante 1 hora mostrou-se insuficiente para a esterilização, que se conseguiu após 24 horas. Nestas condições, dos produtos ensaiados só a pituitrina sofreu baixa de actividade nítida; também o vidro das ampolas apresentou por vezes modificações de coloração.

Outros ensaios de irradiação efectuados sobre os principais antibióticos (penicilina, estreptomicina, aureomicina, cloromicetina e terramicina), mostraram que a actividade destes medicamentos não era afectada.

Todos estes ensaios mostram a possibilidade futura da utilização do cobalto 60, como meio de esterilização de certos medicamentos termolábeis.

A. M. L.

UM DERIVADO HIDROSSOLÚVEL DO CLORANFENICOL  
E SUAS PROPRIEDADESCEROTTI G. & Colab.: *Il Farmaco, Ed. Sci.*, 9, 21 (1954)

A administração parenteral de cloranfenicol em veículo aquoso pode oferecer vantagens sobre as soluções correntemente usáveis em solventes orgânicos. Os AA. descrevem a preparação do seu derivado hidrossolúvel, o succinato, e indicam certas constantes: solubilidade, poder rotatório, espectro de absorção no ultravioleta.

Anotam, também, os resultados da actividade antibacteriana *in vitro* e dados farmacológicos (toxicidade aguda, acção sobre órgãos isolados, a respiração e a pressão, em várias espécies animais).

Praticaram, ainda, apreciações de teores sanguíneos e excreção dos vários produtos de degradação, por métodos químicos, microbiológicos e cromatográficos.

O succinato de cloranfenicol mostrou ser menos tóxico (DL50) do que o cloranfenicol, e não produziu acção nefasta sobre os órgãos.

Os teores hemáticos de cloranfenicol em seguida a uma injeção de succinato foram da mesma ordem de grandeza dos obtidos administrando uma quantidade igual de cloranfenicol por via oral.

O uso do novo composto mostra-se particularmente indicado, parenteralmente, nos casos em que não é viável a administração oral, bem como para uso local, particularmente em cavidades.

L. S. C.

## FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

### PESQUISA E DOSAGEM DA ETILENA-DIAMINA TETRACÉTICA NOS VINHOS

SÈRIS, G.: *Ass. Fals. Fraudes*, 47, 29 (1954)

A etilena-diamina tetracética tem a propriedade de formar com numerosos catiões, complexos bastante estáveis.

Em análise aproveita-se essa propriedade para dissimular catiões que prejudicam pesquisas e dosagens.

Nos vinhos para evitar a cassia fèrrica ou cuprosa tem-se empregado a etilena-diamina tetracética para bloquear o ferro ou o cobre. Como a introdução deste composto no organismo pode perturbar fortemente o metabolismo dos catiões particularmente o cálcico, houve que estudar a maneira de pesquisá-lo e doseá-lo nos vinhos.

O A. depois de referir o método estudado e proposto por A. DARBEY, no *Analytical Chemistry*, de 24 de Fevereiro de 1952, apresenta o seu próprio método colorimétrico que diz ser mais simples porque não há que eliminar fosfatos, citratos e cobre como sucede no método de DARBEY.

O método colorimétrico de SÈRIS é baseado no facto de os complexos cobálticos serem mais intensamente corados que quaisquer outros.

O A. experimentou formar nos vinhos por adição de um sal cobaltoso, um complexo deste catião; este complexo oxidado pela água oxigenada dá um complexo cobáltico cuja solução é rosa-violeta, observável muito nitidamente na concentração de 10 mg por litro.

Traçada a curva de absorção em função do comprimento de onda, observou-se que o máximo se situa próximo de 540 m $\mu$ ; a densidade óptica segue a lei de BEER-LAMBERT e uma dosagem colorimétrica, é pois, possível a partir de 20 mg por litro.

*Técnica da reacção:* medem-se 20 cm<sup>3</sup> de vinho deixa-se em contacto a frio por um mínimo de 2 horas, com negro animal.

Filtrar e juntar a 10 cm<sup>3</sup> do filtrado 5 gotas de ácido acético e 2 gotas de soluto de nitrato de cobalto a 2%; aquecer  $\frac{1}{4}$  de hora em banho de água, arrefecer a 40° e juntar 0,5 cm<sup>3</sup> de Perydrol; misturar e aquecer sobre bico de Bunzen até crepitar (decomposição da água oxigenada).

Retirar da chama. Desenvolve-se então uma coloração rosa-violeta que atinge o máximo de intensidade quando o liquido atinge a temperatura ordinária, a coloração é estável durante horas.

J. O.

## FORMAÇÃO DA MELANOIDINA NA CÔDEA DO PÃO

AUERMAN, L. Ya. & Colab.: *Doklady Akad. Nauk SSSR*, 92, 131-3 (1953)  
e *C. A.*, 48, 898 (1954)

Quando o trigo é seco a elevada temperatura (150°) o sistema proteína-proteinase sofre profundas transformações. O azoto solúvel na água, o conteúdo em gluten e a capacidade de absorver água declinam com a quase completa inactivação das proteinases.

O pão obtido com a farinha deste trigo apresenta baixa porosidade e dificilmente retém o gás da fermentação.

A côdea de um tal pão apresenta-se desusadamente descorada. Isto explica-se pela falta de actividade proteinásica o que dá também origem a que faltem os carboidratos que contribuem para a formação da melanoidina substância que dá à côdea do pão cor normal.

Se adicionarmos, à farinha deficiente, maltose, frutose, sacarose ou glicina o pão resultante apresenta uma côdea mais pigmentada, a glicina é, particularmente, eficiente e a adição de glicina e de um dissacárido confere à côdea do pão cor normal.

Donde se pode concluir que a cor normal da côdea do pão é resultante duma inter-reacção de um açúcar redutor com produtos de hidrólise proteica.

J. O.

## CONVITE

### Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

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

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

# BIBLIOGRAFIA

## LIVROS

### INQUÉRITO ACERCA DA PROSTITUIÇÃO E DOENÇAS VENEREAS EM PORTUGAL — 1950

Pelo Dr. Tovar de Lemos

(Director do Dispensário de Higiene Social de Lisboa)

Este trabalho que nos foi gentilmente oferecido pelo seu Autor, representa o resultado do inquérito elaborado como consequência da publicação da lei 2036 — que organiza o combate às doenças venéreas e à prostituição — e com o fim de, perante os resultados de futuros inquéritos, se poder avaliar os resultados da promulgação da referida lei.

O livro, além dum preâmbulo em que o Autor faz referência a outro inquérito que efectuou em 1940 em que abordou considerações, algumas das quais foram tomadas em devida conta na elaboração da lei 2036, está dividido em duas partes: a primeira, diz respeito à prostituição e foca o resultado do inquérito por distritos e concelhos com a indicação daqueles onde há toleradas e clandestinas abordando ainda o problema da prostituição em casas de toleradas.

Todos estes capitulos são acompanhados de mapas elucidativos. A segunda parte é dedicada às doenças venéreas e ao resultado dum questionário dirigido aos Sub-Delegados Saúde do país sobre a existência da doença venérea, sua distribuição quantitativa, suas variações, sua frequência por sexos, o modo como os doentes encaram o tratamento, o sítio onde ele se efectua e finalmente os meios preconizados para o seu combate.

Cada uma das partes do livro termina por conclusões e permitimo-nos chamar a atenção para as conclusões da primeira parte em que o Autor foca como mestre (não esqueçamos que o Sr. Dr. Tovar de Lemos dedica-se a estes assuntos desde 1905) os problemas morais e sociais actuais relacionados com a prostituição quer no nosso, quer em outros países. — J. R. M.

## REGISTO DA BIBLIOTECA

No presente trimestre foi registada a entrada das seguintes obras na Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana (Sindicato Nacional dos Farmacêuticos):

- ADAMS (Roger) — *Man's synthetic future*, Broch. 15 Págs. Washington, 1953.  
*Anuário Médico de Portugal*, Enc. 537 Págs. Lisboa, 1953.  
CAZZANI (Huego) — *Hipodermoterapia Técnica Farmacêutica de las preparaciones inyectables*, Enc. 927 Págs. Buenos Aires, 1949.  
*Collectanea Pharmaceutica suecica*, Enc. 67 Págs. Stockholm, 1953.  
COOK (E. F.) y MARTIN (E. W.) — *Farmácia Práctica de Remington*, Enc. 1786 Págs. México, 1953.  
COSTA TORRES (A.) — *Traços a Giz* (romance), Broch. 174 Págs. Lisboa, 1954.  
COUTINHO (Carlos Cândido) — *A água das piscinas*, Broch. 8 Págs. Lisboa, 1953.  
DEUSMORE (Frances) — *The use of music in the treatment of the sick by american indians*, Broch. 20 Págs. Washington, 1953.  
*Dicionário de Química*, Enc. 1084 Págs. México, 1953.  
FERNANDES COSTA (A.) e CARDOSO DO VALE (J.) — *Dosagem nas essências*, Enc. 852 Págs. Coimbra, s/d.  
*Góa e a União Indiana*, Broch. 17 Págs. Lisboa, 1954.  
HAGER — *Tratados de Farmácia Práctica*, A-Ci. Enc. 1184 Págs. Barcelona, 1950; Idem, Co-Pe. Enc. 2352 Págs. 1950; Idem, Ph-Z. Enc. 3519 Págs. 1950; Idem, A-K. Enc. 772 Págs. 1948; Idem, L-Z. Enc. 1523 Págs. 1948.  
HOPKINS (D. P.) — *Phosphorus and life*, Broch. 9 Págs. Washington, 1953.  
YOUNGKEN (Heber W.) — *Tratado de Farmacognosia*, Enc. 1375 Págs. México, 1951.  
*Journées Pharmaceutiques Françaises*, Broch. 231 Págs. Paris, 1952.  
LONG (Perrin H.) — *The clinical use aureomycin*, Broch. 11 Págs. New York, 1951.  
MIALY (Stephen) y MIAL (Mackenzie) — *Diccionario de Química*, Enc. 1084 Págs. México, 1953.

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I — DOCTRINA

### CÓDIGO DE ONTOLÓGICO FARMACÊUTICO

A existência de um Código de Deontologia que imponha regras de conduta moral e profissional aos farmacêuticos, constitui uma necessidade, visto que alguns há que se comportam, hoje, segundo os seus interesses pessoais, em prejuizo da profissão. É evidente que a estes não conviria um código dessa natureza; mas que outro caminho seguir que tenha probabilidades de dignificar a classe, senão o do estabelecimento de normas que as leis que regem o exercício profissional não determinam nem, sob alguns aspectos, a elas compete fixar?

É óbvio que a obrigatoriedade do exercício real da profissão — para quem para ela deve viver — é preceito fundamental que não pode ser posto de parte, sem daí resultar uma crise. Por outro lado, a cultura actual do farmacêutico impõe-lhe maiores responsabilidades não só para com a sua classe, como também e principalmente perante a Nação.

Nestes termos, dada a transcendência do problema, não deseja a Direcção do Sindicato deixar de o tratar na devida oportunidade, tanto mais que julgamos ser difícil pôr-se em prática um Código de Deontologia sem que a este Organismo sejam conferidos poderes para o fazer. Cremos, no entanto, que o assunto tenha solução, mesmo que ao Sindicato se não chame Ordem.

Para que se possa avaliar do ambiente que poderia ser criado pela instituição desse Código, publicamos seguidamente, na íntegra, o Código de Deontologia dos Farmacêuticos Franceses que, por estar dentro dos princípios que defendemos, talvez venha a ser, depois de sofrer as modificações que o adaptem à nossa legislação e aos nossos costumes e usos, o ponto de partida para tal realização.

### CÓDIGO DE ONTOLOGIA DOS FARMACÊUTICOS FRANCESES

«Art. 1.º — As disposições deste Código são impostas a todos os farmacêuticos inscritos em qualquer dos quadros da Ordem.

As infracções a estas disposições dependem da jurisdição disciplinar da Ordem, sem prejuizo das consequências penais que poderão acarretar.

Os farmacêuticos membros de qualquer Sociedade farmacêutica não poderão considerar o facto de pertencerem a essa Sociedade como capaz de os dispensar, pessoalmente, das suas obrigações.

Os farmacêuticos funcionários públicos que exerçam qualquer actividade farmacêutica que dê motivo à inscrição num dos quadros da Ordem, ficam submetidos por essa actividade à jurisdição da Ordem.

No entanto não poderão ser citados em tribunal disciplinar, senão a pedido ou de acordo com as autoridades administrativas de que dependem.

#### 1) DEVERES GERAIS DOS FARMACÊUTICOS

##### Capítulo I

##### Disposições Gerais

Art. 2.º — O farmacêutico deve abster-se de tomar qualquer atitude ou de se manifestar por qualquer modo a desconsiderar a profissão, mesmo quando não a exerça.

Art. 3.º — Não é permitido a qualquer farmacêutico inscrito na Ordem, exercer ao mesmo tempo qualquer outra actividade incompatível com a dignidade da profissão.

## Capítulo II

### *Da comparticipação do farmacêutico na obra da protecção da Saúde*

Art. 4.º — O farmacêutico está sempre ao serviço do público. Deve fazer prova de devoção junto do doente qualquer que seja a sua categoria: Seja qual fôr a sua função ou especialidade, excepto em caso de força maior, o farmacêutico, deve, dentro do limite dos seus conhecimentos, socorrer qualquer doente em perigo imediato, se os socorros médicos não puderem ser prestados imediatamente.

Art. 5.º — Salvo ordem escrita das autoridades competentes, o farmacêutico não pode abandonar o local de trabalho se o interesse do público exige que ele aí continue.

O farmacêutico não pode encerrar a sua farmácia senão depois de ter verificado que os doentes poderão receber doutro farmacêutico, suficientemente próximo, os socorros de que tenham necessidade.

Art. 6.º — Os farmacêuticos terão a obrigação de prestar o seu concurso aos serviços de medicina social e de colaborar na obra dos poderes públicos tendente à protecção e à preservação da saúde pública.

Art. 7.º — Afim de não prejudicar o funcionamento racional e o desenvolvimento normal dos serviços ou instituições de medicina social, os farmacêuticos observarão, durante o exercício da sua actividade profissional, as regras impostas pelos estatutos das colectividades públicas ou privadas desde que elas não sejam contrárias às leis e aos regulamentos que regem o exercício da Farmácia.

Art. 8.º — Os farmacêuticos não devem favorecer nem aconselhando nem por actos próprios, quaisquer práticas contrárias aos bons costumes.

Art. 9.º — O segredo profissional impõe-se a todos os farmacêuticos, salvo nas excepções estabelecidas por lei.

Art. 10.º — Afim de assegurar o respeito pelo segredo profissional, o farmacêutico deve abster-se de discutir em público, especialmente no local do trabalho, quaisquer assuntos relativos às doenças dos clientes.

Evitará qualquer alusão que comprometa o segredo profissional nos seus anúncios ou reclames.

## Capítulo III

### *Da responsabilidade e da independência dos farmacêuticos*

Art. 11.º — O exercício pessoal da Farmácia consiste para o farmacêutico, em preparar e entregar ele mesmo os medicamentos ou em vigiar atentamente a execução de todas as operações farmacêuticas que ele não executar.

Art. 12.º — Toda a farmácia deve ter, em local bem visível, o nome ou os nomes dos farmacêuticos proprietários ou, se se trata de uma farmácia explorada em sociedade, o nome dos farmacêuticos gerentes responsáveis.

Art. 13.º — Nos laboratórios de produtos farmacêuticos os nomes dos farmacêuticos responsáveis devem figurar sobre os rótulos dos medicamentos.

Art. 14.º — Chama-se farmacêutico assistente ao diplomado que, inscrito na Ordem, auxilia o farmacêutico responsável numa farmácia ou laboratório.

Art. 15.º — O farmacêutico responsável numa farmácia ou laboratório que se faz substituir nas suas funções por farmacêutico assistente, deve assegurar-se previamente da inscrição deste último na Ordem.

Art. 16.º — Os conselhos da Ordem reunidos em tribunal disciplinar apreciarão em que medida o farmacêutico director técnico é responsável disciplinarmente pelos actos profissionais cometidos pelo farmacêutico assistente.

No caso de faltas cometidas pelo farmacêutico assistente, a responsabilidade disciplinar deste último e a do farmacêutico responsável podem ser simultaneamente atribuídas, atendendo aos deveres de vigilância que incumbem ao responsável.

Art. 17.º — Nenhum farmacêutico deve manter aberta ao público a sua farmácia no caso de não poder estar presente e de não se poder fazer substituir nas condições regulamentares.

Art. 18.º — Toda a cessação de actividade profissional, todas as modificações de direcção técnica ou da estrutura social duma empresa, toda a transferência de local, devem ser declaradas à secção competente da Ordem.

Art. 19.º — Quer sejam farmacêuticos proprietários, gerentes, assistentes ou substitutos, os farmacêuticos não devem em caso nenhum, partir do princípio de que podem alienar, mesmo parcialmente, a sua independência técnica no exercício da profissão.

Art. 20.º — O farmacêutico encarregado da direcção técnica duma farmácia, após o falecimento do dono, deve atribuir a si próprio a mesma independência técnica que o outro tinha.

Art. 21.º — Os contractos de aluguer de marcas devem respeitar a independência técnica dos farmacêuticos exploradores.

Art. 22.º — É proibido aos farmacêuticos gerentes, substitutos ou assistentes, aceitar remunerações que não sejam proporcionais (tendo em conta os usos) com as funções e as responsabilidades que assumem. Por outro lado, é proibido aos farmacêuticos donos de farmácia, propôr tais remunerações.

#### Capítulo IV

##### Do arranjo das Farmácias

Art. 23.º — A preparação e a entrega ao público dos medicamentos e, duma maneira geral, todos os actos farmacêuticos devem ser efectuados com cuidados minuciosos.

Art. 24.º — As farmácias devem ser instaladas em estabelecimentos bem adaptados às actividades que nelas se exercem e convenientemente equipadas e arranjadas.

Art. 25.º — Todos os produtos que se encontram numa farmácia devem poder ser identificados pelo seu nome que deve ser escrito sobre um rótulo colocado de maneira apropriada.

Esta etiqueta deve ser, sempre que possível, conforme o modelo regulamentar.

## II) PROIBIÇÃO DE DETERMINADOS MÉTODOS NA AQUISIÇÃO DA CLIENTELA

#### Capítulo I

##### Da publicidade

Art. 26.º — Os farmacêuticos devem evitar adquirir clientes por processos ou métodos contrários à dignidade da sua profissão, mesmo que esses processos e métodos não sejam expressamente proibidos pela legislação em vigor.

Art. 27.º — Os letreiros colocados nas farmácias, em cumprimento das disposições do art. 14.º, não podem ser acompanhados senão dos títulos universitários, hospitalares e científicos, cuja lista é estabelecida pelo Conselho Nacional da Ordem.

Art. 28.º — Além das indicações que a legislação comercial ou industrial impõe, os farmacêuticos só podem pôr nos rótulos, requisições e outros documentos assim como fazer publicar em anuários, estas indicações:

1.º — Indicações que facilitem as suas relações com os clientes ou fornecedores tais como: nomes, endereços, números de telefone, dias e horas de abertura;

2.º — Enunciado das diferentes actividades que exercem.

3.º — Os títulos e funções autorizadas para esse efeito pelo Conselho Nacional da Ordem;

4.º — As distinções honoríficas reconhecidas pela República Francesa.

Art. 29.º — Toda a publicidade junto do Corpo Médico e Farmacêutico deverá ser verdadeira e leal.

#### Capítulo II

##### Da concorrência desleal

Art. 30.º — É rigorosamente proibido aos farmacêuticos prejudicar o princípio da livre escolha do farmacêutico pelos doentes, concedendo directa ou indirectamente a alguns deles vantagens que a lei não autoriza.

Art. 31.º — É especialmente proibida, mesmo que para isso tenha autorização dum serviço médico colectivo, a substituição dum produto por outro apesar de se considerar que ele tem um valor equivalente ou superior.

Art. 32.º — Os farmacêuticos devem recusar-se a tomar quaisquer atitudes de condescendência.

Art. 33.º — Os farmacêuticos investidos de mandatos eleitorais ou administrativos não devem usar essa qualidade para angariar clientela.

### Capítulo III

#### Proibição de determinadas convenções ou acordos

Art. 34.º — É considerado contrário à moral profissional, toda a convenção ou todo o acto que tem por fim especular sobre a saúde pública assim como a partilha com terceiros de remuneração dos serviços farmacêuticos. São especialmente proibidos:

1.º — Todos os investimentos e remunerações não expressamente autorizados, de quaisquer importâncias, entre os praticantes;

2.º — Todos os investimentos e aceites de comissões entre os farmacêuticos e outras pessoas.

3.º — Toda a devolução em dinheiro ou géneros sobre o preço dum produto ou dum serviço.

4.º — Todo o acto de natureza a dar a um cliente uma vantagem ilícita.

5.º — Toda e qualquer facilidade concedida a quem se dedique ao exercício ilegal de Farmácia.

Art. 35.º — Todo o compadrio entre farmacêuticos e médicos, auxiliares de médicos ou qualquer outra pessoa, é proibido. Por definição o *compadrio* é toda a combinação entre duas ou mais pessoas com o fim de obter qualquer benefício em prejuízo do doente ou de terceiros.

Art. 36.º — Não se consideram compreendidas nos contratos e acordos proibidos entre os farmacêuticos e os médicos, aqueles que têm por fim investimento de direitos de autor ou de inventor. Do mesmo modo, os médicos podem associar-se aos farmacêuticos para a preparação e venda por grosso de produtos farmacêuticos conforme as disposições legais e os códigos de deontologia que os contêm.

Art. 37.º — Os farmacêuticos podem receber os rendimentos que lhe forem reconhecidos pela sua contribuição no estudo ou no aperfeiçoamento de medicamentos ou de aparelhos, desde que estes últimos tenham sido prescritos ou aconselhados por outrem e não por eles próprios.

Os farmacêuticos podem repartir, nas mesmas condições os rendimentos devidos aos praticantes com os quais estejam ligados por contractos.

Sempre que o inventor prescreveu o uso do seu invento, o investimento ou o aceite de rendimentos ficam subordinados à autorização da Ordem a qual pertence esse inventor, se a prescrição teve lugar de maneira habitual.

Art. 38.º — Os relatórios de análises provenientes de um laboratório podem conter facultativamente os títulos hospitalares e científicos do director desse laboratório. Eles devem ter sempre a sua assinatura mesmo que as análises tenham sido executadas por conta dum farmacêutico que não possui laboratório registado ou autorizado.

### III) RELAÇÕES COM OS AGENTES DA ADMINISTRAÇÃO

Art. 39.º — Os farmacêuticos devem manter informado o Conselho da Ordem a que pertencem acerca dos contratos de fornecimento passados com as administrações.

Art. 40.º — Os farmacêuticos devem esforçar-se por manter relações confiantes com as autoridades administrativas.

Art. 41.º — Devem dar aos inspectores de farmácia, nos estabelecimentos que dirigem, todas as facilidades para que possam cumprir a sua missão.

Art. 42.º — Todo o farmacêutico que julgue ter motivo de queixa dum agente da administração e que pretenda obter uma reparação, pode dirigir-se com esse fim, ao Conselho ou à Secção da Ordem a que pertence, a qual dará ao pleito o devido andamento.

## IV) SOBRE AS REGRAS A OBSERVAR NAS RELAÇÕES COM O PÚBLICO

Art. 43.º — Só os farmacêuticos (de farmácia) estão habilitados a entregar os medicamentos ao público e às colectividades públicas e privadas que não possuam farmácias autorizadas legalmente. No entanto, esta disposição não é aplicável em casos de urgência ou às excepções expressamente proibidas pela lei.

Art. 44.º — Sempre que fôr necessário, o farmacêutico deve aconselhar os seus clientes a consultar um médico.

Art. 45.º — Os farmacêuticos não podem modificar uma receita senão com o acordo expresso e prévio do seu autor.

Art. 46.º — Devem responder com circunspecção às perguntas feitas pelos doentes, que pretendem conhecer a natureza da doença tratada ou o valor dos medicamentos prescritos ou aplicados.

Art. 47.º — Devem abster-se de fazer um diagnóstico ou um prognóstico sobre a doença ou o tratamento no qual eles são chamados a colaborar. Especialmente, devem evitar comentar ou tirar conclusões junto dos doentes ou de quem os representam, sobre as análises que lhes forem pedidas.

## V) RELAÇÕES COM OS MEMBROS DAS PROFISSÕES MÉDICAS

## Capítulo I

*Relações com os membros das profissões não farmacêuticas*

Art. 48.º — Os farmacêuticos devem esforçar-se por criar entre si e os membros do corpo médico, sentimentos de estima e confiança. Devem sempre mostrar-se cortezes a seu respeito.

Devem, nas suas relações profissionais com os membros do corpo médico, e especialmente com os médicos, cirurgiões-dentistas e parteiras, respeitar a sua independência.

Art. 49.º — A citação de trabalhos científicos em qualquer publicação, seja de que natureza fôr, deve ser fiel e escrupulosamente leal.

Art. 50.º — Os farmacêuticos devem evitar todas as atitudes tendentes a diminuir os outros membros do corpo médico, perante a sua clientela.

Art. 51.º — Os farmacêuticos devem ter todo o cuidado em que não sejam dadas nas farmácias, consultas médicas, sejam para quem fôr. Esta interdição é rigorosa para os farmacêuticos que possuam também o curso de medicina, beneficiários das disposições do art. 59.º do Código de Farmácia.

Art. 52.º — Todo o projecto de contrato de sociedade entre um ou mais farmacêuticos, por um lado e um ou mais membros de uma ou mais profissões visadas no artigo precedente, por outro lado, deve ser submetido à autorização do Conselho Nacional da Ordem. Esta assegurar-se-á, por aviso do Conselho Regional ou Central competente, que as regras de deontologia farmacêutica foram respeitadas e especialmente que a dignidade e independência do farmacêutico estão salvaguardadas.

## Capítulo II

*Relações dos farmacêuticos com os seus colaboradores*

Art. 53.º — Os farmacêuticos devem tratar com equidade e benevolência todos aqueles que consigo colaboram.

Art. 54.º — Os farmacêuticos devem exigir deles uma conduta de acordo com as prescrições do presente Código.

Art. 55.º — Os farmacêuticos assistentes devem ser tratados com camaradagem pelos farmacêuticos proprietários a que eles prestam assistência e pelos outros farmacêuticos.

### Capítulo III

#### Deveres dos directores de estágio

Art. 56.º — O farmacêutico *autorizado* é um professor e o estudante estagiário, seu aluno.

O farmacêutico *autorizado* esforçar-se-á por dar ao estudante estagiário, uma instrução prática embrenhando-o nas actividades técnicas da sua farmácia. Deve inspirar-lhe amor e respeito pela profissão e dar-lhe o exemplo das qualidades profissionais.

Art. 57.º — Nenhum farmacêutico deve pretender instruir um estudante estagiário quando não disponha de tempo necessário para lhe dar pessoalmente essa instrução nem possua o material necessário.

Art. 58.º — O professor de estágio deve poder contar com a fidelidade, obediência e respeito do seu aluno que deve ajudá-lo na medida dos seus conhecimentos. Os desentendimentos entre farmacêuticos e estagiários devem ser levados ao conhecimento dos Conselhos Regionais, à excepção dos que se relacionam com o ensino que são da competência da Universidade.

### Capítulo IV

#### Deveres dos antigos gerentes, substitutos, assistentes e estagiários

Art. 59.º — Uma vez formados, os estudantes estagiários não devem exercer a sua arte fazendo aos seus antigos professores, uma concorrência injusta. Os antigos gerentes, após falecimento do farmacêutico dono da farmácia, substituto e assistente têm a mesma obrigação em relação aos seus antigos patrões ou mestres.

Especialmente, um farmacêutico que, quer durante quer depois dos seus estudos, substitui ou assiste um dos seus colegas, não deve instalar-se, durante um espaço de 2 anos, num estabelecimento no qual a sua presença permita uma concorrência directa com o farmacêutico que ele substituiu ou assistiu, a menos que se faça entre os interessados um acordo que deve ser notificado ao Conselho competente.

Se houver desacordo, ele pode ser submetido a esse conselho.

### Capítulo V

## Centro de Documentação Farmacêutica

#### Deveres de solidariedade

Art. 60.º — Todos os farmacêuticos inscritos na Ordem devem-se mutuamente auxílio e assistência para o cumprimento dos seus deveres profissionais. Em todas as circunstâncias devem fazer prova de lealdade de uns perante os outros e de solidariedade.

Art. 61.º — Todo o contrato feito entre farmacêuticos deve ser sincero e justo.

Todas as obrigações que dele provêm devem ser cumpridas com grande espírito de solidariedade.

Art. 62.º — Os farmacêuticos devem evitar incitar os colaboradores dum colega a abandoná-lo. Antes de tomar ao seu serviço um antigo colaborador dum colega visinho, ou dum concorrente directo, devem avisá-lo. Todo o desacordo sobre este assunto deve ser submetido à decisão do Conselho Regional ou do Conselho Central interessado.

Art. 63.º — Toda a denúncia injustificada ou feita no desejo de prejudicar um colega pode acarretar sansão disciplinar. Toda a palavra ou todo o acto que possa prejudicar material ou moralmente um colega sob o ponto de vista profissional, é punível, mesmo se teve lugar na vida privada.

Art. 64.º — Em consequência do seu dever de camaradagem, os farmacêuticos que venham a estar em desacordo de ordem profissional, devem tentar reconciliar-se; se eles não puderem obter êxito, avisarão o Presidente do Conselho Regional ou do Conselho Central competentes.

## A MULTIPLICAÇÃO DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

DR. J. ANDRESEN LEITÃO

Assist. da Faculdade de Medicina de Lisboa

*N. da R. — O presente artigo foi publicado no «Jornal da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa», 118, 114 (1954), de onde, com a devida vénia o transcrevemos.*

É sempre assunto delicado falar em especialidades farmacêuticas. A Indústria de Produtos Químicos e Farmacêuticos é um dos maiores ramos de todas as Indústrias e no conjunto da economia Mundial talvez só as indústrias do aço e do petróleo tenham um maior volume e importância. Daqui o facto de que em Portugal como noutros países existirem enormes interesses ligados a essa indústria muita vez desencontrados, embora dignos e justos, mas em que o movimentar-se um problema agrade a uns tantos de certeza e desagrada a outros que se julguem atingidos.

Vem isto a propósito do número crescente de especialidades farmacêuticas que aparecem, nacionais ou estrangeiras e que trazem consigo graves inconvenientes.

Em 1950, como relator de uma comissão em que como delegado da Ordem dos Médicos colaborámos com a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, um estudo tendente a classificar as especialidades farmacêuticas importadas no nosso País para uma eventual limitação das importações declaramos:

«O excesso de especialidades farmacêuticas prejudica a escolha criteriosa do bom remédio e a luta entre a propaganda das casas comerciais desorienta os clínicos que não têm quem lhes dê seguras indicações das drogas que lhes oferecem. A pouca venda da maioria dos medicamentos especializados fazem-nos estagnar perigosamente nas prateleiras da farmácia em peso morto no deve-haver do farmacêutico».

Havia nessa altura devidamente registadas na Direcção Geral de Saúde perto de 20.000 especialidades farmacêuticas, segundo informou numa conferência sobre «Composição de Medicamentos» o Sr. Dr. Souto Teixeira.

Na prática observamos que só metade desses medicamentos deveriam estar à venda, posto que sómente estavam aprovados os preços de 3.500 especialidades estrangeiras e 6.500 especialidades nacionais.

A estes número que devemos considerar fabulosos, pois que para mais muitas destas especialidades são múltiplas, isto é, têm várias apresentações conforme as vias de administração e as doses, deve certamente haver que acrescentar, perto de 4 anos depois do nosso estudo, muitas centenas ou milhares de novas especialidades.

É verdade que na maior parte se trata de medicamentos úteis, embora por vezes nos apresentem fantasias farmacêuticas sem interesse farmacológico ou clínico ou mesmo brigando nas suas miscelâneas por incompatibilidade de vários tipos.

O aspecto que foca é principalmente o dos medicamentos legítimos e lógicos, mas que como matéria da nova especialidade o são só na casa produtora por haver de resto já no mercado o mesmo princípio químico lançado por variadas casas. Uma vez a duplicação é leal e franca — o produto é exactamente em doses e forma medicamentosa e reprodução de similares, outras vezes a duplicação é mascarada por uma associação medicamentosa destinada apenas a justificar aos olhos do clínico que seja uma especialidade diferente.

Este regimen é mau e não é apenas no nosso País.

É mau para o médico que não pode decorar e saber todas as especialidades existentes, e que muitas vezes, como dissemos fica desorientado. Presta-se a confusões e erros difíceis de evitar. Ainda há pouco vi uma doente que frequentara dois consultórios de colegas. Um receitou-lhe determinada especialidade; o segundo disse-lhe que não conhecia tal coisa mas que o único bom remédio para o seu caso, era uma outra especialidade, tal e qual o farmaco mas de casa diferente e com um nome totalmente diferente.

É mau para o doente. Ainda há pouco tempo numa carta a um jornal diário um leitor protestava contra o facto de ter tido uma noite que correr várias farmácias de serviço à procura de determinado antibiótico que não conseguira encontrar. No dia seguinte um dos farmacêuticos visitados vinha declarar que tinha aturado os maus modos do cliente, mas que lhe tinha dito tratar-se de uma especialidade de penicilina similar a umas tantas que possuía mas que não tinha exactamente aquela que o cliente considerava insubstituível.

É mau para a farmácia. Transformada em armazém de amostras, aumenta quase sempre o capital empatado (se não tem os produtos à consignação) e o espaço de armazenamento. O farmacêutico não conhece todas as especialidades do mercado, não podendo muita vez saber de onde deve mandar vir o medicamento que vem na receita sem o nome do fabricante.

Finalmente o regimen é mau para a indústria farmacêutica. Presta-se à concorrência desleal e ao aviltamento de preços. Diminui o número de unidades que cada produtor vende, o que tira a possibilidade de melhorar meios de fabrico, e baixar na realidade o preço, com margem de lucro suficiente.

Já há uns anos tratei deste assunto em artigo que escrevi e declarei que só quando as casas comerciais vissem que o regimen em que trabalham lhes é ruinoso é que haveria possibilidade de se procurar uma solução para o mal existente.

Vejo agora que as casas estão a compreender esta verdade.

No American J. of Pharmacy, L. F. Tice publicou um estudo sobre a acuidade do problema nos Estados Unidos. O articulista defende o direito de cada um produzir os produtos que entende, pois que o sistema adoptado nos Estados Unidos é o do livre empreendimento. Não aceita qualquer restrição do Estado — aliás sempre ingrato e difícil. Finalmente propõe como solução que cada farmacêutico tenha de cada género de especialidades umas poucas e que substitua nas receitas os produtos receitados por outras «drogas bem conhecidas». Este sistema que se prestaria aos mais deploráveis abusos e fraudes, não poderia ser posto em execução em Portugal e creio mesmo que seja inexecuível em qualquer país.

Contudo o problema interessa aos nossos laboratórios e como prova o facto de ter sido publicada uma tradução num dos últimos «Ecos» do Instituto Pasteur de Lisboa. Não creio que este laboratório recomende a substituição preconizada pelo Autor do artigo, mas o facto de o transcrever permite concluir que a solução do problema também lhes interessa.

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

122) *Pergunta* — Rogo a fineza de me indicarem uma fórmula simples facilmente executável e, se for possível, já experimentada de Embrocação que destino à venda na minha farmácia e em pequenas porções. — A. J. F.

*Resposta* — Do «Formulaire des Principales Spécialités de Parfumerie et de Pharmacie» por RENE CERDELAUD, 252 (1920), transcrevemos a seguinte fórmula de Embrocação, que se afigura a melhor dentre as encontradas:

Gemas de ovos .....	10
Claras de ovos .....	10
Ácido acético pirolenhoso a 8% .....	400 g
Essência de terebintina .....	1
Água destilada .....	3,5 l
Goma adraganta .....	100 g

- 1.º — Batem-se as gemas com a essência de terebentina.
- 2.º — Batem-se as claras com a água destilada.
- 3.º — Põe-se de lado meio litro de água albuminosa que se mistura com o ácido acético pirolenhoso.
- 4.º — À mistura de gemas de ovos e essência de terebentina, bem emulsionada, junte pouco a pouco os 3 litros de água albuminosa e em seguida o ácido acético pirolenhoso misturado ao  $\frac{1}{2}$  litro de água albuminosa. Bater bem após cada adição.
- 5.º — Emulsione-se em seguida com a goma adraganta e passe-se através duma dupla gaze ou tarlatana.

NOTA — Não confundir o ácido acético pirolenhoso com o ácido acético cristalizável».

Na falta do ácido acético pirolenhoso indicado, deve-se poder usar um soluto de ácido acético a 8%. — A. P. T.

123) *Pergunta* — A Associação do Montepio Artístico Tavirense, possui uma farmácia que arrendou recentemente a um farmacêutico, tem um director-técnico e vende medicamentos aos seus sócios e ao público em geral, fazendo até anúncios neste sentido, nos jornais locais. Peço o favor de esclarecer se esta farmácia pode legalmente vender medicamentos ao público ou se se deve limitar a fornecer os seus associados.

*Resposta* — Esta farmácia não é *privativa* da associação mas sim sua propriedade e, não sendo *privativa*, pode, como qualquer outra, vender medicamentos ao público. — M. T.

### III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

#### COMISSÃO DE REVISÃO ANUAL DO REGIMENTO DOS PREÇOS DOS MEDICAMENTOS

Considerando a conveniência de se rever o actual Regimento dos Preços dos Medicamentos e que se torna necessário proceder à remodelação da comissão permanente para a elaboração e revisão anual do citado regimento, por motivo da aposentação do inspector superior de Saúde e Higiene, Dr. Aníbal do Couto Nogueira, que a ela presidia: Manda o Governo da República Portuguesa, pelo Ministro do Interior, que a comissão a que se refere o decreto n.º 24 316, de 8 de Agosto de 1934, fique constituída pela forma seguinte:

Dr. Bernardino Álvaro Vicente de Pinho, representante do Conselho Superior de Higiene e Assistência Social, que servirá de presidente.

Licenciado Manuel Godinho de Matos Júnior, inspector do Exercício Farmacêutico.

Jaime Farto Alves Barata, farmacêutico-químico.

Adolfo Aníbal da Veiga Teixeira, representante do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

João de Almeida Pinto, representante do Grémio Nacional das Farmácias.

Ministério do Interior, 14 de Abril de 1954 — O Subsecretário de Estado da Assistência Social, Alberto Ribeiro Queirós.

(«Diário do Governo», I série, de 19-4-1954)

#### VIOLAÇÃO DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

Por despacho de Sua Excelência o Subsecretário de Estado de Tesouro, de 29 de Janeiro do corrente ano, concordando com uma proposta da Direcção Geral das Contribuições e Impostos, foi dada liberdade aos farmacêuticos de poderem violar especialidades farmacêuticas constituídas por um único princípio activo para aproveitamento de parte do seu conteúdo, quando tal se justifique perante a respectiva receita médica, desde que a embalagem violada seja retirada da exposição à venda, recolhendo ao laboratório da farmácia.

(Bol. G. N. F., n.º 85)

#### CONDICIONAMENTO DA INDÚSTRIA DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

Decreto n.º 39 633

A Lei n.º 2 052, de 11 de Março de 1952, determinou a revisão, pelos vários Ministérios, dos regimes de condicionamento industrial que então vigoravam, tornando a continuação dessa disciplina dependente da publicação de decretos que deveriam satisfazer ao disposto na sua base v.

Prescreve-se nesta base que o condicionamento será estabelecido por decreto regulamentar em que explicitamente se indiquem as exigências e limitações a observar e se

fixem as condições mínimas de fabrico requeridas para a montagem de novos estabelecimentos.

Havia, pois, que examinar o caso especial da indústria de preparação de medicamentos, que estava sujeita àquele regime e tinha sido objecto de sucessivas providências legislativas destinadas a regulamentar a sua execução.

Do estudo a que se procedeu resultou a conclusão da necessidade de manter a indústria condicionada, por o justificar plenamente a circunstância, integrada na alínea c) da base III da lei, de só comportar um número reduzido de empresas em condições óptimas de produção.

Igualmente se reconheceu que o condicionamento não podia deixar de abranger, como já sucedia anteriormente, as diversas modalidades previstas na base II: instalação e reabertura de estabelecimentos, modificação de equipamento, mudança de local. Pareceu, no entanto, conveniente introduzir restrições que diminuíssem a latitude da intervenção.

Através das medidas constantes do decreto regulamentar que se publica para satisfazer à exigência legal tem-se em vista a finalidade do aperfeiçoamento deste sector da actividade portuguesa, em ordem a melhorar a produção e a conquistar-se maior grau de independência no abastecimento do País.

Confia-se em que a aplicação deste diploma influirá favoravelmente nas condições de exercicio da indústria, mantendo a actividade no quadro da disciplina que lhe é indispensável e promovendo o seu progresso técnico e económico.

Nestes termos :

Usando da faculdade conferida pelo n.º 3.º do artigo 109.º da Constituição, o Governo decreta e eu promulgo o seguinte :

Artigo 1.º Nos termos da base V da Lei n.º 2052, de 11 de Março de 1952, fica sujeita ao regime de condicionamento estabelecido no presente diploma a indústria de preparação de especialidades farmacêuticas e outros medicamentos, soros, vacinas e produtos congêneres para uso humano.

§ 1.º O exercicio da profissão farmacêutica ou da arte de farmácia continua a reger-se pelas disposições legais em vigor.

§ 2.º Não é abrangida pelo condicionamento a preparação dos produtos tóxicos e a dos destinados a venda directa ao público, podendo as farmácias proceder à sua colocação no mercado desde que se trate de produtos que por elas vinham sendo já preparados, sob reserva de nos rótulos e embalagens se indicar a sua proveniência.

Art. 2.º Para efeito do disposto na base VI da Lei n.º 2052 e do artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 38783, de 16 de Junho de 1952, a indústria referida no artigo anterior não é consentânea com o trabalho no domicilio.

Art. 4.º O condicionamento abrange, nos termos da base II da Lei n.º 2052:

- a) A instalação de novos estabelecimentos e a reabertura dos que tiverem suspenso a laboração por período superior a dois anos, salvo motivo de força maior aceite pelo Ministro do Interior;
- b) A modificação do equipamento industrial ou fabril no respeitante aos elementos produtivos;
- c) A mudança de local do estabelecimento, salvo quando se verifique dentro do mesmo distrito.

Art. 4.º A transmissão, de nacionais para estrangeiros, da propriedade de estabelecimentos condicionados ao abrigo deste diploma, assim como a transmissão ou oneração das acções, quotas ou outras partes de capital das empresas que as explorem, estão sujeitas ao disposto na Lei n.º 1994, de 13 de Abril de 1943.

Art. 5.º As condições mínimas de fabrico requeridas para a montagem de novos estabelecimentos serão, para cada caso, especificadas de harmonia com a natureza e objecto da exploração, em ordem a garantir a defesa da saúde pública, a qualidade dos produtos e a moderação dos encargos de custo, que permita vendê-los ao público a preços razoáveis.

Art. 6.º Os pedidos de autorização para as instalações previstas no artigo 3.º são dirigidos ao Ministro do Interior, instruídos com os seguintes elementos:

- a) Nome, nacionalidade e domicilio do requerente;
- b) Natureza jurídica da empresa constituída ou a constituir para assegurar a exploração;
- c) Local escolhido para a instalação;

- d) Especificação da indústria e dos produtos, com a indicação das respectivas formas farmacêuticas;
  - e) Especificação das máquinas e outros elementos de produção a instalar;
  - f) Processos de fabrico a utilizar;
  - g) Espécie e proveniência das matérias-primas a empregar;
  - h) Capacidade de produção;
  - i) Estimativa dos preços de custo industriais dos produtos;
  - j) Indicação dos mercados a abastecer;
  - l) Montante e origem dos capitais a investir;
  - m) Pessoal permanente que deve participar na produção e seu regime de trabalho;
  - n) Prazo julgado necessário para a instalação e início da produção.
- § único. Os requerimentos serão acompanhados de memória descritiva, assinada por

farmacêutico ou técnico idóneo, e entregues, em triplicado, na Direcção-Geral de Saúde, devendo o original ser selado.

Art. 7.º A Direcção-Geral de Saúde promoverá a publicação da respectiva súmula no *Diário do Governo*, facultando-se aos interessados o prazo de doze dias para formularem as suas reclamações.

Art. 8.º Aos requerentes é permitido contestar as reclamações nos oito dias seguintes ao termo do prazo fixado no artigo anterior.

Art. 9.º Quando os pedidos se referirem a instalações nos Açores ou na Madeira, os prazos indicados nos artigos anteriores serão elevados ao triplo.

Art. 10.º Sobre a matéria dos requerimentos, e nos termos da base IX da Lei n.º 2052, será ouvida a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos e, eventualmente, quaisquer outros organismos e entidades que as circunstâncias aconselharem, devendo os respectivos pareceres ser juntos ao processo no prazo de trinta dias.

§ único. A falta da informação, até ao termo do prazo fixado neste artigo, implica o andamento do processo independentemente dos pareceres dos organismos.

Art. 11.º Instruído o processo em harmonia com os artigos anteriores, os Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos informá-lo-ão, dentro dos trinta dias seguintes, podendo para tanto pedir aos requerentes e reclamantes as provas e os esclarecimentos que julgarem necessários.

§ 1.º Os serviços poderão proceder às análises e investigações laboratoriais a que haja lugar, as quais, na falta de instalações adequadas, serão confiadas aos laboratórios do Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge, da Faculdade e Escolas de Farmácia, ou a outros, oficiais ou particulares, de reconhecida idoneidade.

§ 2.º A instrução do processo deverá estar concluída dentro do prazo de cento e vinte dias, a contar da data da entrada do respectivo pedido. Se o não estiver dentro desse prazo, será o processo imediatamente submetido a despacho ministerial.

Art. 12.º Os processos, depois de informados, serão apresentados ao Conselho Superior de Higiene e Assistência Social, que sobre eles se pronunciará.

§ único. Nas sessões do Conselho tomarão parte o director dos Serviços Técnicos do Exercício de Farmácia e Comprovação de Medicamentos, assim como o representante da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, podendo ainda ser convocados a participar nos trabalhos do Conselho representantes do Grémio Nacional das Farmácias, do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e outras pessoas que tenham conhecimentos especiais acerca dos assuntos que lhes sejam submetidos.

Art. 13.º Depois do parecer do Conselho, o processo será submetido a despacho do Ministro do Interior, que, se conceder autorização, especificará as condições e garantias que forem julgadas convenientes.

§ único. Na falta de indicação concreta entender-se-á que a autorização é dada nos precisos termos em que foi pedida, considerando-se aprovadas as condições de trabalho e características do equipamento industrial ou fabril que tiverem sido referidas.

Art. 14.º As autorizações poderão ser concedidas em regime de exclusivo, por período determinado e não superior a dez anos, mediante alvará aprovado em Conselho de Ministros, desde que se trate de instalações indispensáveis à defesa nacional ou de importância económica e custo de instalação excepcionais, ou que convenha instalar no País para completar o seu equipamento industrial ou aproveitar matérias-primas nacionais, quando a sua exploração se torne nitidamente desvantajosa fora daquele regime.

Art. 15.º Se a autorização mencionar garantias que o requerente deva prestar e as mesmas o não forem no prazo que o despacho designar, ficará sem efeito e o interessado

inibido, pelo período de um ano, de, por si ou por interposta pessoa, requerer a montagem de instalações idênticas ou similares.

Art. 16.º Se a autorização for negada, o requerente só poderá renovar o pedido depois de passado um ano sobre a data do despacho, salvo se, dentro deste prazo, for concedida a outrem autorização igual ou semelhante.

17.º As autorizações caducarão se os seus titulares não montarem as instalações e não derem início à laboração dentro do prazo que para tal houver sido fixado.

§ único. Excepcionalmente, quando o justificarem motivos de força maior, devidamente comprovados, poderá ser concedida a prorrogação do prazo, por uma só vez e por período não superior ao inicial, se tiver sido solicitada antes de ter expirado.

Art. 18.º As autorizações para montagem, renovação ou substituição de equipamento fabril ou industrial implicam a obrigação de instalar os maquinismos que assegurem o menor custo de produção, devendo ser inutilizados os existentes, quando de modelos antiquados ou de baixo rendimento. A inutilização será feita a expensas do proprietário com a assistência deste e de representante da Direcção-Geral de Saúde, que do acto lavrará o respectivo auto.

§ único. Em vez da inutilização revista no corpo deste artigo, poderá, havendo motivo justificado, proceder-se à selagem dos maquinismos ou de outro equipamento industrial, do qual o interessado ficará constituído fiel depositário. A selagem, porém, não se manterá por período superior a dezoito meses; e, findo ele, os maquinismos serão inutilizados, ou destinados a qualquer outro fim, mediante prévia autorização ministerial.

Art. 19.º As autorizações poderão ser retiradas, ou modificadas as suas condições, ouvindo-se previamente a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos e o Instituto Nacional do Trabalho, quando os interessados deixem de dar garantias de solidez e estabilidade, não procurem aperfeiçoar a sua produção, não concorram para o progresso da indústria, se desviem dos fins expostos nos seus pedidos, ou não cumpram as condições da autorização.

§ único. Sendo retirada a autorização, o encerramento dos estabelecimentos será assegurado pelas autoridades administrativas ou policiais.

Art. 20.º O disposto nos artigos anteriores é aplicável, com as necessárias adaptações, aos pedidos de autorização para a reabertura dos estabelecimentos, para a preparação de produtos diferentes daqueles a que respeita a autorização obtida, ou ainda para qualquer outro dos efeitos consignados no artigo 3.º.

Art. 21.º Pela transgressão das disposições deste diploma, e sem prejuízo de outras que no caso couberem, é aplicável a multa de 1.000\$ a 100.000\$, a que poderá acrescer o encerramento temporário ou definitivo do estabelecimento e a apreensão dos medicamentos, especializados ou não, fabricados sem licença, os quais serão vendidos nas condições fixadas pelo Ministro do Interior para cada caso, constituindo o produto da venda receita do Estado.

Art. 22.º A fiscalização do cumprimento dos preceitos deste diploma pertence à Direcção-Geral de Saúde, pela Inspecção do Exercício Farmacêutico.

§ 1.º Aos funcionários sanitários incumbe cooperar na fiscalização, cumprindo-lhes especialmente comunicar à Direcção-Geral as infracções de que tiverem conhecimento.

§ 2.º Os organismos corporativos e de coordenação económica da especialidade poderão colaborar na fiscalização, nos termos que, a seu pedido, forem estabelecidos pelo Ministro do Interior.

Art. 23.º As sanções previstas neste diploma serão aplicadas pelo director-geral de Saúde, em processo instruído pela Inspecção do Exercício Farmacêutico.

Art. 24.º Da aplicação da multa e mais penalidades poderá interpor-se recurso para o Ministro do Interior, no prazo de quinze dias.

Art. 25.º Se o transgressor não pagar a multa no prazo de dez dias, a contar da notificação do despacho definitivo, será participado o facto ao tribunal das execuções fiscais, para que este proceda à cobrança coerciva.

Art. 26.º Para assegurar a boa execução do presente diploma, os Ministros do Interior e da Economia farão expedir, através dos respectivos serviços, as instruções e regulamentos que entenderem convenientes, designadamente quanto à apresentação no mercado de novos medicamentos.

Art. 27.º Este decreto entra imediatamente em vigor.

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

Paços do Governo da República, 5 de Maio de 1954. — *Francisco Higinio Craveiro Lopes* — *António de Oliveira Salazar* — *Joaquim Trigo de Negreiros* — *Artur Aguedo de Oliveira* — *Ulisses Cruz de Aguiar Cortês*.

(«Diário do Governo», I Série, de 5 de Maio de 1954).

*N. da R.* — *Sobre a interpretação deste Decreto-Lei — e especialmente do § 2.º do artigo 1.º e do § único do artigo 6.º — que parece não se adaptar ao fim em vista, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos solicitou superiormente alguns esclarecimentos, pelo que no próximo número desta Revista nos ocuparemos devidamente do assunto.*

## IV — NOTICIÁRIO

### ESCOLA SUPERIOR DE FARMÁCIA DE LISBOA

#### PRÊMIO ROCHA E CASTRO

Com os juro de vinte obrigações no valor nominal de mil escudos cada uma, foi instituído um prémio anual que terá o nome do farmacêutico Ernesto da Rocha e Castro, destinado a um aluno da Escola Superior de Farmácia de Lisboa que fôr designado pelo respectivo Conselho Escolar.

Ernesto da Rocha e Castro, farmacêutico distinto exerceu os cargos de chefe dos serviços farmacêuticos na Assistência Nacional aos Tuberculosos e na Farmácia Central do Exército onde evidenciou faculdades de inteligência e trabalho. — *M. T.*

#### DR. LUIS DE SOUSA DIAS

*Concurso para o título de professor agregado do 2.º grupo, na Escola Superior de Farmácia*

As três provas deste concurso que tiveram lugar nos dias 26 de Abril e 20 e 21 de Maio do corrente ano, respectivamente prova prática, lição e dissertação, foram presididos pelo Reitor da Universidade Clássica de Lisboa, senhor prof. Dr. José Gabriel Pinto Coelho.

O candidato Sr. Dr. Luis de Sousa Dias, que foi aprovado, prestou as suas provas na Escola Superior de Farmácia de Lisboa, com muito brilho.

A prova prática foi preenchida pelo «Doseamento dum cresol num cresol saponado» e foi argumentada pelos Senhores professores: Dr. Manuel Pinheiro Nunes de Escola Superior de Farmácia de Lisboa e Dr. Ramos Bandeira de Escola Superior de Farmácia de Coimbra.

Na segunda prova o candidato deu uma lição sobre «Métodos de solução extractiva» e foram arguentes os senhores professores Dr. Anibal Amaral e Albuquerque da Faculdade de Farmácia do Porto e Dr. Manuel Pinheiro Nunes.

A última prova constou duma dissertação sobre «Revertimentos gastro-intestinais de formas farmacêuticas» sendo arguente o professor Dr. Ramos Bandeira.

O júri era constituído ainda pelos senhores professores Dr. Mendes Ribeiro, Director de Escola Superior de Farmácia de Lisboa, Dr. Raúl de Carvalho da mesma Escola, Dr. Lopes Rodrigues e Dr. Manuel Ferreira da Universidade do Porto e Dr. Abílio Fernandes da Universidade de Coimbra. — *M. T.*

## CONGRESSOS INTERNACIONAIS

### JORNADAS FARMACÉUTICAS FRANCESAS

Do presidente destas sempre ininteressantes reuniões farmacéuticas, Dr. Henry David recebemos, acompanhando o programa que adiante transcrevemos, uma carta dizendo quanto seria agradável à Comissão Organizadora ver uma numerosa representação portuguesa comparecer em Paris de 4 a 9 de Outubro próximo.

Muito gostosamente, esperando assim interessar os colegas, apresentamos algumas passagens do programa provisório.

O tema será «A conservação do medicamento»; sendo a sessão inaugural consagrada a uma conferência sobre a «História da conservação do medicamento» e as sessões seguintes a conferências sobre: «Estabilização de solutos injectáveis»; «O problema da obtenção de pós estéreis»; «Os antifúngos»; «A estabilização de formas farmacéuticas»; «Liofilização»; «Prática dos antioxidantes».

Haverá ainda uma conferência sobre «Alguns anos de experiência com a cromatografia — papel» e visitas a diversas fábricas e laboratórios.

A Secretaria geral das *Jornadas* tem a seguinte direcção:

M.<sup>me</sup> Tocque — Lichtenberg — 19, Rue Jacob — Paris — VI<sup>o</sup>

### III CONGRESSO INTERNACIONAL DOS FARMACÉUTICOS CATÓLICOS

Por acordo da Federação Internacional de Farmacéuticos Católicos e do Secretariado Internacional de Farmácia, de *Pax Romana*, realizar-se-á de 2 a 5 de Setembro próximo, em Zaragoza, o III Congresso Internacional de Farmacéuticos Católicos. O tema geral do Congresso será: «Humanismo e Profissão», esplanado em 5 teses.

Além das sessões de estudo, haverá actos religiosos na Basilica de N.<sup>a</sup> Sr.<sup>a</sup> do Pilar, várias festas e recepções. Findo o Congresso, organizar-se-ão passeios turísticos por Espanha.

### XXVII CONGRESSO INTERNACIONAL DE QUÍMICA INDUSTRIAL

Organizado pela *Société de Chimie Industrielle*, realizar-se-á em Bruxelas, de 11 a 19 de Setembro próximo, o XXVII Congresso Internacional de Química Industrial, que é patrocinado pela Federação das Indústrias Químicas da Bélgica, em cuja sede — Rua Joseph II, em Bruxelas — funciona a Secretaria do Congresso.

Pela Comissão Organizadora foi-nos enviado o respectivo regulamento que os interessados poderão consultar na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacéuticos.

### VIII CONGRESSO INTERNACIONAL DE BOTÂNICA

Do Dr. H. Jardines, director da Sociedade Cubana de Botânica, recebemos uma carta e o programa duma excursão que aquela Sociedade promove à Europa por ocasião do VIII Congresso Internacional de Botânica, a realizar em Paris, em Julho de 1954.

Como Lisboa será uma das escalas dos excursionistas, no regresso, pede-nos o Dr. Jardines que demos publicidade a essa visita para conhecimento dos portugueses que se dediquem ao estudo da Botânica e que certamente terão prazer em contactar com os seus ilustres colegas cubanos.

## SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÉUTICOS

### POSSE DA DIRECÇÃO DA SECÇÃO DO PORTO

Com a assistência do nosso colega da Direcção, Sr. Dr. Carlos Silveira — que se deslocou propositadamente ao Porto, para o efeito — tomou posse no dia 4 de Junho corrente a nova Direcção da Secção do nosso Sindicato naquela cidade, a qual ficou assim constituída:

Presidente — *Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano*;

Secretário — *Dr. João Alves da Silva*;

Tesoureiro — *Dr.<sup>a</sup> Ludovina Maria Roseira Dias*.

## COMISSÕES PERMANENTES DO SINDICATO

A Direcção do nosso Sindicato, ponderando a conveniência de constituir algumas Comissões Permanentes, nos termos da alínea 1) do artigo 31.º dos Estatutos nomeou os colegas abaixo designados para fazerem parte das seguintes comissões, que tomaram posse no dia 14 de Abril do ano em curso:

*Comissão da Biblioteca:* Drs. Aluísio Marques Leal, Manuel Lopes e António Perquilhas Teixeira.

*Comissão de Interesses Profissionais:* Drs. António Augusto Moz Teixeira, Vitor Manuel Alegre Branco e Luís Matias Torres.

*Comissão de Conferências:* Prof. Dr. Alberto Correia Ralha e Dr. Sebastião Rego.

## VISITA

A convite da Direcção deu-nos a honra da sua visita às instalações do Sindicato, o Senhor Dr. Carlos Afonso de Carvalho, ilustre Chefe da 3.ª Repartição (Trabalho e Corporações) do I. N. T. P.

Depois de percorrer demoradamente as diversas salas, apreciou na Biblioteca a colecção de revistas e Farmacopeias ultimamente recebidas e algumas preciosidades nela existentes, terminando a visita na Secretaria onde se inteirou sobre o seu funcionamento. Antes de se retirar manifestou aos Directores presentes, por termos bastante honrosos para o nosso Sindicato, a sua satisfação pela visita que tinha efectuado.

Ao nosso ilustre visitante os melhores agradecimentos e cumprimentos da Direcção.

## MOVIMENTO DE ESTUPEFACIENTES

Em harmonia com o Decreto n.º 12 210, os directores técnicos das farmácias do continente e ilhas adjacentes devem enviar, trimestralmente, em duplicado, à Direcção dos Serviços Técnicos do Exército de Farmácia e Comprovação de Medicamentos (Direcção Geral de Saúde), o mapa do movimento de estupefacientes.

## MUDANÇAS DE RESIDENCIA

Todos os sócios do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos devem participar a mudança de residência, a fim de lhes evitar atrasos na cobrança de quotas ou o extravio da «Revista Portuguesa de Farmácia» e outra correspondência.

## AVERBAMENTO NA CARTEIRA PROFISSIONAL

Os averbamentos na Carteira Profissional são obrigatórios quando o respectivo titular passe a exercer a profissão noutra farmácia ou laboratório. Quando este facto se der, a Carteira deve ser enviada ao Sindicato com a indicação do nome do estabelecimento.

## da Ordem dos Farmacêuticos SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

**AUTOS LEVANTADOS** — Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou os seguintes estabelecimentos:

- Posto de Enfermagem (Anibal de Oliveira) — Lamego, 26-2-954.
- Drogaria (Luís de Sousa) — Torres Novas, 17-3-954.
- Ervanária e Perfumaria (António Martins de Vasconcelos) — Porto, 26-3-954.
- Drogaria (Baldomero Gonçalves Gomes) — Porto, 26-3-954.
- Drogaria (Artur P. Branco) — Porto, 26-4-954.
- Drogaria (Pedro F. Bastos) — Porto, 27-4-954.
- Drogaria (Luciano & Matos) — Coimbra, 30-4-954.
- Drogaria (Sebastião N. Brito) — Porto, 5-5-954.
- Drogaria (António Augusto) — Porto, 5-5-954.
- Propagandista de Feira (Maria Gomes Vieira), 9-5-954.
- Propagandista de Feira, (Avelar dos Santos), 9-5-954.
- Drogaria (Felismino & Sá) — Porto, 12-5-954.
- Drogaria (Mário A. Araújo) — Rio Tinto, 18-5-954.

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Exercem presentemente a profissão nos estabelecimentos e localidades abaixo mencionados os seguintes farmacêuticos :

Nome dos Farmacêuticos	Farmácias	Localidades
António Borges .....	Borges	Fermentelos
Maria Isabel Barreto e Gouveia Martins ...	Central	Almada
Teresa Manuela Gomes Moutinho .....	Higiénica	Venda Nova —
Armindo Joaquim Gonçalves .....	Dalton	Lisboa
José António Neves Brak-Lamy .....	Pablo	Grândola
Elzira Teresa Dantas .....	Cardoso	Povoas de Varzim
Maria Isaura Ribeiro Cabral Sampaio .....	Lab. Far. do Porto	Porto
Adélia Vieira Rosa .....	A. César	Lisboa
Maria José da Providência Correia Henriques	Carvalho	Portimão
Alfredo dos Santos Balacó .....	Moderna	Ilhavo
Noémia Amélia Diniz Branco Igreja .....	Mendes	Santarém
Maria Helena Corrêa Pressler .....	Simões	Vermelha-Cadaval
Isaura Maria Fernanda Reis Lima .....	Faria	Santo Tirso
Fernando Gomes de Lemos .....	Central	Meda
Fernando Soares Pombeiro Castelões .....	N. Porta do Olivai	Porto
Maria Eduarda Nuncio Mosqueira .....	Nogueira	Venda do Pinheiro
Amália de Brito Pina .....	Popular	Loriga — Seia
Maria do Carmo Rua .....	Rua	
Maria do Rosário Ribeiro Dias Matos Cor-		Penedono
reia Tavares .....	Daniel de Matos	Sobreira Formosa
Alda Alvim Monteiro .....	Do Chão Verde	Rio Tinto
Lúcio de Almeida Albuquerque .....	Albuquerque	Mangualde
Adriano Venâncio Coelho .....	Confiança	Barros — Grândola
Júlia Duarte Dias .....	Fonseca	Celorigo da Beira
Galiano Xavier Martins .....	Varela	Ponta do Sol
Maria Teresa Pires Carvalho Erse .....	Castro	Abrigada
Prazeres da Conceição Correia .....	Valente	Alpedrinha
Maria Bárbara Vaz Martins .....	Aires da Silva	Lisboa
Almerinda Marques Leitão .....	Serra	Serra de El-Rei
Ivone Casimiro Caldas Pereira .....	Central	Pêniche
Aquiles Mem Rodrigues Minga .....	Moderna	Pais Mendes — F.
Mário F. Henriques dos Santos .....	Freitas	do Zezere
Julieta S. Esteves Abreu .....	Lizardo	Sêrpins
Arlete da Bela Ferreira .....	Central do Areeiro	Portalegre
		Lisboa

## FALECIMENTOS

Registou-se, durante o trimestre corrente, o falecimento dos seguintes sócios do nosso Sindicato:

- Arnaldo Ribeiro — Costa do Valado (Aveiro);  
 Artur Nunes — Lisboa;  
 Etelvina de Oliveira Ribeiro — Paredes de Coura;  
 José Emilio de Figueiredo — Vila Pouca de Aguiar.

As famílias enlutadas apresentamos sentidos pesames.

A DIRECÇÃO

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA

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. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA;  
A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA;  
L. NOGUEIRA PRISTA; 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. SOLISA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. IV ★ 1954

JULHO - SETEMBRO ★ N.º 3

## TRABALHOS ORIGINAIS

### ESTUDO DA ABSORÇÃO RECTAL NO COELHO DA ESTREPTOMICINA VEICULADA POR UM INTERMÉDIO HIDROSSOLÚVEL (POLIETILENOGLICÓIS) E POR ÓLEO DE CACAU (\*)

L. SILVA CARVALHO e MARIA LUÍSA PAIS DA SILVA

Um dos problemas que se apresenta para equacionar quando se tem em vista administrar uma nova droga pela via rectal consiste em avaliar o grau de absorção da substância por essa via. Podem não se atingir teores terapêuticos sanguíneos no sangue por que a droga seja destruída na região rectal ou por não ocorrer a passagem para a corrente sanguínea.

O que está descrito sobre a absorção rectal da estreptomicina, e que quase data do aparecimento deste antibiótico, é praticamente nulo, dado que se limita a duas referências contraditórias e imprecisas. Assim, enquanto MOLITOR<sup>(22)</sup> deixou escrito ter notado adequada absorção pela via rectal, sem sequer, no entanto, precisar se tal observação se reputava ao homem se ao animal, MANDEL e THAYLER<sup>(20)</sup>, ao contrário, referiram não ter verificado absorção deste antibiótico ao administrá-lo por supositórios.

Mostrou-se-nos, pois, de interesse proceder ao esclarecimento deste problema.

(\*) Trabalho apresentado no 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, Santiago de Compostela, Agosto de 1954.

Tinhamos, há muito, como aceitável — e experiências nossas com outras drogas assim no-lo têm confirmado — que a passagem de dado composto através da mucosa rectal para o sangue é condicionada, no seu comportamento, pelo produto que o veicule, ou seja conforme a natureza do intermédio do supositório utilizado.

Embora, teòricamente, seja aceitável esta diferença, os trabalhos de estudos da absorção de drogas pelo recto não a consideram, normalmente. A nosso ver, e de acordo com os resultados que temos colhido, as conclusões alicerçadas num trabalho sem a discriminação formal do intermédio usado são destituídas de inteiro significado, quando se pretendam tomar como traduzindo o comportamento geral da absorção de dada droga pelo recto. Assim é por esse comportamento poder ser bem distinto do ocorrido quando se use um intermédio de natureza muito diferente, por exemplo, um intermédio gorduroso e outro hidrossolúvel.

O facto levou-nos a estudar a absorção rectal da estreptomina, usando duas espécies de supositórios, uns preparados com o velho e consagrado intermédio óleo de cacau e outros com polietilenoglicóis, produtos hidrossolúveis.

Como referimos, são praticamente nulos e inconcludentes os estudos sobre a absorção da estreptomina pelo recto.

Embora o comportamento haja de ser um tanto diferente quando se estuda a absorção através de todo o tracto gastrintestinal, vamos referir os resultados dos estudos que foram feitos para avaliar a absorção da estreptomina quando administrada *per os*, muito mais numerosos e concordantes.

STEBBINS, GRAESSLE e ROBINSON<sup>(20)</sup>, que estudaram a absorção e a excreção da estreptomina em animais, escreveram: «Sequentes à administração oral de doses elevadas de estreptomina no ratinho (200.000 u por kg), sòmente pequenas quantidades da droga foram reconhecidas no sangue (2 u pcr ml)».

«Cães a que foram dadas oralmente 100.000-200.000 unidades por kg, com o estômago vazio, e sacrificados 24 horas depois, apresentaram 60-80 % da droga não absorvida no tracto gastrintestinal. Cerca de 5-10 % da droga apareceu na urina durante este período de tempo. Apenas vestígios de estreptomina púderam ser observados no sangue destes animais».

ZINTEL e associados<sup>(21)</sup>, que administraram, oralmente, 1.000.000 de unidades por dia a 6 pacientes, referem-se assim: «A maior parte da droga foi recuperada nas fezes. A concentração da estreptomina nas fezes aumentou rapidamente durante os primeiros dias de tratamento. Depois de 4 dias de terapêutica, a concentração estreptomínica nas fezes foi usualmente entre 1.000 e 5.000 unidades por grama de fezes. Um individuo que havia recebido 1.000.000 de unidades, diàriamente, *per os*, durante 6 dias, apresentava uma concentração fecal de 9.000 unidades de estreptomina por grama de fezes. Apenas ocasionalmente alguma estreptomina foi encontrada no sangue, e, então, em quantidades pequenas, nomeadamente de 1 a 6 unidades por cm<sup>3</sup>. Apenas ocasionais concentrações mensuráveis de estreptomina foram encontradas na urina sequentes à administração oral de 1.000.000 de unidades, em 4 casos».

BUGGS *et al.* (1), que estudaram a absorção, distribuição e excreção deste antibiótico no homem, exprimem-se desta forma: «Nenhuma estreptomina pôde ser identificada no sangue ou na urina de 2 pessoas, 1, 2 ou 4 horas após uma dose oral, singular, de 500.000 unidades. A urina reunida das 4 às 24 horas sequentes à administração não continha quantidades demonstráveis de estreptomina. Depois de uma dose singular de 1.000.000 de unidades, a estreptomina apareceu no soro de 2 individuos nas concentrações de 0,22 unidades, ao fim de 1 hora. Nenhuma estreptomina foi denunciável ao fim de 2 e 4 horas após a administração daquela dose. Amostras de urina obtidas durante as 24 horas con-

tinham cerca de 0,5 u de estreptomina por  $cm^2$ . Em 2 pacientes, depois de uma dose oral de 2.000.000 de unidades, a concentração encontrada no soro foi de 0,22 unidades, num deles, ao fim de 1, 2 e 4 horas, e de 0,44 unidades, ao fim de 2 e 4 horas, no soro do outro. Não foi reconhecível antibiótico no soro do segundo indivíduo ao fim de 1 hora. Colheitas de urina de 24 horas destas pessoas continham cerca de 1,5 unidades de estreptomina por  $cm^2$ .

ADCOCK e HETIG<sup>(1)</sup>, que também procederam ao estudo da absorção, distribuição e excreção deste mesmo antibiótico, anotaram que «a administração oral de estreptomina em doses singulares de 400.000 e 500.000 unidades não foi seguida por qualquer concentração demonstrável no soro, não aparecendo na urina, ou apenas em vestígios. A um doente a que foi dado o antibiótico mais prolongadamente, por 6 dias, *per os*, numa posologia de 4.000.000 de unidades por dia (500.000 u cada 3 horas), foram notados vestígios no soro; em determinações diárias e quantidades entre 0,2 e 0,5 do total administrado em cada dia foram encontrados nas urinas colectadas durante 24 horas. As fezes obtidas depois de 3 dias desta posologia continham 8.700 unidades por grama».

HEILMAN *et al.*<sup>(2)</sup> verificaram que «a estreptomina não foi encontrada no soro sanguíneo de doentes quando receberam quantidades tão elevadas como 500.000 u, administradas em doses de 125.000 unidades cada 6 horas. Por outro lado, a excreção de estreptomina na urina desses doentes foi desprezível num período de 24 horas». Estes investigadores da *Mayo Clinic* deixaram assim traduzidas as suas observações noutra revista<sup>(3)</sup>: «Tanto como 500.000 unidades por dia foram dadas por nebulização e *per os*. Nestes casos, a estreptomina não foi demonstrável no soro sanguíneo dos pacientes e a excreção dos antibióticos na urina foi desprezível».

REIMANN *et al.*<sup>(4)</sup>, aplicando a um doente com febre tifóide, igualmente reconheceram que a estreptomina, quando administrada oralmente, apenas aparece em vestígios na urina e no sangue, sendo a maior parte excretada, não alterada, nas fezes. Escreveram: «Com doses de 1 milhão de unidades, apareceram nas fezes 4.000 u por grama e com 4 milhões de unidades, 19.000 u por grama».

Ainda outras observações se poderiam anotar, como RUTSTEIN *et al.*<sup>(5)</sup>, que não verificaram absorção de estreptomina administrada oralmente, em cápsulas, a crianças; como PICHON<sup>(6)</sup>, que reconheceu ser o mesmo antibiótico inteiramente eliminado nas fezes, sendo, portanto, nula a sua absorção quando foi administrado *per os* a crianças.

Vários trabalhos, pois, demonstraram que, por administração oral, as concentrações de estreptomina obtidas no sangue são nulas ou muito fracas, ainda quando doses relativamente elevadas são administradas.

Concordantemente com este facto denunciador de desprezível absorção deste antibiótico através do tracto gastrintestinal está a concomitante circunstância da sua recuperação em percentagem muito elevada nas fezes.

O não aparecimento desta droga em quantidades terapêuticas no soro sequentes à administração oral deve-se, pois, à pobre absorção que ocorre e não propriamente a uma destruição no mesmo tracto.

É precisamente por isso que a estreptomina, tendo-se revelado possuidora de uma acentuada actividade traduzível pela redução do número de organismos no tracto intestinal do animal<sup>(34, 38)</sup> e no homem<sup>(3, 24, 40, 41)</sup>, passou a ser largamente usada para se desempenhar de uma acção local no intestino. E, assim, este antibiótico tornou-se um eficaz agente terapêutico não só nas doenças entéricas<sup>(2, 5, 6, 8, 9, 14, 15, 16, 18, 19, 21, 23, 26, 27, 30, 32, 33, 35)</sup> como também na medicina preventiva pré e pós-operatória na cirurgia do tracto gastrintestinal<sup>(7, 13, 17, 22, 28, 29, 37)</sup>.

A circunstância, pois, unânimemente reconhecida por tantos trabalhos, de a estreptomina encontrar grandes dificuldades em atravessar a parede intestinal quando administrada oralmente — ao lado do nulo conhecimento de que se dispõe sobre a absorção pelo recto — mais reforçava a

necessidade de se avaliar o grau de absorção por esta via antes de se proceder à apresentação deste antibiótico sob a forma farmacêutica de supositórios.

É este o escopo do presente trabalho e nessa necessidade se justifica a sua realização.

## DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

**Drogas** — Todas as drogas, antibiótico e polietilenaglicóis utilizados, foram previamente submetidas a análise. Estas últimas substâncias eram dos produtores Lamex Chemical Corporation, de Nova Iorque.

**Supositórios** — Os supositórios de intermédio hidrossolúvel foram preparados segundo a fórmula: polietilenoglicol 1500 - 15 p., polietilenoglicol 6000 - 75 p. (\*). A técnica preparatória consistiu na fusão prévia do intermédio misto, a b. m., e perfeita incorporação sequente do antibiótico. Os supositórios preparados com óleo de cacau continham apenas este intermédio simples.

Tanto uns como outros supositórios titulavam a 50 mg de base estreptomycinica (sob a forma de sulfato).

**Nota:** — Inicialmente, experimentaram-se, num grupo de 8 animais, supositórios (preparados com os polietilenaglicóis) titulando a 150 mg de estreptomycinica. Em todos os animais, certo número de soros apresentavam concentrações superiores a 4 mcg por cm<sup>2</sup>, forçando à diluição de grande número de soros a dosear.

A fim de evitar esta diluição (nunca se podendo prever com segurança quais os soros que careceriam de ser diluídos e as proporções mais apropriadas, embora fossem, fundamentalmente, a quase totalidade dos soros colhidos aos 30 m. e 1 hora após a administração, mas também alguns dos tomados aos 15 minutos e às 3 horas depois da aplicação), reduziu-se o título dos supositórios para 100 mg, fazendo-se a sua administração a outro grupo de 8 animais e doseou-se o teor antibiótico dos seus soros. Como ainda se observasse elevado número de soros apresentando uma concentração superior a 4 mcg, passou-se a ensaiar supositórios (noutros 8 animais) titulando a 70 mg. Este valor de estreptomycinica ainda se revelou um tanto elevado, pelo que se fixou definitivamente a concentração estreptomycinica por supositório em 50 mg. Evitou-se descer ligeiramente mais o teor do antibiótico, a fim de não reduzir excessivamente a concentração de estreptomycinica, no caso da administração de supositórios preparados com óleo de cacau.

**Animais** — Utilizou-se como animal de experiência o coelho de ambos os sexos, de peso médio à volta de 2,8 kg.

Antes da aplicação do supositório, não se procedeu a qualquer limpeza fecal do intestino, tendo-se apenas privado da alimentação (a água manteve-se *ad libitum*) durante as 14 horas que antecederam a sua administração; esta restrição alimentar manteve-se durante todo o período em que durou a colheita das diferentes amostras de sangue.

**Soros** — Para a dosagem da estreptomycinilémia, procedeu-se a colheitas de sangue, a-sépticamente (à volta de 7 ml), na orelha marginal, segundo um horário, previamente reconhecido como conveniente: 15 m., 30 m., 1, 3, 5, 7, 9 e 11 horas após a aplicação do supositório. Com um tal horário, teve-se em vista, com as primeiras colheitas, reconhecer se a absor-

(\*) Experimentou-se a mesma fórmula incluindo 10 p. de água destilada. Verificou-se, porém, incompatibilidade deste intermédio com a estreptomycinica, pelo que não foi usada a fórmula hidratada.

ção era rápida, e, com as últimas, verificar se prolongada. O sangue foi centrifugado e os soros utilizados dentro de lapsos de tempo reduzidos, mantidos no frigorífico, entretanto.

**Dosagem** — Usámos como método de dosagem o estabelecido pela F. D. A. (Washington) para avaliação das concentrações de estreptomicina e diidroestreptomicina no soro sanguíneo e outros fluidos corpóreos.

É um método de placas com cilindros em que se utiliza como organismo o *Bacillus subtilis* (usámos a estirpe ATCC 6633). Como diluente do padrão estreptomicínico emprega-se uma solução estéril da fracção V de plasma de boi, a 7 %, em tampão de fosfato potássico, levando a um pH final de 7,4.

Os meios empregues foram obtidos hidratando os produtos *Streptomycin Assay Agar* e *Penassay Seed Agar* de Difco Laboratories, Detroit, Michigan (correspondentemente fórmulas n.ºs B-277 e B-263 do respectivo catálogo).

QUADRO I

DISTRIBUIÇÃO DOS TEORES PENICILÍNICOS NO SORO SEQUENTES A ADMINISTRAÇÃO DE UM SUPOSITÓRIO CONTENDO 50 mg DE ESTREPTOMICINA

(Intermédio: polietilenoglicol 6.000, 75 %; polietilenoglicol 1.000, 15 %)

Concentrações estreptomicínicas no soro (mcg/ml)	Tempo após a administração do supositório							
	15 m	30 m	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h
> 5,0	—	7 em 16	3 em 13	1 em 13	—	—	—	—
4,0 - 5,0	3 em 16	4 em 16	7 em 13	2 em 13	4 em 12 (*)	—	—	—
3,0 - 3,99	4 em 16	3 em 16	3 em 13	4 em 13	1 em 12	—	—	—
2,0 - 2,99	7 em 16	2 em 16	—	2 em 13	4 em 12	4 em 14	1 em 14	1 em 12
1,0 - 1,99	2 em 16	—	—	4 em 13	6 em 12	7 em 14	8 em 14	6 em 12
< 1,0	—	—	—	—	—	3 em 14	5 em 14	5 em 12
Valores médios (**)	3,03 (16)	4,76 (16)	4,54 (13)	3,19 (13)	2,08 (12)	1,61 (14)	1,32 (14)	1,21 (12)

(\*) Precisamente igual a 4,0.

(\*\*) Entre parêntesis, o número de soros usados para a determinação de cada valor.

## QUADRO II

DISTRIBUIÇÃO DOS TEORES PENICILÍNICOS NO SORO SEQUENTES À ADMINISTRAÇÃO DE UM SUPOSITÓRIO CONTENDO 50 mg DE ESTREPTOMICINA

(Intermédio: óleo de cacau)

Concentrações estreptomicínicas no soro (mcg/ml)	Tempo após a administração do supositório							
	15 m	30 m	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h
> 5,0	—	1 em 15	1 em 15	—	—	—	—	—
4,0 - 5,0	—	1 em 15	2 em 15	1 em 15	—	—	—	—
3,0 - 3,99	—	4 em 15	7 em 15	3 em 15	1 em 13	—	—	—
2,0 - 2,99	6 em 15	4 em 15	2 em 15	3 em 15	2 em 13	1 em 14	—	—
1,0 - 1,99	7 em 15	4 em 15	3 em 15	7 em 15	8 em 13	7 em 14	7 em 15	4 em 9
< 1,0	2 em 15	1 em 15	—	1 em 15	2 em 13	6 em 14	8 em 15	5 em 9
Valores médios (*)	1,69 (15)	2,52 (15)	3,20 (15)	2,10 (15)	1,42 (13)	1,18 (14)	1,16 (15)	1,14 (9)

(\*) Entre parêntesis, o número de soros usados para a determinação de cada valor.

## RESULTADOS

As concentrações de estreptomicina encontradas nos diferentes soros sanguíneos colhidos após determinados lapsos de tempo sequentes à administração rectal de um único supositório titulando a 50 mg de estreptomicina (sob a forma de sulfato), no intermédio hidrossolúvel mistura de 15 p. de polietilenoglicol 1500 e 75 p. de polietilenoglicol 6000, são anotadas no Quadro I.

Os teores estreptomicínicos encontrados nos sangues, colhidos depois de iguais períodos de tempo após a aplicação de um único supositório, do mesmo título em antibiótico, mas preparado com óleo de cacau, figuram no Quadro II.

A fim de se reconhecer que os valores mais baixos de actividade antimicrobiana não seriam determinados pelo próprio soro sanguíneo, praticaram-se dosagens, com o mesmo protocolo experimental, utilizando soros

correspondentes a sangues colhidos nos animais antes da aplicação dos supositórios.

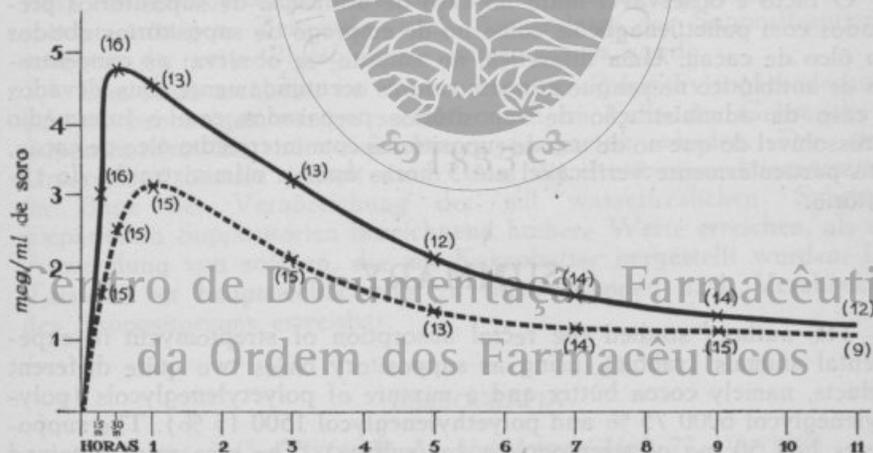
É curioso assinalar que, nestas condições, em 23 soros de outros tantos animais, nenhum deles apresentou precisamente uma actividade igual a zero. O valor encontrado, é, porém, mínimo: na maioria dos casos inferior a 0,1 mcg/ml e noutros entre 0,1 - 2 mcg/ml, portanto valores que jamais podem acarretar a mínima perturbação na interpretação dos resultados obtidos com os soros de animais com estreptomina.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos revelam uma fácil e rápida absorção rectal da estreptomina, tanto quando veiculada pelo intermédio hidrossolúvel como pelo óleo de cacau.

Uma diferença se salienta quando se usam os supositórios oleosos ou os hidrossolúveis. Com os supositórios preparados com os polietileno-

CURVAS DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS DE ESTREPTOMICINA NO COELHO APÓS ADMINISTRAÇÃO DE 1 SUPPOSITÓRIO DE 50 mg DE ANTIBIÓTICO



— Supositório preparado com intermédio hidrossolúvel (polietilenoglicóis).

- - - - - Supositório preparado com óleo de cacau.

( ) Número de avaliações usadas para a determinação de cada ponto.

glicóis, as concentrações estreptomínicas no sangue são marcadamente mais elevadas nas primeiras horas após a administração do que no caso de se aplicarem supositórios preparados com óleo de cacau. Esta elevação da estreptomícinemia das primeiras horas obtida com os supositórios preparados com polietilenoglicóis não mostra comprometer o prolongamento das concentrações do antibiótico, as quais, até à 11.<sup>a</sup> hora após a aplicação do supositório, não são inferiores às resultantes do emprego de supositórios

preparados com óleo de cacau. Na realidade, a nitidamente mais elevada concentração estreptomycinilémica observada no caso da aplicação dos supositórios hidrossolúveis poderia ocasionar, a partir de certo momento após a aplicação dos mesmos, concentrações de antibiótico mais reduzidas do que as obtidas em correspondentes soros de animais a que se houvesse aplicado supositórios preparados com óleo de cacau, por a absorção desenvolvida em maior escala anteriormente poder reduzir os teores estreptomycinilémicos nos tempos seguintes, mas tal facto não foi notado. Pelo menos até 11 horas após a aplicação do supositório hidrossolúvel, nunca a concentração de antibiótico no soro foi inferior (mas, antes ao invés) à encontrada em sangues de animais a que se administrou supositórios de óleo de cacau, e isto não obstante ser muito mais elevada a concentração de antibiótico no sangue nas primeiras horas após a aplicação.

## CONCLUSÕES

A aplicação de um único supositório na região rectal do coelho de 50 mg de estreptomycina (sob a forma de sulfato) determina concentrações de antibiótico no sangue denunciáveis já ao cabo de 15 minutos — tempo após a aplicação do supositório em que se praticou a primeira colheita de sangue.

O facto é observável tanto no caso de utilização de supositórios preparados com polietilenoglicóis como no de emprego de supositórios obtidos com óleo de cacau. Uma diferença, no entanto, se observa: as concentrações de antibiótico no sangue atingem valores acentuadamente mais elevados no caso da administração de supositórios preparados com o intermédio hidrossolúvel do que no do uso de supositórios com intermédio óleo de cacau, facto particularmente verificável até 5 horas após a administração do supositório.

## SUMMARY

The authors studied the rectal absorption of streptomycin in experimental animals (rabbit), using as suppository bases two quite different products, namely cocoa butter and a mixture of polyethyleneglycols (polyethyleneglycol 6000 75 % and polyethyleneglycol 1500 15 %). The suppositories had 50 mg of streptomycin (as sulfate). The sera were obtained from the marginal vein of the rabbit ear 15 and 30 minutes, 1, 3, 5, 7, 9, and 11 hours after the administration of a single suppository.

The authors used the FDA method for the determination of streptomycin concentrations in serum (the cup-plate method using *Bacillus subtilis*).

The application of a single suppository of 50 mg of streptomycin (as a sulfate) causes the appearance of the antibiotic in the blood already after 15 minutes (time after which the first blood sample was taken). This takes place using suppositories prepared with polyethyleneglycols as well as with those made of cocoa butter. There is however an important difference: the antibiotic concentrations in the blood reaches levels mar-

edly higher with the suppositories prepared with the water-soluble base than with those made with the cocoa butter base. This is particularly noticeable up to 5 hours after the administration of the suppository.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser haben die rectale Absorption des Streptomycins am Tier (Kaninchen) studiert, indem sie als Excipienssubstanz der Suppositorien zwei verschiedene Produkte anwandten: die Kakaobutter und ein Mischung aus Polyäthylenglykolen (Polyäthylenglykol 6000 75 % und Polyäthylenglykol 1500 15 %).

Die Suppositorien wurden bei 50 mg Streptomycin (in Form von Sulfat) titriert.

Das fuer das Serum destinierte Blut wurde der Marginalvene des Kaninchens 15 Minuten, 30 Minuten, 5, 7, 9, und 11 Studen nach Verabreichung eines einzigen Suppositoriums entnommen.

Die Verfasser haben sich des F. D. A. — Verfahrens zur Bestimmung der Streptomycinkonzentrationen in Serum bedient (Methode der Platten mit Zylindern unter Anwendung des *Bacillus subtilis*).

Die Verabreichung eines einzigen Suppositoriums, 50 mg Streptomycin enthaltend, in der Rectalregion des Kaninchens (in Sulfatform) loest Antibioticumkonzentrationen im Blute aus, die sich schon 15 Minuten spaeter anzeigen, Zeitpunkt, nach Anwendung des Suppositoriums, an welchem die erste Blutentnahme unternommen wurde.

Dies kann nicht nur bei Anwendung der Polyäthylenglykodensuppositorien beobachtet werden sondern auch im Falle des Gebrauchs von Suppositorien, die mit Kakaobutter präpariert wurden. Der einzige Unterschied besteht jedoch darin, dass die Antibioticumkonzentrationen im Blute bei Verabreichung der mit wasserlöslichen Substanzen präparierten Suppositorien bezeichnend höhere Werte erreichen, als unter Anwendung von solchen, die mit Kakaobutter hergestellt wurden. Diese Tatsache ist hauptsächlich bis zu fünf Stunden nach Verabreichung des Suppositoriums erweisbar.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) ADCOCK, J. D. e HETTIG, R. A.: *Arch. Internal Med.*, **77**, 179 (1946).
- (<sup>2</sup>) BLOCH, L.; MILZER, A. e KERDEMAN, E.: *Gastroenterology*, **12**, 509 (1949).
- (<sup>3</sup>) BRISOU, J. e ARDISSON, A.: *Ann. inst. Pasteur*, **82**, 603 (1952).
- (<sup>4</sup>) BUGGS, C. W.; PILLING, M. A.; BRONSTEIN, B.; HIRSHFELD, J. W.; WORZNIAK, L. e KEY, L. J.: *J. Clin. Invest.*, **25**, 94 (1945).
- (<sup>5</sup>) CHANG, S. Y. e SU, T. F.: *J. Pediat.*, **38**, 602 (1951).
- (<sup>6</sup>) COCOZZA, G. e FEROLA, R.: *Pediatrics*, **59**, 90 (1951).
- (<sup>7</sup>) DONALDSON, R. C. e BRICKER, E. M.: *A. M. A. Arch. Surg.*, **62**, 118 (1951).
- (<sup>8</sup>) ELSDON-DEW, ARMSTRONG, T. G. e WILMOT, A. J.: *Lancet*, **263**, 104 (1952).
- (<sup>9</sup>) FULLER, F. P.: *Pediat. am.*, **7**, 392 (1949).
- (<sup>10</sup>) GORZYNSKI, E. A. e NETER, E.: *Antibiotics and Chemotherapy*, **3**, 798 (1953).
- (<sup>11</sup>) HEILMAN, D. H.; HEILMAN, F. R.; HINSHAW, H. C.; NICHOLS, D. R. e HERRELL, W. E.: *Am. J. Med. Sci.*, **210**, 576 (1945).
- (<sup>12</sup>) HEILMAN, D. H.; HEILMAN, F. R.; HINSHAW, H. C.; NICHOLS, D. R. e HERRELL, W. E.: *Proc. Staff Meeting Mayo Clinic*, **20**, 408 (1945).

- (<sup>12</sup>) HERFORT, R. A. e STANDARD, S.: *Ann. Surg.*, **128**, 987 (1948).
- (<sup>11</sup>) HERRELL, W. E. e NICHOLS, D. R.: *Proc. Staff Meeting, Mayo Clinic*, **20**, 449 (1945).
- (<sup>10</sup>) HERRELL, W. E. e WELLMAN, W. E.: *M. Clin. North Amer.*, **34**, 319 (1950).
- (<sup>9</sup>) HUGHES, J. D.: *J. Am. Med. Assoc.*, **150**, 1456 (1952).
- (<sup>8</sup>) KANE, L. W. e FOLEY, G. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **66**, 201 (1947).
- (<sup>7</sup>) KEEFER, C. S.; BLAKE, F. G.; LOCKWOOD, J. S.; LONG, P. H.; MARSHALL, E. K. Jr. e WOOD, W. B. Jr.: *J. Am. Med. Assoc.*, **132**, 4 (1946).
- (<sup>6</sup>) KIRSCHNER, W. F.: *N. Y. State J. Med.*, **46**, 525 (1946).
- (<sup>5</sup>) LIEBERMAN, W.: *N. Y. State J. Med.*, **46**, 2178 (1946).
- (<sup>4</sup>) MANDEL E. E. e THAYER J. D., *Fred. Proc.*, **6**, 353 (1947).
- (<sup>3</sup>) MANTEROLA, A.; UNDIRRAGA, O. e MENEGHELLO, J.: *Rev. chilena pediat.*, **22**, 1 (1951).
- (<sup>2</sup>) MOLITOR H., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **23**, 196 (1947).
- (<sup>1</sup>) MORTON, H. S. e SMITH F.: *Arch. Surg.*, **57**, 520 (1948).
- (<sup>23</sup>) NICHOLS, D. R. e HERRELL, W. E.: *J. Am. Med. Assoc.*, **132**, 200 (1946).
- (<sup>24</sup>) NITSCH, K. e ADAMEK, H.: *Monatsschr. Kinderheilk.*, **98**, 21 (1950).
- (<sup>25</sup>) PICHON, R.: *Maroc. med.*, **28**, 715 (1949).
- (<sup>26</sup>) PULASKI, E. J. e AMSPACHER, W. H.: *Bull. U. S. Army Med. Dep.*, **6**, 750 (1946).
- (<sup>27</sup>) PULASKI, E. J. e AMSPACHER, W. H.: *New Engl. J. Med.*, **237**, 419 (1949).
- (<sup>28</sup>) PULASKI, E. J. e BAKER, H. J.: *J. Lab. Clin. Med.*, **34**, 186 (1949).
- (<sup>29</sup>) PULASKI, E. J.; CONNELL, J. F., Jr. e SEELEY, S. F., *Ann. Surg.*, **132**, 225 (1950).
- (<sup>30</sup>) REID, J. J. R.; JENKINS, D. E. e OWEN, C. R.: *Am. J. Med. Sci.*, **218**, 145 (1949).
- (<sup>31</sup>) REIMANN, H. O.; ELIAS, W. F. e PRICE, A. H.: *J. Am. Med. Assoc.*, **128**, 175 (1945).
- (<sup>32</sup>) REIMANN, H. A.; PRICE, A. H. e ELIAS, W. F.: *Arch. Internal Med.*, **76**, 269 (1945).
- (<sup>33</sup>) REIMANN, W. F. e PRICE, A. H.: *J. Am. Med. Assoc.*, **128**, 175 (1945).
- (<sup>34</sup>) ROBINSON, H. J.; GRAESSLE e SMITH, D. G.: *Am. J. Med. Sci.*, **209**, 128 (1945).
- (<sup>35</sup>) ROGS, S.; BURKE, F. G.; RICE, E. C.; BISCHOFF, H. e WASHINGTON, J. A.: *J. Am. Med. Assoc.*, **141**, 183 (1949).
- (<sup>36</sup>) RUTSTEIN, D. D.; STEBBINS, R. B.; CATHCART, R. T. e HARVEY, R. M.: *J. Clin. Invest.*, **24**, 898 (1945).
- (<sup>37</sup>) SILVANI, H. L.; ROTHENBERG, S.; WASMER, H.; AMLUXEN, J. e McCORKLE, H. J.: *Surg., Gynecol. Obstet.*, **85**, 721 (1947).
- (<sup>38</sup>) SMITH, D. G. e ROBINSON, H. J.: *J. Bacteriol.*, **50**, 613 (1945).
- (<sup>39</sup>) STEBBINS, R. B.; GRAESSLE, O. E. e ROBINSON, H. J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **60**, 68 (1945).
- (<sup>40</sup>) TIETZ, C. J. e SCHNEIDER, P. W.: *Zentr. Bakteriolog., Parasitenk., Abt.*, **156**, 57 (1950).
- (<sup>41</sup>) ZIMMERMAN, L. E.; COOPER, M. e GRABER, C. D.: *Am. J. Clin. Path.*, **22**, 549 (1952).
- (<sup>42</sup>) ZINTEL, H. A.; FLIPPIN, H. E.; NICHOLS, A. C.; WILEY, M. M. e RHOADS, J. E.: *Am. J. Med. Sci.*, **210**, 421 (1945).

(Departamento de Investigação e Verificação, Secção de Bacteriologia, dos Laboratórios Atral, de Lisboa).

## ESTUDO DO ESTABELECIMENTO DE UMA TÉCNICA DE DOSAGEM MICROBIOLÓGICA DE UMA ASSOCIAÇÃO POLIANTIBIÓTICA: ESTREPTOMICINA, BACITRACINA, NEOMICINA E POLIMIXINA (\*)

L. SILVA CARVALHO e MARIA DE LOURDES ALVES SANTOS

Em dado momento, apresentou-se ao Departamento de análises do nosso Laboratório a necessidade de doseamento de cápsulas contendo a mistura de 3 antibióticos, bacitracina, neomicina e estreptomicina (*Tri-Sinerge*) e a de 4: aquelas três citadas substâncias mais a polimixina (*Poli-Sinerge*).

Certas associações poliantibióticas podem apresentar dificuldades na realização da sua dosagem microbiológica individual, por alguns desses antibióticos poderem possuir, simultaneamente, acção inibidora contra o organismo utilizado no ensaio de um deles.

Pode até dar-se a circunstância de dado organismo ser apenas sensível a determinado antibiótico, mas verificar-se efeito sinérgico quando a acção inibidora se exerça em presença de um outro para o qual, isoladamente, tal organismo seria insensível.

Por vezes, a simples especificidade verificada nos organismos e meios de ensaio a utilizar em cada dosagem individual é suficiente para excluir a interferência de dado antibiótico na dosagem de outro. As próprias fracas diluições finais a que é levado um antibiótico interferente na dosagem afectada poderão afastar essa interferência.

O problema que se nos apresentou, antes de mais, foi reconhecer a viabilidade da dosagem de cada um dos antibióticos figurando na citada associação em presença dos outros.

Procedeu-se, pois, como ponto de partida, à dosagem individual de cada um dos componentes do conjunto poliantibiótico, em presença dos outros restantes.

### Resultados

Verificou-se que, nas condições analíticas usadas (métodos da F. D. A., *vide* adiante), os ensaios da estreptomicina, da bacitracina e da polimixina — mercê dos organismos e meios culturais próprios e distintos para cada caso — eram realizáveis sem se observar interferência dos outros antibióticos presentes.

No caso, porém, da dosagem da neomicina ocorria interferência que se traduzia por um aumento do diâmetro dos discos de inibição bacteriana.

Procedendo-se à dosagem do mesmo antibiótico em presença apenas de cada um dos outros, reconheceu-se que a interferência era determinada pela associação da estreptomicina.

Nestes ensaios utilizou-se como solução padrão nas placas uma solução de neomicina isolada, para confrontar o diâmetro do disco de inibição bacteriana neste caso com o determinado pela solução mista de neomicina + um dos outros antibióticos.

(\*) Trabalho apresentado no 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, Santiago de Compostela, Agosto de 1954.

A presença da estreptomomicina revelou afectar notavelmente os resultados a obter na dosagem da neomicina.

A título esclarecedor, referimos que, numa das dosagens, encontrámos para valor médio do diâmetro de inibição do padrão (solução de neomicina de igual concentração à solução a titular em presença da estreptomomicina) 14 mm, enquanto para a amostra se leu um valor mediano de 29,5 mm, valor exageradíssimo e muito superior àquele.

Nítida e acentuada interferência se observa, pois, na dosagem da neomicina, devido à presença da estreptomomicina.

Um de três caminhos se pode tentar para remover uma tal dificuldade. A inactivação do agente interferente, a sua separação física ou a substituição do organismo de ensaio. Esta substituição poderá não ir além do desenvolvimento prévio de resistência ao antibiótico interferente e a que normalmente era sensível.

Nem sempre são vantajosos, fáceis ou mesmo viáveis tais processos.

A separação física nem sempre é praticável por não completa disparidade de características extractivas das 2 drogas interferentes.

A utilização de organismo de ensaio diferente do estabelecido para dado ensaio, pode, além de criar defeitos de rigor na dosagem, afastar a interferência ocasionada por dado antibiótico mas criar outra, então inexistente, determinada por outro composto — facto sempre possível numa associação poliantibiótica.

A utilização de uma estirpe do organismo do ensaio que adquiriu resistência ao antibiótico interferente apresenta as suas desvantagens e riscos: demora no desenvolvimento da resistência, ensaios prévios para estabelecer a medida de não afectar a dosagem do antibiótico que era interferida, possibilidade de resistência cruzada e a própria dificuldade de manter fixo esse grau de resistência desenvolvida.

Por estas razões, procurámos solucionar o problema que se apresentava por meio de inactivação da estreptomomicina antes da dosagem de neomicina.

Como é óbvio, neste caso, a viabilidade de emprego de dado agente inactivador mede-se pela eficiência inactivante sobre o antibiótico interferente (pelos menos inutilizando a sua acção na concentração em que virá a ficar ao dosear-se a droga que era afectada e nos meios próprios para esta dosagem) e por não exercer efeito prejudicial, nas condições ocorrentes, sobre o antibiótico em doseamento.

A simples citação na bibliografia de que dado produto inactiva o antibiótico que se pretende destruir está longe de constituir, pois, suficiente indicação para a sua possível utilização.

## DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

— Os métodos de dosagem que seguimos para avaliação de todos os 4 antibióticos foram precisamente os métodos respectivamente estabelecidos pela F. D. A. (Washington). Trata-se de métodos de placas com cilindros, em que os organismos usados são o *Micrococcus flavus*, o *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* (estirpe ATCC pl44), o *Bacillus subtilis* (estirpe ATCC 6633) e a *Brucella bronchiseptica* (estirpe ATCC 4617),

respectivamente nos ensaios de dosagem da bacitracina, da neomicina, da estreptomina e da polimixina B.

— As dosagens praticadas para se avaliar o grau de eficiência dos diferentes produtos experimentados como agentes inactivadores da estreptomina foram de 3 naturezas diferentes:

a) — Dosagens da actividade antimicrobiana da estreptomina, depois de tratamentos inactivantes de soluções simples daquele antibiótico, utilizando como técnica de dosagem o método estabelecido pela F. D. A. para a avaliação deste antibiótico. Como padrão foram usadas tanto soluções de igual título de estreptomina não submetidas a tratamento inactivante, que permitiriam evidenciar a eventual redução sofrida pela actividade inibidora do antibiótico, como solução tampão de fosfatos de pH apropriado que, em caso de dúvida de total inactivação, facultaria uma perfeita interpretação da leitura das placas.

b) — Dosagens da actividade antimicrobiana da estreptomina, depois de submetida ao contacto dos agentes inactivadores, na concentração para que será levada ao dosear-se a neomicina na mistura poliantibiótica e usando meios culturais e organismo de ensaio próprio da dosagem deste último antibiótico.

Na verdade, é nestas condições culturais que interessa que a estreptomina deixe de manifestar a sua actividade antimicrobiana, a fim de permitir a dosagem da neomicina sem exercer interferência.

Nestas dosagens, como é óbvio, usaram-se por idênticas razões, os mesmos padrões referidos no caso anterior.

c) — Dosagens da neomicina em mistura com estreptomina sujeita a tratamento inactivante (tomando como padrão soluções simples de neomicina de igual título).

Podendo uma simples inactivação parcial da estreptomina ser suficiente para afastar totalmente a sua interferência na dosagem da neomicina — dada a relativa especificidade de organismos e meios culturais — estava indicado ultimar o estudo de eficiência dos agentes inactivantes doseando a própria neomicina — aliás, escopo final do trabalho.

d) — Praticaram-se, ainda, os ensaios anteriores procurando inactivar a estreptomina não apenas em presença da neomicina, mas também dos outros antibióticos figurando na associação em análise.

Na realidade, em última análise, ao procurar-se inactivar a estreptomina, para se poder dosear a neomicina, a operação inactivante tem de ocorrer estando presentes os outros antibióticos. Ora nesta condição de ambiente diferente da oferecida por uma simples solução de estreptomina, poderiam, por ventura, os resultados na inactivação deste antibiótico serem um tanto modificados.

— Como para duas fórmulas se pretendia estabelecer o método de dosagem,

*Tri - Sinerge*  
(uma cápsula)

Sulfato de neomicina .....	25 mg.
Estreptomina (Sulfato) .....	0,25 g.
Bacitracina .....	2500 U

*Poli - Sinerge*  
(uma cápsula)

Sulfato de neomicina .....	25 mg.
Sulfato de Estreptomicina .....	150 g.
Bacitracina .....	2500 U
Polimixina B .....	100.000 U

algumas tentativas de inactivação da estreptomicina foram praticadas considerando as proporções deste antibiótico para a neomicina como 500 mg: 50 mg (2 cápsulas da fórmula 1), enquanto noutras a experimentação incidiu sobre soluções em que aquela proporção se estabelecia em 300 mg: 50 mg (2 cápsulas da fórmula 2).

— Como o efeito de dado agente inactivante poderia ser um tanto diferente consoante a diluição em que se encontrasse e a própria concentração da estreptomicina, apesar de constante a relação dessa substância inactivadora para o antibiótico, todas as tentativas de inactivação foram levadas a efeito em soluções de igual volume: ou numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina (correspondente a 2 cápsulas da fórmula n.º 1) ou 300 mg do sal antibiótico numa solução prefazendo o volume de 100 ml (correspondente a 2 cápsulas da fórmula n.º 2).

— Por comodidade, no texto, sempre que referimos estreptomicina e neomicina foram os respectivos sulfatos que usámos.

## PARTE EXPERIMENTAL (continuação)

Procederam-se a ensaios atinentes a apreciar a eficiência inactivante de compostos descritos como agentes inactivadores da estreptomicina, e a estabelecer as quantidades mínimas eficazes para o efeito, consoante a variação de certos factores: pH do meio, tempo de contacto, temperatura.

As substâncias inactivantes experimentadas foram:

Cloreto de semicarbazida

Cloreto de hidroxilamina

Cloreto de cisteína

Ureia

Glicose

### ESTUDO COM O CLORETO DE SEMICARBAZIDA

Tem sido referido que o cloreto de semicarbazida é uma substância capaz de impedir a acção antimicrobiana da estreptomicina.

#### *Dosagem da estreptomicina*

#### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE

##### Protocolo do tratamento inactivante

1) Fez-se actuar numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina as quantidades, variáveis, de cloreto de semicarba-

zida em seguida referidas, e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- a) — 0,025 g
- b) — 0,050 g
- c) — 0,100 g
- d) — 0,250 g

#### Resultados (condições do ensaio de dosagem da estreptomicina)

Os valores apontados representam a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 12 placas (meios e organismo do ensaio de dosagem da estreptomicina; concentração da estreptomicina (expressa em base): 1,8 mcg/ml).

A *Amostra* corresponde a diâmetros dos discos de inibição obtidos com solução de estreptomicina submetida ao tratamento inactivante; o *Padrão* diz respeito a diâmetros de círculos de inibição resultantes com uma solução do mesmo antibiótico, na mesma concentração, mas não submetido à acção do cloreto de semicarbazida.

- a) — Amostra = 13,58; Padrão = 13,78
- b) — Amostra = 13,30; Padrão = 13,95
- c) — Amostra = 13,11; Padrão = 13,92
- d) — Amostra = 11,07; Padrão = 13,1

Estes valores foram perfeitamente reproduzíveis noutras séries de ensaios. Eis os números encontrados noutros ensaios, em que é manifestamente homólogo o efeito do agente inactivante:

- a) — Amostra = 14,65; Padrão = 14,95
- b) — Amostra = 14,02; Padrão = 15,07
- c) — Amostra = 13,5 ; Padrão = 14,8
- d) — Amostra = 11,77; Padrão = 14,70

#### Conclusões

Nas condições do ensaio, as quantidades ensaiadas de cloreto de semicarbazida inactivam a estreptomicina apenas parcialmente.

2) Praticaram-se, também, dosagens da estreptomicina submetida a tratamento inactivante, com igual protocolo, mas utilizando o organismo e meios em que actuará no ensaio da dosagem da neomicina.

- a) — 0,025 g
- b) — 0,050 g
- c) — 0,100 g
- d) — 0,250 g

#### Resultados (condições do ensaio de dosagem da neomicina)

Os valores apresentados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição de 12 placas (meios e organismo do ensaio de dosagem da neomicina; concentração do sulfato de estreptomicina igual à diluição em que ficará no ensaio da dosagem da neomicina: 61,6 mcg de base/ml).

A *Amostra* corresponde a diâmetros de círculos de inibição obtidos com solução de sulfato de estreptomicina submetida à acção do cloreto de semicarbazida; o *Padrão*

diz respeito a diâmetros das zonas de inibição do mesmo antibiótico, em igual concentração, mas não sujeito à acção do agente inactivante.

- a) — Amostra = 15,23; Padrão = 15,86
- b) — Amostra = 13,9 ; Padrão = 16,26
- c) — Amostra = 11,5 ; Padrão = 16,3
- d) — Amostra = 10,14; Padrão = 15,89

### Conclusões

Confirma-se o crescente poder inactivante do cloreto de semicarbazida, quando se aumentam as quantidades usadas. Porém, se se cotejarem os resultados obtidos neste ensaio, em que se usaram meios de cultura e organismo próprios do ensaio de dosagem da neomicina, com os obtidos com os meios e organismo recomendáveis para a dosagem da estreptomina, repara-se que, para uma mesma concentração de agente inactivante, por exemplo 0,100 g, o poder inactivador do cloreto de semicarbazida se revela mais expressivo. O facto é bem mais acentuado do que a aparência dos números correspondentes nos dois ensaios pode deixar transparecer, considerando que a concentração da estreptomina é, no segundo grupo de ensaios, 34 vezes mais elevada.

A circunstância deve-se ao facto da diferença de sensibilidade ao antibiótico dos organismos usados em cada caso.

Pelos resultados obtidos, pareceria que uma ligeira quantidade de cloreto de semicarbazida superior aos 250 mg usados, seria suficiente, para, nas mesmas condições, determinar inactivação total dos 500 mg de sulfato de estreptomina.

Tal, porém, não sucede, visto que um factor novo, interferente, ocorre.

3) Praticando ensaios de estreptomina com meios e organismo próprios da dosagem deste antibiótico, segundo o protocolo anteriormente descrito, mas usando quantidades mais elevadas de cloreto de semicarbazida:

- e) — 0,300 g
- f) — 0,350 g

Obtiveram-se os seguintes

### Resultados

- e) — Amostra = 12,81; Padrão = 15,06
- f) — Amostra = 12,7 ; Padrão = 15,23

### Conclusões

Se nada se passasse de anormal, parece que estas quantidades deveriam já ser capazes de inactivar completamente a estreptomina, conside-

rando os resultados obtidos com as quantidades de inactivante inferiores a estas. Esta observação levou-nos a praticar ensaios, adiante, apreciando o efeito, exclusivo, do cloreto de semicarbazida sobre o organismo de ensaio.

Complementando esta observação, praticaram-se mais os seguintes ensaios, utilizando meios e organismo do ensaio de dosagem da neomicina.

### Dosagem da neomicina

#### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE

##### Protocolo do tratamento inactivante

4) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml incluindo 500 mg de sulfato de estreptomicina e 50 mg de sulfato de neomicina, as quantidades em seguida anotadas de cloreto de semicarbazida e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- c<sub>1</sub>) — 0,200 g
- d<sub>1</sub>) — 0,250 g
- e<sub>1</sub>) — 0,300 g
- f<sub>1</sub>) — 0,350 g

##### Resultados

Os valores anotados constituem a média dos valores dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio de dosagem da neomicina; concentração do sulfato de estreptomicina igual a 61,6 mcg de base/ml; concentração do sulfato de neomicina igual a 5,6 mcg de base/ml).

A Amostra corresponde à média dos diâmetros dos círculos de inibição obtidos com solução de sulfato de neomicina mais sulfato de estreptomicina submetido à acção do cloreto de semicarbazida; o Padrão reporta-se à média dos diâmetros das áreas de inibição com uma solução de sulfato de neomicina de igual concentração à da anterior solução mista.

- c<sub>1</sub>) — Amostra = 16,17 ; Padrão = 15,60
- d<sub>1</sub>) — Amostra = 15,80 ; Padrão = 15,55
- e<sub>1</sub>) — Amostra = 16,08 ; Padrão = 15,36
- f<sub>1</sub>) — Amostra = 16,07 ; Padrão = 15,55

##### Conclusões

Também nestas condições analíticas, à medida que cresce a quantidade de cloreto de semicarbazida até 0,250 g, para inactivar os 500 mg de sulfato de estreptomicina, nas condições do ensaio, o efeito destruidor da actividade antibiótica vai-se progressivamente acentuando. Para valores acima, deixa de se observar essa acentuação. Até quase parece observar-se, à medida que cresce agora a proporção de agente inactivante, um muito ligeiro aumento dos diâmetros de inibição bacteriana. Embora a aparente sistematização do facto notado nos resultados, tal pequeno acréscimo poderia caber dentro dos pequenos afastamentos do método biológico de análise.

## ESTUDO DO EFEITO DO CLORETO DE SEMICARBAZIDA SOBRE A CULTURA MICROBIANA

(condições do ensaio de dosagem da estreptomina)

Como a parcela de actividade que se mantém nos ensaios em que se usou maiores concentrações de agente inactivante poderia ser devida a uma inibição bacteriana provocada pelo próprio cloreto de semicarbazida, encobrindo uma inactivação já total da estreptomina, praticaram-se os seguintes ensaios:

### Protocolo do tratamento inactivante

5) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomina, as quantidades, variáveis, de cloreto de semicarbazida em seguida referidas, e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- a') — 0,025 g
- b') — 0,050 g
- c') — 0,100 g
- d') — 0,250 g

### Resultados

Os valores assinalados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição bacteriana de 12 placas, utilizando meios e organismo do ensaio de dosagem da estreptomina; concentração da estreptomina (expressa em base): 1,8 mcg/ml.

A *Amostra* relaciona-se com os diâmetros dos discos de inibição obtidos com a solução estreptomínica submetida à acção do agente inactivante; o *Padrão* refere-se a diâmetros de círculos de inibição obtidos com soluções de cloreto de semicarbazida em concentrações iguais às que resultaram ao diluírem-se as soluções de estreptomina submetidas às várias quantidades do inactivante.

- a') — Amostra = 14,30; Padrão = 11,79
- b') — Amostra = 13,45; Padrão = 12,86
- c') — Amostra = 12,62; Padrão = 12,45
- d') — Amostra = 11,42; Padrão = 11,5

### Conclusões

Como se observa, a própria solução do agente inactivante exerceu, aparentemente, um certo efeito inibidor, o que, na realidade, permite mascarar uma inactivação total do antibiótico nos ensaios anteriores. Evidentemente que para se reconhecer tal efeito bastaria encher cilindros nas placas com solução do inactivante em tampão. Operando tal como se procedeu, pôde-se verificar, porém, por um lado, que o efeito, sendo independente da quantidade de cloreto de semicarbazida, poderia ser ocasionado não verdadeiramente por esta substância, mas pelo simples tampão usado na obtenção da sua solução e, por outro, levou ao reconhecimento de que as zonas de inibição anotadas como resultados para 1), d) podem já não traduzir qualquer actividade estreptomínica, mas apenas o efeito do próprio tampão dissolvente, efeito verificado nas condições do ensaio.

## ESTUDO DO EFEITO DO SIMPLES TAMPÃO DE FOSFATO

(condições do ensaio de dosagem da estreptomicina)

A circunstância do efeito inibidor se mostrar nos ensaios anteriores independente da concentração de cloreto de semicarbazida levou-nos a praticar ainda uma outra série de ensaios, tendo em vista verificar se essa zona de inibição que se apresenta independente da quantidade de agente inactivante poderia ser determinada pelo simples dissolvente, isto é, pelo tampão de fosfatos a pH 7,8-8,0.

## Protocolo do tratamento inactivante

6) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina as quantidades, variáveis, de cloreto de semicarbazida em seguida referidas, e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora à temperatura ambiente.

- a'') — 0,025 g  
 b'') — 0,050 g  
 c'') — 0,100 g  
 d'') — 0,250 g  
 f'') — 0,350 g

## Resultados

Os valores assinalados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição bacteriana de 12 placas, utilizando meios e organismo de ensaio de dosagem da estreptomicina; concentração da estreptomicina (expressa em base): 1,8 mcg/ml.

A Amostra relaciona-se com os diâmetros dos discos de inibição obtidos com solução de estreptomicina submetida à acção do agente inactivante; o Padrão reporta-se a diâmetros de círculos de inibição obtidos com simples solução de tampão de fosfato.

- a'') — Amostra = 13,9 ; Padrão = 12,63  
 b'') — Amostra = 13,95; Padrão = 12,74  
 c'') — Amostra = 12,6 ; Padrão = 11,34  
 d'') — Amostra = 11,36; Padrão = 10,53  
 f'') — Amostra = 12,8 ; Padrão = 10,0

## Conclusões

Como se tornava de suspeitar, o simples tampão de fosfato a pH 7,8-8,0 usado como dissolvente na dosagem da estreptomicina (bem como na da neomicina) promove nas condições do ensaio, discos de inibição.

O facto do simples tampão de fosfato utilizado como dissolvente, determinar por si zonas de inibição, circunstância um tanto surpreendente e perturbadora dos ensaios praticados nas condições referidas, poder-se-ia deixar de observar quando a avaliação do grau de inactivação da estreptomicina for apreciado não empregando meios de cultura e organismo usáveis propriamente na dosagem da estreptomicina, mas utilizando os meios e organismos preconizados na dosagem da neomicina.

O problema que nos interessa resolver é precisamente impedir a actividade antimicrobiana da estreptomicina quando se doseie a neomicina.

Praticaram-se, então, mais os seguintes ensaios:

## ESTUDO DO EFEITO DO CLORETO DE SEMICARBAZIDA SOBRE A CULTURA MICROBIANA (continuação)

(condições do ensaio de dosagem da neomicina)

### Protocolo do tratamento inactivante

6) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina, as quantidades, variáveis, de cloreto de semicarbazida em seguida referidas, e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- a'') — 0,025 g
- b'') — 0,050 g
- c'') — 0,100 g
- d'') — 0,250 g

### Resultados

Os valores apontados representam a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 12 placas (meios e organismo de ensaio do método de dosagem da neomicina; concentração da estreptomicina (expressa em base): 61,6 mcg/ml).

A Amostra corresponde a diâmetros dos discos de inibição obtidos com solução de estreptomicina submetida ao tratamento inactivante; o Padrão refere-se a diâmetros de círculos de inibição obtidos com soluções de cloreto de semicarbazida em concentrações iguais às que resultaram ao diluírem-se as soluções de estreptomicina submetidas às várias quantidades do inactivante.

- a''') — Amostra = 14,75; Padrão = sem inibição
- b''') — Amostra = 14,06; Padrão = » »
- c''') — Amostra = 12,05; Padrão = » »
- d''') — Amostra = 10,27; Padrão = » »

### Conclusões

Enquanto a solução de semicarbazida em tampão de fosfato de pH 7,8-8,0, determinava zonas de inibição quando se usavam meios e organismo culturais próprios da dosagem da estreptomicina, essa mesma solução nenhuma inibição mostrou exercer no caso de se usarem os meios e organismo estabelecidos para a dosagem da neomicina e isto apesar da concentração final em agente inactivante da diluição que se encheu os cilindros ser muito mais elevada neste último caso.

Estes resultados levariam, necessariamente, a aceitar que o simples tampão de fosfatos, no ensaio praticado nas condições de dosagem da neomicina, não determinaria zonas de inibição.

Os resultados obtidos nos ensaios seguintes assim o vieram confirmar.

## ESTUDO DO EFEITO DO SIMPLES TAMPÃO DE FOSFATOS

(condições do ensaio de dosagem da neomicina)

### Protocolo do tratamento inactivante

7) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina as quantidades, variáveis, de cloreto de semicarba-

zida em seguida referidas e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- a''''') — 0,025 g  
 b''''') — 0,050 g  
 c''''') — 0,100 g  
 d''''') — 0,250 g

### Resultados

Os resultados apontados representam a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 12 placas (meios e organismo do ensaio de dosagem da neomicina: concentração da estreptomicina (expressa em base): 61,6 mcg/ml).

A *Amostra* corresponde a diâmetros dos discos de inibição obtidos com solução de estreptomicina submetida ao tratamento inactivante; o *Padrão* corresponde a diâmetros de círculos de inibição obtidos com o simples tampão de fosfatos de pH 7,8-8,0.

- a''''') — Amostra = 14,7 ; Padrão = sem inibição  
 b''''') — Amostra = 13,71; Padrão = » »  
 c''''') — Amostra = 11,18; Padrão = » »  
 d''''') — Amostra = 10,18; Padrão = » »

### Conclusões

O tampão de fosfato a pH 8,0, quando enchendo cilindros aplicados em placas com meios e organismo usados na dosagem da neomicina não determina zonas de inibição microbiana. Neste caso, usa-se o *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, ao contrário do que sucedia quando se utilizava os meios e organismos próprios para a dosagem da estreptomicina em que se empregava *Bacillus subtilis*.

## ESTUDO DO EFEITO DO PROLONGAMENTO DE CONTACTO E DO AUMENTO DE TEMPERATURA

(condições do ensaio de dosagem da neomicina)

Nestes ensaios, teve-se em vista duas ordens de objectivos.

a) — Verificar se a modificação das circunstâncias duração do tratamento inactivante e aumento da temperatura, durante a sua ocorrência, acentuavam o efeito inactivante do cloreto de semicarbazida sobre a estreptomicina.

b) — Verificar se o prolongamento do tempo de contacto e/ou a elevação de temperatura, durante o tratamento inactivante, permitiriam eliminar completamente a pequena zona de inibição ainda verificada quando se utilizava 0,250 g de cloreto de semicarbazida. O uso de quantidades superiores de inactivante (resultados dos ensaios de 3) e 4) mostrou não resolver o problema, pois se observava acréscimo dos diâmetros das áreas de inibição.

Para se poder denunciar uma eventual maior acção por um lapso de tempo de contacto mais prolongado, ou por elevação de temperatura,

convinha-nos avaliar o efeito de uma quantidade ligeiramente inferior de cloreto de hidroxilamina (0,0200 g). Como, por outro lado, para se poder cotejar perfeitamente os diâmetros dos discos de inibição encontrados nos ensaios em que o tempo de contacto foi de 1 hora com os resultantes quando se passou para 6 horas, ou se fez subir a temperatura, havia necessidade de todas as provas terem sido realizadas nas mesmas condições, isto é, usando precisamente a mesma suspensão do organismo (visto que, segundo a sua concentração, os diâmetros de inibição seriam variáveis), houve que, neste momento, praticar um ensaio não só com 0,200 g mas repetir o já feito anteriormente com 0,250 g e cujos valores não poderiam facilmente ser cotejados com os que agora se viessem a encontrar aumentando o tempo de contacto do agente inactivante, ou elevando a temperatura.

Por isso executaram-se as seguintes provas:

#### Protocolo do tratamento inactivante

9) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina, 0,250 g de cloreto de semicarbazida.

Experimentou-se 0,200 g por ser uma quantidade ligeiramente inferior àquela que, à temperatura ambiente, por contacto de 1 hora, quase promovia total desaparecimento de zonas de inibição, (0,250 g) e que, por isso, se poderia prestar melhor a deixar reconhecer o reforçamento de acção pelo aumento do tempo de contacto ou pelo acréscimo da temperatura, durante o tratamento inactivante.

#### Resultados

Os valores assinalados representam a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo de ensaio do método de dosagem da neomicina; concentração da estreptomicina (expressa em base): 61,6 mcg/ml).

A *Amostra* corresponde a diâmetros dos círculos de inibição resultantes de uma solução de estreptomicina submetida ao tratamento inactivante; o *Padrão* representa a média dos diâmetros das zonas de inibição obtidas com uma solução de igual antibiótico e em igual concentração à das soluções das Amostras, mas não submetida a acção do agente inactivante.

Condições de tratamento	0,200 g de cloreto de semicarbazida		0,250 g de cloreto de semicarbazida	
	Amostra	Padrão	Amostra	Padrão
1 hora à temp. amb.	10,09	15,3	9,05	15,3
6 horas à temp. amb.	9,26	15,3	Inibição só no diâmetro do cilindro	15,57
1 hora a 60°	Inibição só no diâmetro do cilindro	15,05	Inibição só no diâmetro do cilindro	14,9
6 horas a 60°	Inibição só no diâmetro do cilindro	14,9	Inibição só no diâmetro do cilindro	15,0

## Conclusões

Como se reconhece pelos resultados obtidos, tanto o prolongamento do tempo de acção do cloreto de semicarbazida, como a elevação de temperatura, esta por uma forma mais acentuada do que aquele, reforçam ligeiramente o efeito inactivante do cloreto de semicarbazida.

### CONCLUSÕES GERAIS SOBRE A UTILIZAÇÃO DO CLORETO DE SEMICARBAZIDA

I — Esta substância, na quantidade apropriada — que vimos ser, nas condições que estabelecemos para a técnica inactivante, à volta de 250 mg para inactivar 500 mg de sulfato de estreptomycina — antagoniza quase totalmente este antibiótico, mas não completamente.

II — O aumento da quantidade de agente inactivante não revelou qualquer benefício.

II — A dosagem da estreptomycina após tratamento inactivante é, nestas concentrações residuais, fracas, da quantidade remanescente que escapou à inactivação, praticamente impraticável pelo método da F. D. A., para a dosagem da estreptomycina, devido a que, nestas condições, o simples tampão de fosfatos, dissolvente do antibiótico, dá, embora ligeiras, zonas aparentes de inibição.

IV — Tal facto deixa, porém, de se observar quando se pratica a dosagem da estreptomycina inactivada, não nos meios e com o organismo estabelecido pela F. D. A., mas com os meios e organismo recomendado para a dosagem da neomicina.

Como precisamente o que temos em vista neste trabalho é estabelecer a possibilidade de dosagem da neomicina sem ser afectada pela estreptomycina presente, a circunstância de o tampão de fosfatos não dar, neste caso, as zonas de inibição observadas com o *Bacillus subtilis*, representa uma circunstância favorável para o rigor do ensaio.

V — Tanto o prolongamento, de 1 hora para 6 horas à temperatura ambiente, do tratamento inactivante, como a elevação de temperatura, da ambiente para 60° C, durante esse tratamento, mostraram acentuar ligeiramente a acção inactivadora do cloreto de semicarbazida sobre a estreptomycina.

O reconhecimento desta circunstância permitiu, praticamente, inactivar a totalidade da estreptomycina, isto é, reduzir a zero a zona de inibição cultural, quando o ensaio se praticou usando os meios e organismo do ensaio de dosagem da neomicina. Deste modo, tornou-se viável, dosear, com rigor, os 50 mg de sulfato de neomicina em presença dos 500 mg de sulfato de estreptomycina inactivado.

### ESTUDO COM O CLORETO DE HIDROXILAMINA

A hidroxilamina tem sido referida como outra substância que antagoniza a actividade da estreptomycina (\*).

### Dosagem da estreptomina

Com este agente inactivante, começou por se estudar o seu efeito doseando a estreptomina submetida a tratamento, mas nas concentrações e utilizando os meios em que ficará no ensaio da dosagem da neomicina.

#### ESTUDO DO EFEITO DA CONTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE

##### Protocolo do tratamento inactivante

1) Fez-se actuar numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomina de quantidades, variáveis, de cloreto de hidroxilamina em seguida apontadas e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

Procedeu-se, simultaneamente, a idêntico ensaio inactivando a estreptomina não isoladamente, mas em presença dos outros antibióticos.

- a) — 0,01 g
- b) — 0,02 g
- c) — 0,05 g

##### Resultados (condições do ensaio de dosagem da neomicina)

Os valores apontados representam a média dos diâmetros de círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentrações do sulfato de estreptomina igual à diluição em que ficará no ensaio de dosagem da neomicina).

A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomina submetida ao tratamento inactivante; o *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não sujeito à acção do cloreto de hidroxilamina.

- a) — Amostra = 14,54; Padrão = 14,95
- b) — Amostra = 13,42; Padrão = 14,42
- c) — Amostra = 12,91; Padrão = 14,79

##### Conclusões

Nestas quantidades, proporções relativas e condições, o cloreto de hidroxilamina mostra inactivar a estreptomina só reduzidamente.

Os ensaios praticados doseando-se a estreptomina tratada em presença dos outros antibióticos deu igualmente resultados confirmando o desprezível efeito inibidor nas quantidades usadas.

### Dosagem da neomicina

Por este motivo, passou a experimentar-se em maiores quantidades, mas praticando-se antes o exame nas condições em que, em última análise, ocorre no problema a solucionar, isto é, inactivação da estreptomina na dosagem da neomicina.

**Protocolo do tratamento**

2) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina e 50 mg de sulfato de neomicina, as quantidades de cloreto de hidroxilamina em seguida assinaladas e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- k) — 0,4 g
- l) — 0,8 g
- m) — 1,0 g

**Resultados**

Os valores apontados representam a média dos diâmetros de círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentrações do sulfato de estreptomicina igual à diluição em que ficará no ensaio de dosagem da neomicina).

A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de sulfato de neomicina e de sulfato de estreptomicina submetida ao tratamento inactivante; o *Padrão* reporta-se a diâmetros obtidos com uma solução de sulfato de neomicina de igual concentração.

- k) — Amostra = 13,0 ; Padrão = 13,31
- l) — Amostra = 12,5 ; Padrão = 13,18
- m) — Amostra = 11,94 ; Padrão = 13,21

**Conclusões**

Estes resultados levantam a suspeita de que as quantidades de cloreto de hidroxilamina ensaiadas exercem um efeito destrutivo sobre a própria neomicina, visto que, à medida que as proporções de inactivante aumentam, também, progressivamente, vão sendo cada vez mais reduzidas as zonas de inibição cultural em relação às obtidas com a solução de neomicina não submetida ao efeito do inactivante.

Para se tentar confirmar esta hipótese, estudou-se o efeito do cloreto de semicarbazida sobre a neomicina isoladamente nos ensaios a seguir.

**ESTUDO DO EFEITO DO CLORETO DE HIDROXILAMINA SOBRE A NEOMICINA****Protocolo do tratamento inactivante**

3) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 50 mg de sulfato de neomicina, as quantidades de cloreto de hidroxilamina em seguidas anotadas e manteve-se o tempo de contacto por 1 hora, à temperatura ambiente.

- h) — 0,20 g
- i) — 0,24 g
- j) — 0,28 g
- k) — 0,40 g
- l) — 0,80 g
- m) — 1,00 g

## Resultados

Os valores anotados representam a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio de dosagem da neomicina).

A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com soluções de neomicina submetidas à acção do cloreto de hidroxilamina; o *Padrão* a diâmetros de zonas de inibição obtidas com uma solução do mesmo antibiótico de igual concentração, mas não sujeita à acção do cloreto de hidroxilamina.

- h) — Amostra = 13,91; Padrão = 13,95
- i) — Amostra = 13,78; Padrão = 13,32
- j) — Amostra = 13,38; Padrão = 13,84
- k) — Amostra = 13,68; Padrão = 13,72
- l) — Amostra = 12,17; Padrão = 13,6
- m) — Amostra = 12,55; Padrão = 13,98

## Conclusões

Estes valores parecem confirmar que as quantidades mais elevadas de cloreto de hidroxilamina exercem, pelo contacto de 1 hora, à temperatura ambiente, um efeito parcialmente destruidor sobre a neomicina.

### Dosagem da estreptomina (continuação)

Em virtude destes resultados, passou-se a estudar o efeito inactivante utilizando quantidades ligeiramente superiores às inicialmente usadas, mas inferiores às que se reconheceu parecerem actuar prejudicialmente sobre a própria neomicina.

### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE (continuação)

#### Protocolo do tratamento inactivante

4) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomina as quantidades adiante registadas de cloreto de hidroxilamina, e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- d) — 0,10 g
- e) — 0,12 g
- f) — 0,14 g
- g) — 0,16 g
- h) — 0,20 g
- i) — 0,24 g
- j) — 0,28 g

## Resultados (condições do ensaio de dosagem da neomicina)

Os valores apontados representam a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentrações do sulfato de estreptomina iguais àquelas em que ficará no ensaio de dosagem da neomicina).

A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomicina submetido ao tratamento inactivante; o *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não sujeito à acção do cloreto de hidroxilamina.

d) — *Amostra* = 10,82; *Padrão* = 15

e) — *Amostra* = Zonas  
com o aspecto  
idêntico ao das  
obtidas com tam-  
pão de fosfatos,  
isto é, inibição  
nula;

*Padrão* = 15,4

f) — *Amostra* = idem; *Padrão* = 15,88

g) — *Amostra* = idem; *Padrão* = 14,96

h) — *Amostra* = idem; *Padrão* = 15,35

i) — *Amostra* = idem; *Padrão* = 15,04

j) — *Amostra* = idem; *Padrão* = 16,01

### Conclusões

Segundo os resultados obtidos, o cloreto de hidroxilamina, nas condições do ensaio, inactivaria os 500 mg de estreptomicina, de forma a esta ficar impedida de provocar inibição do organismo de ensaio na concentração em que vem a ficar nas diluições praticadas no ensaio de dosagem da neomicina, em quantidades superiores a 0,10 g, valor que ainda não determinaria uma inactivação completa da estreptomicina.

### Dosagem da neomicina (continuação)

Interessou-nos, pois, confirmar o comportamento destas quantidades de cloreto de hidroxilamina, mas propriamente no ensaio de dosagem da neomicina.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE (continuação)

#### Protocolo do tratamento inactivante

5) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina e 50 mg de sulfato de neomicina, as quantidades adiante anotadas de cloreto de hidroxilamina, e mantendo a actuação durante o lapso de tempo de 1 hora, à temperatura ambiente.

c') — 0,05 g

h') — 0,20 g

i') — 0,24 g

j') — 0,28 g

## Resultados

Os valores indicados constituem a média dos diâmetros dos discos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina). A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de neomicina e estreptomomicina submetida à acção do cloreto de hidroxilamina; o *Padrão* a diâmetros de círculos de inibição ocasionados por uma solução de neomicina, da mesma concentração.

- c') — Amostra = 13,7 ; Padrão = 12,4  
h') — Amostra = 13,23; Padrão = 12,55  
i') — Amostra = 12,99; Padrão = 12,88  
j') — Amostra = 12,54; Padrão = 12,82

## Conclusões

Confirma-se, doseando a estreptomomicina usando os meios e organismo próprios do ensaio de dosagem da neomicina, que o cloreto de hidroxilamina pode ser usado até cerca de 0,25 g para inactivar, nas condições do ensaio, os 500 mg de sulfato de estreptomomicina, sem começar a exercer efeito prejudicial sobre a neomicina.

## ESTUDO DO EFEITO DO CLORETO DE HIDROXILAMINA SOBRE O ORGANISMO DE ENSAIO

GRAY e LAMBERT<sup>(6)</sup> observaram que o cloreto de hidroxilamina exercia um efeito inibidor sobre o *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, ou seja, o organismo usado na dosagem da neomicina na concentração de 1:800.

Interessou-nos verificar se, por ventura, nas condições do ensaio, o inactivante exerceria algum efeito sobre o organismo de ensaio.

## Protocolo experimental

6) Prepararam-se soluções aquosas contendo 0,28 g e 0,40 g de cloreto de hidroxilamina em 200 ml que, depois, se diluíram com tampão de fosfatos de pH 8, de forma a resultarem soluções com iguais concentrações de inactivante às que apresentam as soluções 4), j) e 7), k).

## Resultados

A *Amostra* reporta-se às soluções de cloreto de hidroxilamina. O *Padrão* era tampão de fosfatos a pH 8.

Tanto com a *Amostra* (em qualquer das diluições) como com o *Padrão*, não se obtiveram zonas de inibição cultural.

## Conclusões

Nas condições do ensaio, a quantidade de cloreto de hidroxilamina usada não exerceu efeito sobre o *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*.

## ESTUDO DO EFEITO DO TEMPO DE CONTACTO DO AGENTE INACTIVANTE

### Protocolo do tratamento inactivante

7) Fez-se actuar, numa solução de 200 ml contendo 500 mg de sulfato de estreptomicina e 50 mg de sulfato de neomicina, 0,05 g de cloreto de hidroxilamina — quantidade que, anteriormente, por contacto de 1 hora, se reconheceu ser nitidamente insuficiente para inactivar totalmente a estreptomicina — mantendo o contacto inactivante por 6 horas, à temperatura ambiente.

### Resultados

Os valores indicados constituem a média dos diâmetros dos discos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina). A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de neomicina e estreptomicina submetida à acção do cloreto de hidroxilamina; o *Padrão* a diâmetros de círculos de inibição ocasionados por uma solução de neomicina, da mesma concentração.

c'') — *Amostra* = 13,2; *Padrão* = 12,8

### Conclusões

Não parece que o aumento do tempo de contacto amplie, apreciavelmente, o efeito inibidor do cloreto de hidroxilamina sobre a estreptomicina.

## ESTUDO DO EFEITO DA TEMPERATURA

8) Praticaram-se ensaios precisamente com o mesmo protocolo do anterior, mas em que o contacto num foi de 1 hora (c''') e no outro de 6 horas (c''''), em ambos mantidos à temperatura de 60°.

### Resultados

c''') — *Amostra* = 13,56; *Padrão* = 12,54

c''''') — *Amostra* = 12,7; *Padrão* = 12,87

### Conclusões

O aumento da temperatura parece ampliar o efeito inactivador do cloreto de hidroxilamina sobre a estreptomicina.

Particularmente quando a temperatura de 60° se prolonga por 6 horas, o efeito destruidor da estreptomicina é bem reforçado, mas é, possível, que nestas condições, também a própria neomicina sofra destruição parcial.

## VERIFICAÇÃO DE QUE A ELEVAÇÃO DE TEMPERATURA NÃO EXERCE EFEITO DESTRUTIVO SOBRE A NEOMICINA

Os ensaios anteriores pressupuseram a verificação de que o Poli-Sinerge podia ser submetido ao aquecimento a 60° sem se verificar alteração da neomicina.

Para isso procedeu-se ao seguinte ensaio.

### Protocolo do tratamento inactivante

9) Submeteu-se a aquecimento a 60°, por 2 horas, a solução aquosa de Poli-Sinerge (os 4 antibióticos) numa quantidade tal que incluía 50 mg de sulfato de neomicina em 200 ml, diluindo-se depois com tampão de fosfatos de pH 8, até à concentração habitual daquele antibiótico.

### Resultados

Os valores apontados constituem a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina).

A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com a solução de Poli-Sinerge aquecido; o *Padrão* a diâmetros resultantes com igual solução não submetida a aquecimento.

Amostra = 14,78; Padrão = 14,65

### Conclusões

O aquecimento de Poli-Sinerge a 60°, durante 2 horas, não afectou a neomicina.

### CONCLUSÕES GERAIS SOBRE A POSSIBILIDADE DE EMPREGO DO CLORETO DE HIDROXILAMINA

I) — O cloreto de hidroxilamina revelou poder inactivante sobre a estreptomina, tanto em ensaios com o organismo e meios especificados pela F. D. A. para a dosagem deste antibiótico, como nas condições protocolares estabelecidas pelo mesmo compêndio de métodos para a dosagem da neomicina.

A quantidade necessária de cloreto de hidroxilamina a usar para inactivar 500 mg de sulfato de estreptomina, nas condições apontadas (200 ml de solução, 1 hora de contacto à temperatura ambiente), no ensaio de dosagem da neomicina, isto é, ficando na concentração final de 61,6 mcg de estreptomina base por ml, anda à volta de 0,25 g.

II) Se a quantidade de agente inactivante for aumentada, surge uma causa de erro. Ao usarem-se proporções mais elevadas de cloreto de hidroxilamina, passa a exercer-se um efeito destruidor sobre a própria neomicina.

Em resumo, o cloreto de hidroxilamina presta-se muito bem para inactivar a estreptomina, permitindo a dosagem da neomicina em presença daqueloutro antibiótico, sem exercer interferência, desde que o inactivante seja utilizado numa quantidade criteriosamente escolhida.

### ESTUDO COM O CLORETO DE CISTEÍNA

Tem sido largamente reconhecido que a cisteína antagoniza a acção antibacteriana da estreptomina (2, 4, 7, 9).

#### *Dosagem da estreptomina*

#### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE

1) Com solução aquosa prefazendo 100 ml, fez-se actuar sobre 300 mg de estreptomina, as quantidades, variáveis, de cloreto de cisteína adiante

assinaladas, mantendo o tempo de contacto durante 1 hora à temperatura ambiente.

- a) — 1,0 g
- b) — 2,5 g
- c) — 3,0 g

*Nota:* As soluções obtidas respectivamente com as quantidades expressas em a), b) e c) apresentam, respectivamente, os valores de pH de 1,65, 1,40 e 1,35. Depois da adequada diluição com tampão de fosfatos a pH 7,8 - 8,0 ficam a possuir o valor de pH do diluente.

#### Resultados (condições do ensaio de dosagem da estreptomina)

Os valores apontados representam a média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentração do sulfato de estreptomina igual à diluição em que ficará no ensaio de dosagem da neomicina: 73 mcg/ml). A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomina submetida ao tratamento inactivante; o *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não sujeito à acção do cloreto de hidroxilamina.

- a) — Amostra = 15,7; Padrão = 17,7
- b) — Amostra = 12,8; Padrão = 18
- c) — Amostra = 11,7; Padrão = 17,5

#### Conclusão

As quantidades usadas de cloreto de cisteína, nas condições do ensaio, inactivam parcialmente a estreptomina. A quantidade de 2,5 g quase inactiva, nas condições do ensaio, os 300 mg de sulfato de estreptomina.

Aparentemente, 3,0 g ainda não inactivariam totalmente, visto para a Amostra ainda se obter zonas de inibição. Se se ponderar, porém, que nas condições do presente ensaio, o simples tampão de fosfatos determina zonas de inibição, poderemos suspeitar que, com esta última quantidade de cloreto de cisteína, já a inactivação da estreptomina seja total.

A fim de se esclarecer se assim sucede, e se os discos de inibição cultural são apenas determinados pela solução tampão veiculante da estreptomina inactivada, praticaram-se os ensaios seguintes.

#### Dosagem da neomicina

##### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE

(continuação)

Como no ensaio segundo o protocolo da dosagem da neomicina, isto é, utilizando meios e organismo próprio deste ensaio, deixa de se observar inibição da cultura por efeito do simples tampão, doseou-se nestas condições a estreptomina inactivada para se observar se os 2,5-3,0 g de cloreto de cisteína já eram realmente suficientes.

### Protocolo do tratamento inactivante

2) Fez-se actuar numa solução de 100 ml, contendo 300 mg de sulfato de estreptomina e 50 mg de sulfato de neomicina, as quantidades de cloreto de cisteína adiante apontadas, mantendo o lapso de tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

a) — 1,0 g

b) — 2,5 g

### Resultados

Os valores indicados constituem a média dos diâmetros dos discos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina). A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de neomicina e estreptomina submetida à acção do cloreto de cisteína; o *Padrão* a diâmetros de círculos de inibição ocasionados por uma solução de neomicina, da mesma concentração.

a) — Amostra = 15,81; Padrão = 12,3

b) — Amostra = 12,5 ; Padrão = 11,8

Outros ensaios:

b') — Amostra = 12,40; Padrão = 12,38

### Conclusões

Nestas condições, deixa quase de se observar interferência da estreptomina na dosagem da neomicina quando se empregue 2,5 g de cloreto de cisteína. Poder-se-á, no entanto, estar em presença de uma interpretação errada. Evidentemente que a iguais resultados se poderá, por coincidência, chegar, não ocorrendo uma inactivação total da estreptomina, mas apenas parcial, e a actividade remanescente não se tornar aparente por ser compensada por uma concomitante inactivação parcial da neomicina.

Impõe-se, pois, verificar que a inactivação da neomicina não ocorre.

Foi o que se praticou no ensaio seguinte.

### VERIFICAÇÃO DE QUE O CLORETO DE CISTEÍNA NÃO INACTIVA A NEOMICINA

#### Protocolo experimental

3) Fez-se actuar, em solução aquosa de 100 ml, 2,5 g de cloreto de cisteína sobre 50 mg de sulfato de neomicina, mantendo o contacto por 1 hora, à temperatura ambiente.

## Resultados

Os valores apontados representam a média dos diâmetros de inibição de 10 placas; na *Amostra*, da solução do sulfato de neomicina submetida ao tratamento com o cloreto de cisteína, e no *Padrão*, de solução do mesmo antibiótico e concentração sem qualquer tratamento prévio.

Amostra = 12,91; Padrão = 12,88

## Conclusões

O cloreto de cisteína, pelo menos nas condições do ensaio, não exerce qualquer efeito prejudicial sobre a actividade do sulfato de neomicina.

A aparente discordância entre as quantidades de cloreto de cisteína capazes de inactivarem a estreptomina verificada nas condições do ensaio 1) e 2) deve-se, pois, a que, também em 1), embora a estreptomina esteja inactivada, jãmais resultam zonas de inibição cultural nula, uma vez que o simples tampão de fosfatos as promove.

## CONCLUSÕES GERAIS SOBRE A UTILIZAÇÃO DO CLORETO DE CISTEÍNA

I — O cloreto de cisteína mostrou ser capaz de inactivar totalmente a estreptomina, sendo a quantidade apropriada para inactivar 500 mg de sulfato de estreptomina, nas condições exploradas, cerca de 3,0 g.

I — Embora esta quantidade de inactivante determine uma inactivação total do antibiótico, no ensaio de apreciação utilizando os meios e organismo estabelecidos pela F. D. A. para dosagem da estreptomina, o facto é inaparente por a simples solução de tampão de fosfatos dissolvente determinar zonas aparentes de inibição.

## ESTUDO COM UREIA

A ureia é outra substância que está descrito inibir, *in vitro*, a acção da estreptomina (\*, \*).

### *Dosagem da estreptomina*

#### ESTUDO DO EFEITO DA QUANTIDADE DO AGENTE INACTIVANTE

##### Protocolo do tratamento inactivante

1) Fez-se actuar, numa solução aquosa de 100 ml contendo 300 mg de sulfato de estreptomina, as quantidades em seguida referidas de ureia e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- a) — 1 g
- b) — 5 g
- c) — 10 g

Obtiveram-se soluções que apresentavam respectivamente os valores de pH de 5,95, 6,35 e 6,5.

### Resultados (condições da dosagem da neomicina)

Os valores indicados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina); concentração do sulfato de estreptomicina igual à diluição em que ficará no ensaio da dosagem da neomicina: 73 mcg/ml.

A *Amostra* são diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomicina submetido ao tratamento inactivante; o *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não submetido à acção da ureia.

a) — *Amostra* = 15,37; *Padrão* = 14,95

b) — *Amostra* = 15,80; *Padrão* = 15,55

c) — *Amostra* = 15,47; *Padrão* = 15,08

Noutra série de ensaios, encontrámos:

c<sub>1</sub>) — *Amostra* = 14,80; *Padrão* = 13,30

d<sub>1</sub>) — *Amostra* = 14,20; *Padrão* = 13,54

e<sub>1</sub>) — *Amostra* = 14,30; *Padrão* = 13,55

f<sub>1</sub>) — *Amostra* = 13,92; *Padrão* = 13,32

g<sub>1</sub>) — *Amostra* = 14,00; *Padrão* = 13,20

a) — *Amostra* = 13,88; *Padrão* = 13,95

b) — *Amostra* = 13,51; *Padrão* = 13,88

c) — *Amostra* = 13,99; *Padrão* = 14

### Conclusões

A ureia não mostrou inactivar a estreptomicina.

### ESTUDO DO EFEITO DO TEMPO DE CONTACTO

#### Protocolo do tratamento inactivante

2) Fez-se actuar numa solução aquosa de 100 ml contendo 300 mg de sulfato de estreptomicina 10 g de ureia, mantendo o tempo de contacto durante 6 horas, à temperatura ambiente, e diluindo depois com tampão de fosfatos de pH 8,0.

### Resultados (condições do ensaio de dosagem da estreptomicina)

Os valores encontrados representam a média dos diâmetros dos discos de inibição de 10 placas (meios e organismo de ensaio da estreptomicina; concentração do sulfato de estreptomicina igual à diluição em que ficará no ensaio de dosagem da neomicina). A *Amostra* são diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomicina submetido ao tratamento inactivante; O *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não submetido à acção da ureia.

c'') *Amostra* = 13,16; *Padrão* = 13,31

**Conclusões**

O aumento de tempo de contacto do agente inactivante não mostrou favorecer a acção destruidora da actividade antimicrobiana da estreptomina.

3) Praticou-se outro ensaio com o mesmo protocolo experimental da técnica inactivante (300 mg de sulfato de estreptomina), mas praticando a dosagem da estreptomina utilizando os meios e organismos a usar na dosagem da neomicina, prolongando o contacto do agente inactivante igualmente por 6 horas.

**Resultados (condições do ensaio de dosagem da neomicina)**

$c_1''$ ) — Amostra = 16,36; Padrão = 15,15

**Conclusões**

Confirma-se a nula inactivação por parte da ureia sobre a estreptomina.

**ESTUDO DO EFEITO DA TEMPERATURA****Protocolo do tratamento inactivante**

4) Fez-se actuar, numa solução de 100 ml contendo 300 mg de sulfato de estreptomina 10 g de ureia (a maior quantidade experimentada anteriormente) e manteve-se o contacto, num caso,  $c'''$ ), 1 hora à temperatura de 60°, e noutro,  $c_1'''$ ), durante 6 horas àquela mesma temperatura.

A fim de se obter um valor resultante precisamente nas mesmas condições (a mesma solução antibiótica, a mesma suspensão bacteriana, etc.), respeitante ao tratamento inactivante à temperatura ambiente, procedeu-se a ensaio com as mesmas disposições protocolares, mas em que aquele tratamento se observou durante 1 hora, à temperatura ambiente: c).

**Resultados (condições do ensaio de dosagem da estreptomina)**

Os valores indicados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio de dosagem da estreptomina).

A Amostra diz respeito a diâmetros de círculos obtidos com solução de sulfato de estreptomina submetido à acção do agente inactivante; o Padrão refere-se a diâmetros de zonas de inibição resultantes de uma solução do mesmo antibiótico e de igual concentração, mas que não foi submetido à acção da ureia.

c ) — Amostra = 15,07 ; Padrão = 15,5  
 $c'''$ ) — Amostra = 14,01 ; Padrão = 15,51  
 $c_1'''$ ) — Amostra = zona de inibição quase nula; Padrão = 15,82

### Conclusões

O tratamento inactivante à temperatura de 60° parece já exercer um certo efeito destruidor sobre a estreptomicina, quando se mantém durante 1 hora. Não há dúvida, porém, que o prolongamento do tratamento àquela temperatura por 6 horas acentua fortemente o efeito inactivador, levando, praticamente à destruição total da estreptomicina.

### ESTUDO DO EFEITO DO VALOR DE pH

#### Protocolo do tratamento inactivante

5) Fez-se actuar, numa solução aquosa de 100 ml e que se ajustou a pH 2,0 contendo 300 mg de sulfato de estreptomicina, as quantidades em seguida referidas de ureia e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- a') — 1 g
- b') — 5 g
- c') — 10 g

Nota — Após as diluições convenientes com tampão de fosfatos de pH 8,0, a solução fica a apresentar este valor de pH, portanto com um valor apropriado ao ensaio da dosagem.

#### Resultados (condições do ensaio de dosagem da neomicina)

Os valores indicados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentração do sulfato de estreptomicina igual à diluição em que ficará no ensaio da dosagem da neomicina: 73 mcg/ml). A Amostra são diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomicina submetido ao tratamento inactivante; o Padrão são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não submetido à acção da ureia.

- a') — Amostra = 16,08; Padrão = 15,76
- b') — Amostra = 16,02; Padrão = 15,60
- c') — Amostra = 15,91; Padrão = 15,56

### Conclusões

A acidificação, para pH 2,0, durante o tratamento com a ureia, não mostrou favorecer o efeito inactivante sobre o antibiótico.

### CONCLUSÕES GERAIS SOBRE A UTILIZAÇÃO DA UREIA

I — A ureia, experimentada até uma quantidade bastante elevada (10 g para inactivar 300 mg de sulfato de estreptomicina numa solução de 100 ml), não mostrou inactivar a estreptomicina, por contacto de 1 hora à temperatura ambiente.

II — A acidificação do meio durante o tratamento com ureia para pH 2,0 bem como o prolongamento de contacto com a ureia durante esse tra-

tamento não mostraram favorecer o efeito inactivante, que se manteve sempre nulo.

A execução do tratamento com a ureia, não à temperatura ambiente mas a 60°, já mostra destruir ligeiramente o antibiótico, quando o contacto se mantém por 1 hora, tornando-se praticamente total a destruição quando o tratamento se prolonga por 6 horas àquela temperatura.

## ESTUDO COM A GLICOSE

Está descrito que a glicose antagoniza a actividade da estreptomina (1.º).

### *Dosagem da estreptomina*

Começou por se apreciar o efeito deste agente inactivante doseando a estreptomina submetida à sua acção, mas nas concentrações e utilizando os meios em que ficará no ensaio de dosagem da neomicina.

### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE

#### Protocolo do tratamento inactivante

1) Fez-se actuar, numa solução aquosa de 100 ml contendo 300 mg de sulfato de estreptomina, as quantidades em seguida referidas de glicose e mantendo o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

- a) — 1 g
- b) — 5 g
- c) — 10 g

#### Resultados

Os valores indicados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentração do sulfato de estreptomina igual à diluição em que ficará no ensaio da dosagem da neomicina: 73 mcg/ml).

A *Amostra* são diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomina submetido ao tratamento inactivante; o *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não submetido à acção da glicose.

- a) — Amostra = 19,03; Padrão = 19,1
- b) — Amostra = 20,30; Padrão = 19,88
- c) — Amostra = 20,30; Padrão = 20,03

#### Conclusões

Nestas quantidades e condições, a glicose não inactivou a estreptomina.

### ESTUDO DO EFEITO DA GLICOSE SOBRE A CULTURA MICROBIANA

Como poderia haver uma inibição microbiana provocada pela glicose, o que em todo o caso não nos parecia natural, que poderia encobrir uma inactivação parcial da estreptomina, praticou-se o presente ensaio.

### Protocolo experimental

2) Encheram-se os cilindros com solução de glicose em tampão de fosfato numa concentração idêntica à que resultou após a diluição em c).

### Resultados

A *Amostra* corresponde à leitura em placas em que os cilindros foram cheios com solução aquosa de glicose, 10 g em 100 ml, e depois diluída, com tampão de fosfatos de pH8, até resultar igual concentração à que figurava em I), c). O *Padrão* era uma solução de tampão de fosfato de pH8.

Não se verificou inibição bacteriana. Na *Amostra* notou-se o esboço de zonas ligeiramente mais nítidas do que as que resultaram para o *Padrão* (tampão de fosfatos), mas, no entanto, sem deixar de se observar uma cultura suficientemente fértil para se poder aceitar qualquer zona de inibição.

### Conclusões

A glicose não exerce efeito inibitivo sobre a cultura do *B. subtilis*, nas condições do ensaio.

## Dosagem da neomicina

### ESTUDO DO EFEITO DA CONCENTRAÇÃO DO AGENTE INACTIVANTE (continuação)

Como as quantidades ensaiadas são já bastante elevadas, não procedemos a novos ensaios aumentando ainda mais as proporções de inactivante. Passámos, por isso, a apreciar como se traduziria o efeito da actuação da glicose mas propriamente no ensaio da dosagem da neomicina.

### Protocolo do tratamento inactivante

3) Fez-se actuar, numa solução de 100 ml, contendo 300 mg de sulfato de estreptomina e 50 mg de sulfato de neomicina, as quantidades de glicose adiante apontadas, mantendo o lapso de tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

a) — 1 g

b) — 5 g

c) — 10 g

### Resultados

Os valores indicados constituem a média dos diâmetros dos discos inibidores de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina). A *Amostra* corresponde a diâmetros obtidos com solução de neomicina e estreptomina submetida a acção da glicose; o *Padrão* a diâmetros de círculos de inibição ocasionados por uma solução de neomicina da mesma concentração.

a) — *Amostra* = 18,6 ; *Padrão* = 12,1

b) — *Amostra* = 18,47; *Padrão* = 12,19

c) — *Amostra* = 17,2 ; *Padrão* = 11,7

### Noutra série de ensaios:

a') — *Amostra* = 16,63; *Padrão* = 11,5

b') — *Amostra* = 15,1 ; *Padrão* = 11,3

c') — *Amostra* = 14,91; *Padrão* = 10,69

### Conclusões

Não se observou inactivação (se ocorreu foi só reduzidamente) da estreptomicina por parte da glicose, nas condições em que utilizou, uma vez que os diâmetros dos discos inibidores das Amostras e Padrões estão muito afastado, o que resultou de nas Amostras ter ocorrido a sobreposição do efeito inibidor da estreptomicina (pelo menos, parcial) ao da neomicina.

## Dosagem da estreptomicina

### ESTUDO DO EFEITO DO VALOR DE pH

#### Protocolo do tratamento inactivante

4) Fez-se actuar, numa solução de 100 ml contendo 300 mg de sulfato de estreptomicina, 1 g de glicose, tendo-se descido o valor de pH da solução, que era de à volta de 5,2, para 2,0 e mantendo-se o tempo de contacto durante 1 hora, à temperatura ambiente.

*Nota:* — Após as diluições convenientes com tampão de fosfatos de pH 8,0, a solução fica a apresentar este valor de pH, portanto com um valor apropriado ao ensaio da dosagem.

#### Resultados (condições do ensaio de dosagem da neomicina)

Os resultados indicados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentração do sulfato de estreptomicina igual à diluição em que ficará no ensaio da dosagem da neomicina).

A *Amostra* são diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomicina submetido ao tratamento inactivante; o *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não submetido à acção da glicose.

### Conclusões

A modificação do valor de pH da solução inactivante não modificou o resultado obtido com esta substância, isto é, a glicose mostrou continuar a não inactivar a estreptomicina mesmo quando se fez descer o valor de pH durante o tratamento inactivante.

### ESTUDO DO EFEITO DA TEMPERATURA E DA DURAÇÃO DO CONTACTO

#### Protocolo do tratamento inactivante

5) Fez-se actuar, numa solução de 100 ml contendo 300 mg de sulfato de estreptomicina, 10 g de glicose (a maior das quantidades ensaiadas e que não havia inactivado), mantendo-se o tempo de contacto durante 6 horas, à temperatura de 60°.

#### Resultados (condições do ensaio de dosagem da neomicina)

Os valores indicados correspondem à média dos diâmetros dos círculos de inibição de 10 placas (meios e organismo do ensaio da neomicina; concentração do sulfato de estreptomicina igual à diluição em que ficará no ensaio da dosagem da neomicina).

A *Amostra* são diâmetros obtidos com solução de sulfato de estreptomicina submetido ao tratamento inactivante; o *Padrão* são diâmetros resultantes com uma solução do mesmo antibiótico em igual concentração, mas não submetido à acção da glicose.

Amostra = 15,32; Padrão = 15,2

### Conclusões

O efeito do prolongamento do contacto, bem como a elevação de temperatura durante a sua actuação, não favorecem a acção inactivante da glicose sobre a estreptomicina, que continua, mesmo nestas condições, a ser nula.

### CONCLUSÕES GERAIS SOBRE A UTILIZAÇÃO DA GLICOSE

I) — A glicose não revelou possuir qualquer efeito inactivante da estreptomicina, tanto nos ensaios de dosagem da estreptomicina com o organismo e meios próprios como nos específicos do ensaio de dosagem da neomicina, actuando à temperatura ambiente.

I) — A acidificação durante o tratamento inactivante, bem como o prolongamento deste tratamento e a sua realização a temperatura mais elevada (60° C) não mostraram favorecer a nula acção inactivante da glicose.

### DISCUSSÃO

O estudo realizado para estabelecer o melhor agente inactivante que permitisse dosar a neomicina em presença da estreptomicina acabou por se tornar num verdadeiro estudo da inactivação da estreptomicina, em determinadas condições, por dadas substâncias.

Por ele se deu conta de que a simples referência na literatura de que determinado composto antagoniza a acção antimicrobiana da estreptomicina não é suficiente para garantir o seu uso, com êxito, num tratamento com tal finalidade. Nalguns casos (o da ureia não aquecendo e da glicose), as substâncias revelaram-se praticamente isentas de qualquer efeito inibidor, sobre a estreptomicina, pelo menos nas condições decorrentes. Noutros (como no caso do cloreto de hidroxilamina), o agente inactivante mostrou-se eficiente, mas reconheceu-se a necessidade de se empregar uma quantidade conveniente, determinada.

No caso do cloreto de hidroxilamina, esta quantidade localiza-se dentro de limites um tanto estreitos; com uma quantidade abaixo, a inactivação da estreptomicina pode ser apenas parcelar (aparecendo o efeito inibidor próprio da estreptomicina, no ensaio de dosagem da neomicina, por aumento dos diâmetros dos círculos de inibição cultural) e com uma acima dela pode observar-se, também, um efeito estorvante da dosagem da neomicina e que resulta, de, com tais quantidades de cloreto de hidroxilamina, se poder exercer um efeito destruidor sobre a própria neomicina.

Uma circunstância, deveras interessante, que supomos não descrita e que os nossos ensaios nos permitiram revelar, reside no facto de a simples solução, também, de fosfatos, utilizada no ensaio de dosagem da estrepto-

micina, segundo a técnica descrita pela F. D. A., determinar zonas perfeitas de inibição cultural.

Por outras palavras, o método estabelecido pela F. D. A. para dosagem da estreptomycinina deixa de ser válido quando o teor estreptomycinico a avaliar estiver abaixo de certa percentagem em relação ao padrão, visto, nestas circunstâncias, interferir com o rigor dos resultados o facto do simples dissolvente do antibiótico provocar discos de inibição na cultura das placas.

É evidente que a nossa observação não afecta em si a técnica descrita pela F. D. A., pela razão simples de que ela está estabelecida apenas para dosar amostras cujo titulo antibiótico é próximo do do padrão ou, não o sendo, se torna equiparável o seu efeito antimicrobiano por compensação adequada do peso tomado.

Basta observar que a técnica descrita pela F. D. A. precisando, para traçar a curva a usar na dosagem da estreptomycinina, como quantidade para estabelecer o ponto de referência padrão, 1 *mcg/ml* de estreptomycinina base e como quantidade para determinar o ponto limite mais baixo da mesma curva 0,6 *mcg/ml* da mesma base antibiótica, para se reconhecer que tal curva não permite avaliar quantidades inferiores a 60 % da contida em igual volume da solução padrão.

Nos nossos ensaios, porém, em que se pretendeu chegar ao conhecimento de quantidades sucessivamente decrescentes de estreptomycinina até ao desaparecimento total da sua presença (inactivação), o problema é diferente e a técnica de dosagem da F. D. A. para este antibiótico mostra-se incapaz de nos revelar a sua completa inexistência visto, como se referiu, a simples solução de tampão de fosfatos, utilizada como dissolvente, só por si determinar zonas de inibição cultural.

Sucede, porém, que, como o nosso objectivo final é estabelecer as condições em que a estreptomycinina deixe de interferir no ensaio de dosagem da neomicina, aquele factor perturbante não se torna de considerar, uma vez que se observou que, na dosagem da neomicina, a solução tampão de fosfatos não exerce qualquer efeito inibidor sobre o organismo usado, nas condições de cultura estabelecidas.

Depois deste trabalho concluído, foram publicados dois outros<sup>(8, 9)</sup> em que se procurava resolver um problema idêntico: a dosagem da neomicina em presença da didroestreptomycinina (composto que tem comportamento diferente da estreptomycinina no que se reporta à acção de certas substâncias inactivantes).

Num desses trabalhos<sup>(8)</sup>, procurou-se resolver o problema, usando, na dosagem da neomicina, um organismo tornado resistente ao antibiótico interferente, solução que, como assinalámos na introdução, oferece as suas contingências e dificuldades.

## RESUMO E CONCLUSÕES FINAIS

I — Ao pretender-se dosar cada um dos constituintes de uma associação poliantibiótica — «Poli-Sinerge» — estreptomycinina (sulfato), bacitracina, neomicina (sulfato) e polimixina B, verificou-se ser possível dosar cada um deles, como se isoladamente se encontrassem, utilizando os métodos próprios descritos pela F. D. A., à excepção da neomicina (sulfato).

Quando tentámos a dosagem deste último antibiótico em presença dos restantes citados, observaram-se zonas exageradas de inibição.

Alguns ou alguns dos outros antibióticos exerciam, nas condições do ensaio de dosagem da neomicina, efeito antimicrobiano aditivo ou sinérgico sobre o *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*, organismo utilizado na dosagem daquele antibiótico.

II — Para estabelecer quais dos outros constituintes da associação poliantibiótica interferia na dosagem da neomicina, procedeu-se à dosagem deste antibiótico em presença apenas de cada um dos outros. Chegou-se, por esta forma, à observação de que era a estreptomomicina que afectava o ensaio de dosagem da neomicina, pelo referido fenómeno de exaggeração dos diâmetros dos discos de inibição bacteriana.

III — Procurou-se resolver o problema da dosagem da associação poliantibiótica referida estudando a possibilidade de inactivação da estreptomomicina, nas condições do ensaio, para assim tornar viável a dosagem do componente neomicina.

Experimentaram-se as seguintes substâncias descritas como inactivantes da estreptomomicina; semicarbazida (cloreto), hidroxilamina (cloreto), cisteína (cloreto), ureia e glicose.

Em cada um dos casos, procurou-se estabelecer a quantidade adequada de agente inactivante susceptível de desempenhar-se do efeito desejado, não só em ensaios de dosagem propriamente da estreptomomicina submetida a tratamento inactivante, como em ensaios de dosagem da neomicina em presença daqueloutro antibiótico.

Os ensaios de dosagem da estreptomomicina foram praticados utilizando tanto o organismo e meios descritos pela F. A. D. para a dosagem desta substância, como empregando os referidos para a dosagem da neomicina — que em última análise é numa prova desta natureza que a não interferência e, portanto, a inactivação da estreptomomicina tem de ocorrer.

IV — A utilização de quantidades progressivamente crescentes de cloreto de semicarbazida permitiu-nos reconhecer que 0,250 g-0,300 g era a quantidade mais adequada para inactivar, por contacto de 1 hora à temperatura ambiente e nas demais condições do ensaio, 0,500 g de sulfato de estreptomomicina.

Nestas condições, a inactivação não é, porém, total, embora quase completa. O aumento da quantidade de cloreto de semicarbazida parece não se mostrar vantajoso.

O prolongamento do contacto para algumas horas à temperatura ambiente, ou preferentemente o tratamento a 60°, durante 1 hora, tornam mais completa a inactivação da estreptomomicina.

V — Experiências com quantidades variáveis de cloreto de hidroxilamina revelaram que para deixar de se observar a interferência da estreptomomicina no ensaio de dosagem da neomicina a quantidade de 0,250 g é a apropriada para, nas condições do ensaio, tratar 0,500 g de sulfato de estreptomomicina.

Nestas condições a inactivação da estreptomomicina é total.

Deve evitar-se a utilização de quantidades superiores de agente inactivante, visto em maiores quantidades parecer exercer um efeito parcialmente destruidor sobre a própria neomicina.

A elevação de temperatura para 60° durante o tratamento inactivante parece favorecer a inactivação, mas é possível que se corra o risco de a própria neomicina ser parcialmente destruída nestas condições.

VI — O estudo das proporções convenientes de cloreto de cisteína para inactivar, nas condições do ensaio, 0,300 g de sulfato de estreptomicina mostrou que a quantidade conveniente para permitir a dosagem da neomicina, sem interferência daqueloutro antibiótico, se localizava no valor de 2,5 g.

VII — O emprego de quantidades tão elevadas como 10 g de ureia para inactivar, por contacto de 1 hora à temperatura ambiente e nas demais condições do ensaio, 0,300 g de sulfato de estreptomicina, mostrou não exercer qualquer influência na acção antimicrobiana deste antibiótico, sobre os organismos usados.

A acidificação a pH 2, durante o tratamento inactivante, da solução do antibiótico (ao diluir-se para verter nos cilindros, fica com o pH do tampão de fosfatos usado, 7,8-8,0) não mostrou favorecer a nula inactivação observada.

O prolongamento do tempo de tratamento pelo agente inactivante, de 1 hora para 6 horas, também não se mostrou capaz de exercer inactivação.

A elevação da temperatura, durante o tratamento inactivante, para 60°, revelou, porém, favorecer a inactivação estreptomicínica. Quando o tratamento se fez a esta temperatura por 1 hora, já se notou inactivação parcial, tornando-se praticamente total quando o contacto com a ureia a 60° se manteve durante 6 horas.

VIII — A experimentação de 1,5 e 10 g de glicose para inactivar 0,300 g de sulfato de estreptomicina, contactando 1 hora à temperatura ambiente e nas demais condições do ensaio, não permitiu obter qualquer diminuição do efeito antimicrobiano daquele antibiótico.

Foram igualmente infrutíferos os resultados quando se procedeu a uma acidificação para pH 2 da solução antibiótica, durante o contacto inactivante, bem como quando se prolongou esse contacto por 6 horas em vez de 1 hora, ou se elevou a temperatura para 60°.

da Ordem dos Farmacêuticos

## SUMMARY

I — In attempts to determine the constituents of a poliantibiotic association of Streptomycin (sulfate), Bacitracin, Neomycin (sulfate) and Polymyxin B — Poli-sinerge —, using suitable methods describing by F. D. A., it was found to be possible with the exception of Neomycin (sulfate). When the determination of neomycin was tried in the presence of the remaining three antibiotics, the inhibition zones were too large because one or more of the antibiotics showed synergism on *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* under the standard conditions for the neomycin assay.

II — In order to learn which of the antibiotics interfered with the determination of neomycin, the assay was carried out in the presence of each

one of the other three antibiotics. It was concluded that streptomycin was responsible for the interference, that is to say, the increase in diameter of the inhibition zones.

III — Attempts were made to inactivate streptomycin under the conditions of the neomycin assay. The following known inactivants were tried: semicarbazide hydrochloride, hydroxylamine hydrochloride, cysteine hydrochloride, urea, and glucose.

The best conditions of inactivation were established for each inactivant not only under the conditions of the streptomycin assay but also under those of the assay of neomycin in the presence of streptomycin.

All the assays of streptomycin were made using the organism and the media of the F. D. A. for that assay as well as those described for the neomycin.

IV — Using increasing quantities of semicarbazide hydrochloride it was found that 0.250 - 0.300 Gm. was the most effective quantity to inactivate 0.500 Gm. of streptomycin sulfate after one hour at room temperature under the conditions of the assay.

The inactivation under these conditions is not, however, complete, although almost so. Increasing the quantity of semicarbazide hydrochloride does not seem to have any advantage.

If the time of exposure to the contact be extended for a few hours at room-temperature or, preferably, if the treatment be carried on for an hour at 60° C, the inactivation of the streptomycin will be nearer completion.

V — Trials with variable amounts of hydroxylamine chloride revealed that 0.250 Gm. is the required weight of this substance to stop the interference of 0.500 Gm. streptomycin sulphate in a neomycin dosage test.

Under these conditions the inactivation of streptomycin is complete.

The use of larger amounts of the inactivating agent should be avoided, because it seems that greater amounts have a partial destructive action on neomycin itself.

The increase up to 60° C in the temperature throughout the inactivating treatment is supposed to favour the inactivation, but it is possible that, in such circumstances, a partial destruction of neomycin may also take place.

VI — The study of the adequate proportions of cysteine chloride required to inactivate the interference of 0.300 Gm. of streptomycin with the dosage of neomycin shows, according to the conditions of the test, that the amount of cysteine chloride should be 2.5 Gm.

VII — The use of amounts as large as 10 Gm. of urea to inactivate 0.300 Gm. of streptomycin sulphate, after an hour's contact at room-temperature and under the other conditions of the test, showed that these large amounts did not affect the bactericidal action of this antibiotic on the micro-organisms tested.

The acidification of the antibiotic solution up to pH 2 during the inactivating treatment did not show it assisted the zero inactivation. It should be noted, however, that when the antibiotic was diluted in order to be poured into the cylinders, its pH equaled that of the phosphate buffer used,

viz., 7.8-8.0 the extension of the period of treatment by the inactivating agent from one to six hours was also unable to produce inactivation.

The raising of the temperature during the inactivating treatment up to 60° C showed, however, that it assisted inactivation by the streptomycin. After an hour's treatment at the same temperature, a partial inactivation was already noted and this inactivation became practically complete when the contact with urea at 60° C was maintained during 6 hours.

VIII — There was no inhibition of the streptomycin using 1,5, and 10 Gm. of glucose to inactivate 0,300 Gm. of streptomycin sulfate by allowing both to stand 1 hour at room temperature under the conditions of the assay.

There was no inhibition if the contact took place at pH 2, was increased to 6 hours, or was carried out at 60° C.

## ZUSAMMENFASSUNG

I — Bei dem Dosierungsversuch der Komponenten einer polyantibiotischen Assoziation — «Poly-Synergie» — des Streptomycins (Sulfat), Bacitracins, Neomycins (Sulfat) und des Polymixins B, ergab sich die Möglichkeit, jeden dieser Bestandteile zu bestimmen, mit Ausnahme des Neomycins (Sulfat), als ob diese einzeln vorhanden wären, indem dafür das besondere, von der F. D. A. beschriebene Verfahren angewandt wurde.

Bei dem Versuch, letzteres Antibioticum in Gegenwart der andern schon genannten zu dosieren, wurden vergrößerte Hemmungszonen beobachtet.

Ein oder einige der andern Antibiotica übten unter den Dosierungsversuchsbedingungen des Neomycins eine zusätzliche oder synergistische antimikrobianische Wirkung auf den *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* aus, der bei der Bestimmung dieses Antibioticums angewandt wurde.

II — Um herauszufinden, welche der andern Komponenten der polyantibiotischen Assoziation eingreifende Wirkung auf die Dosierung des Neomycins ausübte, wurde dieses Antibioticum in Gegenwart immer nur eines einzelnen der andern Antibiotica bestimmt. Auf diese Weise wurde festgestellt, dass das Streptomycin den Dosierungsversuch des Neomycins durch die angeführte Erscheinung, der Vergrößerung der Durchmesser der bakterianischen Inhibitionshoefe, beeinträchtigte.

III — Es wurde versucht, das Dosierungsproblem dieser polyantibiotischen Assoziation zu lösen, indem man die Möglichkeit einer Inaktivierung des Streptomycins unter den Versuchsbedingungen in Betracht zog, um auf diese Weise die Bestimmung der Komponente Neomycin möglich zu machen.

Es wurden folgende als streptomycininaktivierend beschriebene Substanzen erprobt: Semicarbazid (Chlorid), Hydroxylamin (Chlorid), Cistein (Chlorid), Urea und Glukose.

In jedem der Faelle wurde versucht, das fuer die erwuenschte Wirkung geeignete Quantum an Inaktivierungsmittel festzustellen, nicht nur durch Dosierungsversuche an dem der Inaktivierungsbehandlung unter-

zogenen Streptomycin, sondern auch mittels Versuchen, die zum Zweck hatten, das Neomycin in Gegenwart ersteren Antibioticums zu bestimmen.

Sowohl bei der Dosierung des Streptomycins als bei der des Neomycins wurden Organismen und die von der F. D. A. beschriebenen Mittel zur Streptomycinbestimmung angewandt, eine Art von Versuchen also, worin schliesslich die Nichtinterferenz und folglich die Inaktivierung des Streptomycins in Erscheinung treten muss.

IV — Der Gebrauch von fortgehend zunehmenden Dosen an Semicarbazidchloriden erlaubte festzustellen, dass 0,250 g - 0,300 g das geeignetste Quantum darstelle, um 0,500 g Streptomycinsulfat bei einstuendigem Kontakt, Aussentemperatur und den restlichen Versuchsbedingungen zu inaktivieren.

Unter diesen Bedingungen ist die Inaktivierung nicht total, sondern fast vollstaendig.

Die Steigerung der Dosis an Semicarbazidchlorid erscheint nicht zweckdienlich, da das Inaktivierungsmittel selbst, ueber das bekannte Quantum hinaus und unter den Versuchsbedingungen anfaengt, auf die Kultur hemmend zu wirken und daher die Genauigkeit des Versuchsergebnisses beeinträchtigt.

Die Verlaengerung der Kontaktfrist auf einige Stunden bei Aussentemperatur oder, vorzugsweise, die einstuendige Behandlung bei 60° bewirken eine vollstaendigere Inaktivierung des Streptomycins.

V — Versuche mit verschiedenen Dosen von Hydroxylaminchlorid ergaben, dass 0,250 g das geeignete Quantum zur Behandlung von 0,500 g Streptomycinsulfat darstellen, um die Interferenzwirkung des Streptomycins auf den Dosierungsversuch des Neomycins zu unterbinden.

Unter diesen Bedingungen ist die Inaktivierung des Streptomycins total.

Der Gebrauch von hoeheren Dosen an Inaktivierungsmittel muss vermieden werden, da dieses in grosseren Quanten teilweise zerstuerend auf das Neomycin selbst zu wirken scheint.

VI — Beim Studium der geeigneten Verhaeltnisse, in denen das Cisteinchlorid 0,300 g Streptomycinsulfat inaktiviert wurde festgestellt, dass die Optimaldosis, die die Neomycindosierung ohne Interferenzerscheinungen des andern Antibioticums gestattete, den Wert von 2,5 g betrug.

VII — Die Anwendung von so hohen Dosen wie 10 g Urea zur Inaktivierung von 0.300 g Streptomycinsulfat bei einstuendigem Kontakt, Aussentemperatur und den restlichen Versuchsbedingungen bewies, gar keinen Einfluss in der antimikrobianischen Wirkung dieses Antibioticums auf die angewandten Organismen auszuueben.

Die Saeuerung auf pH 2 waehrend der Inaktivierungsbehandlung der Antibioticumloesung (Beim Verduennen zum Abfuellen in die Zylinder behaelt sie das pH des benutzten Phosphatpuffers bei, 7,8-8,0) zeigte nicht, die beobachtete Nichtinaktivierung zu beguenstigen.

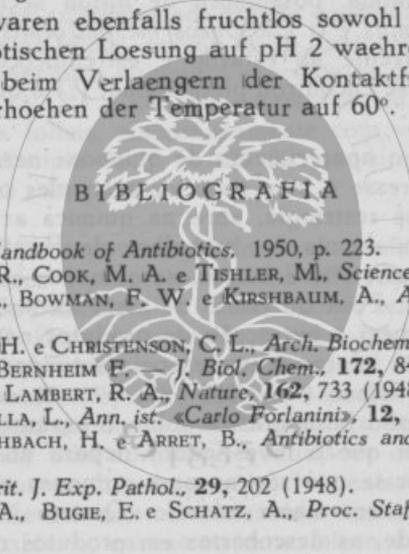
Die Verlaengerung der Behandlungszeit mit dem Inaktivierungsmittel von einer Stunde auf 6 Stunden, erwies sich ebenfalls unfaeelig, inaktivierend zu wirken.

Die Erhoehung der Temperatur bis zu 60° waehrend der Inaktivierungsbehandlung liess jedoch eine Beguenstigung der Streptomycininaktivierung feststellen.

Wenn die Behandlung eine Stunde lang, bei 60° Temperatur vorgenommen wurde, konnte schon teilweise Inaktivierung beobachtet werden, und diese vervollstaendigte sich, wenn der Kontakt mit der Urea bis zu 6 Stunden, bei 60°, aufrecht erhalten wurde.

VIII — Der Versuch, der mit 1,5 und 10 g Glukose zwecks Inaktivierung von 0,300 g Streptomycinsulfat bei einstuendigem Kontakt, Aussentemperatur und den restlichen Versuchsbedingungen, angestellt wurde, vermochte keine Verringerung der antimikrobianischen Wirkung dieses Antibioticums zu erlangen.

Die Resultate waren ebenfalls fruchtlos sowohl bei Vornahme einer Saeuerung der antibiotischen Loesung auf pH 2 waehrend des inaktivierenden Kontaktes, als beim Verlaengern der Kontaktfrist von einer auf 6 Stunden, als beim Erhoehen der Temperatur auf 60°.



### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) BARON, A. L., *Handbook of Antibiotics*, 1950, p. 223.  
 (<sup>2</sup>) DENKELWATER, R., COOK, M. A. e TISHLER, M., *Science*, **102**, 12 (1945).  
 (<sup>3</sup>) DENUNZIO, J. C., BOWMAN, F. W. e KIRSHBAUM, A., *Antibiotics and Chemotherapy*, **4**, 300 (1954).  
 (<sup>4</sup>) VAN DOLAH, R. H. e CHRISTENSON, C. L., *Arch. Biochem.*, **12**, 7 (1947).  
 (<sup>5</sup>) FITGERALD J. e BERNHEIM F., *J. Biol. Chem.*, **172**, 845, (1948).  
 (<sup>6</sup>) GRAY, J. D. A. e LAMBERT, R. A., *Nature*, **162**, 733 (1948).  
 (<sup>7</sup>) INGRAO, F. e YELLA, L., *Ann. ist. «Carlo Forlanini»*, **12**, 177.  
 (<sup>8</sup>) LEVINE, J., FISCHBACH, H. e ARRET, B., *Antibiotics and Chemotherapy*, **4**, 266 (1954).  
 (<sup>9</sup>) SIMON, R. D., *Brit. J. Exp. Pathol.*, **29**, 202 (1948).  
 (<sup>10</sup>) WAKSMAN, S. A., BUGIE, E. e SCHATZ, A., *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic*, **19**, 537 (1944).

Centro de Documentação Farmacêutica  
 (Departamento de Investigação e Verificação, Secção de  
 Bacteriologia, dos Laboratórios Atral, de Lisboa).

da Ordem dos Farmacêuticos

## ISOLAMENTO DE UMA ORTO-QUINONA NO *DIOSPYROS TRICOLOR* HIERN

L. NOGUEIRA PRISTA

1.º Assistente da Faculdade de Farmácia do Porto

Ultimamente, vários *Diospyros* têm merecido a atenção dos investigadores que neles têm encontrado princípios, dotados de actividade farmacodinâmica, mais ou menos marcada. Assim, o estudo do *Diospyros mollis* revela uma hidroquinona, possuidora de nítida acção vermícida<sup>(67)</sup>; o *Diospyros xanthoclamys* e o *Diospyros mespiliformis* apresentam propriedades antibióticas, frente ao estafilo e estreptococo<sup>(62)</sup>. Também, no *Diospyros marítima*, se encontrou plumbagina,<sup>(5)</sup> a qual é dotada de poder antimicrobiano.

Por outro lado, o aparecimento de quinonas nestas espécies, aparecimento esse cujo interesse é bem superior à simples propriedade corante a que primitivamente se restringia, abre na química actual novas perspectivas<sup>(17)</sup>. Com efeito, depois dos trabalhos de FIESER<sup>(9)</sup>, HOOKER<sup>(18)</sup>, GISVOLD<sup>(15)</sup>, ROBINSON<sup>(20)</sup> e outros, as quinonas estão merecendo particular e justa atenção. Fora do ponto de vista da síntese química e estendendo o aspecto também à extracção de produtos naturais têm sido isoladas, nos últimos anos, muitas quinonas cuja actividade farmacológica está sendo estudada com afinco<sup>(7)</sup>,<sup>(10)</sup>,<sup>(12)</sup>,<sup>(19)</sup>. É, contudo, difícil conseguir-se uma boa revisão bibliográfica sobre o assunto e daí talvez a principal dificuldade com que o investigador depara no seu trabalho. É, no entanto, curioso notar-se que são as para-quinonas os compostos que até agora têm aparecido, em maior número. Quanto às quinonas em orto, raras são, na realidade, as descobertas em produtos naturais pertencentes, quer à série benzénica, naftalénica, antracénica ou mesmo fanantrénica. Apenas entre elas podemos citar exemplos como o celastrol<sup>(8)</sup>, a duniona<sup>(11)</sup> e poucos mais.

A conselho do Prof. René Paris da Faculdade de Farmácia de Paris, empreendemos o estudo do *Diospyros tricolor* Hiern, planta indígena do norte de África e cujas aplicações locais para a lepra, como vermífugo e abortivo justificavam a sua investigação.

O *Diospyros tricolor* pertence à família das Ebenaceas e apresenta-se como um arbusto de 1 a 2 metros de altura e de ramos sinuosos. As flores são unissexuais, agrupadas em conjuntos axilares sesséis. O fruto é uma baya, amarela alaranjada, ovoides, de 2 a 3 cm de comprimento. As folhas apresentam 4 a 8 cm de comprimento por cerca de 1 a 2 cm de largura; são elípticas e de cor verde pálida na face interior.

As cascas da raiz são constituídas por pequenos fragmentos de 4 a 6 cm de comprimento por 1 cm de largura. As cascas do caule são sensivelmente das mesmas dimensões, apresentando a superfície externa pouco rugosa e a interna lisa.

## PARTE EXPERIMENTAL

Os ensaios efectuados não são já os primitivamente executados com a droga. Assim, de colaboração com René Paris, publicámos uma nota sobre a existência de quinonas, referindo-nos também a algumas das principais propriedades dos compostos isolados (23). Pretendemos, neste relato, desenvolver o assunto, mencionando novos dados de posteriores investigações.

Os ensaios incidiram sobre as cascas de raízes e caules e sobre as folhas. Em todos os casos, pretendemos sempre caminhar no sentido do isolamento de um princípio ou princípios a que se pudesse atribuir qualquer actividade farmacodinâmica.

As pesquisas preliminares, efectuadas sobre o pó das cascas e folhas, indicaram-nos quinonas existentes em grande quantidade nas raízes e caules, mostrando apenas as folhas, porção muito diminuta daqueles compostos.

A dosagem de princípios quinoides executou-se pelo processo ponderal sobre 20 gramas de pó (24) e indicou a percentagem de 1,63 nas raízes e 1,16 nos caules. Nas folhas, simultaneamente com vestígios de quinonas, foi encontrado um princípio de P. F. 127-29° que produziu positivas todas as reacções dos ácidos triterpênicos.

**EXTRACÇÃO** — Para esgotar o pó de planta (raízes e caules) das suas quinonas, empreendemos o processo dos solventes sucessivos, principiando com o clássico éter de petróleo (30). Trabalhamos em aparelho de Soxhlet até esgotamento total. Durante o arrefecimento, foi precipitando no balão extrativo um resíduo vermelho que, após secagem, deu um rendimento de 0,6 %. A destilação em aparelho de Claisen e a subsequente evaporação do éter de petróleo residual conduziu ao aparecimento de um precipitado amarelo, contendo aderente uma apreciável quantidade de gordura. O produto vermelho que precipitou no éter de petróleo foi centrifugado e lavado repetidas vezes com aquele solvente. Determinado o seu ponto de fusão, após secagem em vazio fosfórico, encontrou-se no bloco de Maquenne 186-90°. Procedemos seguidamente à sua dissolução no menor volume possível de álcool fervente, colocando o soluto na geleira. Ao fim de 48 horas, originou-se um precipitado, vermelho alaranjado, cristalino, sob a forma de agulhas agrupadas em feixes. Determinado o seu ponto de fusão, encontrámos o valor de 198-99° (Maquenne) e 197-98° (capilar) em banho de parafina.

A redissolução da substância, em álcool absoluto a quente, conduziu à formação de cristais que fundiram à mesma temperatura.

Evaporado o éter de petróleo restante, obtivemos um resíduo amarelo-claro que se encontrava bastante inquinado com gordura. Solubilizámos esse resíduo em álcool fervente e, colocada a solução na geleira, originou um precipitado ao fim de 48 horas. Redissolvido em éter de petróleo, foi o resíduo de evaporação daquele retomado por álcool, cristalizando então um corpo de ponto de fusão 243-45° (Maquenne). Uma nova cristalização não altera aquele valor. A percentagem deste princípio foi de 0,05 %, em relação ao pó de planta.

Ocupamo-nos nesta nota apenas do composto de ponto de fusão 197-98° visto ser o mais abundante e também aquele de que temos em curso algumas experiências biológicas.

## QUINONA DE PONTO DE FUSÃO 197-98°

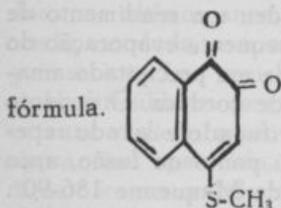
O pigmento extraído do *Diospyros tricolor* é vermelho alaranjado (do álcool) ou castanho, quando se cristaliza no benzeno. Apresenta-se em agulhas agrupadas como ramos de giesta. É solúvel em éter, clorofórmio, éter de petróleo, acetato de etilo, ácido acético, piridina, dioxano e óxido de butilo. Na água quente solubiliza-se parcialmente; já em compensação dissolve-se de modo notável nos alcalis que cora de violeta intenso.

Não é fluorescente à luz ultravioleta, mas as suas soluções benzênicas têm emissão de cor de laranja e as alcoólicas são alaranjadas muito escuras. Não se observou qualquer desvio à luz polarizada, quando se viu sob uma espessura de 2 dm, em solução benzênica a 0,5 %.

Aquecida até 230°, temperatura a que carbonizou, não deu origem à formação de qualquer sublimado.

Submetida a uma corrente de vapor de água, não foi arrastada por aquela ao fim de uma hora de aquecimento.

COMPOSIÇÃO CENTESIMAL — Verificada a ausência de água de cristalização e de cinzas, procedemos à pesquisa de azoto, enxôfre e halogénios. Os métodos usados foram os de Lassaigne e de Beilstein. A pesquisa de enxôfre mereceu-nos particular atenção visto que encontrámos na literatura um composto, descrito com as mesmas características do nosso (2). Com efeito, tratava-se de uma orto-quinona sulfurada, correspondente à



O ponto de fusão era idêntico e as propriedades físico-químicas muito semelhantes. Estes dados desorientaram-nos um pouco, agravando-se ainda as circunstâncias pela análise centesimal que dava valores muito aproximados. Isto levou-nos a executar a pesquisa do enxôfre por processos menos correntes, designadamente pelo método de Carius. Como sempre, não foi detectado aquele metaloide.

A análise do carbono e hidrogénio, executada por semi-micrométodo conduziu aos resultados:

	Carbono %	Hidrogénio %
Calculado para C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	68,96	3,47
Encontrado .....	68,74	3,74

PESO MOLECULAR — A determinação do peso molecular foi executada por crioscopia, em vários solventes, designadamente no benzeno, ácido acético e cânfora. Nesta última substância, recorreu-se ao método de RAST (4) que já havíamos utilizado com êxito para as flavonas (23 bis).

	concentração	peso molecular
Benzeno (K=50)	0,50 %	171
	0,51 %	192
	0,90 %	180
Ácido acético (K=39)	0,50 %	177
	3,8 %	189
Cânfora (K=400)	4,0 %	160

Peso molecular calculado para  $C_{10}H_8O_3$  174,10

**GRUPOS METOXILO E ETOXILO** — Procedemos à pesquisa de  $-OCH_3$  e  $-OC_2H_5$ . Não conseguimos detectá-los recorrendo ao método VIEBOCKE e BRECHER <sup>(13)</sup> e operando por  $1/2$  e 2 horas respectivamente. Utilizámos como testemunha a vanilina.

**FUNÇÃO QUINONA** — Para evidenciarmos a função quinona, no composto em estudo, executámos vários ensaios físicos e químicos que passamos a descrever.

a) — *Reacções coradas* — e substância isolada de *Diospyros tricolor* e de ponto de fusão 197-98° apresentava todas as reacções das quinonas. Com efeito, tratada pelo acetato de níquel <sup>(2)</sup>, produzia cor violácea, característica das naftoquinonas oxidiladas; com acetato de cobre, originava coloração roxa <sup>(20)</sup>, <sup>(21)</sup>, <sup>(26)</sup>; com soda e amónia cor de vinho tinto, mais ou menos intensa, consoante o aumento de Ph.

b) — *Derivados* — com cloridrato de fenilhidrazina originou um precipitado castanho flocoso; com a 2-4-dinitro fenilhidrazina obteve-se uma hidrazona acastanhada de ponto de fusão 130-32°.

O cloridrato de hidroxilamina, segundo a técnica de Beilstein, <sup>(1)</sup> originou uma óxima que cristalizou em agulhas no álcool a 80°. Aquecida, escurece a 170°, fundindo a 180-82°. A dosagem do azoto mostra que se trata de uma monoxima:

N % Calculado para $C_{10}H_7O_3N$ .....	7,40
N % Encontrado .....	7,35

c) — *Espectro de absorção* — Foi ensaiado o espectro de absorção, na região do ultra-violeta, utilizando-se uma solução alcoólica de quinona a 1:100000. O aparelho empregado foi o espectrofotómetro Unicam Cambridge England S. P. 500.

Observaram-se os máximos mais importantes a 2160, 2500, 2950, 3250 e 4300 A° bem como uma inflexão a 2700. Os mínimos mais pronunciados acham-se a 2300, 2850 e 3400 A°.

A observação destes espectros coloca-a entre as naftoquinonas, cujos máximos característicos são a 2500, 3200-3300 A° (devido ao grupo  $C_6H_4CO-$ ) e a 2700 e 4000-4500 A° (motivada pelos agrupamentos quinoídes) <sup>(20 bis)</sup>. Por outro lado, a presença de uma faixa de absorção na zona de 4300 A° parece característica das orto-naftoquinonas <sup>(6)</sup>.

d) — *Cromatografia em papel* — A cromatografia em papel foi um dos métodos físico-químicos a que também recorreremos na identificação do princípio do *Diospyros tricolor*. Utilizou-se o processo ascendente com o butanol acético de PARTRIDGE, sobre o papel Durieux 122 bis. As manchas foram feitas com uma solução metilica de quinona e o tempo de ascensão foi de 14 horas. A revelação efectuou-se por intermédio da potassa alcoólica ou da luz de Wood. Feita a comparação com outras quinonas, verificou-se que o princípio em estudo se poderia colocar entre as orto ou para naftoquinonas. O Rf encontrado foi de 0,95.

PRESENÇA DE UM OXIDRILLO — Demonstrada a existência de funções quinona, o que aliás era de prever, atendendo às características físicas do composto, iniciou-se o estudo da restante parte da molécula. Com efeito, algumas das reacções conseguidas com o composto quinoide do *Diospyros tricolor* não se podiam atribuir exclusivamente aos agrupamentos =CO. Neste caso particular, encontravam-se as colorações obtidas com acetatos de cobre e de níquel e ainda com soda ou amónia. Por outro lado, o ponto de fusão, a composição centesimal e o peso molecular eram de molde a demonstrar que estávamos em presença de uma quinoma substituída.

Atendendo à negatividade das pesquisas de metoxilos e etoxilos, incidiram os nossos esforços no sentido de evidenciar oxidrillos. Ensaaiadas as reacções dos fenois (dicroinas, aurinas e Follin Wu) deram negativas. Contudo, com o cloreto férrico em solução alcoólica a 1 %, obteve-se uma cor castanha que se intensificou por aquecimento. Por outro lado, procedemos à determinação do hidrogénio móvel pelo Zerewitinoff<sup>(20)</sup>. Como solvente, foi usado o óxido de butilo, tornado anidro sobre sódio e redistilado; o iodeto de metil-magnésio foi preparado com 4,8 gramas de Mg sobre 17,8 grs. de iodeto de metilo e aquecendo a B. M. por meia hora.

Utilisámos 0,025 e 0,050 gramas de substância em cada ensaio. Os volumes de gás libertado e medidos nas condições normais de pressão e temperatura foram de 3 e 5,8 cc. respectivamente. O cálculo teórico indicava para cada caso e admitindo um oxidrillo por molécula 3,2 e 6,4 cc.

Parece pois que a quinona por nós isolada apresenta um hidrogénio móvel por molécula ou, o que é o mesmo, um oxidrillo por cada 174 gramas.

ESTRUTURA: ORTO-QUINONA — Estabelecida a existência de um oxidrillo na mole de quinona, resta-nos saber a estrutura que este corante apresenta.

Assim, interessa-nos primeiramente determinar qual a posição relativa dos carbonilos, para depois verificar a do oxidrillo. Neste trabalho ocupamo-nos do primeiro caso, deixando o estudo da localização do oxidrillo, que se encontra em curso, para outro relato.

A cor da quinona, vermelho alaranjado, imediatamente nos impele para as 1-2 naftoquinonas em que o aspecto é semelhante. Assim, FIESER indica que as para-quinonas são geralmente amarelas, enquanto que as orto-quinonas se apresentam vermelhas.

A quinona do *Diospyros tricolor* não é arrastada pelo vapor da água nas condições atrás mencionadas. Ora cita-se também essa propriedade,

como distinção entre as 1-2 e 1-4 naftoquinonas. É este pois mais um argumento no sentido das orto-quinonas.

A determinação do espectro de absorção, embora não sendo concludente, é sem dúvida a favor de naftoquinona 1-2. Com efeito, o aspecto da curva, as bandas de absorção na faixa de 3200 a 3300 A° e finalmente o máximo a 4300 A° são de molde a fazer admitir essa hipótese.

ROBINSON e PRICE (20 bis) indicam como caracter diferencial entre os dois tipos de quinona o facto dos derivados das ortoquinonas darem compostos de adição com o bissulfito de sódio solúveis na água. Operando com o SO<sub>3</sub>HNa, em meio aquoso, lográmos solubilizar a quinona do *Diospyros tricolor*. Essa combinação, que não dava positiva a reacção do acetato de níquel, decompunha-se por acção do hidróxido de sódio, sendo, após acidificação com ácido clorídrico, susceptível de se solubilizar em éter. Evaporado este, o residuo dava positiva a reacção de BRISSEMORET e COMBÉS.

Também L'ESPAGNOL indica que as orto-quinonas, ao contrário das para-quinonas, originam hidrazonas, quando tratadas com a fenilhidrazina. Esta destreza está de acordo com os ensaios por nós relatados, a propósito da função quinona. Finalmente, após estas provas, executámos a clássica reacção da orto-fenilenadiazina. Trata-se da possibilidade das orto-quinonas produzirem frente a esse reagente uma quinoxalina. 0,5 gramas de quinona foram tratados por 0,3 gramas de o-fenilenadiazina e cerca de 5 cc. de acido acético. Fervemos durante 10 minutos a calor brando; formou-se um precipitado flocooso amarelo que se separou por filtração em Buchner. O precipitado foi redissolvido em acetona, mostrando esta solução fluorescência à luz de Wood. Cristalizou em ácido acético e, após secagem, foi determinado o seu azoto pelo Kjeldhal, utilizando-se o selênio como catalizador:

N calculado para C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O	11,3 %
N encontrado	10,9 %

Em face dos resultados obtidos, parece lógico deduzir-se que a quinona vermelha, extraída das cascas do *Diospyros tricolor* Hiern, se comporta como uma hidroxinaftoquinona 1-2. Ora conhecem-se 4 isómeros de posição destes compostos e a quinona em estudo não se pode identificar com nenhum deles. Destes modo, parece lícito concluir que estamos em presença de um corpo novo para o qual propomos a designação de DIOSQUINONA.

#### SUMMARY

During the present research the chemical study of a Quinone extracted of *Diospyros tricolor* Hiern is being continued, the gross formula of which is: C<sub>16</sub> H<sub>10</sub> O<sub>3</sub>. Its physical constancies are being established and some of its chemical properties determined.

Its is being verified, that it is the question of Orto-Quinone oxydriated, appertaining to the Naphtalenic series.

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei den gegenwärtigen Arbeiten wird das chemische Studium eines Chinons e extrahiert aus *Diospyros tricolor* Hiern fortgesetzt, dessen Brutto-Formel  $C_{10}H_6O_3$  ist. Seine physischen Konstanten werden festgestellt und einig chemische Eigentümlichkeiten bestimmt.

Es wird festgestellt, das es sich um Ortho-Chinon oxydriert handelt, das zur Serie der Naphtalenics gehört.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) BEILSTEIN: *handbuch der organischen chemie*, VIII 309 (1925).  
 (<sup>2</sup>) BEILSTEIN: *handbuch der organischen chemie*, VII, VII 1st-613.  
 (<sup>3</sup>) BRISSEMORET e COMBES: *J. Pharm. Chem.*, **25-6**, (1907).  
 (<sup>4</sup>) CASARES GIL: *Técnica física*, Madrid (1932), 213.  
 (<sup>5</sup>) C. A., **41**, 6607 g (1947).  
 (<sup>6</sup>) COOK, MACBETH e WINZOR: *J. Chem. Soc.*, 878 (1939).  
 (<sup>7</sup>) FERNHOLDZ: *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 430 (1940).  
 (<sup>8</sup>) FIESER, L.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **31**, 315-317 (1942).  
 (<sup>9</sup>) FIESER, L.: *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 857 (1927).  
 (<sup>10</sup>) FIESER, L. e Colab.: *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3151 (1948).  
 (<sup>11</sup>) FIESER, L. e FIESER, M.: *Química orgánica* (1948), 759.  
 (<sup>12</sup>) FRIEDHEIM: *Biochem. J.*, **28**, 180-185 (1934).  
 (<sup>13</sup>) FRIEDRICH, A.: *La pratique de la microanalyse organique quantitative* (1931)  
 270.  
 (<sup>14</sup>) GISVOLD: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **28**, 440 (1939).  
 (<sup>15</sup>) GISVOLD: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **29**, 432 (1940).  
 (<sup>16</sup>) HOFFMANN, OSTENHOF, O.: *Die biochemie der chinone — Experientia*, **3**, 137-176  
 (1947).  
 (<sup>17</sup>) HOOKER: *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1163 e seg. (1936).  
 (<sup>18</sup>) *J. Pharm. Soc. Japan*, **73**, 20 (1953).  
 (<sup>19</sup>) MANGINI: *Gazz. chim. ital.*, **62**, 686-693 (1932).  
 (<sup>20</sup> bis) MORTON e EARLAM: *J. Chem. Soc.*, 159 (1941).  
 (<sup>21</sup>) MYLIUS: *Ber. deut. chem. Ges.*, **18**, 463-474 (1885).  
 (<sup>22</sup>) PARIS, R. e MOYSE-MIGNON, H.: *Extrait des Comptes Rendus des seances de  
 l'Academie des Sciences*, **228**, 2063-2064 (1949).  
 (<sup>23</sup>) PARIS, R. e PRISTA, L.: *Comunicação apresentada á Academia de Farmacia de  
 Franca* (em 7 de Abril de 1954).  
 (<sup>23</sup> bis) PRISTA, L.: *Ptaeroxylon obliquum*, Porto (1951) 77.  
 (<sup>24</sup>) RABENORO, C.: *Recherches sur quelques myrsinacees de Madagascar*, (1949), 81.  
 (<sup>25</sup>) REISCHAUER: *Ber. deut. chem. Ges.*, **10**, 1542-1546 (1887).  
 (<sup>26</sup>) ROBINSON: *Nature*, (1938), 142-147.  
 (<sup>26</sup> bis) ROBINSON e PRICE: *J. Chem. Soc. Lon.*, 1522-1523 (1939).  
 (<sup>27</sup>) TUOC, Nguyen Ba: *Tese de doutoramento*, Paris (1953).  
 (<sup>28</sup>) VOGEL, A.: *Practical Organic Chemistry*, (1951), 712.  
 (<sup>29</sup>) ZEREWITINOFF, T.: *Ber deut. chem. Ges.*, **40**, 2023-2031 (1907).  
 (<sup>30</sup>) WATTIEZ e STERNON, F.: *Elements de Chimie vegetal*, (1942).

# REVISÕES DE CONJUNTO

## CLORAGEM: BREVE ESTUDO DA SUA EVOLUÇÃO

CARLOS CÂNDIDO COUTINHO

Capitão-tenente farmacêutico naval

### III

#### MÉTODOS LABORATORIAIS DE DOSAGEM DO CLORO

Como já dissemos nos artigos anteriores, a água de abastecimento quando tratada pelo cloro ou seus derivados deve conter determinado teor de cloro residual cujo doseamento se efectua nas estações de depuração e mesmo durante o percurso, com o fim de verificar, embora indirectamente, a eficácia do tratamento. É claro que não se pode de forma alguma dispensar a fiscalização bacteriológica.

O emprego cada vez mais corrente da cloragem fez com que se estudassem novos métodos de dosagem e se melhorassem os já existentes.

Vamos em seguida fazer uma resenha desses vários métodos por meio dos quais poderemos avaliar separada ou conjuntamente o cloro livre e o cloro combinado (cloraminas) consoante os reagentes empregados. As determinações mais frequentes são a do *cloro residual total* (cloro livre e combinado) e a do *cloro residual livre*, fazendo-se esta última quando se pretende conhecer o ponto crítico ou verificar durante o tratamento se esse ponto foi atingido e mesmo ultrapassado.

Infelizmente ainda não há métodos exactos para a determinação do cloro livre quando em presença de compostos com que se combinou.

Centro de Documentação Farmacêutica

#### a) *Processo iodométrico*

É o processo mais antigo de dosagem de cloro na água.

A 500 cm<sup>3</sup> da água a ensaiar adicionar 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico diluído a 10 %, 5 cm<sup>3</sup> de soluto de iodeto de potássio a 10 % e abandonar a mistura durante 10 minutos.

Adicionar 25 cm<sup>3</sup> de soluto de hipossulfito de sódio N/100, 1 cm<sup>3</sup> de cozimento de amido e soluto de iodo N/100 contido numa galheta, gota-a-gota até leve coloração azul. Seja *n* o número de cm<sup>3</sup> de soluto de iodo gastos; calcula-se a quantidade de cloro residual pela seguinte fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Cl mg/L} &= (25 - n) \times \frac{35460}{100.000} \times 2 \\ &= (25 - n) \times 0,7092 \end{aligned}$$

Neste método doseiam-se conjuntamente o cloro livre, as cloraminas, o ferro, etc.

b) *Método O. T.*

Um dos métodos ainda hoje mais usados é o da ortotolidina em solução clorídrica.

Adiciona-se 1 cm<sup>3</sup> deste soluto a 100 cm<sup>3</sup> da amostra da água e decorridos 15 minutos faz-se a comparação da cor obtida com a duma escala-padrão.

Podem-se empregar para comparar as cores:

- 1) Colorímetro Duboscq ou outro modelo.
- 2) Provetas de Henner.
- 3) Colorímetro de Hellige.
- 4) Célula foto-eléctrica.

Utilizando 1), 2) ou 3) parte-se dum termo da escala-padrão (<sup>52</sup>); para 4) é necessário fazer um gráfico em que se marcam em abcissas os graus da escala da célula e em ordenados os diferentes teores de cloro expressos em mg/L.

Este método, conhecido como «teste O. T.», dá-nos o cloro livre, as cloraminas menos activas do que o cloro e ainda o cloro combinado com a matéria orgânica, que geralmente não tem capacidade bactericida.

Os compostos orgânicos ou inorgânicos do ferro, manganésio, nitritos, linhocelulose, algas, etc., presentes na água coram também a ortotolidina.

Os limites máximos para as 3 primeiras substâncias interferentes são:

Ferro .....	0,3 mg/L
Manganésio .....	0,01 mg/L
NO <sub>2</sub> exp. em N .....	0,1 mg/L

A interferência dos nitritos pode ser atenuada fazendo a reacção em câmara escura.

Para evitar a interferência do ferro e do manganésio usámos com bons resultados um soluto fosfórico de ortotolidina nas seguintes proporções:

Ortotolidina .....	0,1 g
Ácido fosfórico .....	50 cm <sup>3</sup>
Água destilada q. b. p. ....	250 cm <sup>3</sup>

O ácido fosfórico precipita o ferro e o manganésio.

Deve-se adicionar a água ao soluto de ortotolidina e não este à água.

c) *Método O. T. A.*

Este método é devido a GILCREAS e HALLINAN.

Em 1944 F. J. HALLINAN (<sup>2</sup>) fez uma simples modificação ao teste O. T. (ortotolidina), que consiste no emprego dum reagente adicional, o arsenito de sódio.

Este método permite, segundo o autor, diferenciar, medir o cloro residual livre e o cloro residual combinado, e eliminar as interferências.

GILCREAS e HALLINAN propuzeram então a técnica a seguir descrita, que designaram por O. T. A.

É um método hoje muito usado na verificação da cloragem da água.

### REAGENTES NECESSÁRIOS

#### 1.º — Solutos de ortotolidina

Ortotolidina .....	1 g
Ácido clorídrico .....	100 cm <sup>3</sup>
Água destilada .....	1.000 cm <sup>3</sup>

#### 2.º — Solutos de arsenito de sódio

Anidrido arsenioso .....	5 g
Bicarbonato de sódio .....	5 g
Água destilada q. b. p. ....	1.000 cm <sup>3</sup>

misturar o anidrido com o bicarbonato, adicionar 200 cm<sup>3</sup> da água e ferver até completa dissolução. Completar o volume de 1.000 cm<sup>3</sup>. Filtrar.

*Técnica:* Medir para 3 tintas do comparador marcadas com A, B e OT 10 ou 15 cm<sup>3</sup> da água a ensaiar. As quantidades de ortotolidina e arsenito a adicionar serão 0,5 cm<sup>3</sup> ou 0,75 cm<sup>3</sup> consoante o volume de água medido.

Adicionar à tina A o soluto de ortotolidina, misturar e decorridos exactamente 15 segundos juntar o soluto de arsenito e misturar novamente.

À tina B adicionar o arsenito e misturar; adicionar depois a ortotolidina e misturar.

À tina O.T. adicionar apenas soluto de ortotolidina.

Comparar as cores logo que se atinja o máximo de coloração (cerca de 15 minutos).

A temperatura deve ser de 20º aproximadamente e não se devem expor as amostras à luz directa.

*Exemplo:*

	Tina A	Tina B	Tina O.T.
Água a analisar .....	15,0 cm <sup>3</sup>	15,0 cm <sup>3</sup>	15,0 cm <sup>3</sup>
Solutos de ortotolidina .....	0,75 »	—	0,75 »
Solutos de arsenito .....	0,75 »	0,75 »	—
Solutos de ortotolidina .....	—	0,75 »	—

A coloração obtida na tina A pode ser devida ao cloro livre e às substâncias que interferem, como o ferro, o manganésio e os nitritos. A cor resultante da tina B, se a houver é devida à presença do ferro, manganésio e nitritos; portanto:

$$A - B = \text{cloro residual livre}$$

A cor da tina OT é devida ao *cloro residual livre*, *cloro residual combinado* (cloraminas ou outros compostos clorados), ao ferro, manganésio e nitritos.

## OT — A=CLORO RESIDUAL COMBINADO

A	B	O.T.
Cloro livre Interferências	Interferências	Cloro livre Cloro combinado Interferências
A — B = cloro residual livre O.T. — A = cloro residual combinado		

A comparação pode fazer-se ou com padrões fixos ou por outro qualquer método colorimétrico.

É susceptível de erros logo que seja grande a quantidade de matéria orgânica e as substâncias que interferem ultrapassem determinados limites.

É fácil conceber-se qual o maior defeito dum método, como este, que se baseia na diferença de velocidade de duas reacções.

Assim, em amostras contendo grandes quantidades de cloro residual combinado podem indicar mais cloro livre do que o existente, pois que, para pequenas concentrações de cloro livre, a reacção é lenta e, quando a cloramina aumenta, a reacção é mais rápida.

Os tempos de espera para as leituras do final das reacções (15 segundos, 3 minutos e 15 minutos) são dados para determinadas temperaturas, e a temperatura no laboratório não é sempre a mesma.

d) «Teste»relâmpago de Laux

Este método permite separar o cloro residual livre do cloro residual combinado.

Adicionar a 100 cm<sup>3</sup> da água 1 cm<sup>3</sup> de soluto clorídrico de ortotolidina e fazer a leitura 15 segundos após a adição do reagente (cloro livre). Fazer nova leitura decorridos cinco minutos (cloro total). Deve operar-se à temperatura de 20° C. (43).

Também é influenciado por interferências.

e) Método de Connel (38)

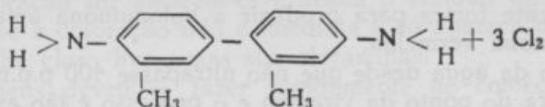
Neste método empregam-se dois reagentes, soluto a 1 ‰ de ortotolidina e ácido clorídrico diluído.

A técnica é diferente da usual, pois que se junta, pouco a pouco, o soluto de ortotolidina contido numa galheta, à água já adicionada de ácido clorídrico, de forma que o pH seja aproximadamente 1,8.

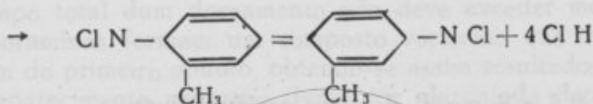
Quando se adiciona soluto de ortotolidina à água acidulada contendo cloro residual livre dá-se o seguinte:

1.º — Com a primeira ou segunda gota forma-se instantaneamente

uma coloração âmbar ou âmbar-amarelada, devido à formação de pequenas quantidades de cloro-holoquinona (vermelha).

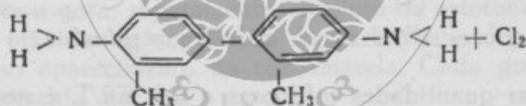


Ortotolidina

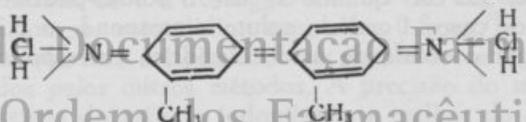


Cloro-holoquinona substituída (vermelha)  
(reação intermediária)

2.º — Adicionando mais soluto de ortotolidina a cor vermelha acentua-se, atingindo o máximo quando a relação é de uma molécula de ortotolidina para 6 átomos de cloro, mas como este ponto é difícil de se reconhecer continua-se a adicionar o soluto de ortotolidina até que o líquido se core de amarelo (formação de holoquinona), tendo então atingido a relação de 1 molécula de ortotolidina para dois átomos de cloro.



Ortotolidina (p.m. 212)



Holoquinona da ortotolidina (amarela) \*

1 cm<sup>3</sup> de sol. a 1 ‰ ou 0,334 mg de Cl

Em amostras que contenham menos de 2 mg de cloro, por litro, forma-se a cor âmbar (avermelhada ou alaranjada) e quando a concentração é superior a 3 mg/L, a coloração é vermelho-morango.

A dosagem faz-se rapidamente e é suficientemente exacta. O azoto nitroso, o ferro férrico e o manganésio não interferem e a presença da cloramina tem pouca importância, pois reage mais lentamente do que o

\* Holo do grego *holor* (inteiramente). A ortotolidina é inteiramente oxidada, convertendo-se na forma quinona.

cloro livre, sendo portanto um método destinado a dosear o cloro residual livre.

Os nitritos, o ferro e o manganésio não interferem, pois são oxidantes suficientemente fortes para produzir a holoquinona amarela, mas não a cloro-holoquinona vermelha.

A turvação da água desde que não ultrapasse 400 p.p.m. também não dificulta a leitura do ponto da viragem e o processo é tão exacto, segundo o autor, como o do arsenito-ortotolidina, ainda com vantagem de se poderem dosear quantidades mais elevadas de cloro.

## TÉCNICA

### a) Teores de 0,3 a 4 mg/L de cloro residual livre

1.º — Num matraz de 500 cm<sup>3</sup> deitar 333 cm<sup>3</sup> da amostra.

2.º — Acidular com 1 cm<sup>3</sup> de soluto de ácido clorídrico 6 N.

3.º — Duma galheta adicionar 1 ou 2 gotas de soluto de ortotolidina. Se aparecer dentro de 2 a 4 segundos coloração amarelada ou laranja-clara continuar a adicionar rapidamente o reagente, agitando, até atingir coloração amarela.

Antes de atingir esta coloração o líquido vai-se corando até atingir a máxima cor vermelha, formação da cloro-holoquinona substituída, como já foi dito. A dosagem deve fazer-se o mais rapidamente possível.

### b) Teores inferiores a 0,3 mg/L de cloro residual

Para dosear quantidades inferiores a 0,3 mg/L é necessário ou usar maior volume de água ou empregar solutos de ortotolidina mais diluídos.

O volume conveniente é 1 litro quando se empregue o soluto de ortotolidina-padrão ou 333 cm<sup>3</sup> quando se use o soluto-padrão diluído a 1:3. Em qualquer dos casos 1 cm<sup>3</sup> do soluto corresponde a 0,33 mg de Cl/L. Deve-se empregar o soluto de ácido clorídrico correspondente ao volume da água.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### c) Teores superiores a 4 mg/L

Para dosear cloro residual existente em quantidades de 4 mg/L a 15 mg/L devem empregar-se 100 cm<sup>3</sup> da amostra, adicionar soluto de ácido clorídrico e soluto-padrão de ortotolidina. A dosagem deve ser rápida.

Logo que se trate de quantidades superiores a 15 mg devem-se empregar menores quantidades de água, mas completa-se o volume de 100 cm<sup>3</sup> com água destilada isenta de amoníaco.

O soluto empregado de ortotolidina é obtido dissolvendo 1 g de ortotolidina em uma mistura de 100 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico e 400 cm<sup>3</sup> de água destilada, aquecendo a cerca de 60° C, deixando arrefecer e completando o volume de 1 litro.

Quando pela adição de 2 gotas de soluto de ortotolidina a 333 cm<sup>3</sup> da água previamente acidulada aparece imediatamente coloração âmbar-

-claro ou alaranjada, indicando a presença de cloro livre (aprox. 0,2 p.p.m.), a dosagem deve continuar imediatamente.

Se a coloração for amarela-esverdeada o resíduo de cloro é inferior a 0,2 p.p.m.; se a coloração não é imediata e só aparece decorridos 1 a 3 minutos, não há cloro livre, mas sim cloraminas.

As dosagens devem-se fazer rapidamente no começo para impedir reacções secundárias produzidas pelo cloro em excesso e pequena quantidade de ortotolidina. Esta precaução é particularmente importante quando se trate de amostras que contenham grandes quantidades de cloro livre.

O tempo total dum doseamento não deve exceder meio minuto.

As cloraminas formam um composto vermelho que dará cor alaranjada ao fim do primeiro minuto, obtendo-se assim resultados mais elevados.

O reaparecimento vagaroso duma cor alaranjada depois da viragem a amarelo é indicio da presença de cloraminas.

No campo pode tornar-se o método mais prático, pois que basta pouco material: um frasco de boca larga de 125 cm<sup>3</sup>, de vidro branco, tendo marcados 84, 42 e 21 cm<sup>3</sup>; um frasco com ácido clorídrico diluído com igual volume de água, e, finalmente, um frasco conta-gotas com o soluto de ortotolidina. O frasco de conta-gotas deve ser calibrado de forma que 20 gotas correspondam a 1 cm<sup>3</sup>.

Deve-se fazer um ensaio prévio para se poder calcular a quantidade de água a empregar.

1) Loço que a quantidade de cloro residual seja inferior a 3 mg/L, empregar 84 cm<sup>3</sup> da água adicionada de 3 gotas de ácido clorídrico. Adicionar então gota-a-gota, rapidamente, o soluto de ortotolidina até ao aparecimento dum máximo de cor âmbar ou vermelha e depois com rapidez moderada até ao aparecimento da cor amarela. Cada gota de soluto de ortotolidina representa 0,2 mg/.

2) Para resíduos de 3 a 6 mg/L empregar 42 cm<sup>3</sup> de água e 4 gotas do ácido. Cada gota de ortotolidina equivale a 0,4 mg/L.

3) Para resíduos de 6 a 10 mg/L usar 21 cm<sup>3</sup> da amostra e 2 gotas do ácido. Cada gota de ortotolidina equivale a 0,8 mg/L.

O autor diz que este método dá bons resultados e que se aproxima muito dos obtidos pelos outros métodos. A precisão do método é aproximadamente a mesma do método iodométrico e melhor do que o conhecido por O.T.A. Termina por afirmar:

1.º — É um método satisfatório para a dosagem do cloro residual livre para muitos tipos de água.

2.º — É mais rigoroso do que os métodos colorimétricos vulgares.

3.º — De fácil aplicação no campo.

4.º — Pode ser usado com a maior confiança quando mesmo em presença de nitritos, ferro e manganésio.

Este método pode substituir o método da heliantina, que descreveremos mais adiante.

#### f) Método de Palin — Sal de Mohr

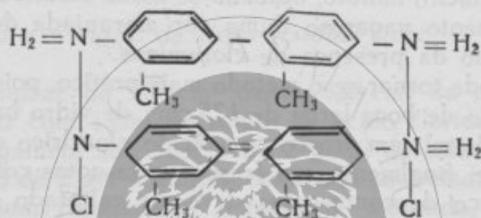
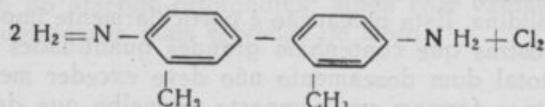
PALIN, químico inglês (39, 65), tem-se dedicado ao estudo da separação do cloro livre (ácido e ião hipocloroso) da monocloramina e da dicloramina.

Um dos seus métodos, que vamos descrever, fundamenta-se na for-

mação da meriquinona de cor azul, empregando um soluto neutro de ortotolidina, e na adição dum soluto titulado de sal de Mohr até ao desaparecimento da cor.

A palavra meri provém do grego *meros* (em parte).

Realmente a ortotolidina é 50 % oxidada, convertendo-se na forma quinona.



Em meio neutro, na água adicionada de um tampão e sem adição de iodeto doseia-se o cloro livre e o tricloreto de azoto. Logo que se adicione iodeto de potássio a monocloramina liberta iodo, provocando nova coloração azul e quando se acidifica o meio (pH=3) a dicloramina liberta novamente iodo. Como para este pH não há formação da meriquinona, a adição de bicarbonato faz aparecer novamente coloração no caso da presença da dicloramina.

Quando há tricloreto de azoto este é doseado juntamente com o cloro livre, isto é, na primeira fracção. Pode separar-se do cloro agitando o líquido com tetracloreto de carbono que dissolve o  $\text{Cl}_3\text{N}$  e doseia-se no líquido aquoso o cloro livre. A diferença das duas leituras dá a quantidade de  $\text{Cl}_3\text{N}$ .

#### SOLUTOS NECESSARIOS

##### 1.º — Soluto-tampão

Fosfato dissódico anidro .....	12 g
Fosfato monopotássico .....	60 »
Hexametáfosfato de sódio .....	100 »
Água destilada .....	q. b. p. 1 litro

Adicionar para a conservação 0,02 g de cloreto mercúrico.

##### 2.º — Soluto neutro de ortotolidina

Ortotolidina .....	1 g
Ácido clorídrico diluído a 20 %	5 cm <sup>3</sup>
Água destilada .....	q. b. p. 1 litro

Guardar em frasco amarelo.

Nota — É preferível dissolver 1,35 g de bicloridrato de ortotolidina em 1 litro de água destilada.

3.º — Soluta de iodeto de potássio a 20 %

4.º — Soluta de ácido sulfúrico a 6 % em volume

5.º — Soluta de bicarbonato de sódio a 5 %

6.º — Soluta padrão de sal de Mohr (F. A. S.)

Sulfato ferroso amoniacal ..... 1,106 g

Ácido sulfúrico diluído a 25 %

em volume ..... 1 cm<sup>3</sup>

Água destilada fervida ... q. b. p. 1 litro

Cada cm<sup>3</sup> deste soluto equivale a 0,1 mg de cloro como se vê nas equações abaixo:



1 molécula de sal de Mohr < > Cl

392,14      1,106

----- z

z = 0,1 g L de Cl

1 cm<sup>3</sup> < > 0,1 mg L de Cl

#### TÉCNICA

##### a) Dosagem do cloro livre

Medir para um Erlenmeyer de 250 cm<sup>3</sup>, 5 cm<sup>3</sup> de cada reagente 1 e 2; forma-se um pequeno precipitado que pode ou não desaparecer por agitação. Adicionar 100 cm<sup>3</sup> da água e agitar. No caso de formação de cor azul adicionar soluto de sulfato ferroso contido numa microgalheta até ao seu desaparecimento e tomar nota (*leitura n.º 1*).

Nota — Pode empregar-se maior ou menor quantidade de água consoante a sua riqueza em cloro.

##### b) Dosagem da monocloramina

Adicionar ao líquido anterior 1 cm<sup>3</sup> de soluto de iodeto de potássio e agitar. Se reaparecer a cor azul (presença de monocloramina) adicionar soluto de sal ferroso até ao seu desaparecimento. Tomar nota (*leitura n.º 2*).

NOTA — Até este ponto o pH era 6 ou superior.

##### c) Dosagem da dicloramina

A amostra anterior adicionar 1 cm<sup>3</sup> do soluto de ácido sulfúrico, agitar e deixar em repouso durante 1 minuto. O pH desce a cerca de 3 permitindo que a dicloramina liberte o iodo do iodeto de potássio

já adicionado, mas como a meriquinona, de cor azul, se não pode formar com este pH é então necessário elevá-lo ao seu valor inicial, adicionando-se para esse fim bicarbonato de sódio; se houver dicloramina o soluto cora-se novamente de azul ou mesmo de amarelo. Adicionar soluto de sal ferroso até ao desaparecimento da cor e fomar nota (*leitura n.º 3*).

Perto dos finais das descolorações esperar 5 segundos entre cada adição do soluto de sal ferroso.

Para evitar erros é aconselhável fazer a dosagem a temperatura inferior a 20° C.

PALIN verificou que a descoloração da meriquinona azul pelo sulfato ferroso não era instantânea e por isso aconselha esperar 15 segundos entre as adições sucessivas do mesmo soluto quando perto do final da reacção.

O tricloreto de azoto aparece na primeira fracção e ao princípio para o extrair empregava-se o tetracloreto de carbono.

Recentemente verificou-se que a adição de cerca de 10 p. p. m. de azoto amoniacal (cloreto de amónio), para o pH dado pelo soluto tampão, converte praticamente todo o cloro livre em monocloramina, ficando apenas o  $Cl_2N$  para dosear na primeira operação.

Há ainda um processo melhor, a adição de ácido oxálico, que destrói o cloro livre ficando o  $Cl_2N$ .

Estes processos têm a vantagem sobre o primeiro (extracção com  $Cl_4C$ ) pois permitem a determinação directa e não por diferença.

#### d) Dosagem do tricloreto de azoto

Empregam-se 5 cm<sup>3</sup> de soluto a 2 % de ácido oxálico para uma amostra de 100 cm<sup>3</sup> da água adicionada dos reagentes n.º 1 e 2.

Verificou o autor que bastavam 15 minutos para eliminar o cloro livre. Adicionar então 5 cm<sup>3</sup> do reagente 5, e 5 cm<sup>3</sup> do reagente 2. Adicionar soluto de sal ferroso até descoloração (*leitura n.º 4*).

## INTERPRETAÇÃO

Leitura 1	.....	cloro livre e $Cl_2N$ se houver
» 2	.....	monocloramina
» 3	.....	dicloramina
» 4×2	.....	tricloreto de azoto

Cloro livre (leitura 1 — leitura 4)

PALIN verificou que apenas o manganésio mangânico pode causar erros, e neste caso aconselha a seguinte técnica:

Deitar num Erlenmeyer 5 cm<sup>3</sup> do reagente 1, 1 cm<sup>3</sup> do soluto de iodeto de potássio e 0,5 cm<sup>3</sup> dum soluto de arsenito de sódio a 5‰; adicionar seguidamente 100 cm<sup>3</sup> da água a analisar.

O arsenito elimina o cloro sob qualquer forma; adicionar 2 cm<sup>3</sup> de soluto da ortotolidina e se houver formação de cor azul esta é devida à presença do manganésio. Adicionar então soluto de sal ferroso e subtrair do resultado da *leitura 1*.

WILLIAMS químico americano (42) que também se tem dedicado ao estudo das dosagens do cloro diz-nos que o método não é mau mas que a temperatura tem influência e que não vale a pena fazer a extracção do  $\text{Cl}_3\text{N}$  porque os erros são pequenos e a sua presença é assinalada pelo cheiro característico.

Em todo o caso verificou que agitando um soluto contendo sómente  $\text{Cl}_3\text{N}$ , com tetracloreto de carbono, só conseguia extrair  $\frac{2}{3}$  deste e também que a melhor forma de o dosear seria dosear o cloro total em 2 amostras, tendo uma sido agitada, para eliminar o  $\text{Cl}_3\text{N}$  e a outra não. A diferença dos doseamentos dar-nos-á a quantidade de  $\text{Cl}_3\text{N}$ .

WILLIAMS notou que obteve viragens bem nítidas durante os 4 meses em que trabalhou a temperaturas compreendidas entre  $0,3^\circ$  e  $4^\circ$  C. mas o mesmo não lhe sucedeu nos 2 meses em que a temperatura esteve compreendida entre  $21^\circ$  e  $24^\circ$  C.

### g) Processo amperométrico de Marks e Glass

O processo amperométrico consiste resumidamente em dosear, por meio dum titulador amperométrico, primeiramente o cloro livre com arsenito, a pH 7, e depois as cloraminas a pH respectivamente 7 e 4, adicionando iodeto antes de cada doseamento.

MARKS e GLASS tinham verificado que as cloraminas só podem ser doseadas em presença do iodeto, enquanto que o  $\text{ClOH}$  reage quantitativamente com o arsenito.

Mais tarde CHAMBERLAIN e GLASS empregando o método amperométrico verificaram que este era apenas exacto para a dosagem do  $\text{ClOH}$  e no doseamento da monocloramina. Há um pequeno erro devido a vestígios de dicloramina que também reage.

A monocloramina liberta quantitativamente o iodo a pH 7 e a dicloramina a pH 4 constituindo assim a base do método amperométrico.

Utilizando o arsenito de sódio é necessário levar o pH à neutralidade antes do doseamento pois o arsenito não reage com o iodeto abaixo de pH 6. Felizmente MARKS mostrou que o óxido fenilarsénico se comporta como o arsenito em relação ao cloro e cloraminas, podendo além disso fazer-se a dosagem a pH baixo.

### SOLUTOS NECESSARIOS

#### 1.º — Tampão para pH=7

Fosfato monopotássico .....	35,4 g
Fosfato dissódico $\text{PO}_4\text{HNa}_2$ , 12 $\text{OH}_2$ ...	86 »
Água destilada .....	q. b. p. 1 litro

#### 2.º — Tampão para pH=4

Ácido acético glacial .....	480 g
Acetato de sódio (3 mol. de $\text{OH}_2$ ) ...	243 »
Água destilada .....	q. b. p. 1 litro

3.º — *Soluto-padrão de óxido fenilarsénico*

Óxido fenilarsénico .....	0,8 g
Soluto de hidróxido de sódio 0,3 N	150 cm <sup>3</sup>
Deixe decantar.	

Diluir 110 cm<sup>3</sup> deste soluto em 800 cm<sup>3</sup> de água destilada e adicionar ácido clorídrico diluído até obter pH compreendido entre 6 e 7.

Titular com soluto de iodo 0,00564 N e agitar; cada cm<sup>3</sup> deste soluto equivale a 0,2 mg de cloro.

4.º — *Soluto de iodeto de potássio a 5 %*

## TÉCNICA

A 100 cm<sup>3</sup> da amostra adicionar 1 cm<sup>3</sup> do tampão para obter pH 7 se o pH da água não estiver compreendido em 6,0 e 7,5.

Titular com o soluto de óxido fenilarsénico no aparelho de titulação amperométrica obtendo a leitura 1.

Adicionar à mesma amostra 0,2 cm<sup>3</sup> de soluto de iodeto e titular — leitura 2.

Finalmente deitar 1 cm<sup>3</sup> do soluto-tampão N.º 2 (para pH=4), 1 cm<sup>3</sup> do soluto de iodeto de potássio e titular novamente — leitura 3.

Na ausência de Cl<sub>2</sub> N a leitura 1 dá o ClOH expresso em cloro, a leitura 2 dá a monocloramina expressa em Cl e a leitura 3 a dicloramina igualmente expressa em Cl.

Para a dicloramina quando o pH é superior a 4,5 a reacção torna-se demasiadamente lenta. Abaixo de pH 3,5 começa a ser doseado o mangânese oxidado.

WILLIAMS (42), na sua crítica ao método de PALIN, diz que nas experiências feitas verificou que, quando fazia a determinação amperométrica, uma amostra clorada adicionada de ortotolidina neutra e quando o cloro residual era substituído somente por ClOH, a adição da ortotolidina dava uma leitura amperométrica zero, indicando que o produto da reacção do ácido e da ortotolidina não é reduzido pelo arsenito usado no doseamento.

Logo que se adicionava iodeto de potássio e se baixava o pH até 4,0 então encontrava-se cerca de metade do cloro. Para a monocloramina a leitura era zero, a não ser que se baixasse o pH a 4,0 e se adicionasse iodeto de potássio, sucedendo o mesmo para a dicloramina.

Conclui-se que para as 3 formas o cloro reage com a ortotolidina irreversivelmente na zona neutra e que o método de PALIN não segue estritamente as sugestões de HAROLD.

li) *Método de Palin* — (p. aminodimetilanilina ou cloridrato de dimetilparafenilenadiazina)

Este método permite dosear o cloro livre.

Adicionando cloridrato de dimetilparafeniladiazina sempre que se opere a um pH conveniente (6 a 7) a coloração vermelha só aparece com o cloro livre, e não com as cloraminas.

Este reagente dá a mesma coloração com quantidades equivalentes de cloro e de iodo.

Em presença do iodeto de potássio ou em meio ácido (pH 4,0 ou inferior) obtém-se coloração imediata com o cloro livre e com as cloraminas.

Sempre que o pH da água seja inferior a 6 as cloraminas têm interferência, assim como o ião férrico (mais de 0,1 mg/L) e o manganésio-mangânico. Tamponada para pH 6 ou ligeiramente superior eliminam-se em grande parte essas interferências.

A leitura deve fazer-se entre  $\frac{1}{2}$  e 1 minuto após a adição dos reagentes. O oxigénio interfere decorridos aproximadamente 3 minutos, dando coloração equivalente a 0,05 mg de cloro livre.

#### TÉCNICA

Reagentes:

##### Indicador

Soluto a 0,2 % de cloridrato de p-aminodimetilanilina em álcool metílico (conservar em frasco amarelo).

##### Soluto-tampão

Fosfato neutro de sódio .....	3,55 g
Fosfato ácido de potássio .....	3,40 g
Água destilada .....	q. b. p. 100 cm <sup>3</sup>

##### Dosagem do cloro livre:

A 100 cm<sup>3</sup> da água juntar 2 cm<sup>3</sup> do soluto-tampão e 0,5 cm<sup>3</sup> do indicador.

Fazer a leitura em célula fotoelétrica ou qualquer outro aparelho aplicado em colorimetria.

##### Dosagem do cloro total:

A 100 cm<sup>3</sup> da água adicionar um cristal de iodeto de potássio e 0,5 cm<sup>3</sup> do indicador. Fazer a leitura.

Pode substituir-se o iodeto de potássio por 3 a 4 gotas de ácido fosfórico diluído a 10 %. A reacção é mais lenta do que com o cloro livre.

Logo que o teor de cloro seja superior a 0,5 mg/L é necessário diluir a amostra com água destilada, completando o volume de 100 cm<sup>3</sup>.

Para as leituras na célula fotoelétrica é necessário construir um gráfico.

N

Para este efeito preparar um soluto  $\frac{\text{N}}{3550}$  de iodo, tal que 1 cm<sup>3</sup> corresponda a 0,01 mg de Cl, ou seja 0,1 mg/L se a toma for de 100 cm<sup>3</sup>.

N

Para preparar esse soluto diluir 10 cm<sup>3</sup> dum soluto  $\frac{\text{N}}{10}$  de iodo em 10

q. b. de água destilada para obter 1.000 cm<sup>3</sup>. O soluto obtido é portanto N  
 —. A 282 cm<sup>3</sup> deste soluto adiciona-se q. b. de água destilada para obter 1000 cm<sup>3</sup>.

W. ALLAN MOORE aconselha a fazer uso de solutos padrões de cor empregando fucsina básica e acetato de cobre. Estes solutos não se alteram durante 5 semanas.

- 1.º — Solutio-mãe de fucsina básica, 50 mg/L.
- 2.º — Solutio de fucsina básica para os padrões. Obtém-se diluindo 25 cm<sup>3</sup> do soluto-mãe em q. b. de água destilada para completar 500 cm<sup>3</sup>.
- 3.º — Solutio-padrão de acetato de cobre N/10.  
 Dissolver 19,96 g de acetato de cobre [(CH<sub>3</sub>.CO.O)<sub>2</sub> Cu, 50H<sub>2</sub>] em q. b. de água destilada para obter 1 litro de soluto.

TABELA DE PADRÕES PROPORCIONAIS

Cloro	Cm <sup>3</sup> de soluto de fucsina	Cm <sup>3</sup> de soluto de acetato de cobre
0,05	2,2	0,7
0,10	3,5	1,0
0,20	7,0	1,8
0,30	13,5	2,6
0,40	17,0	2,6
Água destilada q. b. para 50 cm <sup>3</sup>		

## Centro de Documentação Farmacêutica

Logo que o teor de cloro seja superior a 0,4 dever-se-á diluir a amostra.

Pode empregar-se para a dosagem *colorimétrica do cloro residual total* um soluto clorídrico de p.aminodimetilanilina ou dimetilparafenilenadamina.

Aconselha-se a usar também um soluto a 5 % de pirofosfato de sódio para evitar as perturbações que podem dar o ferro e os nitritos.

### i) Método da heliantina — Wenkler e Taras

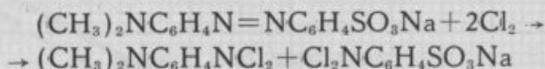
WINKLER verificou que o cloro livre tinha a propriedade de descolorar a heliantina e o vermelho de metilo, além doutros corantes orgânicos e que essa descoloração era não só quantitativa mas também instantânea quando em presença de ácido clorídrico; praticamente é nula quando se trate de cloraminas.

Este método fundamenta-se no facto de o potencial de oxidação das cloraminas, cerca de 0,7 vóltios, não ser suficiente para oxidar a heliantina,

ao passo que o *cloro livre*, tendo um potencial de oxidação da ordem de 1,3 vóltios, a oxida facilmente.

HOLWERDA (25) em 1928 interpreta essa reacção.

Segundo esse autor, a reacção seria:



Em experiências preliminares verificou que 50,0 mg de heliantina eram descorados por 21,9 mg de cloro e sendo portanto 2,28 a relação heliantina-cloro.

Teòricamente, segundo a reacção indicada, essa relação é 2,34, havendo pois um erro experimental de 0,06.

Como também o vermelho de metilo e outros corantes com a função azo são descorados em meio ácido, é lógico que a dupla ligação seja oxidada, resultando daí a cisão da molécula.

BEXMAN e WINKLER empregaram o vermelho de metilo para a determinação quantitativa do cloro livre nas águas usando a seguinte técnica:

A 100 cm<sup>3</sup> da água levemente acidulada pelo ácido clorídrico adicionaram gota-a-gota soluto a 0,1 g/L de vermelho de metilo até coloração persistente.

Cada cm<sup>3</sup> do soluto de vermelho de metilo corresponde a 0,05 mg de cloro.

TARAS (44) empregou a heliantina (soluto a 0,5 %) operando também em meio levemente clorídrico, aconselhando a juntar o soluto o mais rapidamente possível até ao aparecimento da cor rosada e calcula a quantidade de cloro livre empregando a seguinte fórmula:

$$\text{Cl}_2 \text{ mg/L} = 0,04 + (0,217 \times \text{cm}^3 \text{ de soluto de heliantina gastos})$$

A reacção só é específica em meio clorídrico; a presença do ácido sulfúrico, nítrico ou acético retarda a reacção e o meio não deve ser muito ácido, não devendo o pH tornar-se inferior a 3.

Se a determinação é rápida pode eliminar-se eficazmente a interferência dos agentes oxidantes, excepto a do manganésio-mangânico e a dos halogénios no estado livre.

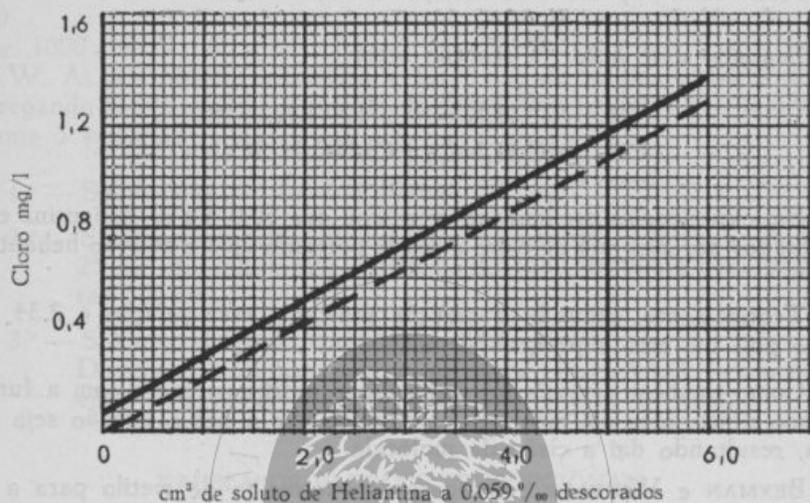
O ferro-férrico e os nitritos até 25 p.p.m. podem ser tolerados, pois necessitam de mais tempo para reagirem com a heliantina.

Vestígios leves de amoníaco ou seus sais impedem fortemente a reacção entre o cloro e a heliantina quando em meio clorídrico.

TARAS verificou experimentalmente que havia um desvio de 0,04 entre o valor teórico e o obtido experimentalmente.

Fez dosagens paralelas usando o método iodométrico e o da helian-

tina. Depois de uma série de dosagens, cujos resultados constam de uma tabela indicada no seu trabalho, construiu o seguinte gráfico:



Os pontos da linha quebrada do gráfico foram calculados teoricamente e os pontos da linha contínua foram obtidos experimentalmente. Ambas as linhas obedecem à equação  $y = mx + b$ , diferindo unicamente pelos valores da constante  $b$ . No caso da linha calculada, o valor de  $b$  é zero e para a linha experimental o valor de  $b$  é igual a 0,04. O valor de  $m$  aproxima-se de 0,217 para as linhas paralelas. A constante é válida para os intervalos de 0,07 a 1,3 p.p.m. Podemos usar concentração mais forte de heliantina, mas deve fazer-se um estudo para determinar a constante  $b$ .

As diluições aconselhadas são, segundo TARAS, as seguintes a partir dum soluto a 0,5‰:

1:5 quando haja 2 a 5 p.p.m. de cloro; 1:2 para 5-10 p.p.m. e não diluir quando a quantidade de cloro é superior a 10 p.p.m.

A tabela dá-nos valores obtidos com as respectivas diluições de heliantina.

100 cm<sup>3</sup> da amostra

Cloro adicionado	Cloro encontrado
3,00 p.p.m.	3,1 p.p.m.
5,00 »	5,1 »
10,00 »	9,9 »
25,00 »	24,5 »
30,00 »	29,00 »

Na Alemanha para dosear pequenas quantidades de cloro na água clorada usava-se a dimetil.p.fenilenadamina, mas, como era difícil de se encontrar o composto e como o método da ortotolidina apresenta diferentes lacunas, GAD e PRIEZNITZ<sup>(45)</sup> aperfeiçoaram o método da heliantina e do vermelho de metilo que permite dosear duma maneira simples e segura fracas quantidades de cloro (0,3 a 0,03 mg/L).

Os autores procuraram facilitar e acelerar a reacção pela adição de diferentes sais e verificaram que a adição de um pequeno cristal de brometo de potássio torna a descoloração pelo vermelho de metilo muito mais rápida mesmo quando na água existam pequenissimas quantidades de cloro.

Os autores verificaram que para os compostos que têm por base o vermelho de metilo como sejam o amarelo de dimetilo (*p. dimetilaminoabobenzol*) e o seu derivado sulfonado, a heliantina, sucedia o mesmo. Quatro átomos de cloro descoram uma molécula de corante.

Decerto que os autores não repararam que a adição do brometo nos dará, não o teor de cloro residual livre, mas sim o teor de cloro residual total, isto é, o cloro livre mais o cloro das cloraminas.

Lembrámo-nos então de empregar os dois métodos, um sem adição de brometo, que nos dará o cloro total e, por diferença, teremos o cloro das cloraminas.

Podem fazer-se para maior comodidade as determinações da mesma amostra.

Acidula-se a água e determina-se o cloro residual, adicionando rapidamente o soluto de heliantina até o liquido se corar de vermelho e em seguida junta-se um cristal de brometo de potássio e continua-se a adicionar o soluto de heliantina até coloração vermelha persistente.

Para empregar o soluto de vermelho de metilo (P. m.=269) pesar 0,1 g e triturar com 10 cm<sup>3</sup> de soluto N de hidróxido de sódio; completar o volume de 1 litro com água destilada.

No caso da heliantina (P. m.=327) pesar 0,1216 do sal sódico e dissolver em q. b. de água destilada para obter 1 litro de soluto.

No caso do amarelo de metilo pesar 0,0836 g e dissolver em q. b. de ácido clorídrico diluído para perfazer 1 litro de soluto.

Os solutos de heliantina e de amarelo de metilo são mais rapidamente descorados que o de vermelho de metilo.

O reagente mais apropriado é o de heliantina; 0,1 mg de cloro descoram 3 cm<sup>3</sup> dum soluto a 0,1216 g/L.

Aconselhamos a empregar o soluto indicado por TARAS para a determinação do cloro residual livre.

- 1.º — *Soluto mãe de heliantina*
- |                      |                               |
|----------------------|-------------------------------|
| Heliantina .....     | 0,5                           |
| Água destilada ..... | q. b. p. 1000 cm <sup>3</sup> |
- 2.º — *Soluto de heliantina*
- |                                |                               |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Soluto mãe de heliantina ..... | 100 cm <sup>3</sup>           |
| Água destilada .....           | q. b. p. 1000 cm <sup>3</sup> |
- 3.º — *Ácido clorídrico diluído (aprox. 5 N)*
- |                        |                               |
|------------------------|-------------------------------|
| Ácido clorídrico ..... | 428 cm <sup>3</sup>           |
| Água destilada .....   | q. b. p. 1000 cm <sup>3</sup> |

*Técnica:* Medir para uma cápsula de porcelana ou para um Erlenmeyer 100 cm<sup>3</sup> da água, adicionar 2 a 4 gotas do ácido clorídrico e juntar o soluto de heliantina contido numa galheta, agitando constantemente até ao aparecimento da cor vermelha. Se o liquido se descora depois é porque há cloraminas.

No caso de se pretender determinar o cloro total adicionar um cristal de brometo de potássio e continuar a adição do soluto de heliantina até coloração persistente.

Calcular a quantidade de cloro pela fórmula:

$$\text{Cl mg/L.} = 0,04 + (0,217 \times \text{cm}^3 \text{ do soluto de heliantina})$$

É necessário para evitar erros fazer a determinação em local onde não haja amoníaco na atmosfera.

#### PERÓXIDO DE CLORO — *Dosagem pela ortotolidina*

Em presença de peróxido de cloro a ortotolidina cora-se de amarelo tal como sucede com o cloro.

Pode empregar-se o método conhecido por O. T. A. com modificações.

ASTON<sup>(62)</sup> aconselha a adição de ácido oxálico, que não é oxidado pelo  $\text{ClO}_2$  mas sim pelo cloro, formando-se  $\text{ClH}$ ,  $\text{CO}_2$  e  $\text{OH}_2$ .

O autor verificou que adicionando ácido oxálico N/10 o cloro não dá coloração à ortotolidina e que existindo 0,5 p. p. m. de peróxido de cloro apenas se doseava 0,1 p. p. m. de cloro, isto é,  $\frac{1}{5}$  da quantidade de peróxido.

*Técnica:* Reagentes, aparelhagem e quantidades a empregar idênticas aos do processo OTA

Reagentes, aparelhagem e quantidades a empregar idênticas aos do processo O. T. A.

A quatro amostras da água adicionam-se respectivamente:

- 1.º — Arsenito e depois ortotolidina — Leitura 1;
- 2.º — Ortotolidina — Leitura 2;
- 3.º — Ortotolidina e depois arsenito — Leitura 3;
- 4.º — 1 cm<sup>3</sup> de soluto saturado de ácido oxálico, depois ortotolidina e finalmente arsenito — Leitura 4.

A leitura 1 dá-nos as substâncias interferentes, a 2 as substâncias interferentes, o cloro livre, o peróxido de cloro e as cloraminas, a 3 as substâncias interferentes, o cloro livre e  $\frac{1}{5}$  do peróxido de cloro expresso em cloro e finalmente a 4 as substâncias interferentes e o peróxido de cloro.

Podemos portanto determinar por este processo o peróxido mas se o quisermos exprimir em cloro teremos de multiplicar o valor obtido por 5.

Devem exprimir-se os resultados em unidades de O. T. A. pois que os estudos sobre bactérias são sempre expressos em Cl residual ao O. T. A.

A cor com a ortotolidina é muito mais lenta a formar-se podendo atingir o máximo de intensidade decorridas cerca de 3 horas.

PALIN dá-nos o seguinte quadro:

Ordem dos reagentes	Leituras	Em presença do Cl O <sub>2</sub> leitura	Em presença do ClO <sub>2</sub> usando o Cl NH <sub>4</sub> (*)
A. OT. OT. A. OT	SI SI+Cl <sub>2</sub> SI+T Cl <sub>2</sub>	SI SI+Cl <sub>2</sub> +ClO <sub>2</sub> SI+TCl <sub>2</sub> +ClO <sub>2</sub>	SI SI+Cl O <sub>2</sub> SI+TCl <sub>2</sub> +ClO <sub>2</sub>

A =arsenito

OT=ortotolidina

SI =substâncias interferentes

Cl<sub>2</sub>=cloro livre

TCl<sub>2</sub>=cloro total (Cl+cloramina)

ClO<sub>2</sub>=peróxido de cloro

(\*) Adicionando ácido oxálico obtém-se a mesma coisa — no 2.º elimina-se o cloro ficando portanto as interferências+Cl O<sub>2</sub>.

Subtraindo desta leitura a obtida na 1.ª (interferências) ficará o ClO<sub>2</sub>.

### BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) ULLMANN: *Enciclopedia de Química Industrial* — secção II, pág. 266 (1929) Gustavo Gigli — Barcelona.
- (<sup>2</sup>) PAUL FRISSON: *Le «test» O. T. A. dans la chloration des eaux L'eau*, 35° (5), 59-63 (1948).
- (<sup>3</sup>) BERNARDINO A. V. DE PINHO: *Os sais de amónio na correcção da cloragem das águas de abastecimento*, An. com. (1932).
- (<sup>4</sup>) TRUHANT: *Les méthodes de traitement des eaux destinées à l'alimentation humaine aux État-Unis — L'eau*: 39 (7), 129-131 (1952); 39 (8), 141-145 (1952); 39 (9), 157-160 (1952).
- (<sup>5</sup>) GUINEY, P. L.: *Microbiology of Water and Sewage for Engineering students* (1947).
- (<sup>6</sup>) CLARK, A. E.: *Operation of Small Water Filtration Plants*; VI — Disinfection — WATER & SEWAGE WORKS, 95 (7), 253-254 (1948).
- (<sup>7</sup>) ANDRÉ LE STRAT: *Mesure à prendre contre les saveurs et les mauvais goûts des eaux de distribution publique — La Technique de l'eau*, 62 (2), 13-18 (1952).
- (<sup>8</sup>) GORDON FAIR, MORRIS, SHIB LU CHANG: *The Behavior of chlorine as a Water Disinfectant* — J. Am. Water Works Assoc. 40 (10), 1051-1061 (1948).
- (<sup>9</sup>) EDWARD MOORE: *Fundamentals of chlorination of Sewage und Waste Water & Sewage Works*, 98 (3), 130-136 (1951).
- (<sup>10</sup>) LUCAS: *La sterilisation par le chlore et ses derivés. La technique de l'eau* 3 (1) 11-16 (1949).
- (<sup>11</sup>) PHILIPPE VARRILLA: *La verdunisation des eaux* — Lib. Bailliere et fils, Pars (1928).
- (<sup>12</sup>) SCHILOV AND SALODUSHENKOW: *The velocity of hidrolisis of chlorine* — J. Am. Chem. Soc., 68, 1692-1694 (1946).
- (<sup>13</sup>) JAKOWKIN: *Z. physok Chem.*, 29, 654 (1899).
- (<sup>14</sup>) GREEN, D. E. AND STUMPF P. K.: *The mode of action of chlorine* — J. Am. Water Works Assoc. 38 (10), 1031 (1946).
- (<sup>15</sup>) LEFEBVRE P. H.: *La chloration des eaux dans les fabriques de conserves — La Technique de l'eau*, 59 (11), 13-20 (1951); 60 (12), 19-24 (1951).

- (<sup>16</sup>) LEVIEL R.: *La sterilisation des eaux par le chlore et ozone* — *Tech. Sanit. et Munic.*, **45** (2), 46-61 (1950).
- (<sup>17</sup>) EGGERT J.: *Tratado de química-física* — Labor — Barcelona (1930).
- (<sup>18</sup>) TOPLEY e WILSON: *Bacteriologia e imunidade* — Salvat — Barcelona (1942).
- (<sup>19</sup>) DANIEL J. BENGOLEA: *A cloração das águas e sua nomenclatura* — *Revista de Obras Sanitarias de La Nation*, **141** (4-6), 252-255.
- (<sup>20</sup>) JUAN PUIG: *El agua en la industria textil* — José Montesó — Barcelona (1948).
- (<sup>21</sup>) CYRIL GOMELLA: *La chloration des eaux de Marseille* — *Tech. Saint. et Manic.*, **45** (2), 51-57 (1950).
- (<sup>22</sup>) FABER H. A.: *Contemporary chlorination Practices journal of the Institution of Water Engineers*, Vol. I (5), 454 (1947).
- (<sup>23</sup>) PALIN A. T.: *A study of the chloro derivatives of ammonia and related compounds with special reference to their formation in the chlorination of natural and polluted waters* — *Water and Water Eng.*, **54** (10), 151-159 (1950); **54** (11), 189-200 (1950); **54** (12), 248-256 (1950); *The sterilisation of Water (Symposium) B) Chemical aspect of chlorination* — *J. Inst. Water Engrs.*, **7** (1), 565-581 (1950); — *The Breakpoint chlorination of Water Eng.*, **48** (9), 491-503 (1945).
- (<sup>24</sup>) CALVERT C. K.: *Superchlorination* — *Water Works & Sewerage*, **87** 299 (1940); *J. Am. Water Works Assoc.*, **34** 285 (1942); *Some chemical aspects of the Ammonia-Chlorine*, **35** (10), 1340 (1943).
- (<sup>25</sup>) HOLWERDA: *Mededeelingen van den Dienst der Volksgezandheid in Nerlandesch Indie*, **17**, 251 (1928); **19**, 325 (1930).
- (<sup>26</sup>) W. ALLEN MOORE, STEPHEN MEGREGIAN AND C. RUCHOFT: *Some chemical aspects of the ammonia-chlorine* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **35** (10), 1329-1343 (1943).
- (<sup>27</sup>) FREDERICK O. A. ALMQUIST: *Water Treatment in Connecticut* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **35** (10), 1329-1343 (1943).
- (<sup>28</sup>) GRIFFIN A. E.: *The breakpoint process* — Wallace e Tierman — *Technical Publication*, N.º 213 (1945).
- (<sup>29</sup>) LEVIEL R.: *La sterilisation des eaux par le chlore et ozono* — *Tech. Sani. Munic.*, **45** (2), 46-50 (1950).
- (<sup>30</sup>) WILLIAMS M. D. B.: *Nouvelle methode de controle des odeurs* — *La Technique de l'eau*, **3** (12), 21-26 (1949).
- (<sup>31</sup>) COUTINHO C. C. e NORONHA, M.ª MANHELA: *Influência dos iodetos na exaltação do sabor e cheiro em presença de fenóis* — *Relatório do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia*, II volume, pág. 538-543 (1952).
- (<sup>32</sup>) INGOLS R. S. AND RIDEMOUR G. M.: *The elimination of Phenolic Taste by chloro-oxidation* — *Water & Sewage Works*, **95** (5), 187-190 (1948).
- (<sup>33</sup>) M. DE VALLIERS: *La sterilisation de l'eau par le chlore dans la banlieux de Paris* — *Tech. Sanit. et Munic.*, **45** (2), 50-51 (1950).
- (<sup>34</sup>) GORDON FAIR, J. GARRELL MORRIS AND SHIN LU CHANG: *The dynamics of Water Chlorination* — *J. New Engl. Water Works Assoc.*, **61**, 285-301 (1947).
- (<sup>35</sup>) ALEXANDRE HOUTON: *La sterilisation des eaux par le chlore à Londres, 1925-1925* — *L'eau*, **20** (1), 3-4 (1927).
- (<sup>36</sup>) LURE I. I. e NIKOLAEVA Z. N.: *Comparaison des diverses methodes pour le dosage du chlore et des chloramines dans les eaux* — *Zavods Kay a Laboratoria*, **16** (7), 793-799 (1950).
- (<sup>37</sup>) WELLINGTON GRILCREAS F.: *The value of Laboratory Examination To the Water Plant Operator*, *Water Works & Sewerage*, **87** (5), 63-66 (1949).
- (<sup>38</sup>) CONNELL C. H.: *An o-Tolidine Titration Procedure for Measuring Free Available Chlorine Residuals* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **39** (3), 209-218 (1947).
- (<sup>39</sup>) PALIN A. T.: *The Estimation of Free Chlorine and Chloramine in Water* — *J. Inst. Water Engrs.*, **3**, 100 (1949).
- (<sup>40</sup>) MARKS H. C. e GLASSE J. R.: *A New Method of Determining Residual chlorine* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **34** (4), 263-265 (1942).
- (<sup>41</sup>) MARKS H. C., WILLIAMS D. B. e GLASCOW G. U.: *J. Am. Water Works Assoc.*, **43**, 201-207 (1951).
- (<sup>42</sup>) WILLIAMS D. B.: *Mono and Dichloramine* — *Determination in Water Water & Sewage Works*, **98** (10), 429-433 (1951).
- (<sup>43</sup>) DEGREMONT: *Memento Technique de l'eau*, Paris pág. 142 (1951).
- (<sup>44</sup>) MICHAEL TARAS: *The microtitration of Free Chlorine With Methyl Orange* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **38** (10), 1146-1150 (1946).

(48) GEORG GAD ET ERNA PRIEGNITZ: *Le dosage du chlore libre dans l'eau au moyen de colorants sensibles au chlore* — *Gesundheits-Ingenieur*, **68** (6), 174 (1947).

(49) JOHANNES KEGEL: *Production continue de acido hipochloreux pour le traitement de l'eau* — *Gas- und Wasserfach*, **90** (13), 330-337 (1949).

(50) GUILLERD A. ET VILLEMARINE F.: *Le «test» de chlore dans la javollisation des eaux* 18<sup>e</sup> *Congrès de chimie Industrielle* — Nancy (1938).

(51) WHITLOCK E. A.: *The application of chlorine in the treatment of Water* — *Water and Water Eng.*, **57**, 683 (1953).

(52) COUTINHO C. C.: *Relatório sobre a autojavelização das águas da Companhia das Águas de Lisboa e do poço da ponte do Arsenal da Marinha.* (Junho de 1929).

(53) O ferro e o manganésio na água — *Boletim do Serviços Técnicos da C. A. L.* (1950).

(54) OTTO BIER: *Bacteriologia e imunologia* 5.<sup>a</sup> edição (1951) S. Paulo.

(55) CASARES LOPEZ, R., CÂNDIDO COUTINHO, C., GUEDES DE CAMPOS, R. e VILLANÚA FUNGAIRINO, P.: *Guia de ensaios normativos de análise química das águas potáveis* — *Técnica N.ºs* 164-165-166 e 167 (1946).

(56) SYNAN J. F., MAC MAHON J. D. e VINCENT G. P.: *Chlorine Dioxide in Potable Water Treatment* — *Water and Water Eng.*, **48**, 285-286 (1945).

(57) ROYDEN ASTON: *Chlorine Dioxide Use in Plants on the Niagara Border* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **39** (7), 687-690 (1947).

(58) ROYDEN ASTON: *Developments in the chlorine Dioxide Process* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **42** (2), 151-154 (1950).

(59) PALIN A. T.: *Chlorine Dioxide in Water Treatment* — *J. Inst. Water Engrs.*, **2** (1), 61-74 (1948).

(60) INGOLS R. S. e RIDENOUR G. M.: *chemical Properties of Chlorine Dioxide in Water Treatment* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **40** (11), 1207 (1948).

(61) CARLOS SALAS e JOSÉ KEMPY: *El tratamiento del agua por el peroxido de cloro* — *Revista de Obras Sanitarias de la Nación*, **9**, 6-18 (Junho-Julho-1947).

(62) RIDENOUR G. M. e AMBRUSTER E. H.: *Bactericidal Effect of Chlorine Dioxide* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **41** (61), 537-550 (1949).

(63) INGOLS R. S.: *Chlorine dioxide as a bactericide for Water Treatment* — *J. Inst. Water Engrs.*, **4** (7), 581-586 (1950).

(64) ANY FABER: *A Theory of taste and odor reduction by chlorine Dioxide* — *J. Am. Water Works Assoc.*, **39** (7), 691-692 (1947).

(65) CANAZ, PUTHARD ET DONANC: *Chlorite de sodium* — *J. phar. Belg.*, **41** (1949).

(66) FAGO — SIGFRID VITTORINO: *Potabilizzazione delle acque Moderne metodi e mezzi* — Ed. Ulrico Hoepli — Milano (1936).

(67) S. HOLST: *Ion*, 23-24 (Fevereiro de 1952).

(68) A. PALIN: *Determining Residual Chlorine in Water by neutral orto-tolidine methods* — *Water & Sewage Works*, **101**, 74-76 (1954).

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Esta obra foi adquirida pelo Centro de Documentação da Ordem dos Farmacêuticos e está colocada no Cornell University Library. A cópia digitalizada foi feita para fins de distribuição em contraponto que não é a original. A obra original encontra-se no arquivo da Ordem dos Farmacêuticos. A obra original encontra-se no arquivo da Ordem dos Farmacêuticos. A obra original encontra-se no arquivo da Ordem dos Farmacêuticos.

# RESUMOS

## QUÍMICA FARMACÊUTICA

### Aldosterona — Isolamento, propriedades e determinação da estrutura química

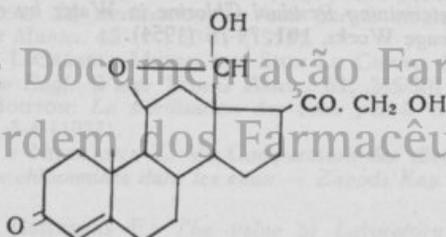
SIMPSON, S. A., TAIT, J. F., WETTSTEIN, A., NEHER, R., EUW, J. V., SCHINDLER O.  
& REICHSTEIN I.: *Helv. chim. Acta*, **37**, 1163-1223 (1954)

Nos trabalhos indicados acima, T. Reichstein e colab. descrevem o método de isolamento e as propriedades, e indicam a estrutura química da aldosterona, uma nova hormona do cortex das cápsulas suprarenais.

Com esta substância, a mais activa das hormonas corticais até agora conhecida, são já trinta os esteroides de vinte e um átomos de carbono isolados das cápsulas suprarenais por Reichstein e colab.

Os mesmos autores tinham dado já a conhecer em trabalhos anteriores (*Exper.* **9**, 333 (1953) e **10**, 132 (1954)) alguns pormenores do isolamento e das propriedades desta hormona que, pela sua actividade tão extraordinária, fora designada provisoriamente por electrocortina. Agora, depois de conhecida a estrutura, propõe o nome definitivo de aldosterona. Esta última designação está mais de acordo com a nomenclatura usada internacionalmente pois este corticosteroide difere dos conhecidos anteriormente por possuir um novo ciclo, resultante da formação de um semiacetal à custa de uma função aldeído localizada no carbono 18 e da função álcool do carbono 11.

A aldosterona é quimicamente um semiacetal da 18-oxo-corticosterona



Aldosterona

A acção biológica foi já estudada por diversos autores:

SIMPSON e TAIT, *Endocrinol.* **50**, 150 (1952), verificaram que a aldosterona, em ratos, era cem vezes mais activa do que a cortexona (dexametasona). DESAULLES e colab., *Schweiz. med. Wschr.* **83**, 1088 (1953), encontraram, em relação à cortexona, uma acção vinte e cinco vezes mais acentuada na retenção de sódio e cinco vezes superior na eliminação do potássio. Estes últimos autores verificaram que a aldosterona não influi na eliminação da água, o que distingue a sua acção também sob o ponto de vista qualitativo da da cortexona.

Segundo GROSS e GYSEL, *Acta endocrinol.* **15**, 199 (1954), são necessárias quantidades da aldosterona, 25 a 30 vezes inferiores as da acetilcortexona, para manter vivos cães sem cápsulas suprarenais.

Para tratar pacientes com doença de Addison são precisas quantidades 20 a 30 vezes inferiores às da acetilcortexona.

MACH, FABRE, DUCKERT, BORTH e DUCOMMUN, *Schweiz. med. Wschr.* **84**, 407 (1954); THORN, trab. em pub. e FORSHAM trab. em pub.).

Também nos seres humanos as suas acções diferem quantitativamente e qualitativamente das dos outros corticosteroides. A aldosterona tem acção sobre o metabolismo dos glucidos, não origina a retenção anormal da água e não eleva a pressão sanguínea acima dos valores fisiológicos. Além disso, produz a diminuição da pigmentação mais nitidamente do que qualquer das outras hormonas conhecidas antes.

Estas ligeiras notas, respigadas de outros trabalhos e referentes às acções biológicas da aldosterona, dão uma ideia da importância deste problema e deixam antever as repercursões que a descoberta do Prof. Reichstein e colab. virá a ter na medicina.

Não queremos deixar de referir que o Prof. Reichstein foi, durante muitos anos e até há pouco, professor de química orgânica e director da «Pharmazeutisches Anstalt» de Basileia, escola de onde saiu a maior parte dos seus numerosos e importantíssimos trabalhos os quais, em 1951, viriam a ser premiados com a atribuição do prémio Nobel da Medicina.

Julgamos ser interessante salientar que estes trabalhos da aldosterona foram realizados em três laboratórios de investigação de dois países: the Middlesex Hospital Medical School, London; Forschungslaboratorien der Ciba A. G., Basel e Organisch-chemische Anstalt der Universität, Basel. É de registar ainda que uma firma industrial de um terceiro país — a Organon-Oss, Holanda — contribuiu para estes estudos fornecendo o extracto de uma tonelada de cápsulas suprarenais.

A. J. C. R.

## Centro de Documentação Farmacêutica

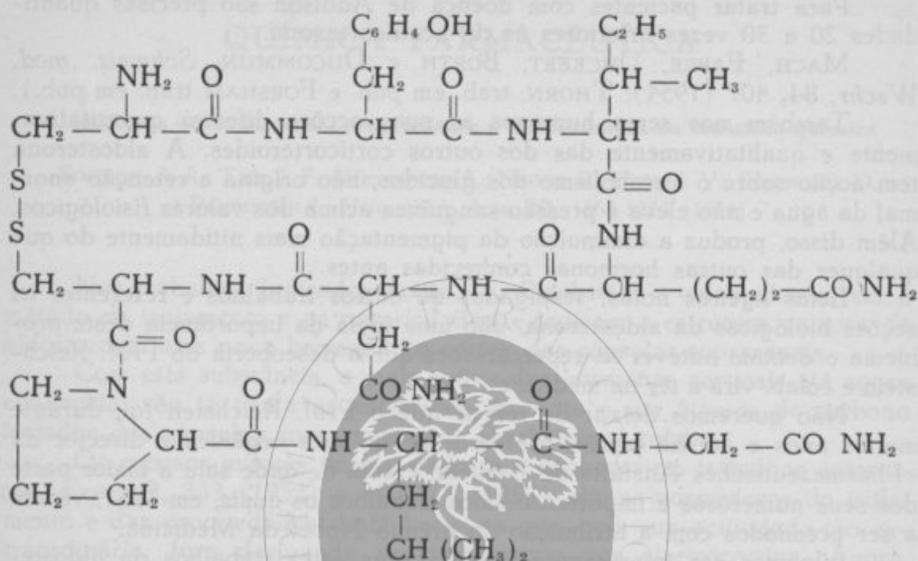
SÍNTESE DA OXITOCINA

da VIGNEAUD, V. & Colab.: *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3115 (1954)

Esta síntese foi conseguido após 20 anos de investigação do autor e seus colab. no Cornell University Medical College. A oxitocina natural pura cristalizada, só foi conseguida em 1947 utilizando, em extractos pituitários, as técnicas de distribuição em contracorrente que, após a 2.<sup>a</sup> guerra mundial, tiveram grande desenvolvimento na purificação de penicilina. De posse do produto puro fizeram estudos da composição da hormona, verificando a existência dos seguintes amino-ácidos: cisteína, glicina, ácido glutâmico, ácido aspártico, prolina, tirosina, leucina e isoleucina e ainda de 3 moles de amoníaco. Investigaram depois como esses amino-ácidos estavam ligados e finalmente conseguiram realizar a síntese da oxitocina o que constitue a *primeira síntese de uma homona polipeptídica*.

Depois desta breve introdução histórica útil para se poder avaliar o esforço dos autores e a importância do seu trabalho passemos ao resumo.

do artigo agora publicado. Nele se descreve o método de síntese duma amida cíclica polipeptídica, tendo a actividade hormonal da oxitocina e cuja fórmula é a seguinte:



O produto biologicamente activo obtido, foi purificado por distribuição em contracorrente e comparado com a oxitocina natural, na potência, rotação óptica, coeficiente de distribuição, composição em amino-ácidos, mobilidade electroforética, espectro no infravermelho, peso molecular, inactivação ácida e enzimática e cromatografia na resina IRC 50. Foram ainda comparados farmacodinamicamente. Flavianatos cristalinos preparados a partir do produto sintético e da oxitocina natural mostraram a mesma forma cristalina, o mesmo ponto de fusão e ponto de fusão mixto. Todas estas determinações provaram a identidade entre o produto sintético e a oxitocina natural.

A. P. T.

## da Ordem dos Farmacêuticos FARMÁCIA GALÉNICA

### Apreciação dos lubrificantes para a preparação de comprimidos

MÜNDEL, K. & KÄGI, W.: *Pharm. Acta Helv.*, **29**, 53 (1954)

Na preparação de comprimidos podem considerar-se dois tipos de lubrificantes: os *lubrificantes propriamente ditos* (como o talco e o «carbowax 6000») que melhoram o poder de «deslizamento» dos granulados a comprimir; e os *anti-aderentes* (como o ácido esteárico e o estearato de magnésio) que evitam a aderência do produto às superfícies dos punções e da matriz.

Dos ensaios experimentais dos AA. resultaram, entre outras, as seguintes conclusões mais importantes:

a) A natureza hidrófila ou lipófila do granulado não influencia a actividade do lubrificante;

b) Certas substâncias (como por exemplo o cloreto de sódio) deslizam melhor no alimentador da máquina, do que quando adicionadas de lubrificantes;

c) As associações dum lubrificante próprio dito e dum anti-aderente são de recomendar em vez dum só destes produtos (ácido esteárico+talco; estearato de magnésio+talco);

d) Os estearatos, em quantidades exageradas (mais de 5%) prejudicam o poder de «deslizamento»;

e) A natureza das paredes do recipiente onde se encontra o granulado não tem influência no «deslizamento» do granulado;

f) A distribuição dos dois tipos de lubrificantes à superfície do granulado depende da técnica de adição dos mesmos.

A. M. L.

## FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

### A Cristalização dos Desacetil-Lanatosidos A e B (Purpurea-Glucosidos A e B)

STOLL, A.; KREIS, W. & WARTBURG, A. von: *Helv. chim. Acta*, **37** (4), 1.134 (1954)

Os heterosidos cardiotónicos iniciais das folhas de *Digitalis lanata* EHRH. (lanatosidos A, B e C), que possuem um grupo acetilo ligado à 3.<sup>a</sup> molécula de digitoxose, podem perder este por um tratamento alcalino feito suave e cuidadosamente, transformando-se desse modo nos correspondentes desacetil-lanatosidos, de que só o componente C é facilmente cristalizável.

Os desacetil-lanatosidos A e B, que são idênticos aos purpurea-glucosidos A e B, heterosidos iniciais das folhas de *Digitalis purpurea* L., mesmo em estado de grande pureza, tinham-se mostrado até agora como substâncias amorfas.

Com os modernos aperfeiçoamentos das técnicas de separação e purificação de substâncias, como seja o método de partilha em dissolventes não miscíveis e a cromatografia sobre diferentes adsorventes (terra de diatomáceas, silicagel, etc.), os A.A. conseguiram cristalizar tanto os desacetil-lanatosidos A e B obtidos dos respectivos lanatosidos como os purpurea-glucosidos A e B extraídos da *D. purpurea* L.

Partindo de lanatosido A, que tinha sido separado do complexo lanatosídico total por cromatografia em silicato de magnésio-celite, dissolveram-no em metanol, adicionaram um soluto diluído e frio de bicarbonato de potássio e abandonaram a solução durante alguns dias, à temperatura ambiente do laboratório. Em seguida, concentraram-na, a pressão reduzida, até pequeno volume e agitaram-na com uma mistura de clorofórmio+álcool. O extracto clorofórmico foi lavado com água neutra, desidratado com sul-

fato de sódio seco e evaporado até à secura. Depois de uma tentativa de cristalização em dioxano + éter, que não conduziu a resultados totalmente aceitáveis, o pó foi ainda purificado por cromatografia sobre silicagel.

Feito o exaurimento da coluna com acetato de etilo adicionado de metanol, o residuo de cada fracção cristalizou, numa mistura de álcool+éter, em pequenas lâminas delgadas agrupadas em roseta, que fundiram a 275-280°.

Das folhas de *D. purpurea* L., após haverem extraído delas o conjunto de heterosidos cardioactivos em condições de evitar a acção degradante dos enzimas e separado dessa mistura o purpurea-glucosido A, purificaram este por cromatografia sobre terra de diatomáceas e assim puderam fazê-lo cristalizar numa mistura de álcool+éter; mas, para uma maior purificação submetem-no ainda a cromatografia sobre silicagel. Depois disto, o purpurea-glucosido A cristalizou então.

Estes cristais fundiram a 278-281° e, pela análise elementar e titulação alcalina, mostraram corresponder a  $C_{47} H_{74} O_{18}$ .

Pelo que respeita ao desacetil-lanatosido B, semelhantemente ao que antes referimos para o A, ele foi obtido a partir do respectivo lanatosido B por desacetilação com bicarbonato de potássio em solução hidro-metanólica e foi posteriormente purificado por tratamento com carvão animal e por cromatografia em coluna de terra de diatomáceas, que igualmente utilizaram para a purificação de preparados amorfos de purpurea-glucosido B, obtido das folhas de *D. Purpurea* L.

Por exaurimento da coluna com acetato de etilo adicionado de água e metanol, obtiveram várias fracções ricas em substância cristalizável que, depois de várias vezes recristalizada, fundiu a 240°-242° e deu na reacção de KELLER-KILIANI as colorações características do purpurea-glucosido B, assim como pela análise elementar e titulação alcalimétrica demonstrou corresponder a esta substância cristalizada com uma molécula de água:  $C_{47} H_{74} O_{19} \cdot OH_2$ .

A. P.

## Centro de Documentação Farmacêutica CONVITE da Ordem dos Farmacêuticos

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

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

# BIBLIOGRAFIA

## DOSAGENS NAS ESSENCIAS

A. Fernandes Costa e J. Cardoso do Vale

Trata-se de um volume de 352 páginas, excelentemente encadernado, onde, mais uma vez, se patenteia o mérito dos seus autores, que já nos deram mais de meia centena de publicações, de que nos permitimos destacar, além desta e das suas respectivas teses de doutoramento e agregação: *Subsidios para o estudo das plantas aromáticas portuguesas — algumas essências de Thymus L., Contribuição para o estudo do Chenopodium ambrosioides L., var & genuinum Willk.*, outras que, pelo seu carácter geral, podem interessar não só os investigadores, mas ainda os profissionais, como sejam: *Práticas de Farmacognosia — Identificação dos simples da Farmacopeia Portuguesa, Métodos de análise de plantas com alcalóides e Métodos de análise dos corpos gordos.*

Estes professores da Universidade de Coimbra vêm desenvolvendo, com entusiasmo metódico e persistente, um fecundo labor em prol da Farmacognosia, ciência que conta poucos apaixonados e é até incompreendida por muitos, mas que tem sido e continuará a ser, com a renovação incessante dos seus métodos de pesquisa e alargamento dos seus horizontes, um dos mais fortes pilares da Farmácia. Por maiores que sejam os prodígios da Química de síntese, jamais poderá ser dispensada a Farmacognosia, ciência das *drogas naturais*, de que sempre aquela há-de precisar.

Por isso aumentará a riqueza nacional e servirá bem a Nação tudo o que concorrer para o conhecimento, estudo e aproveitamento das matérias-primas nacionais, quer sejam para fins farmacêuticos ou outras indústrias. É o que têm feito estes ilustres professores, que ao estudo da flora aromática nacional têm dedicado muito do seu esforço intelectual.

Em «DOSAGENS NAS ESSENCIAS» reuniram os sucessivos artigos publicados na revista *Notícias Farmacêuticas* e que agora constituem outros tantos capítulos: Dosagem dos alcoóis e ésteres; Dosagem dos fenóis e éteres fenólicos; Dosagem dos aldeídos e cetonas; Dosagem do furfural; Dosagem do cineol; Dosagem do ascaridol; Dosagem do ácido cianídrico; Dosagem dos antranilato e metil-antranilato de metilo; Dosagem do indol e Dosagem do alil-senevol.

Cada um destes assuntos é extensa e profundamente tratado à luz da própria experiência pessoal, joeirando as muitas técnicas conhecidas, discutindo e apreciando as mais difundidas, a que, por vezes, propõem modificações e até métodos novos e indicando numerosa bibliografia.

Poucas deficiências se notam nesta obra e algumas que mais saltam aos olhos são devidas a má revisão tipográfica, tão difícil em trabalhos desta natureza, como, por experiência própria, temos tido ocasião de verificar.

É certamente devido a isso que na página 228 a fórmula II do 1<sup>o</sup>-ascaridol saiu errada (3 átomos de O e 2 átomos de C pentavalentes...).

Ao terminarmos estas ligeiras notas de apreciação, queremos testemunhar aos autores o nosso profundo agradecimento pelo serviço que prestaram à profissão e ensino farmacêuticos, e também pela oferta de um exemplar para a biblioteca do nosso Sindicato.

A. PEREIRA

## BODAS DE ORO DE LA REAL SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FISICA Y QUIMICA Madrid 1954

Enviado pela «Real Sociedad Española de Física y Química», recebemos um volume de 368 págs., editado por esta Sociedade por altura da celebração das suas Bodas de Ouro, que teve lugar de 15 a 31 de Abril de 1953, e na qual se fizeram representar as principais Sociedades Científicas mundiais e a que assistiu grande número de cientistas de todo o mundo.

Esta obra, que dá conta da grandiosidade da celebração dessas Bodas de Ouro, insere:

- Crónica dos actos comemorativos.
- Mensagens das sociedades congêneres nacionais e estrangeiras.
- Tradução espanhola de importantes trabalhos apresentados nas conferências gerais.
- Actas das sessões científicas, nas quais foram apresentadas numerosas comunicações, assim distribuídas:

- 1.ª Secção (Física): 33 comunicações.
- 2.ª » (Química Física e Inorgânica): 52 comunicações.
- 3.ª » (Química Orgânica e Biológica): 48 comunicações.
- 4.ª » (Química analítica pura e aplicada): 49 comunicações.
- 5.ª » (Engenharia Química e Química aplicada): 28 comunicações.

A última parte é dedicada a quatro colóquios de importantes assuntos de física e química.

Pela oferta desta valiosa obra, deixamos aqui expressa a nossa gratidão à «Real Sociedad Española de Física y Química», augurando-lhe as maiores venturas.

M. LOPES

«REVISTA FARMACÊUTICA»

(do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa)

Para efeitos de permuta, que faremos com o maior prazer, e também por amável gentileza da Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa, recebemos alguns exemplares do primeiro número desta revista que se apresenta com óptimo aspecto gráfico e pelo seu conteúdo está destinada a obter o maior sucesso entre todos os farmacêuticos principalmente os da língua portuguesa.

Abrindo com a publicação dum vibrante e patriótico telegrama enviado a Sua Excelência o Presidente do Conselho, a propósito do seu memorável discurso de 12 de Abril sobre a posição de Portugal, quanto ao Estado Português da Índia, o ilustre director da «Revista Farmacêutica» e Presidente do Sindicato, teve a felicidade e o orgulho de poder manifestar de maneira iniludível os sentimentos patrióticos dos nossos colegas daquele Estado.

No momento em que escrevemos e em que vivemos horas de anseio sobre o destino desta parcela de Portugal no Oriente, os farmacêuticos da Metrópole envolvem num grande, fraternal e significativo abraço os seus colegas da Índia Portuguesa.

Ao nosso Colega José Martinho Cordeiro, queremos deixar aqui expresso os agradecimentos da «Revista Portuguesa de Farmácia».

O primeiro número apresenta o seguinte e interessante sumário:

- A margem da nossa farmácia — *J. M. Cordeiro.*
- A Medicina e a Farmácia — *Prof. Dr. Alvaro Colaço.*
- Duas Palavras — *Dr. Armando Madeira.*
- Uma data na vida da Farmácia Portuguesa — *Dr.ª Silvina Fontoura de Carvalho.*
- Algumas palavras aos meus irmãos da Índia — *Dr. Rodolfo da Silva Paixão.*
- O Ensino da Farmácia em Goa — *Prof. Dr. António da P. Noronha.*
- Saudação — *Prof. Dr. Alberto Correia da Silva.*
- Em volta do Exercício Farmacêutico — *Noémia Correia da Silva Albuquerque.*
- O sero-diagnóstico da sífilis pelo método de Kline — *Augusto Barreto.*
- O Progresso da Farmácia — *Eduardo Sousa.*
- O Presente e o Passado — *Armando Cotta.*
- A Lixiviação aplicada à preparação de extractos fluídos — *Cipriano da Cunha Gomes.*
- Estudo sobre a história da Farmácia Ayurvédica — *Xripati R. Vaidia.*
- Secção Profissional — Notícias Officiais.

## REGISTO DA BIBLIOTECA

Foi registada a entrada das seguintes obras na «Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana» (Sindicato Nacional dos Farmacêuticos):

- OREN LEE (Charles) — *The Official preparations of pharmacy*, Enc. 544 Págs. London, 1953.
- Organização (A) do tratado do Atlântico Norte* — «Pacto do Atlântico», Broch. 61 Págs. Lisboa, 1954.
- PIRES DE LIMA (A.) — *Regulamentos sanitários, etc.*, Broch. 6 Págs. Porto, 1953; *O Conselho Nacional do leite*, Broch. 4 Págs. Porto, 1953.
- Prevision (La) Social en las Profissões Liberales*, Broch. 20 Págs. Madrid, 1953.
- Problema (O) do Analfabetismo*, Ed. pela Camp. Nac. de Educação de Adultos, Broch. 74 Págs. Lisboa, 1954.
- Regimento dos preços dos Medicamentos e Manipulação*, Ed. pelo Ministério do Interior. Broch. 41 Págs. Lisboa, 1952. (Oferta do Grémio Nacional das Farmácias).
- Relatório e Contas da Direcção em 31 de Dezembro de 1953*, Ed. pelo Sind. Nac. dos Ajudantes de Farmácia e Offícios Correlativos do Distrito de Lisboa. Brach. 5 Págs. Lisboa, 1954.
- SAN MARTÍN (R.) — *Valoraciones biológicas de drogas y medicamentos*, Broch. 197 Págs. Barcelona, 1953.
- SMITH (Layman B.) — *Brameliad malaria*, Broch. 14 Págs. Washington, 1953.
- SCHWARTZ (Benjamin) — *Livestock parasitology in the United States*, Broch. 15 Págs. Washington, 1953.
- TOVAR DE LEMOS (A.) — *Inquérito acerca da prostituição e doenças venéreas em Portugal, 1950*, Broch. 145 Págs. Lisboa, 1953.
- VERDIER (P. A.) y LOTITO (S. J.) — *Guia practica de física farmacêutica*, Broch. 312 Págs. Buenos Aires, 1952.
- VILLAVECCHIA (G. Vittorio) — *Dizionario di merceologia e di chimica applicata*. 4 Vols. Broch. I Vol. 1122 Págs.; II Vol. 1095 Págs.; III Vol. 1043 Págs.; IV Vol. 1208 Págs.; Milano, 1952. *Química Analítica Aplicada*. 2 Vol. Encds. I Vol. 790 Págs.; II Vol. 1012 Págs. Barcelona, 1949.
- WELGH (Henry) — *Pharmacology of Antibiotics*, Broch. 20 Págs. Washington, 1953.

## CATALOGOS

DEMA — de material cirúrgico e aparelhagem de laboratórios farmacêuticos.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### PERMUTA DE LIVROS

## da Ordem dos Farmacêuticos

Por acertada sugestão da Direcção da Secção do Porto do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, criamos esta nova Secção que se destina à troca, compra e venda de livros entre todos os nossos leitores.

Desnecessário se torna encarecer as vantagens que daqui podem advir e, por isso, esperamos que os leitores passem a utilizar esta Secção de modo a que no próximo número já possamos anunciar algumas ofertas e procuras.

O CORPO REDACTORIAL

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I — DOCTRINA

### ASPECTOS DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA NACIONAL

(Sugestões para o condicionamento das especialidades farmacêuticas)

ALBERTO MOURATO

Lic. em Farmácia

#### NOTA

O artigo apresentado a seguir foi escrito aproximadamente há um ano. Hoje, que estão em projecto medidas para o condicionamento das Especialidades Farmacêuticas, parece que é oportuno publicarem-se as sugestões nele contidas; não há a pretensão de as apresentar como ideia original mas em compensação existe a convicção de que a solução a adoptar não pode afastar-se essencialmente do que aqui se sugere, pois que este esquema é a síntese de uma demorada reflexão baseada na observação dos factos e inspirada nas soluções adoptadas noutros países e cujos resultados foram bons.

#### 1 — Introdução

A falta de critério no lançamento das especialidades farmacêuticas tem permitido que se tenha vindo a criar, nestes últimos anos, uma situação que apresenta numerosos inconvenientes para todas as pessoas relacionadas, directa ou indirectamente, com as actividades farmacêuticas.

Os dois principais aspectos desta situação são a *Abundância de marcas* e a *Inexistência ou insuficiência de «contrôles»*.

A abundância de marcas é, além de grande, crescente.

O «contrôle» é limitado a poucos produtos, incompleto, e não tem normas oficiais publicadas.

Os inconvenientes desta situação são grandes e tendem a acentuar-se. Do primeiro aspecto, a abundância de marcas, resultam os seguintes: Os médicos veem-se impossibilitados de conhecer todos os produtos que a indústria lhes oferece e nem podem seleccionar os de maior interesse. Os laboratórios industriais veem-se forçados a fabricar uma grande variedade de produtos de pouca venda, com grande aumento de trabalho e despesas de estudo e propaganda, sem que recebam compensação material para o seu esforço. As farmácias são prejudicadas no seu comércio, pois não conseguem abastecer-se de todos os produtos existentes no mercado, e são obrigadas, além disso, a empregar uma parte considerável dos seus lucros na aquisição das novas especialidades.

Do segundo aspecto da situação, a insuficiência de «contrôle», resultam inconvenientes cuja gravidade pode ser maior ou menor mas que, em todos os casos, são grandes, como seja a preparação e venda de produtos nem sempre bem realizados.

Podia-se ainda acrescentar a estes inconvenientes aquele de importância para a economia nacional, de importar muitos medicamentos estrangeiros que a indústria nacional pode ou deve poder preparar com a mesma perfeição. Na realidade se, nestes últimos anos, a venda de especialidades farmacêuticas nacionais tem aumentado, principalmente em variedade de marcas, a venda de especialidades estrangeiras tem aumentado em quantidade.

\* \* \*

Os factos apresentados são do conhecimento geral e têm sido, com frequência, considerados na sua gravidade, pelos interessados. Não parece, contudo, que se tenha apresentado ainda, para eles, uma solução conveniente. O objectivo deste artigo é, justamente, o de apresentar algumas ideias para essa solução.

Antes de se exporem as ideias seria, talvez, vantajoso para a sua melhor compreensão, fazer algumas considerações sobre a natureza e as causas da situação presente.

Quanto à natureza: As actividades farmacêuticas em Portugal exercem-se sem uma ideia orientadora e sem espírito de colaboração, até mesmo, em muitos casos, em condições de concorrência desleal. Não se visam, em geral, fins elevados e nem mesmo, no plano dos interesses particulares, se procede da maneira mais vantajosa.

Quanto às causas: Os inconvenientes da situação são devidos a defeitos profundos das pessoas ou simplesmente à desorientação ou a ambas as causas? Esta última hipótese deve ser a verdadeira, e a causa principal deve ser a segunda.

Na verdade, como em tudo, nas actividades farmacêuticas há más vontades; mas, na generalidade dos casos as intenções são boas; simplesmente, nenhuma norma estabelece o caminho a seguir. Portanto é necessário assentar nesta ideia e dela concluir que, se o defeito está na falta de orientação, o remédio estará em defini-la. Uma vez definida uma orientação é natural que a situação se modifique.

Estas considerações são importantes, pois interessa ter uma ideia bem definida antes de se iniciar uma acção; assim, é necessário saber o que se pretende ao procurar uma solução para os problemas referidos; e o que se pretende é, com certeza, que as actividades farmacêuticas se orientem em benefício de todos.

## 2 — Bases para o condicionamento

Tendo este fim em vista qual seria a solução?

A solução que se tem proposto, embora de um certo ponto de vista, justa, não está de acordo com a ideia exposta. Na verdade, o que se tem proposto como solução, é a proibição por uma entidade oficial, das especialidades farmacêuticas que não tenham justificação terapêutica comprovada.

Tal critério seria demasiado exclusivista e teria o inconveniente de eliminar um grande número das especialidades farmacêuticas existentes, com prejuizos fáceis de antever; além do que, daria lugar a que se cometessem, de boa ou má fé, injustiças; e um sistema que viesse ferir tantos interesses nunca seria possível de pôr em prática. Não há, de resto, necessidade absoluta de proibir a venda de um produto pela única razão de que esse produto não tem uma acção inteiramente definida e estudada; muitos dos produtos farmacêuticos que estão à venda se encontram nestas condições sem que se possa, contudo, negar-lhes algum interesse. Uma legislação radical seria contraproducente. Por outro lado, tal critério seria insuficiente por não indicar o caminho a seguir nem fornecer os meios para o fazer.

A solução conveniente seria, talvez, a de se adoptar um critério intermédio à situação existente e àquele proposto: um critério que só fosse severo para reprimir actos desonestos e para evitar os perigos da inconsciência profissional e da incompetência, e que deixasse uma grande liberdade de acção nos outros casos, mas distinguindo e protegendo dentre estes, os que o merecessem, indicando, ao mesmo tempo, a maneira perfeita de agir: seriam eliminados apenas, mas todos, os produtos que não oferecessem um mínimo de garantias; todos os outros produtos seriam autorizados, mas destes seriam seleccionados os produtos inteiramente sérios, os produtos ditos «éticos», os quais seriam favorecidos por condições especiais.

Este critério pode ser condensado em dois princípios:

1 — Proibir em absoluto a preparação e venda de produtos que não ofereçam um mínimo de garantias para a saúde pública ou não obedeçam a certas exigências gerais para todos os medicamentos (pureza e integridade dos componentes, conservação perfeita, inocuidade).

2 — Seleccionar de entre os produtos autorizados aqueles que tenham insofismável interesse terapêutico, comprovado por trabalhos sérios de farmacologia e clínicos, e que ofereçam meios de verificação pormenorizados e completos da sua integridade, acção e inocuidade.

\* \* \*

A adopção deste critério, embora não trouxesse só por si a solução para os problemas existentes, teria contudo o valor de encaminhar as coisas para uma solução, solução que seria mais aconselhada do que imposta.

Algumas vantagens, de resto, far-se-iam sentir muito cedo:

Em primeiro lugar, o público sabia que dispunha de um certo número de medica-

mentos de acção segura e realizados nas condições devidas. O médico, por seu turno, estava apto a escolher os melhores produtos e tinha a possibilidade de receitar em plena consciência e com absoluta confiança. As farmácias que não pudessem abastecer-se de todos os produtos existentes no mercado, tinham, ao menos, a garantia de possuir em armazém todos os produtos de maior interesse terapêutico e comercial, além de que, podiam fazer economia na aquisição de similares, pois, em presença de uma garantia oficial, o público não mostraria preferência por uma marca especial.

Quanto se verificasse que os produtos nacionais ofereciam a mesma garantia que os estrangeiros e não se reconhecesse vantagem, por razões de uma emulação salutar, na existência de produtos estrangeiros no mercado, as entidades oficiais poderiam, por qualquer meio, criar um regime de protecção aos produtos nacionais; tal protecção seria, talvez, mesmo, supérflua, pois, em igualdade de circunstâncias o médico daria, certamente, preferência aos produtos nacionais.

\* \* \*

Sendo adoptado este critério, todas as especialidades farmacêuticas existentes e a lançar seriam submetidas a uma apreciação obrigatória de que resultaria serem ou não autorizadas. Concedida a autorização, os fabricantes que o desejassem poderiam requerer uma segunda apreciação com o fim de julgar se o produto merecia ou não ser incluído na categoria especial dos produtos seleccionados.

Tanto a primeira apreciação (obrigatória) com a segunda (facultativa) seriam efectuadas por uma comissão expressamente constituída para esses fins. Essa comissão seria composta de três membros:

1 — Um médico nomeado pela Direcção Geral de Saúde, que apreciaria os produtos do ponto de vista do interesse público.

2 — Um médico nomeado pela Ordem dos Médicos, que apreciaria os produtos do ponto de vista médico.

3 — Um farmacêutico nomeado pelo Sindicato dos Farmacêuticos, que apreciaria os produtos nos seus aspectos químicos e farmacêuticos.

A comissão poderia designar os técnicos que entendesse necessários para apreciar os produtos e daria a sua decisão que só seria favorável quando houvesse unanimidade dos tres membros.

A comissão enviaria mensalmente à redacção do Boletim da Ordem dos Médicos e da Revista Portuguesa de Farmácia, para publicação, uma relação simples dos produtos autorizados e noticias pormenorizadas dos produtos seleccionados.

A noticia dos produtos seleccionados reuniria todas as especificações necessárias, sob o nome do medicamento base segundo a denominação oficial ou segundo uma denominação escolhida e conteria os seguintes dados:

- 1 — Nome do medicamento base (produto químico, preparado ou droga).
- 2 — Livros oficiais em que venha mencionado.
- 3 — Descrição.
- 4 — Emprego.
- 5 — Posologia.
- 6 — Normas gerais a que deve obedecer.
- 7 — Normas especiais a que deve obedecer.
- 8 — Testes gerais ou especiais, analíticos ou de outra natureza, de verificação de actividade e inocuidade.
- 9 — Marcas nacionais e estrangeiras contendo o medicamento em questão, mencionando a composição em substâncias activas, conservadoras e outras, o excipiente, a forma farmacêutica e o tipo de embalagem.

Todos os elementos de que a comissão necessitasse seriam fornecidos pelos fabricantes considerando-se a sua inexistência razão suficiente para a não selecção.

A comissão publicaria anualmente para venda livre, um livro que contivesse todos os produtos seleccionados, ordenados sob a designação do medicamento base, segundo um método farmacológico e não alfabético.

Os produtos seleccionados teriam de obedecer a um certo número de exigências e, em contrapartida, beneficiariam de um certo número de privilégios.

Entre as exigências teriam de obedecer às seguintes:

- 1 — Levar impressa na embalagem a designação oficial ou adoptada pela comissão, em caracteres, pelo menos do mesmo tamanho dos do nome comercial.
- 2 — Não deveriam, salvo quando se justificasse inteiramente, compreender associações.

Entre os privilégios gozariam dos seguintes:

- 1 — Atribuição de maior margem, no cálculo do preço, para investigação e verificação.
- 2 — Exclusividade, salvo quando houvesse justificação comprovada para o contrário, no receituário médico da Federação das Caixas de Previdência, dos Hospitais e de todas as associações de carácter público.

A comissão constituída, aprovada e com poderes atribuídos iniciaria desde logo os trabalhos. Começaria, simultaneamente, a apreciação dos produtos existentes e dos novos, designando os técnicos necessários para que o exame dos produtos existentes não atrasasse a autorização dos novos.

Todos os produtos que os industriais desejassem lançar no mercado teriam, por conseguinte, de ser submetidos à apreciação da comissão. A apreciação seria feita mediante requerimento, o qual iria acompanhado de um documento em que se forneceriam os seguintes dados:

- 1 — Marca comercial.
- 2 — Forma farmacêutica.
- 3 — Composição por unidade-dose em substâncias activas, conservantes e excipiente.
- 4 — Embalagem e peso ou volume total e por dose.
- 5 — Normas gerais ou especiais a que obedece (estas normas serão designadas pela comissão, devendo em princípio ser as da Farmacopeia Portuguesa, mas podendo ser provisoriamente as de um livro oficial estrangeiro, na ausência de normas nacionais publicadas).

Todos os produtos que os fabricantes entendessem merecer ser seleccionados poderiam ser submetidos a uma segunda apreciação para o que apresentariam um requerimento, igualmente acompanhado de um documento em que se forneceriam os dados seguintes:

- 1 — Designação oficial ou vulgar do medicamento.
- 2 — Marca comercial.
- 3 — Forma farmacêutica.
- 4 — Composição por unidade-dose em substâncias activas, conservantes, excipiente e outros componentes de que haja conveniência haver conhecimento.
- 5 — Embalagem e peso ou volume total e por dose.
- 6 — Normas gerais ou especiais a que obedece.
- 7 — Dados farmacológicos e terapêuticos, baseados em trabalhos científicos originais ou não que justifiquem o seu emprego e indiquem claramente a maneira de usar, as contra-indicações e as condições de conservação.
- 8 — Processos de análise química qualitativa e quantitativa ou de verificação farmacológica ou de ambas (sendo conhecidos basta mencionar os livros em que vêm publicados).
- 9 — Processos de verificação de inocuidade absoluta ou relativa sob os pontos de vista toxicológico ou bacteriológico.
- 10 — Especificações eventuais consideradas convenientes.

\* \* \*

A Comissão apreciaria ou encarregaria outros técnicos de apreciar a documentação apresentada, podendo, se entendessem necessário, requisitar amostras para verificar os mé-

todos e pedir ao fabricante dados complementares, e, conforme os produtos obedecessem ou não às normas estabelecidas e consoante a Comissão achasse ou não aceitáveis os argumentos apresentados pelo fabricante a favor do seu emprego na terapêutica, assim daria a sua decisão.

### 3 — Normas para o «contrôle» e selecção

A Comissão adoptaria, para a apreciação dos produtos, as normas da Farmacopeia Portuguesa; na falta ou insuficiência destas, adoptaria normas das Farmacopeias estrangeiras ou estabelecê-las-ia; as novas normas seriam publicadas na Revista Portuguesa de Farmácia e incluídas na próxima edição da Farmacopeia Portuguesa ou em suplemento à edição em vigor, se a nova edição estivesse demorada. As normas consideradas necessárias na prática mas que, pela sua natureza não devessem ser incluídas na Farmacopeia, sê-lo-iam num segundo livro que poderia ser designado por Formulário Farmacêutico Português ou, quando muito especializadas, no livro dos Produtos Seleccionados.

A Comissão elaboraria um projecto de ampliação da Farmacopeia e da criação do Formulário Farmacêutico Português nas bases seguintes:

#### FARMACOPEIA PORTUGUESA

- 1.ª — Seria editada todos os 5 anos e nestes prazos editar-se-iam suplementos;
- 2.ª — Compreenderia as seguintes partes, capítulos e artigos:

##### 1.ª PARTE:

Capítulo 1.º: *Normas e Padrões dos medicamentos em geral e de cada uma das formas farmacêuticas, e dos preparados em geral.*

##### Capítulo 2.º: *Testes e Métodos*

- Métodos gerais de análise qualitativa e quantitativa.
- Métodos de pesquisa de impurezas e falsificações.
- Métodos físicos.
- Métodos bacteriológicos.
- Métodos biológicos.

##### Capítulo 3.º: *Instalações, Aparelhos e Utensílios*

- Instalação de uma Farmácia.
- Instalação de uma Indústria Farmacêutica.
- Instalação de um Laboratório de Análise Química.
- Instalação de um Laboratório de Química.
- Instalação de um Laboratório de Farmacologia.
- Instalação de uma Biblioteca.
- Aparelhos diversos.
- Utensílios padrão.

##### Capítulo 4.º: *Reagentes, Solutos titulados, Indicadores, Solutos tampão*

##### Capítulo 5.º: *Tabelas:*

- a) Produtos minerais: Fórmula, Peso e número atómico, Peso molecular, Constantes físicas, Cristalografia, Solubilidade, etc.
- b) Produtos orgânicos: Nome, Fórmula racional, Nomenclatura, Peso molecular, Constantes físicas, Solubilidade.
- c) Tabela de pontos de fusão por ordem crescente.
- d) Equivalentes métricos e termométricos.
- e) Tabela alcoolométrica.
- f) Doses máximas.
- g) Equivalentes de gotas.
- h) Peso e volume de colheres.
- i) Gráficos de pressão osmótica (como Pharmacopœa Danica).

- j) Valores de pH, temperatura e tempo de esterilização de solutos injectáveis.
- k) Classificação de corantes.
- l) Tabelas diversas.

2.ª PARTE *Fármacos:*

- a) Descrição
- b) Propriedades
- c) Padrões
- d) Métodos especiais de análise.
- e) Especificações diversas.

3.ª PARTE *Medicamentos officinais:*

- a) Definição.
- b) Padrões.
- c) Normas.
- d) Métodos especiais de análise.
- e) Especificações diversas.

4.ª PARTE *Legislação*

FORMULÁRIO FARMACÊUTICO PORTUGUÊS

- 1.ª — Seria editado todos os 5 anos e durante estes prazos editar-se-iam suplementos.
- 2.ª — Compreenderia as seguintes partes, capítulos e artigos:

1.ª PARTE:

Capítulo 1.º: *Normas e padrões úteis não constantes da Farmacopeia.*

Capítulo 2.º: *Testes e métodos nas mesmas condições.*

Capítulo 3.º: *Instalações, Aparelhos e Utensílios nas mesmas condições.*

- P. ex.: — Instalação de um laboratório de análises clínicas.  
— Posto de primeiros socorros.  
— Exame médico-legal.

Capítulo 4.º: *Correspondente ao da Farmacopeia.*

Capítulo 5.º: *Idem.*

P. ex.: *Tabelas clínicas.*

2.ª PARTE: *Fármacos não officinais mas de uso corrente em especialidades nacionais ou estrangeiras.*

3.ª PARTE: *Formulário compreendendo todas as fórmulas de execução possível em Laboratórios, com técnicas aperfeiçoadas e pormenorizadas (tipo Pharmacopœa Danica).*

O livro dos *Produtos Seleccionados* seria editado todos os anos e seria em duas partes:

1.ª PARTE: *Apresentação ordenada segundo uma classificação farmacológica de todos os produtos, preparados e drogas que fossem a base dos medicamentos seleccionados nacionais ou estrangeiros, quer o medicamento base fosse ou não officinal, sob o nome oficial, criado ou adoptado, com as especificações seguintes:*

- a) Nome oficial ou adoptado.
- b) Descrição.
- c) Propriedades.

- d) Emprego, Posologia e Contra-indicações.
- e) Menção ou descrição, consoante fossem ou não oficiais, das normas, padrões e métodos de verificação respectivos.
- f) Marcas comerciais, nacionais ou estrangeiras, seleccionadas, cuja base fosse o medicamento referido, sua forma farmacêutica, peso ou volume, embalagem e composição.

2.ª PARTE: Relação alfabética dos produtos autorizados não seleccionados.

## CONDICIONAMENTO DA INDÚSTRIA DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

A. MOZ TEIXEIRA

Lic. em Farmácia

Conforme prometemos no número anterior, vamos ocupar-nos, hoje, do Decreto-Lei n.º 39 633 que, conforme consta do seu preâmbulo, se propõe estabelecer «as exigências, limitações e condições mínimas de fabrico requeridas para a montagem de novos estabelecimentos preparadores de medicamentos, por se ter verificado que a indústria só comporta um reduzido número de empresas em condições óptimas de produção».

Enquanto que neste preâmbulo se faz referência a *medicamentos*, no corpo do Decreto e logo no seu artigo 1.º se esclarece que o condicionamento sujeita «a indústria de preparação de especialidades farmacêuticas e outros medicamentos, soros, vacinas e outros produtos congêneres para uso humano».

Quer dizer que este decreto regulamentar estabelece limites e condições para a montagem de novos estabelecimentos e, ao mesmo tempo, pretende também estabelecer condições quanto aos produtos a fabricar por esses estabelecimentos o que, nesta última parte, está só previsto no Art. 26.º

Quanto a nós, porque uma coisa é a indústria de produtos químicos e biológicos destinados à preparação de medicamentos e outra é a indústria de «especialidades farmacêuticas» — preferiríamos indústria de «medicamentos industrializados» dada a comprovada impossibilidade de definir «especialidades farmacêuticas» — parecer-nos-ia mais consentâneo que as duas, de características bastante diferentes, fossem tratadas em separado ou, pelo menos, que no mesmo diploma se não misturassem de modo a que, como se pode verificar, regras que se adaptam perfeitamente à primeira sejam inadaptáveis à segunda.

Esta confusão, que só pode trazer dificuldades e perdas de tempo e não mostra segurança do legislador, podia, portanto, ter sido evitada se os organismos corporativos competentes tivessem sido, já não diremos consultados mas ouvidos.

Mas vamos por ordem:

Enquanto que o parágrafo 1.º do Art. 1.º diz que «a profissão farmacêutica ou a arte de farmácia continua a reger-se pelas disposições legais em vigor» o parágrafo 2.º do mesmo artigo está redigido de tal modo que parece poder interpretar-se como pretendendo retirar ao farmacêutico o direito sagrado, em toda a parte do mundo respeitado, de preparar na sua farmácia novos medicamentos como se não fossem os farmacêuticos os únicos profissionais legalmente preparados e portanto com direito a fazê-los e os locais não tivessem que ser superiormente aprovados para o efeito.

Este parágrafo bem como o párrafo único do Art. 6.º que determina que as memórias descritivas dos novos laboratórios sejam assinados por farmacêutico ou *técnico idóneo*, levou o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos a solicitar superiormente esclarecimentos quanto à interpretação que oficialmente lhe viria a ser dada.

Ainda sobre o parágrafo 2.º do Art. que vimos tratando, queremos manifestar a nossa estranheza por se afirmar que também não é abrangida pelo condicionamento a preparação dos *produtos tóxicos*, já porque não vemos motivos para os diferenciar dos

demais e já porque não sabemos bem a diferença exacta entre produtos tóxicos e não tóxicos.

Mas se a interpretação a dar a este parágrafo fosse a de que aos farmacêuticos seria em definitivo retirada a faculdade de preparar determinada modalidade de medicamentos, pensamos que nenhum farmacêutico digno do seu título deixaria de sentir que alguma coisa de fundamental e sagrado lhe era inexplicavelmente coartado.

Felizmente que tal receio se não fundamenta.

Não podemos saber, é certo, se essa seria a intenção do legislador; o que sabemos é que ela não era o propósito do Governo que oficialmente esclareceu, através do Ministério de Economia que o direito dos farmacêuticos poderem continuar a preparar todo e qualquer medicamento nas suas farmácias será respeitado e ficará esclarecido e assente no regulamento a que se refere o Art. 26.º do mesmo decreto.

Este direito de preparar medicamentos especializados nas farmácias ou mesmo nos laboratórios deve ser, sim, regulado de modo a que todo aquele que não possua condições materiais de instalação ou competência, não possa lançar no mercado aquilo que por aí se pode observar e até verificar.

Além disto a indústria dos medicamentos especializados, ao contrário do que se afirma, não é, em nossa opinião, prejudicada de qualquer modo pelo número de estabelecimentos produtores. Se este número tivesse que ser limitado sê-lo-ia para cima de 1700 que tantas são aproximadamente as farmácias do país necessariamente enquadradas nos mesmos direitos. Não, o condicionamento desta indústria só pode ser feito através de normas rígidas destinadas a serem escrupulosamente respeitadas e que imponham aos fabricantes nacionais e estrangeiros as condições a que devem obedecer o lançamento dos produtos no mercado, de modo a acabar até com que se possam vender num país, medicamentos proibidos nos países de origem. Torna-se absolutamente necessário a bem dos doentes, do bom nome dos farmacêuticos e portanto da Nação que o oportunismo, a falta de respeito pelo esforço alheio, a carência ou insuficiência de métodos de análise e controle e o discutível valor terapêutico de muitas das milhares de «especialidades farmacêuticas» que em catadupas vinham sendo lançadas no mercado, termine/duma vez para sempre. Tudo isto terá de caber nas instruções e regulamentos a que alude o já referido Art. 26.º que ao fim e ao cabo irá por si só fazer o verdadeiro condicionamento da indústria dos «medicamentos industrializados».

São inadapáveis no todo ou em parte a esta indústria os artigos: 3.º, 6.º e 18.º. Os restantes adaptam-se perfeitamente à indústria dos produtos químicos e bioquímicos, destinados à preparação de medicamentos. Assim não pode estar sujeita a qualquer condicionamento a modificação de equipamento industrial a que se refere a alínea b) do Art. 3.º; do mesmo modo como cumprir com as alíneas do Art. 6.º:

- d) ... indicações das respectivas formas farmacêuticas;
  - e) Especificação das máquinas;
  - f) Processo de fabrico a utilizar;
  - h) Capacidade de produção;
  - h) Pessoal permanente,
- se todas elas estão em constante evolução ?

A inutilização dos maquinismos impostos pelo Art. 18.º e seu parágrafo único é para esta indústria, de tal modo inexequível que nos dispensa de qualquer explicação. Se não fosse portanto, o art. 26.º, que por ser o último parece ter sido acrescentado, poderia afirmar-se que a indústria dos medicamentos especializados tinha ficado fora daquele condicionamento que pelo Sindicato Nacional dos Farmacêuticos havia sido perdido em representações entregues, há meses, a Suas Excelências os Senhores Ministros da Economia e do Interior.

O estabelecimento de regras: limitações, instruções e regulamentos que têm que ser impostas à indústria dos medicamentos especializados no nosso país, não podem demorar mais tempo.

A desordem, o improvisado, o oportunismo comercial, o sem valor terapêutico, as inúteis repetições, as cópias sem respeito pelo esforço alheio, etc., etc., vêm há muito prejudicando o bom nome dos farmacêuticos portugueses e o que é mais grave e a que o Governo da Nação não pode ficar — e não fica — indiferente, é que o publico doente é afinal de contas o mais lesado.

Urge que seja publicado um Regulamento que, além de reprimir a entrada de medicamentos estrangeiros inúteis à economia da Nação, tenha por finalidade a disciplina da indústria e o supremo interesse do doente.

## QUE IRÁ PASSAR-SE?

Todo o número 86 do «Boletim do Grémio Nacional das Farmácias» ultimamente publicado, constitui um grito de protesto contra a desorientação que reina entre as actividades intervenientes no comércio dos medicamentos especializados.

Não é de estranhar tal atitude. De estranhar é que ela não tenha sido tomada há mais tempo. Esta atitude, estamos certos, virá a tomar novos aspectos uma vez que as farmácias estão a ser progressivamente vítimas de concorrências e sobre tudo de ilegalidades absolutamente condenadas pelo Corporativismo mas às quais os organismos competentes não podem pôr cobro.

Não exageramos se afirmarmos que muitas farmácias estão a viver em miséria, e a miséria não é boa conselheira.

Fala-se no «Boletim», num «movimento que unicamente visa a que se defenda o que de direito nos pertence, e mais adiante em «boicotar as vendas desses nossos ilegais concorrentes».

Não podemos deixar de estar de acordo com a doutrina expressa pois outro caminho não teremos senão o de resolver o nosso caso pelos próprios recursos. Para isso, no entanto, será necessário preparar a opinião dos farmacêuticos proprietários das farmácias convencendo-os de que o seu problema económico será de facto resolvido por si próprios através da sua unidade. O Boletim do Grémio pode perfeitamente desempenhar este papel para o que bastaria que em todos os seus números se dedicassem algumas das suas páginas, senão todas como neste exemplar que temos presente, ao assunto, permitindo que todos os agremiados nelas relatem desassombradamente os casos que com eles se passem ou de que tenham conhecimento.

Interessante, e como complemento muito útil, seria colher individualmente a opinião de todos os agremiados a fim de avaliar através do seu estado de espirito a oportunidade e o êxito da acção.

Os «movimentos» do Porto e de Coimbra são sintomáticos e parece que estão a dar os seus frutos.

Lisboa, dada a sua vastidão, carece duma maior e melhor preparação.

No entanto o exemplo dado é de seguir e, estamos certos que virá a ser abraçado com entusiasmo por todos quantos estão a ser vítimas indefesas de procedimentos ilegítimos. — M. T.

## da Ordem dos Farmacêuticos

### II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

NOTA — Na resposta à pergunta n.º 122 publicada no n.º 2-Vol. IV desta Revista, onde se lê CERDELAUD leia-se CERBELAUD; na fórmula da embrocção a quantidade de essência de terebintina é um litro e a de água destilada é três litros e meio

124) Pergunta — Peço o favor de me indicar uma fórmula de pomada oxigenada pois não a encontro nos livros que possuo nesta isolada terra da província — M. L. S.

Resposta — A fórmula que transcrevemos pertence à *Farmacopeia Portuguesa* de 1876 e vem transcrita no *Formulário Oficial e Magistral*, de Urbano da Veiga:

Ácido azótico .....	100 gramas
Banha .....	800 gramas
Óleo de amendoim .....	200 gramas

Funda a banha a calor brando em cápsula de procelana, ajunte a pouco e pouco o ácido; continue o aquecimento agitando sempre até que termine a reacção e o liquido não avermelhe o papel de tornesol, cõe, ajunte o óleo, agite até arrefecer. — *M. T.*

**125) Pergunta** — Peça o favor de me indicarem o preço da receita cuja cópia envio e que foi aviada durante as horas extraordinárias de serviço obrigatório. — *A. C. A.*

*Resposta* — Nas condições que indica, o preço de receita é o seguinte:

— Proclina 1 ampola de 600.000 U — 12\$50

— Iodeto de potássio, 10 gramas

Água destilada, 300 gramas

10\$40, mais 50% sobre 4\$50 = 12\$70

— Estreptomina (10\$00)

Soro fisiológico 1 ampola de 5 cc.

15\$00 mais 50% sobre 3\$00 = 16\$50

41\$70

*M. T.*

**126) Pergunta** — Por indicação do próprio médico, escrita na receita e para servir um cliente adquirei a um particular um medicamento especializado que não estava selado, não tinha preço marcado em escudos e os seus rótulos eram escritos em lingua estrangeira.

Rogo o favor de me informar se corro qualquer perigo em proceder como procedi. Esclareço que vendi o medicamento sem lucro. — *A. R. L.*

*Resposta* — As condições em que o medicamento se apresenta indicam um caso de contrabando e *V. Ex.<sup>a</sup>* esteve em perigo de sofrer as sanções previstas em tais casos. A entrada e a venda desse ou qualquer outro medicamento especializado no nosso país estão sujeitas ao Regulamento de importações e venda de medicamentos especializados de origem estrangeira aprovado pelo Decreto n.º 19.331. — *M. T.*

**127) Pergunta** — Peça-lhes a fineza de me darem a vossa opinião sobre a seguinte fórmula duma receita médica:

Lactato de cálcio — vinte gramas

Água destilada — duzentos gramas

Devo ou não filtrar? Em caso afirmativo qual o processo de filtragem? — *M. C. M.*

*Resposta* — Veja sobre o assunto a resposta à pergunta n.º 113. Uma vez obtida a solução deve filtrar por papel. — *M. T.*

**128) Pergunta** — Foi-me pedido há pouco tempo a preparação da seguinte pomada:

Ácido salicílico ..... } 1

Enxofre precipitado ..... }

«Carbowax 1500» ..... }

Vaselina ..... } aa 10

Lanolina hidratada ..... }

Utilizando uma lanolina hidratada de harmonia com as indicações da Farmacopeia Americana (25 a 30% de água) não conseguimos por vários «modus faciendi» ensaiados preparar uma pomada de boa estabilidade. Inicialmente a emulsão é estável, mas logo ao fim de 24 horas há separação do liquido aquoso.

Pode de facto obter-se com esta fórmula um preparado estável? Como devo proceder à sua preparação? — *M. O. S.*

*Resposta* — De facto, a fórmula citada origina uma pomada de má conservação. Ensaíamos várias modificações em que se pretendeu manter a percentagem de água e se

substituiu parte da vaselina por um agente emulsivo adequado ao tipo de emulsão (água em óleo) ou até outros normalmente usados nas emulsões de óleo em água.

Foram negativos os resultados obtidos com 5% de alcoois da lâ; 2% de colesterol; 30% de «amphocerin P»; 5% de alcoois da lâ + 2% de «Lanette N»; 5% de «Tween 80»; e 10% de «Polawax».

A adição de água e subseqüente baixa de pH por dissolução parcial do ácido salicílico, parecem ser a causa principal da separação das fases, pois mesmo o emprego duma lanolina apenas com 10% de água origina um produto que separa às 24 h.

Recomendamos a substituição da lanolina hidratada, pela lanolina oficial (entre nós anidra) e operar do modo seguinte:

Fundir a vaselina e lanolina, misturar os pós, espatulando; à pomada obtida, adicionar o «carbowax» fundido, a pouco e pouco agitando. — A. M. L.

**129) Pergunta** — Havendo em Tavira 5 farmácias abertas ao público, devem 4 delas encerrar das 13 às 15 horas obrigatoriamente para almoço, ficando exclusivamente aberta a que se encontra de serviço, ou o encerramento para almoço é facultativo? — Rui Aboim de Faria Pereira.

**Resposta** — Se o acordo entre as farmácias dessa cidade de que resultaram os turnos de serviço, está oficialmente aprovado pela autoridade administrativa, as aberturas (9 às 13 e 15 às 19) e encerramentos (13 às 15) têm que ser escrupulosamente cumpridos sob pena de aplicação das sanções previstas.

Para mais promotores, se necessários, queira dirigir-se ao Grémio Nacional das Farmácias que lhos fornecerá. — M. T.

**130) Pergunta** — «...Venho rogar a fineza de me indicarem a fórmula da «Loção de calamina fenicada»... — Maria Olimpia das Naves Marques (Carregal do Sal).

**Resposta** — Loção de calamina composta («National Formulary»):

Fenol liquefeito .....	10 cm <sup>3</sup>
Loção de calamina .....	990 cm <sup>3</sup>

Loção de calamina (Nat. Form.):

Calamina em pó muito fino .....	80 g.
Óxido de Zinco em pó muito fino .....	80 g.
Glicerina .....	20 cm <sup>3</sup>
Água de cal .....	q. s. p. 1000 cm <sup>3</sup>

Misture intimamente os pós com a glicerina e 100 cm<sup>3</sup> de Água de Cal. Junte o resto de Água de Cal a pouco e pouco, agitando sempre até ao volume indicado.

«Agite antes de usar». — M. T.

### III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

## REGULAMENTO DO PRÉMIO ERNESTO ANTUNES GONÇALVES DA ROCHA E CASTRO

Artigo 1.º O Prémio Ernesto Antunes Gonçalves da Rocha e Castro destina-se a desenvolver nos alunos pobres da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa o gosto pelos estudos de Farmácia Galénica.

Art. 2.º O prémio será atribuído ao aluno pobre que no 3.º ano do curso alcançar nota mais elevada na cadeira de Farmácia Galénica e obtiver aprovação nas restantes cadeiras com média não inferior a 14 valores.

§ 1.º Considera-se pobre o aluno que estiver nas condições económicas exigidas para a concessão do benefício da isenção de propinas.

§ 2.º Em hipótese alguma poderá o prémio ser atribuído a quem obtiver classificação inferior a 14 valores na cadeira de Farmácia Galénica, do 3.º ano.

§ 3.º No caso de igualdade de classificação terá preferência o aluno em condições económicas mais desfavoráveis.

Art. 3.º O prémio será constituído pelo rendimento anual da importância destinada à sua instituição e convertida em certificado de renda perpétua assentado à Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Art. 4.º O Conselho da Escola de Farmácia da Universidade de Lisboa reunirá todos os anos, depois de terminados os exames académicos da segunda época, para designar o aluno a quem o prémio deve ser atribuído.

Art. 5.º Se em qualquer ano não houver aluno que satisfaça às condições fixadas no artigo 2.º, o prémio não será adjudicado e a respectiva importância acrescerá à do primeiro prémio que depois disso for atribuído.

Direcção-Geral do Ensino Superior e das Belas-Artes, 29 de Junho de 1954. — O Director-Geral, *João Alexandre de Almeida*.

(Aprovado por Portaria n.º 14 945, in «Diário do Governo» n.º 140, 1.ª série, de 29-6-1954).

## PRODUTOS DO LABORATÓRIO CENTRAL DE PATOLOGIA VETERINÁRIA

Foi publicado no «Diário do Governo», 1.ª série, de 23 de Julho do corrente ano, um Despacho do Sr. Subsecretário de Estado da Agricultura, que fixa os preços dos produtos preparados e vendidos pelo Laboratório Central de Patologia Veterinária (soros, vacinas, virus, fermentos, antigénios, etc.).

### IV — NOTICIÁRIO

## CONGRESSOS INTERNACIONAIS

### III CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL DE FARMÁCIA

Conforme se noticiou no N.º 1 desta Revista, referente ao 1.º trimestre deste ano, realizou-se em Santiago de Compostela o III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, tendo sido inaugurado em 22 de Agosto e encerrado a 29. O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos faz-se representar pelos Presidente, Sr. Dr. Carlos Silveira e ainda pelo vogal da Comissão de Interesses Profissionais, Sr. Dr. Vitor Branco.

Como representante da «Revista Portuguesa de Farmácia» tomou parte neste Congresso o membro do seu Corpo Redactorial Sr. Dr. Eduardo Paquete que oportunamente apresentará as respectivas «notas de reportagem».

### PRIMEIRO CONGRESSO FARMACÊUTICO DO PAQUISTÃO

A Sociedade Farmacêutica do Paquistão informa-nos de que vai realizar-se em Karachi, nos dias 5, 6 e 7 de Novembro de 1954, o Primeiro Congresso Farmacêutico do Paquistão.

Apresentar-se-ão comunicações científicas, trabalhos de divulgação e filmes referentes a farmácia. Haverá exposição de medicamentos, drogas, cosméticos, instrumentos cirúrgicos e farmacêuticos, nacionais e doutros países.

A Direcção do Congresso pede aos farmacêuticos interessados a participação neste Congresso, com qualquer trabalho.

## JORNADAS TÉCNICAS DE PARIS

O Terceiro Salão de Química e de Matérias Plásticas que terá lugar de 3 a 12 de Dezembro na Porta de Versailles, será este ano o palco de manifestações internacionais — As Jornadas Técnicas de Paris. Serão levadas a efeito por reuniões de especialistas pertencentes às mais diversas especialidades e prometem ser ricas em toda a espécie de ensinamentos.

Os mais recentes aperfeiçoamentos desde a preparação dos produtos base, até às técnicas de fabrico e de utilização serão motivo de conferências e discussões gerais entre os especialistas de cada ramo. Todos os dias haverá um almoço-reunião.

Estas reuniões terão por fim criar um vivo interesse nos meios técnicos e industriais e terão o seguinte calendário:

6.ª feira, 3 de Dezembro — Novas técnicas do Vácuo.

Sábado, 4 de Dezembro — Perfumaria e Cosméticos.

2.ª feira, 6 de Dezembro — Cromatografia e permuta de iões.

3.ª feira, 7 de Dezembro — Aplicações da Microscopia à Química.

4.ª feira, 8 de Dezembro — Tintas para aplicação sub-aquática.

5.ª feira, 9 de Dezembro — As técnicas electrónicas ao serviço da química.

6.ª feira, 10 de Dezembro — Verificação e controle na indústria do açúcar. — Corrosão.

Sábado, 11 de Dezembro — Aquisições recentes em matérias plásticas — Corrosão.

Quanto ao Salão de Química propriamente dito, que conta já mais expositores de que o último, apresentará, na maior parte dos seus grupos, uma gama de novidades constituindo uma documentação de primeira ordem para todos os responsáveis pela produção.

Os Químicos, os Técnicos, os Engenheiros e os Industriais que desejem tomar parte das Jornadas Técnicas de Paris, poderão receber previamente o programa inscrevendo-se no Secretariado da Comissão Organizadora, 28 rue Saint Dominique, Paris.

## EXPOSIÇÕES DO Farmacêutica SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS da Ordem dos Farmacêuticos

EXPOSIÇÃO ENVIADA A S. EXCELENCIAS O MINISTRO DA ECONOMIA E  
SUBSECRETÁRIO DE ESTADO DA ASSISTENCIA SOCIAL

Excelência:

Ponderou o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — como legítimo representante dos farmacêuticos portugueses e ainda como organismo ao qual incumbe também colaborar na salvaguarda da Saúde Pública — a conveniência de levar à superior apreciação de V. Excelência um assunto que reclama a adopção de providências urgentes.

Trata-se, Excelência, da Produção de Especialidades Farmacêuticas:

Até hoje, no nosso País, não houve uma regulamentação de ordem técnica ou científica que coordenasse eficientemente esse importante sector relacionado com a Saúde Pública. Em virtude disso, por vezes, aparecem no mercado, para consumo público, medicamentos especializados de eficácia ainda não inteiramente comprovada e outros de composição conhecida aos quais se atribuem virtudes terapêuticas que de facto não possuem.

Estes produtos, que conseguem impôr-se mercê tantas vezes de uma propaganda destituída de qualquer base científica, constituem um inútil encargo para a economia do doente o qual não tira do seu uso os benefícios que ansiosamente procura.

Assiste-se, como em nenhuma outra parte a uma corrida à «última novidade» procurando despertar antes do mais a atracção do médico, sem cuidar do estudo profundo e consciencioso que no ramo da preparação de medicamentos se torna imprescindível.

Põe-se o medicamento à disposição do doente sem que o preparador nem sempre conheça com o rigor que se impõe, as características, métodos analíticos e comportamento galênico das drogas que o compõem e sem que, por vezes, se tenha procedido ao indispensável ensaio clínico.

Chega-se mesmo, Senhor Ministro, ao ponto de, no nosso País, serem postos à venda produtos cujos componentes básicos, de origem estrangeira, não saíram ainda da fase experimental nos respectivos laboratórios de investigação científica — não se sabendo portanto, de maneira segura, se eles resultarão úteis.

Daqui resulta, também, estarem as farmácias pletóricas de medicamentos especializados similares, a fim de satisfazer as exigências do receituário, sem que desse elevado encargo económico resulte qualquer benefício para o doente.

Em consequência da actual desordenação na produção de medicamentos especializados, podem observar-se neste campo tão delicado por estar como nenhum outro tão intimamente ligado à Saúde Pública: denominações impróprias; produtos iguais com os mais diversos nomes de fantasia e para os quais os muitos preparadores procuram chamar a atenção, induzindo, porventura, em erro; preparações que se lançam no mercado sem que estivessem o devido tempo em observação para avaliar da sua estabilidade e conservação; etc.

Excelência:

Estes produtos que se denominam especialidades farmacêuticas e que em nosso entender enfermam de tão graves defeitos podem constituir, como é óbvio, um perigo para a Saúde Pública, não propriamente por serem perniciosos mas sim por não atingirem a finalidade desejada ou pretendida.

É para este estado de coisas, sucintamente expostas, que vimos rogar a atenção de Vossa Excelência e solicitar, para salvaguarda da Saúde Pública, medidas que regulamentem, adequadamente, a produção e introdução de novos medicamentos.

Lisboa, 7 de Maio de 1953.

A BEM DA NAÇÃO

A Direcção

Centro de Documentação Farmacêutica

II

da Ordem dos Farmacêuticos

EXPOSIÇÃO ENVIADA A S. EXCELENCIA O MINISTRO DA ECONOMIA

Excelência:

Com data de 7 de Maio último teve a Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos a subida honra de levar à apreciação de V. Excelência um assunto que reclama a adopção de providências urgentes.

Referimo-nos ao magno problema da produção de Especialidades Farmacêuticas, sobre o qual — como acentuámos — não houve até hoje uma regulamentação de ordem técnica ou científica que coordenasse eficientemente esse importante sector relacionado com a Saúde Pública, motivo porque aparecem, por vezes, no mercado para consumo público, medicamentos especializados de eficácia ainda não inteiramente comprovada e outros de composição conhecida a que se atribuem virtudes terapêuticas que de facto não possuem.

Daqui se infere, como concluímos:

a) que uma grande parte desses produtos consegue impôr-se mercê de uma propaganda, destituída de qualquer base científica;

b) que tais medicamentos constituem um inútil encargo para a economia do doente, que não tira do seu uso os benefícios que ansiosamente procura;

c) que se assiste, como em nenhuma outra parte, a uma corrida à última novidade, procurando antes do mais a atracção do médico, sem cuidar do estudo profundo sobre a preparação e resultados dos novos medicamentos, cujos componentes básicos, de origem estrangeira, não saíram tantas vezes da fase experimental nos respectivos laboratórios de investigação científica;

d) que, deste modo, põe-se o medicamento à disposição do doente sem que o preparador nem sempre conheça, com o rigor que se impõe, as características, métodos analíticos e comportamento galénico das drogas que o compõem e sem que, por vezes, se tenha procedido aos indispensáveis ensaios clínicos;

e) que, desse sistema, resulta estarem as farmácias plétóricas de medicamentos especializados, similares, a fim de satisfazer as exigências do receituário — sem que, desse elevado encargo económico resulte qualquer benefício para o doente.

#### Excelência:

No desejo de contribuir para o esclarecimento do problema em ordem à sua conveniente solução, tomamos a liberdade de vir submeter, ainda, à apreciação de V. Excelência outros elementos posteriormente colhidos e referentes a diversos países, nomeadamente ESPANHA, DINAMARCA, ITALIA, SUÉCIA, SUIÇA, HOLANDA, INGLATERRA, FRANÇA e BRASIL, onde é exigida — e provavelmente noutras nações — a autorização prévia para o lançamento no mercado de um novo medicamento especializado.

Assim, as entidades que naqueles países concedem ou negam essas autorizações, são,

ESPAÑA — Dirección General de Sanidad, dependente do Ministério de la Gobernación e através da Inspección General de Farmácia.

DINAMARCA — Autoridades sanitárias (Sundhedsstyrelsen) dependentes do Ministério do Interior.

ITALIA — Alto Commissariato per l'Igiene e la Sanità Pubblica dependente do Ministério do Interior.

SUÉCIA — Medicinalstirelsen (Conselho Médico).

SUIÇA — Office Intercantonal du Contrôle des Medicaments (O. I. C. M.).

HOLANDA — Neste país as autorizações não são concedidas por qualquer organismo oficial, mas sim pela Pharmaceutische Handelsconventie, onde estão agrupados 95 % dos fabricantes, Armazenistas e Farmácias da Holanda.

INGLATERRA — Neste país não existe qualquer organismo que dê ou recuse autorização para o lançamento no mercado de uma nova especialidade; no entanto as normas legais sobre os diversos grupos de medicamentos são tão completas que a sua observância constitui, de per si, um processo eficaz de coordenação.

FRANÇA — Comité Technique (composto por médicos e farmacêuticos) dependente do Ministério da Saúde Pública.

BRASIL — Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina, dependente do Ministério da Saúde, recentemente criado.

Segundo os elementos que colhemos, as condições a que deve obedecer o medicamento especializado que um fabricante pretenda lançar no mercado, variam sensivelmente de país para país, mas todas têm a finalidade de não permitir que apareçam à venda — como sucede em Portugal — medicamentos com denominações impróprias; produtos iguais com os mais diversos nomes de fantasia; preparações que se lançam a público sem que estivessem o devido tempo em observação para avaliar da sua estabilidade e conservação, etc.

Citaremos, por isso, em pormenor, as condições exigidas na Itália por as considerarmos mais perfeitas, completas e rigorosas para a consecução do fim em vista:

1) Para fabricar e pôr à venda medicamentos especializados, é necessário obter autorização da autoridade estatal, isto é, do Alto Commissariado de Higiene e Saúde Pública.

2) Ao formular o pedido fornecer-se-ão todos os pormenores possíveis quanto à composição do produto especializado e sua acção terapêutica, justificando ao mesmo tempo o preço de venda ao público. É também necessário documentar o valor prático (acção terapêutica sobre o doente) do produto, com a declaração da direcção científica duma clínica universitária ou dum hospital de categoria.

3) A aprovação do Alto Commissariado pode ser recusada quer por motivo de natureza científica quer devida à existência dum número considerado suficiente de produtos semelhantes no mercado nacional. O produto especializado a lançar deve, portanto, apresentar originalidade e aspectos novos.

4) As regras que vigoram para os produtos italianos são, também, válidas para os medicamentos especializados que se importam do estrangeiro.

Em face do exposto, os farmacêuticos portugueses, representados pelo seu Sindicato Nacional, apresentando a V. Excelência estas considerações, apenas os move o desejo de, para salvaguarda dos superiores interesses da Saúde Pública, verem decretadas medidas tendentes a regulamentar, adequadamente no nosso País, a produção e a introdução de novos medicamentos.

Lisboa, 12 de Novembro de 1953.

A BEM DA NAÇÃO

A Direcção

**EXPOSIÇÃO ENVIADA A S. EXCELÊNCIAS O MINISTRO DA ECONOMIA E  
SUBSECRETÁRIO DE ESTADO DA ASSISTENCIA SOCIAL**

Excelência:

Ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, cumpre, antes de mais, manifestar o seu reconhecimento ao Governo da Nação pela publicação do Decreto n.º 39 633 que condiciona a indústria dos medicamentos especializados, disciplina que se impunha e que já havia sido solicitada há alguns meses por este Organismo, a Suas Excelências os Ministros da Economia e do Interior.

Pela promulgação de tão necessárias medidas este Sindicato pede licença para louvar o Governo na pessoa de Vossa Excelência.

Porém, parece que o parágrafo 2.º do Artigo 1.º do Decreto referido, talvez por não estar redigido dum modo suficientemente claro, poderá conduzir os farmacêuticos portugueses à ideia duma situação não só deprimente como injusta.

Esse parágrafo diz textualmente:

«Não é abrangida pelo condicionamento a preparação dos produtos tóxicos e a dos destinados à venda directa ao público, podendo as farmácias proceder à sua colocação no mercado desde que se trate de produtos que por elas vinham sendo já preparados, sob a reserva de nos rótulos e embalagens se indicar a sua proveniência».

Ora, se se pudesse interpretar que de futuro ficaria vedado ao farmacêutico produzir na sua farmácia novos medicamentos especializados, mesmo que esses novos medicamentos tivessem que obedecer como é lógico e se impõe, às instruções e regulamentos previstos no Artigo 26.º, tal doutrina conduziria à seguinte e para nós incompreensível situação.

Um farmacêutico estrangeiro pode sempre tentar introduzir e vender em Portugal um medicamento especializado, por si preparado na sua farmácia; em contrapartida igual direito ficaria definitivamente vedado aos farmacêuticos portugueses no seu próprio país.

De resto tal determinação contrariaria o espírito e a letra das leis que, desde sempre, têm regido o exercício farmacêutico (nomeadamente o Artigo 1.º do Decreto n.º 17 636 e o Artigo 13.º do Decreto-Lei n.º 29 537) e até estaria em contraste flagrante com o teor do parágrafo 1.º desse mesmo artigo que diz:

«O exercício da profissão farmacêutica ou da Arte de Farmácia continua a reger-se pelas disposições legais em vigor».

Acrescentaremos ainda que seria incompreensível que o farmacêutico, único técnico legalmente habilitado a estudar e preparar os medicamentos, fosse impedido de o fazer só pelo facto de poder dispôr para isso, apenas do laboratório da farmácia.

Por nos parecer que esta não pode ser de nenhum modo a finalidade do legislador, o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos vem muito respeitosamente perante Vossa Excelência solicitar o favor de o mandar esclarecer quanto à interpretação que oficialmente será dada ao parágrafo 2.º do Artigo 1.º do Decreto n.º 39 633.

Do mesmo modo solicitamos esclarecimentos ao parágrafo único do Artigo 6.º, porquanto não poderíamos compreender como «técnico idóneo» na indústria farmacêutica, outro que não seja o próprio farmacêutico.

Lisboa, 25 de Maio de 1954.

A Direcção

## NOVA DIRECÇÃO DO SINDICATO

Tomaram posse no dia 20 de Julho último os novos Corpos Gerentes do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, eleitos em 16 de Fevereiro do corrente ano e sancionados por despacho de 26 de Junho de S. Ex.ª o Ministro das Corporações.

A nova Direcção ficou assim constituída:

Presidente, Dr. Carlos Fernando Costa da Silveira;

Secretário, Dr. Mário Veiga Fialho;

Tesoureiro, Dr. José Ramos Machado;

Vogais: Dr. João Delgado Guerreiro e Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano (representante da Secção do Porto).

## FALECIMENTOS

### Centro de Documentação Farmacêutica

SEBASTIAO DIAS BRAGA

Com a idade de 81 anos faleceu no fim de Julho último o nosso colega Sr. Sebastião Dias Braga, figura de relevo no meio farmacêutico da capital, onde residia há muitos anos.

Natural de Figueiró dos Vinhos, o extinto era diplomado pela antiga Escola de Médico-Cirurgica de Lisboa, na qual fez o seu exame final em 24 de Julho de 1896.

Fez parte de diversas comissões e dos corpos gerentes da Sociedade Farmacêutica Lusitana e desempenhou as altas funções de presidente da assembleia geral do nosso Sindicato desde 1936 a 1939.

Foi sócio da Farmácia Azevedo, Irmão & Veiga, e à data do seu falecimento exercia a direcção técnica da Farmácia Mendes & Braga, Lda, de que era sócio desde a sua fundação em 15 de Setembro de 1915.

Registou-se também, ultimamente, o falecimento dos seguintes sócios do nosso Sindicato:

António da Costa Torres — Lisboa.

António Joaquim Rosado e Silva — Elvas.

José Jorge Calado — Torres Novas.

José de Matos Torres — Tomar.

As famílias enlutadas endereçamos sentidos pesames.

# REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA  
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE  
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÉUTICOS — SOCIEDADE FARMACÉUTICA LUSITANA  
(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÉUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA

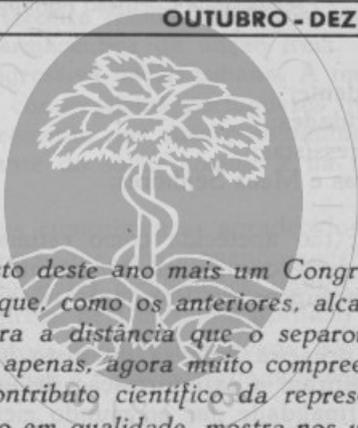
## CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;  
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA;  
A. MARQUES LEAL; A. MARTINS; M. G. MATOS JÚNIOR; A. MOZ TEIXEIRA;  
L. NOGUEIRA PRISTA; 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; J. F. VALE SERRANO

VOL. IV ★ 1954

OUTUBRO-DEZEMBRO ★ N.º 4

## EDITORIAL



Realizou-se em Agosto deste ano mais um Congresso Luso-Espanhol de Farmácia — o 3.º — que, como os anteriores, alcançou um êxito bastante significativo. Embora a distância que o separou do 2.º Congresso fosse curta — dois anos apenas, agora muito compreensivelmente alargados para quatro —, o contributo científico da representação portuguesa, tanto em quantidade como em qualidade, mostra-nos uma continuidade de trabalho que é agradável referir. Sem optimismos exagerados, mas também sem pessimismos destruidores, pode-se talvez antever uma época de bom progresso científico, a que não serão estranhos os esforços construtivos das Escolas no sentido do aperfeiçoamento dos seus programas, a criação num futuro muito próximo da Sociedade de Ciências Farmacêuticas e a orientação da indústria no sentido criador que até certo ponto lhe faltava. Este progresso científico será logicamente acompanhado pela resolução de certos problemas económicos que no momento asfixiam os farmacêuticos da pequena oficina, cuja actividade será sempre uma das bases da nossa profissão, porque, sem dúvida, a afirmação de conhecimentos e de valor constituirá o melhor caminho para encontrar uma compreensão sincera da parte dos outros, uma melhor consciência das nossas próprias dificuldades e da maneira de as resolver. Os atropelos que ora se verificam da parte daqueles para quem a Farmácia é apenas um negócio, deselegâncias entre profissionais que antes de tudo devem lembrar-se que possuem um curso universitário, terminarão, mas não com a discussão no plano baixo dos interesses mesquinhos.

Será pela valorização profissional que o farmacêutico alcançará a posição a que aspira e a que tem direito. É por estas razões que os Con-

gressos são sempre bemvindos como o serão também todas as manifestações de vitalidade que dêem ao Farmacêutico o estímulo para o trabalho e a esperança em realizações de que já descrê. A Revista Portuguesa de Farmácia arquiva nas suas páginas, em síntese, o que foi o III Congresso Luso-Espanhol, inserindo em primeiro lugar a formosa oração pronunciada na sessão de abertura pelo Prof. Aníbal de Albuquerque, Presidente da delegação portuguesa e Vice-Presidente do Congresso.

C. S.

## ALOCUÇÃO

pelo Prof. Dr. ANÍBAL DE ALBUQUERQUE

Presidente da Comissão Portuguesa

Ex.<sup>mo</sup> Sr. Presidente;  
 Distintas Autoridades;  
 Senhores Congressistas;  
 Minhas Senhoras e Meus Senhores:

Fortuna minha, tão apetecida como estimada, a de poder elevar a minha voz do alto deste curul e em tão singular momento, para saudar, em nome dos farmacêuticos de Portugal, os ilustres colegas da amiga e nobre Espanha.

Seja a minha primeira palavra de justo louvor aos Governos e às Entidades que permitiram a exteriorização de um ramo do saber humano que tem por única finalidade dar ao mundo menos lágrimas e ao homem mais esperanças.

Nas mãos de V. Ex.<sup>a</sup>, Senhor Presidente, como representante do mais alto poder do Estado, eu deponho os sentimentos de gratidão daqueles que tenho a honra de representar.

As ilustres Autoridades eclesiásticas, civis, militares e académicas aqui presentes, endereço, também, os cumprimentos de reconhecido respeito dos congressistas portugueses.

Nenhum cenário poderia, melhor do que este, envolver uma assembleia de farmacêuticos. Na verdade, aqui nasceu, nesta risonha Galiza, e aqui iniciou a sua gloriosa carreira, o mais operoso farmacêutico ibérico de todos os tempos, D. José Carracido. Sábio de fama mundial, conferencista emérito, orador de rara e estranha fluência, amigo dedicado e frequentador assíduo da terra portuguesa, especialmente do ridente Minho, que tanto apreciava.

Galiza e Minho, uma e outro ajoelhados sobre o rio manso e fundo, como que a rezarem com o poeta:

«A Galiza e mail' o Minho,  
 São como dois namorados  
 Que o rio trás separados  
 Quase desde o nascimento».

Nesta mesma Galiza nasceu e iniciou a sua vida universitária o gigante da ciência espanhola, D. José Casares, que temos a ventura de ter junto de nós e que eu tenho a honra de saudar com o mais profundo vigor da minha alma e com o carinhoso respeito da minha admiração sem limites. Insigne Mestre, de quem a classe legitimamente se ufana e a ciência justamente se orgulha e que soube escrever páginas vivas na história da farmácia na Península.

Está ainda bem patente na memória de todos o êxito alcançado pelo 1.º Congresso, reunido, em Madrid, em 1948. A franca e generosa hospitalidade, que, então, nos foi oferecida, procurámos nós, os portugueses, corresponder com os mesmos sentimentos, durante os dias, igualmente memoráveis, do 2.º Congresso, realizado no Porto há apenas dois anos, e que teve a ventura de registar a presença de alguns delegados dos mais destacados sodalícios científicos da florescente nação brasileira.

Aos trabalhos desta terceira reunião dos farmacêuticos ibéricos novamente acorre a ciência farmacêutica da nação irmã, agora acompanhada por representantes da progressiva nação cubana. A todos entrego os cumprimentos afectuosos dos congressistas portugueses que com eles aqui se encontram para o balanceamento das suas possibilidades científicas, olhos postos na marcha inebriante do saber comum e na iluminada trajectória das suas pátrias.

Dirijo, ainda, os meus cumprimentos agradecidos a todos os confrades, espanhóis e portugueses, que, abandonando seus lazeres, aqui vieram trazer o fruto das suas pacientes lucubrações, unidos pelo mesmo amor à profissão e sem nada exigirem, nem mesmo a gratidão dos homens.

Empolgante e magestosa ambiência, eivada de extasiadas recordações, aquela em que vai ecoar a palavra fecunda e honrada dos farmacêuticos ibéricos.

É nesta famosa Universidade compostelana, neste fecundo templo de sabedoria, que há mais de quatro séculos vem destilando com paciência e afinco a essência suavíssima da ciência imaculada, que os farmacêuticos da Península vão discutir os seus problemas mais instantes.

Compostela, coração da Galiza e coração e cérebro da Espanha toda! Santiago, «cidade estranha, formosa e feia ao mesmo tempo...», cidade típica em que as casas parece quererem beijar-se, em que cada pedra é uma peça imorredoura no interminável museu da história.

A magestosa catedral, que mais de 10 séculos comovidamente admiram, é um poema de maravilha icástica, escrito em pedras policromadas por artistas iluminados. Ao contemplarmos esse portento granítico, nossa alma extasiada recorda aquelas multidões de crentes medievos que, apinhados na grande nave, misturavam com o aroma doce do incenso o cheiro acre dos seus corpos castigados e sujos.

Pelo nosso pensamento deambulam as formas imprecisas de milhões de peregrinos descalços, olhos postos nas miríades de estrelas da via láctea e que, em marchas pacientes, transformavam em orações as pedras ásperas das veredas tortuosas.

Já não desgastam as pedras dos caminhos os pés nus dos peregrinos, mas, no firmamento, as mesmas luzes palpitantes continuam e continuarão,

por todos os séculos dos séculos, a ensinar aos homens aonde se encontra o túmulo de Tiago Maior.

É, pois, nesta velha urbe, tão cheia de encantos como de recordações, que nos congregamos, sob a vigilância do Apóstolo e protegidos por Maria, a Excelsa Senhora, una e universal, sem dúvida, mas sempre nossa, seja vestida do Pilar ou de Fátima.

Aqui nos encontramos, os da velha Ibéria e os das jovens terras do Novo Mundo, em anseios de pureza e dominados pela mesma paixão do bem comum, para discutir os intrincados mistérios da ciência.

Aqui nos encontramos, em conexão de afectos, para engrandecimento da nossa cultura profissional e para reforço da unidade espiritual que envolve os nossos povos.

Acima do tratado de Tordesilhas, mais alto do que a marcha gloriosa dos bandeirantes, dos descobridores e dos missionários, fala, no presente, a comunhão de sentimentos que, em época tão conturbada da história do mundo, anima e enobrece os povos ibéricos e neo-ibéricos.

Quem quer que um dia se debruce sobre a história da farmácia na Península, há-de, certamente, lobrigar os profissionais de hoje, que, à margem de teorias insensatas, procuram efectuar obra honesta, construindo, em bases de amor e de justiça, os alicerces de um porvir fecundo.

Minhas Senhoras;

Meus Senhores:

Escoam-se os anos, como entre os dedos o rosário de Maria; somem-se os homens, como folhas mortas varridas pelo vento ... Porém, a ciência verdadeira persiste e avança, na ânsia indomada da conquista dos mais recônditos mistérios da natureza.

Depois de uma conquista outra conquista, após um mistério outro mistério... como entre os dedos as contas de Maria...

Nós, que tivemos a desdita de viver no século mais agitado da história do mundo; nós, que acompanhamos a evolução das mais estranhas aquisições da ciência triunfante; nós que assistimos ao desenrolar das mais espantosas tragédias, compreendemos quanto pode a inteligência humana posta ao serviço do amor ao próximo ou usada em apuros de destruição e de desgraça.

Há quase dois mil anos que o Filho adoptivo de José veio ensinar ao mundo a sublimidade das causas justas, mas os homens, desgraçadamente, em lugar do repúdio ao ódio, à intriga e à vaidade, fizeram nascer mais ódios, alimentaram vaidades, criaram apetites vorazes e insaciáveis.

Neste Ano Santo Compostelano, com o auxílio de Maria e sob a vigilância protectora do Apóstolo, os farmacêuticos ibéricos, dominados pela mesma paixão do bem comum, vão discutir os mistérios da ciência eviterna, em fulgurante trajectória de amor ao próximo, ao bem e à justiça.

Depois de uma conquista outra conquista, após um mistério outro mistério, como entre mãos inocentes o rosário de Maria...

# TRABALHOS ORIGINAIS

## ESTREPTOMICINÉMIA POR ABSORÇÃO RECTAL, NO HOMEM, USANDO SUPOSITÓRIOS PREPARADOS COM POLIETILENOGLICOIS

L. SILVA CARVALHO e MARIA LUÍSA PAIS DA SILVA

### JUSTIFICAÇÃO DO TRABALHO

Por estranho que pareça, tratando-se de uma via de administração sem dúvida cada vez mais reconhecida como muito valiosa, não se dispõe, decorridos tantos anos sobre a introdução da estreptomicina na terapêutica, de um estudo cabalmente elucidativo sobre o comportamento deste antibiótico quando administrado pela via rectal.

Pode-se, praticamente, afirmar que nenhum trabalho existe capazmente esclarecedor sobre o assunto. É tal droga absorvida pelo recto? É destruída nesta região e em que escala? Nenhum estudo no-lo demonstra com segurança.

As únicas referências publicadas sobre a matéria dizem respeito ao relato de uma exposição feita na Sociedade de Farmacologia e Terapêutica Experimentais, de Baltimore, E. U. A., de MANDEL e THAYER (apresentada por F. Steigmann) <sup>(2)</sup>, do *U. S. Marine Hospital, Staten Island, N. Y.*, sobre a administração rectal da penicilina, em que, acidentalmente, apenas se escreve sobre este mais novo antibiótico: «a absorção da estreptomicina de supositórios, determinada por ensaio na urina em 4 casos, é praticamente nula».

É evidente que a apreciação rectal praticada através de avaliação da eliminação urinária, em 4 casos... não pode ser tomada como prova conclusiva de não absorção pelo recto.

Outra referência sobre o assunto encontra-se numa publicação sobre a farmacologia da estreptomicina por MOLITOR (do *Merck Institute for Therapeutic Research, Rahway, N. J.*), trabalho que foi apresentado na sessão de 5 de Dezembro de 1946 da Academia de Medicina de Nova Iorque <sup>(4)</sup>.

Este estudo também nada de positivo esclarece. Tudo o que nele se refere sobre o assunto fica aqui reproduzido: «a administração rectal, tanto sob a forma de microclisteres como de supositórios, produz resultados insatisfatórios. Contudo, os factores influenciando a velocidade de absorção com este modo de administração não são ainda suficientemente conhecidos; os resultados são bastante irregulares, ocasionalmente dando concentrações elevadas da droga e mantendo-se bem, enquanto outras vezes produzindo-se vestígios no sangue do mesmo animal, sem razão aparente. O facto, contudo, de, sob certas ainda não controláveis condições, ocorrer

completamente adequada absorção do recto, indica que ulterior investigação dos factores que regulam a absorção do tracto intestinal poderá tornar, eventualmente, seguro este modo de administração».

Ora este trabalho, além dos termos duvidosos em que o próprio autor se exprime ao tirar as suas conclusões, está longe de fornecer toda a gama de elementos informativos absolutamente necessários para se poder ajuizar do valor dos seus próprios resultados.

Num estudo da absorção rectal, é fundamental indicar-se — sem o que perdem grande significado os resultados — qual o intermédio usado na preparação dos supositórios.

São flagrantes as diferenças de concentração sanguínea de dada droga obtidas quando se usa um intermédio hidrossolúvel ou hidromiscível ou quando se emprega um gorduroso. Trabalhos por nós realizados (<sup>7</sup>, <sup>8</sup>), um deles precisamente sobre a absorção da estreptomycin, patentearam bem a nítida diferença de comportamento consoante os intermédios usados, na preparação dos supositórios.

Por outro lado, determinada droga não se altera ou é alterável em grau menor quando é incorporada, por fusão, em dado intermédio, ao prepararem-se os respectivos supositórios, mas é o completa ou mais acentuadamente quando se emprega outro intermédio. Nós tivemos ocasião de o verificar com algumas drogas, que se alteravam em grande escala em óleo de cacau e desprezivelmente em polietilenaglicolis.

Ora MOLITOR nada refere no seu trabalho sobre a natureza do intermédio usado nos supositórios que empregou. Nada esclarece sobre a sua conservação ou, até, método de preparação, visto que o grau de alteração sofrido por dada droga pode ser muito diferente se os supositórios forem preparados pelo método de fusão ou de compressão. Não aponta mesmo qual o título estreptomycinico (e qual a pureza da estreptomycin usada e sob que forma esta se encontrava) dos supositórios ensaiados. (Como indica que usou nos seus diferentes ensaios amostras com grau de pureza muito variável, desde tão baixo como 10 por cento até 97 por cento, as impurezas podem ter jogado um papel importante na alteração ou conservação do antibiótico nos supositórios — pormenor de que inteiramente se esqueceu). Tão pouco cita as horas a que foi praticada a colheita de soro após a aplicação do supositório (ou até, se não usou outro processo, menos directo, para avaliar a absorção). Não refere igualmente qual o animal de experiência usado.

Enfim e em resumo, este trabalho nada arruma, respeitante ao conhecimento da absorção rectal da estreptomycin.

Sucede, pois, que até iniciarmos os nossos estudos sobre este problema se continuava a desconhecer o que seguramente se passa sobre a absorção da estreptomycin através do recto.

Não obstante, entre nós, já há algum tempo que existem no mercado supositórios contendo estreptomycin.

Se ponderarmos que, normalmente, os tratamentos estreptomycinicos são prolongados, tornando penosa a aplicação de frequentes e continuadas injeções, fácil é reconhecer quão cómodo e confortável se tornaria proceder a tal terapêutica substituindo a via intramuscular pela administração rectal.

O facto prendeu-nos a atenção e iniciámos o estudo do problema começando por verificar, naturalmente, o que ocorria na experimentação animal.

Usando um animal corrente para este género de avaliações, tivemos ocasião de reconhecer que, no coelho, ocorria uma absorção rectal deste antibiótico nítida e rápida, particularmente quando se empregava como intermédio dos supositórios uma mistura de polietilenoglicóis de preferência ao óleo de cacau.

Os resultados obtidos nesse trabalho inicial, que apresentámos no III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia e que já se encontra publicado<sup>(8)</sup>, levaram-nos a passar à fase seguinte de investigação, à pesquisa da absorção rectal da estreptomina no homem.

Esclarecer, por uma forma que exclua dúvidas, tão importante problema, constituiu o escopo do presente trabalho.

Já depois da parte experimental do nosso estudo concluído, tivemos ocasião de ler um trabalho publicado recentemente, precisamente sobre a absorção rectal da estreptomina no homem.

Trata-se do estudo de NASSI e DETTORI<sup>(9)</sup>, do Instituto de Clínica Pediátrica da Universidade de Florença. É incidente sobre 15 casos de crianças (2 lactantes e 13 de idade variável entre 3 e 10 anos). Para a dosagem do antibiótico usaram o método das placas, empregando como organismo de ensaio o *Staphylococcus florentinus*. A dose de estreptomina ensaiada foi de 0,25 g e 0,50 g, experimentando supositórios de óleo de cacau e de «carbowax». (Não indicam se o intermédio de polietilenoglicóis é simples ou misto, se contém ou não água).

Por dosagens de antibiótico, no sangue e na urina, os autores reconheceram a absorção rectal da estreptomina.

## DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

**Supositórios** — Os supositórios utilizados foram de 2 títulos em antibiótico. Uns titulavam a 0,30 g e outros a 0,50 g de estreptomina, base (sob a forma de sulfato).

Tanto num caso como noutro, o intermédio usado era constituído por uma mistura de 15 partes de polietilenoglicol 1500 e 75 partes de polietilenoglicol 6000.

A técnica preparatória dos supositórios consistiu na fusão prévia do intermédio misto, a b. m., e subsquente incorporação homogénea do antibiótico.

**Solução injectável** — A solução injectável era simples solução aquosa, aplicando-se intramuscularmente, na região glútea, 3 ml contendo 0,50 g de base estreptomínica (sob a forma de sulfato).

**Pacientes** — Utilizaram-se pacientes voluntários, saudáveis, de ambos os sexos, principalmente do sexo feminino, de idades compreendidas entre 16 a 48 anos e de pesos entre 45 e 76 Kg, que não haviam sido submetidos a tratamento de antibióticos há, pelo menos, alguns dias.

**Soros** — As colheitas do sangue, para dosagem da estreptomina, foram realizadas segundo o seguinte horário: 15 minutos, 1, 4 e 7 horas após tanto a aplicação do supositório como da injeção.

**Dosagem** — Seguiu-se como técnica de dosagem a estabelecida pela F. D. A. (Washington) para avaliação da concentração da estreptomina no sangue.

É uma dosagem microbiológica, pelo método das placas, usando como organismo o *Bacillus subtilis* (estirpe ATCC 6633). Como diluente do

padrão estreptomycinico, bem como dos soros a diluir (exigência obrigatória para soros sanguíneos contendo valores de estreptomycina acima de 4 mcg de estreptomycina por ml), emprega-se uma solução estéril de fracção V de plasma de boi, a 7 %, em tampão de fosfato potássico, levada a um pH final de 7,4.

Os meios empregues resultaram de hidratação dos produtos *Streptomycin Assay Agar* e *Penassay Seed Agar* de Difco Laboratories, Detroit, Michigan, correspondentes às fórmula n.ºs B-277 e B-263 do respectivo catálogo.

## RESULTADOS

As concentrações estreptomycinicas, expressas em mcg/ml, doseadas nos soros sanguíneos colhidos após determinados lapsos de tempo (15 minutos, 1 e 4 horas), sequentes à administração de um único supositório, titulando a 300 mg de estreptomycina (sob a forma de sulfato) são referidas no Quadro I; as concentrações resultantes após 15 minutos, 1, 4 e 7 horas da aplicação de um supositório incluindo 500 mg da mesma base encontram-se anotadas no Quadro II; finalmente, os teores estreptomycinicos obtidos no soro sanguíneo, decorridos iguais lapsos de tempo após a administração intramuscular de 500 mg da base antibiótica, estão referenciados no Quadro III.

### QUADRO I

#### CONCENTRAÇÕES ESTREPTOMICINICAS NO SORO APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE UM SUPOSITÓRIO CONTENDO 300 mg DE ESTREPTOMICINA

(Intermédio: polietilenoglicol 1500, 15 p.; polietilenoglicol 6000, 75 p.)

Concentrações estreptomycinicas no soro (mcg/ml)	Tempo após a administração do supositório		
	15 minutos	1 hora	4 horas
3,0 — 3,5		1	
2,5 — 2,99		1	
2,0 — 2,49		3	
1,5 — 1,99		5	1
1,0 — 1,49	1	3	2
0,5 — 0,99	5	2	8
< 0,5	8	2	8
Valores médios (*)	0,51 (14)	1,6 (17)	0,67 (19)

(\*) Entre parêntesis, o número de soros usados para a determinação de cada valor.

## QUADRO II

CONCENTRAÇÕES ESTREPTOMICÍNICAS NO SORO APÓS A  
ADMINISTRAÇÃO DE UM SUPOSITÓRIO CONTENDO  
500 mg DE ESTREPTOMICINA

(Intermédio: polietilenoglicol 1500, 15 p.: polietilenoglicol 6000, 75 p.)

Concentrações estreptomicínicas no soro (mcg/ml)	Tempo após a administração do supositório			
	15 minutos	1 hora	4 horas	7 horas
3,5 — 4,0		3		
3,0 — 3,49		2		
2,5 — 2,99		2		
2,0 — 2,49		4	1	
1,5 — 1,99		1	3	
1,0 — 1,49	1	3	5	1
0,5 — 0,99	2	10	9	11
< 0,5	20	—	6	6
Valores médios (*)	0,25 (23)	1,91 (25)	0,97 (24)	0,65 (18)

(\*) Entre parêntesis, o número de soros usados para a determinação de cada valor.

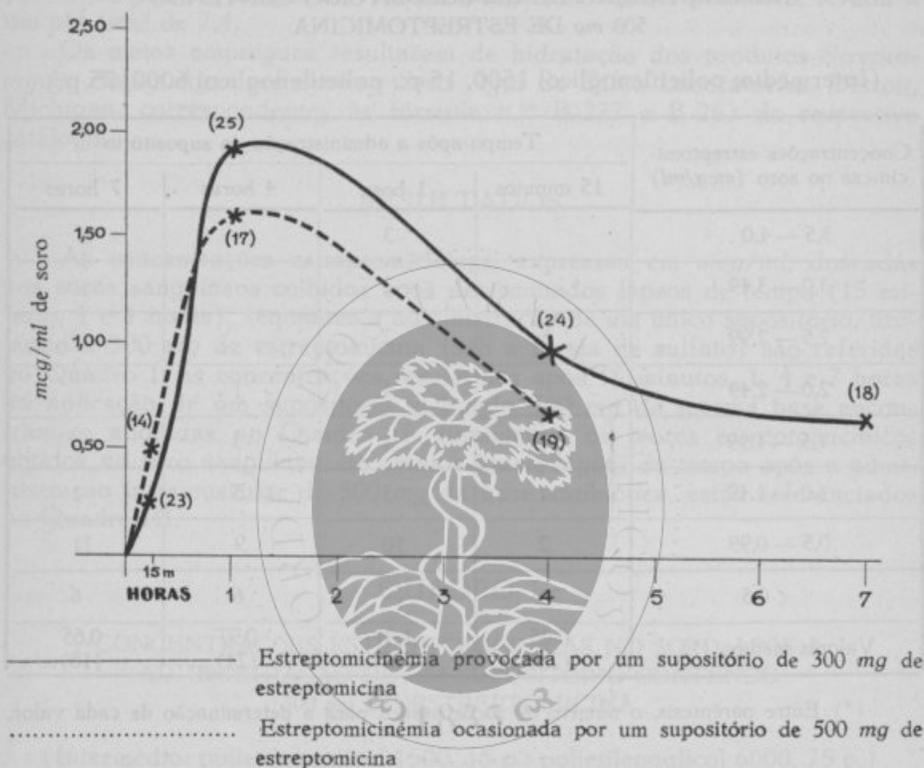
## QUADRO III

CONCENTRAÇÕES ESTREPTOMICÍNICAS NO SORO APÓS A  
ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR DE 3 ml DE SOLUÇÃO  
AQUOSA CONTENDO 500 mg DE ESTREPTOMICINA

Concentrações estreptomicínicas do soro (mcg/ml)	Tempo após a aplicação da injeção			
	15 minutos	1 hora	4 horas	7 horas
9 — 11		6		
7 — 8,99	4	14	7	1
5 — 6,99	7	1	10	4
3 — 4,99	10	—	4	15
Valores médios (*)	5,35 (21)	8,64 (21)	6,22 (21)	4,36 (20)

(\*) Entre parêntesis, o número de soros usados para a determinação de cada valor.

CURVAS DAS CONCENTRAÇÕES DE ESTREPTOMICINA NO SORO,  
DO HOMEM, APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE 1 SUPOSITÓRIO  
TITULANDO a 300 mg E a 500 mg DE ANTIBIÓTICO (BASE)



( ) Número de avaliações usadas para a determinação de cada ponto.

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos  
DISCUSSÃO

Depois de ter sido descrito pela primeira vez este antibiótico há uma dezena de anos (6), mantinha-se desconhecido se a estreptomicina era ou não absorvida pela via rectal.

Nenhum trabalho se publicou suficientemente esclarecedor e, em boa verdade, reinava uma certa dúvida a tal respeito.

Como indicámos, numa comunicação de MANDEL e THAYER (2), afirmou-se, apoiando-se em dados inconsistentes, que a absorção pelo recto da estreptomicina não se verificava. Pela mesma data, MOLITOR (4), como também referimos, não desfez a dúvida, mas antes destacou que o problema mereceria ulterior estudo esclarecedor.

Entretanto, jámais foi retomado. Por certo, a circunstância de se ter reconhecido, perfeitamente, que a absorção da estreptomicina através da

mucosa intestinal (administração *per os*) era nula, deve ter contribuído para se aceitar que também não transporeria a barreira da mucosa rectal. Já em 1946, MARSH <sup>(3)</sup> escrevia que a estreptomycinina não era bem absorvida pela superfície de qualquer membrana mucosa. Entretanto, o alargamento constante do uso crescente da via rectal como forma de administração, incluso de alguns antibióticos (penicilina, cloranfenicol), e o próprio aparecimento de intermédios de supositórios com novas características, que podem fazer mudar a intensidade de absorção pelo recto, fariam forçosamente reconsiderar o problema. Acrescente-se que no caso da estreptomycinoterapia, em que se praticam tratamentos prolongados por este antibiótico, a comodidade da administração rectal sobre a parenteral seria manifesta.

Não existem, pois, dúvidas acerca do apreciável interesse em se esclarecer, em termos seguros e precisos, o grau de estreptomycinémia (se esta se verificasse) observável após a administração de supositórios de estreptomycinina.

Para se apreciar a eficiência da estreptomycinoterapia rectal impunha-se proceder a um estudo de confronto das concentrações estreptomycinémicas obtidas pela administração pelo recto com as atingidas pela via parenteral.

Na realidade, para se preconizar a utilização do recto como via de administração na terapêutica estreptomycinica, homologando-a em eficiência à via parenteral, não chegaria observar a ocorrência da absorção do antibiótico pela mucosa rectal. Interessaria considerar a diferença de valores das concentrações estreptomycinicas atingidas no sangue e o tempo de manutenção das mesmas, em cada uma das duas formas de administração.

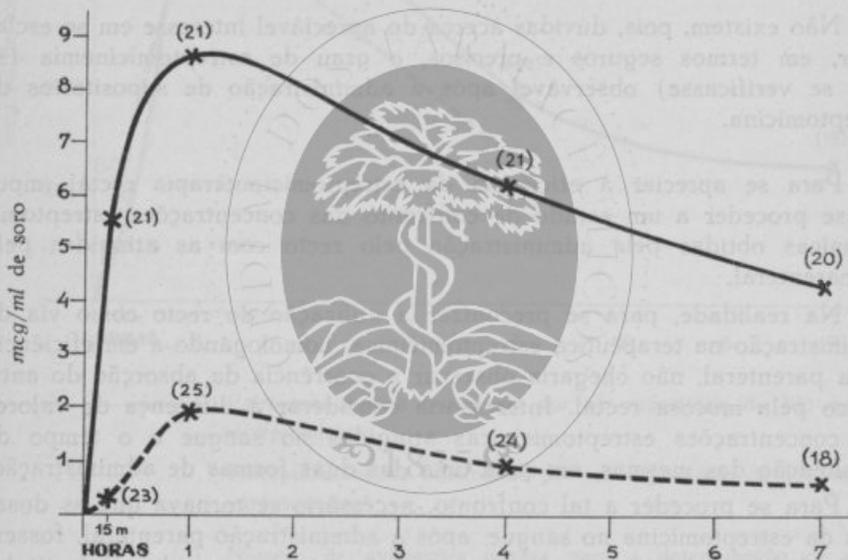
Para se proceder a tal confronto, necessário se tornava que as dosagens da estreptomycinina no sangue, após a administração parenteral, fossem praticadas em condições precisamente idênticas às que presidissem às titulações das estreptomycinémias obtidas por via rectal. Esta condição imperiosa num estudo sério (as próprias técnicas de dosagem da estreptomycinina no sangue modificaram-se), impunha a realização de avaliações de teores sanguíneos consequentes à administração parenteral do antibiótico, impossibilitando de se utilizar qualquer trabalho anteriormente descrito a tal respeito.

Tendo em devida conta a circunstância, procedemos, simultaneamente, à dosagem da estreptomycinina no sangue decorridos iguais lapsos de tempo após a aplicação intramuscular de igual peso de estreptomycinina (sulfato).

O trabalho, italiano, a que já aludimos <sup>(5)</sup>, que quase simultaneamente apareceu com o nosso e de que só tivemos conhecimento após a elaboração da parte experimental deste estudo, leva à conclusão da existência da absorção rectal da estreptomycinina (os autores usaram a diidroestreptomycinina), mas não permite precisar, em termos suficientemente claros, se esta via de administração pode, sem desvantagem, substituir a via intramuscular.

Nesse estudo, que incide apenas sobre 15 casos, todos de crianças, parece que apenas em 5 deles se determinaram as concentrações sanguíneas do antibiótico, enquanto nos restantes se havia praticado a dosagem na urina. Se se anotar que, em tão reduzido número de determinações estreptomycinémicas, ainda a uns pacientes se havia aplicado supositórios preparados com polietilenoglicóis e a outros com óleo de cacau, havemos de con-

CURVAS DAS CONCENTRAÇÕES DE ESTREPTOMICINA NO SORO,  
DO HOMEM, APÓS A ADMINISTRAÇÃO RECTAL E INTRAMUSCULAR  
DE 500 mg DE ANTIBIÓTICO (BASE)



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

..... Estreptomycinémia determinada pela administração intramuscular de 500 mg de estreptomicina (3 ml de solução).  
..... Estreptomycinémia originada pela aplicação rectal de 500 mg. de estreptomicina

( ) Número de avaliações usadas para a determinação de cada ponto.

cordar que, em rigor, o trabalho nada mais deveria permitir do que a evidência da passagem da estreptomicina (diidro) através do recto.

Os autores, permitiram-se no entanto, escrever que «os teores encontrados na eliminação (dosagens do antibiótico na urina) autorizam-nos a considerar perfeitamente idónea a via rectal para o emprego de supositórios contendo estreptomicina, na prática terapêutica corrente» (salvaguardando, adiante os casos «em que se necessita de uma segurança abso-

luta de dose elevada, como no caso de meningite tuberculosa e na forma grave de tuberculose pulmonar»).

Quanto a nós, o trabalho em referência dá uma contribuição para esclarecer a ocorrência da absorção rectal da estreptomomicina, mas não permite precisar o valor real da administração deste antibiótico por uma tal via.

Com um número tão escasso de casos, impossível se torna observar se as taxas estreptomomicinicas sanguíneas aparecem ou não com irregularidade. Aliás o artigo, que não refere qualquer valor numérico a tal respeito, indica que «a passagem no sangue (da diidroestreptomomicina após a aplicação do supositório) é fugaz».

Creemos bem que, em rigor, só o confronto entre os teores de antibiótico no sangue, resultantes das administrações rectal e parenteral (e isto usando precisamente as mesmas condições analíticas; estes autores empregaram na dosagem o *Staphylococcus florentinus* e não o *Bacillus subtilis*, como se preconiza), poderá dar conta da possibilidade de emprego da via rectal como forma de administração correntemente alternativa da aplicação intramuscular deste antibiótico.

Considerando os resultados obtidos no nosso trabalho, parece-nos de concluir que, embora seja real a passagem da estreptomomicina através da mucosa rectal, o uso corrente da administração pelo recto não pode substituir-se à administração parenteral, que permite obter concentrações de estreptomomicina, na corrente sanguínea, muito mais elevadas.

Pensámos experimentar melhorar as condições de estreptomomicinemia, obtidas pela aplicação do antibiótico rectalmente, por administração simultânea de probenecide, o qual, embora não viesse a permitir obter concentrações sanguíneas de antibiótico mais elevadas (salvo se se procedesse a administração de mais de 1 supositório, podendo verificar-se efeito acumulativo medicamentoso), poderia contribuir para o prolongamento da presença do antibiótico na corrente sanguínea. Abandonámos, no entanto, a ideia de tal experimentação, uma vez que foi descrito (1) o probenecide, e ao contrário do que sucede em presença da penicilina, não produzir efeito retardador da eliminação da estreptomomicina, o que, aliás, também sucede, com outros antibióticos (clorotetraciclina, oxitetraciclina e cloranfenicol).

Os nossos resultados revelaram um pormenor curioso. À primeira vista, parece surpreendente que os teores estreptomomicinicos de sangues colhidos 15 minutos após a aplicação de um supositório incluindo 0,300 g de estreptomomicina sejam mais elevados do que os encontrados em sangues obtidos, após igual tempo de aplicação de um supositório titulando 0,500 g do mesmo antibiótico.

Aceitando o facto, embora houvéssemos utilizado um número de determinações para estabelecer as concentrações médias tão afastadas como 14 e 23, parece-nos interpretável a circunstância, aparentemente estranha, se considerarmos que, tratando-se de supositórios apenas pesando 2,4 g na totalidade, a quantidade de intermédio hidrossolúvel é proporcionalmente menor nos supositórios titulando a 500 mg de estreptomomicina (à volta de

650 mg de sulfato) do que nos contendo 300 mg (à volta de 390 mg de sulfato), ocupando, como sucede, bem mais volume o sulfato de estreptomicina do que igual peso da mistura de polietilenoglicóis usada.

A cedência do antibiótico sobre a mucosa rectal, por parte do intermédio hidrossolúvel, far-se-á um tanto diferentemente no que diz respeito a rapidez, consoante as proporções de droga medicamentosa para intermédio. A presença de proporcionalmente maior quantidade de pó diferente do intermédio hidrossolúvel poderá retardar a rapidez de absorção nos primeiros minutos após a aplicação do supositório, afectando os teores de antibiótico na corrente circulatória. Decorrido mais tempo, terá de passar a sentir-se a influência da presença de maior quantidade de antibiótico no recto no caso da aplicação de supositórios com mais elevado título estreptomycinico, resultando taxas estreptomycinêmicas mais elevadas. Foi o que, realmente, se verificou para os sangues colhidos mais tardiamente.

Julgamos ser admissível interpretar como apontámos o pormenor assinalado e à primeira vista incompreensível. Como reforço desta interpretação, parece-nos que se pode associar a circunstância de, no estudo da absorção rectal no animal, anteriormente por nós realizado, termos verificado uma rápida absorção, atingindo já valores elevados de estreptomycinemia ao cabo de 15 minutos após a aplicação de supositórios de igual intermédio. Embora as diferenças fisiológicas da região rectal do coelho e do homem possam, só por si, explicar divergência na rapidez de absorção, é possível que, em parte, ao facto não seja estranha a circunstância dos supositórios utilizados na experimentação animal, tendo o mesmo volume dos usados no estudo no homem, serem constituídos por muito mais intermédio hidrossolúvel, por só conterem dez vezes menos peso de sulfato de estreptomicina.

## CONCLUSÕES

1— A estreptomicina (sob a forma de sulfato e incorporada em supositórios preparados com o intermédio hidrossolúvel 15 p. de polietilenoglicol 1500 e 75 p. de polietilenoglicol 6000) transpõe, nítida e seguramente, a barreira da mucosa rectal humana.

2— Decorridos 15 minutos após a aplicação rectal, no homem, de um supositório, daquele intermédio, contendo 500 mg de estreptomicina (sob a forma de sulfato), é já denunciável a circulação do antibiótico na corrente sanguínea. Depois de 1 hora da aplicação do supositório, a concentração estreptomycinica no soro atingiu um valor máximo cerca de 2 mcg de estreptomicina por ml de soro sanguíneo (valor médio, em 25 determinações). Ao cabo de 4 horas sobre a administração do supositório, os teores estreptomycinicos no soro são já mais reduzidos, representando um valor à volta de metade do revelado 1 hora após a aplicação. Após 7 horas a administração de 1 supositório de 500 mg de base antibiótica, a estreptomicina continua revelável no soro sanguíneo, embora em menor quantidade que no caso da dosagem praticada ao fim de 4 horas.

3—Embora nitida a absorção rectal da estreptomycina, as concentrações atingidas no sangue por esta forma de administração são bastante inferiores às obtidas pela aplicação intramuscular de igual quantidade de antibiótico (500 mg. em 3 ml de água redestilada), avaliadas em determinações praticadas precisamente nas mesmas condições de técnica de ensaio.

## S U M M A R Y

Having recognised in a previous paper (8) that in the rabbit streptomycin is absorbed took rectally, in the present paper the authors studied the same problem in humans. This subject was still very poorly understood ten years after the discovery of streptomycin.

The suppositories were prepared with a water-soluble base (polyethylene glycols) which the authors had previously found to allow an easier rectal absorption than cocoa butter.

In order to find out whether the rectal absorption was equivalent to parenteral administration, determinations were carried out of streptomycin in the serum under comparable conditions after injection of the same quantity of antibiotic.

The following conclusions can be drawn from the results:

1—Streptomycin (as sulfate incorporated in suppositories made with 15 parts of polyethylene glycol 1500 and 75 parts of polyethylene glycol 6000) undoubtedly passes the mucous barrier of the human rectum.

2—Fifteen minutes after the application of one suppository of the above-mentioned base containing 500 mg. of streptomycin (as sulfate) the antibiotic can be detected in the blood stream.

After one hour the concentration reaches its maximum, the average of 25 determinations being about 2 micrograms per ml. of serum. After 4 hours the streptomycin level in the blood is already less, namely about half what it was after one hour.

Seven hours after the administration of the suppository streptomycin can still be detected in the blood but less than after four hours.

3—Although the rectal absorption of streptomycin clearly occurs, the blood levels are considerably below those obtained after intramuscular administration of the same quantity of the antibiotic in 3 ml. of water for injection.

## ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem in einem vorher erfolgten Versuch die rektale Streptomycinabsorption beim Kaninchen festgestellt werden konnte, wurde dieses Mal dieselbe Antibioticumabsorption beim Menschen untersucht mit der Absicht, ein noch ungenuegend geklaertes Problem zu loesne, nachdem zehn Jahre seit der Entdeckung des Streptomycins verlaufen sind.

Bei der Herstellung der Zaepfchen wurde ein wasserloesliches Vehikel (Poliateylenglykole) angewandt, von dessen vorher ermittelter Wirkung festgestellt werden konnte, dass es eine leichtere Rektalabsorption als die der Kakaobutter erlaubt.

Damit genau beurteilt werden konnte, ob die rektale Streptomycinabsorption mit der durch parenterale Anwendung erzielten uebereinstimmend war, wurde das Streptomycin nach Verabreichung einer dieselbe Dosis Antibioticum enthaltenden intramuskulaeren Injektion nach Verlauf der gleichen Zeit auch im Blutserum bestimmt (und zwar genau anhand derselben Dosierungstechnik, ohne welche die Werte nicht vergleichbar waeren).

Aus den Versuchsergebnissen laesst sich Folgendes schliessen:

1. — Das Streptomycin (als Sulfat Suppositorien einverleibt, die mit dem Vehikel 15 Teile Poliaethylenglycol 6000 praepariert wurden) ueberquert deutlich und sicher die Schranke der Rektalschleimhaut des Menschen.

2. — Bereits fuenfzehn Minuten nach rektaler Verabreichung beim Menschen eines dieses Vehikel und 500 mg Streptomycin (als Sulfat) enthaltenden Zaepfchens konnte die Zirkulation des Antibioticums im Blutkreislauf schon nachgewiesen werden. Innerhalb einer Stunde nach Anwendung des Suppositoriums erreichte die Streptomycinkonzentration im Blutserum einen Hoechstwert von ungefaehr 2 mcg Streptomycin auf jeden ml Blutserum (Durchschnittswert von 25 Dosierungen). Vier Stunden nach Verabreichung desselben isto die Konzentration schon geringer und zeigt einen etwa um die Haelfte niedrigeren Wert als der, wlecher eine Stunde nach Anwendung des zaepfchens erzielt worden war. Nach Verlauf von sieben Stunden bleibt das Streptomycin im Blut nachweisbar, wenn auch in kleinerem Quantum als bei der Dosierung, die vier Stunden nach Applikation des Suppositoriums angestellt worden war.

3. — Obwohl sich die rektale Absorption des Streptomycins deutlich geltend macht, sind ihre Konzentrationen im Blute geringer bei dieser Verabreichungsart als die, welche nach intramuskulaerer Applikation derselben Dosis Antibioticum erzielt werden (500 mg in 3 ml aqua bidestilata); die Dosierungen wurden unter genau denselben Versuchstenchniksbedingungen angestellt.

*Agradecimento.* — Desejamos deixar aqui referidos os nossos expressivos agradecimentos aos médicos Drs. Vasco V. P. Bruto da Costa e Manuel Santiago Nogueira que, amavelmente, procederam à totalidade das colheitas de sangue executadas na realização deste trabalho.

#### BIBLIOGRAFIA

- (1) BOGER, W. P., MATTEUCCI, W. V. e BEATTY, J. O., *Proc. Soc. exper. biol. med.*, **76**, 222 (1951).
- (2) MANDEL, E. E. e THAYER, J. D., *Fred. Proc.*, **6**, 353 (1947).
- (3) MARSH, *West Virginia Med. J.*, **42**, 89 (1946).
- (4) MOLITOR, H., *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **23**, 196 (1947).
- (5) NASSI L. e DETTORI, M., *Boll. Soc. Ital. biol. sper.*, **30**, 327 (1954).
- (6) SCHATZ, A., BUGIE, E. e WAKSMAN, S. A., *Proc. Soc. exper. biol. med.*, **55**, 66 (1944).
- (7) SILVA CARVALHO, L. e ALVES SANTOS, M. L., *Rev. Port. Farm.*, **4**, (1954).
- (8) SILVA CARVALHO, L. e PAIS DA SILVA, M. L., *Rev. Port. Farm.*, **4**, 121 (1954).

## ESTUDO DA ABSORÇÃO RECTAL NO COELHO DO DIPENICILINATO G DE N, N'-DIBENZILETILENO- DIAMINA VEICULADO POR UM INTERMÉDIO HIDROSSOLÚVEL (POLIETILENOGLICOIS) E POR ÓLEO DE CACAU(\*)

por L. SILVA CARVALHO e MARIA DE LURDES P. ALVES SANTOS

Quando se pretende lançar uma nova substância medicamentosa sob a forma de supositórios, um dos problemas que se põe à indústria farmacêutica (de um do geral, à terapêutica e à farmacologia) é o estudo da absorção pelo recto dessa mesma droga veiculada por determinado intermédio, visto ser de aceitar a variabilidade da absorção rectal consoante este.

Ao lado do clássico intermédio para supositórios, óleo de cacau, dispõem-se hoje de produtos para este efeito hidrossolúveis ou aquomiscíveis que podem apresentar manifestas vantagens sobre aqueloutro intermédio.

Por ensaios por nós praticados, tivemos ocasião de verificar que tanto a penicilina G potássica como a procainica se alteravam rápida e acentuadamente em qualquer daqueles tipos de intermédios.

Como se sabe, a penicilina benzatínica, dipenicilina G da N, N'-dibenziletilenodiamina<sup>(8)</sup>, é uma penicilina entre cujas principais características (elevada insolubilidade na água, ausência de sabor, etc.) se conta a sua notável estabilidade.

O facto levou-nos a apreciar a sua conservação em diferentes intermédios, reconfirmando-se a sua elevada estabilidade.

Tratando-se de uma molécula penicilínica particularmente estável, não deixava de se revestir de interesse o estudo da sua absorção rectal, pois poderia apresentar-se como uma penicilina altamente útil para a preparação de supositórios.

Está reconhecido que a penicilina benzatínica é absorvida per os, isto é, do tracto gastrointestinal, em condições de perfeita eficiência terapêutica<sup>(9, 7, 5, 3)</sup>. Não existe, porém, um estudo sobre a absorção rectal desta droga. É precisamente este problema, a avaliação dos teores sanguíneos resultantes após a sua aplicação no recto, no animal, que o presente trabalho trata.

Existem estudos que nos revelam a viabilidade de administração rectal, mas de outras penicilinas, digamos das penicilinas clássicas: penicilinas G sódica, potássica, cálcica, procainica.

No início da penicilinoterapia, aceitou-se a possibilidade de uma rápida inactivação levada a efeito por parte de organismos do grupo colónico, produtores de penicilinase, quando a penicilina fosse introduzida na região rectal. Esta suposição, alicerçada sobre princípios teóricos, não se verificou, porém, experimentalmente. A velocidade de absorção, por ex-

---

(\*) Trabalho apresentado no 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, Santiago de Compostela, Agosto de 1954.

ceder em muito a de destruição, torna possível obter concentrações penicilínicas terapêuticas no sangue pelo uso de supositórios (\*).

Assim, LOWE *et al.* (13) observaram que a aplicação de um único supositório, preparado com intermédio de óleo de cacau, de 300.000, 500.000 e 1.000.000 de unidades de penicilina sódica, permitia obter teores penicilínicos, no soro, por vezes durante algumas horas.

MANDEL (15) observou, igualmente, que supositórios, obtidos também com óleo de cacau, contendo meio a um milhão de unidades, proporcionavam a obtenção de concentrações penicilínicas sanguíneas terapêuticamente úteis. Com THAYER (16), observou uma rápida absorção, e em concentrações elevadas, com supositórios de 1 milhão de unidades de penicilina sódica amorfa no mesmo intermédio.

GAIDA e NEUMEYER (16) revelaram que foram tratados mais de 450 casos (particularmente crianças, pessoas de idade e sensíveis) com supositórios de penicilina (de 125.000 U para crianças e 250.000 U e 500.000 U para adultos, em óleo de cacau) com bons resultados. Aliás, embora inicialmente o seu emprego fosse empírico, mais tarde fizeram determinações do antibiótico no sangue que revelaram a existência de taxas terapêuticas por algumas horas após a administração do supositório penicilínico.

RUDELIUS (18), que determinou, também, os teores penicilínicos no sangue resultantes da aplicação de supositórios de penicilina, utilizou 2 preparações: uma de penicilina G sódica (500.000 U de cada, 0,01 g de nembutal incorporado em 1 g de intermédio, glicéridos de ácidos gordos) e outra de penicilinas G sódica e procainica (450.000 U de cada, 0,015 g de mebumalum e 0,02 g de cloreto de benzalcônio, no mesmo intermédio). Pôde concluir mostrar-se a absorção da penicilina satisfatória, uma vez que encontrou antibiótico no soro até 4-5 horas após a administração.

AGOLINI, CAVIECHIM e FELISATI (1), que estudaram a absorção rectal das penicilinas G potássica e procainica em voluntários, com supositórios de 300.000 U e de 600.000 U (não se indica o intermédio utilizado), obtiveram, igualmente, boas taxas penicilínicas.

GUNDERSEN (11) confirmou que a penicilinoterapia pela via rectal é perfeitamente viável, utilizando supositórios preparados num caso, exclusivamente, com óleo de cacau, e noutro com este intermédio associado a laurilsulfato de sódio, substância que mostrou favorecer a absorção do antibiótico.

Como se referiu, nenhuma citação existe sobre a viabilidade de absorção rectal da penicilina benzatínica, bastante hidrossolúvel — apreciação que constitui o escopo do presente trabalho.

## DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

*Penicilina benzatínica* — A penicilina G N,N'-dibenziletlenodiamínica utilizada foi preparada nos nossos laboratórios, e correspondia à «forma oral», ou seja com cristais de mais reduzidas dimensões.

*Supositórios* — Os supositórios de intermédio hidrossolúvel foram preparados segundo a fórmula: polietilenglicol 1500 — 15 p., polietile-

(\*) Deve assinalar-se que os ensaios de SEEBERG e colab. (19) teriam mostrado que aproximadamente 80 por cento da penicilina em solução mantida no cólon do gato, se destruiu antes de ser absorvida.

noglicol 6000 — 75 p., água destilada 10 p. e inseriam 150.000 U de penicilina benzatínica (fusão da mistura dos polietilenoglicóis a b. m., incorporação homogénea da penicilina, junção da água e uniformização); os preparados com óleo de cacau continham exclusivamente este intermédio e apresentavam igual título penicilínico.

Os polietilenoglicóis usados foram dos produtores Lamex Chemical Corporation, Nova Iorque.

*Animais* — Utilizou-se como animal de experiência o coelho de ambos os sexos, de peso médio à volta de 2,8 kg.

Antes da aplicação do supositório, não se procedeu a qualquer limpeza fecal do intestino, tendo-se apenas privado da alimentação (a água manteve-se *ad libitum*) durante as 14 horas que antecederam a administração do supositório; esta restrição alimentar manteve-se durante todo o período em que durou a colheita das diferentes amostras de sangue.

*Soros* — Para a dosagem da benzatinapenicilinémia, procedeu-se, a-sépticamente, a colheitas de sangue (à volta de 7 cm<sup>3</sup>), na orelha marginal, segundo um horário, previamente reconhecido como conveniente: 10 ou 15 m., 1, 3, 5, 7, etc., horas após a aplicação do supositório. As primeiras colheitas proporcionaram-nos apreciar a rapidez com que decorre a absorção através do recto e as últimas permitiram-nos avaliar o período de manutenção da penicilinémia. O sangue foi centrifugado e os soros utilizados dentro de lapsos reduzidos de tempo, mantidos no frigorífico, entretanto.

*Dosagem* — Utilizámos como técnica de dosagem o método estabelecido pela F. D. A. (Washington) para determinação das concentrações penicilínicas no soro. Trata-se de um método de placas com cilindros em que se utiliza como organismo de ensaio a *Sarcina lutea*. (Usou-se a estirpe PCI 1001).

Os meios empregues foram obtidos hidratando os produtos *Bacto Penassay Seed Agar*, *Bacto Yeast Beef Agar* e *Bacto Penassay Broth* de Difco Laboratories, Detroit, Mich. (correspondentemente, fórmulas n.ºs B263, B244, B243 do respectivo catálogo).

Esta técnica para dosagem da penicilinémia, que manda preparar as diluições da penicilina padrão com soro de boi (solução estéril de fracção V de plasma bovino, em tampão de fosfato de potássio a pH 7,4), permite, assim, corrigir a influência da fixação da penicilina pela proteína do soro em exame.

## RESULTADOS

As concentrações de penicilínicas encontradas nos diferentes soros tomados decorridos lapsos de tempo, determinados, após a aplicação rectal de um único supositório titulando a 150.000 U de penicilina benzatínica, em intermédio hidrossolúvel de polietilenoglicóis, com a fórmula anteriormente citada, são referidas no Quadro I.

No Quadro II apontam-se os correspondentes valores encontrados quando se utilizou supositórios de igual título penicilínico, mas em que o intermédio foi o óleo de cacau.

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos mostram apreciável regularidade de absorção rectal da penicilina benzatínica. Esta absorção é bastante rápida. No caso

DISTRIBUIÇÃO DOS TEORES PENICILINICOS NO SORO SEQUENTES A ADMINISTRAÇÃO DE UM SUPOSITÓRIO CONTENDO 150.000 U DE PENICILINA BENZATÍNICA

(Intermédio: óleo de cacau)

Concentrações penicilínicas no soro (unidades/ml)	Tempo após a aplicação do supositório												
	15m	30m	1h	3h	5h	7h	9h	12h	15h	18h	21h	24h	
< 0,50													
0,40-0,50													
0,30-0,399													
0,20-0,299		1em7	1em16	3em16	3em14	3em16	1em16						
0,10-0,199		9em7	6em16	6em16	7em14	7em16	3em11	2em13	1em11			2em12	
0,02-0,099		13em15	6em17	7em16	4em14	5em16	8em11	11em13	9em11	15em15	9em12	8em12	
< 0,02 (teores não detectáveis)		1em16	1em17	0em16	0em16	0em16	0em11	0em13	1em11	0em15	3em12	2em12	
Valores médios (*)	0,070 (15)	0,111 (17)	0,110 (16)	0,133 (16)	0,129 (14)	0,142 (16)	0,0785 (11)	0,062 (13)	0,082 em 11	0,068 (15)	0,063 em 12	0,079 em 12	

(\*) Entre parêntesis, o número de soros usados para a determinação de cada valor.

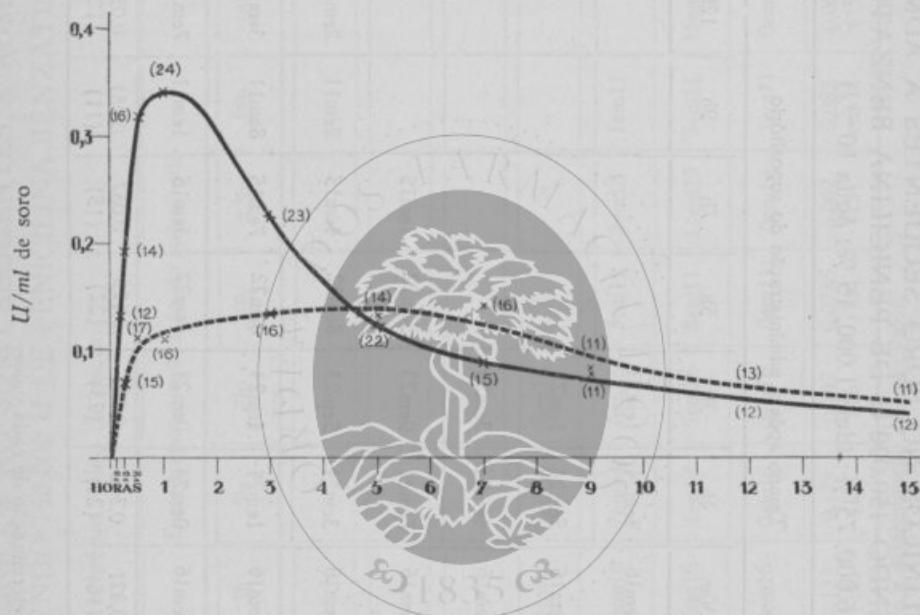
DISTRIBUIÇÃO DOS TEORES PENICILINICOS NO SORO SEQUENTES A ADMINISTRAÇÃO DE UM SUPOSITORIO CONTENDO 150.000 U DE PENICILINA BENZATINICA  
(Intermédio: carbowax 6.000, 75 %; idem 1.000, 15 %; água 10 %/o)

Concentrações penicilínicas no soro (unidades/ml)	Tempo após a administração do supositório											
	10m	15m	30m	1h	3h	5h	7h	9h	12h	15h	18h	
0,50			2em16	4em24	1em23							
0,40-0,50		2em14	3em16	5em24	1em23							
0,30-0,399		0em14	4em16	4em24	3em23							
0,20-0,299	2em12	3em14	4em16	7em24	9em23	5em22	1em15					
0,10-0,199	7em12	6em14	2em16	3em24	5em23	8em22	4em15	2em11	2em12	1em13 (*)		
0,02-0,099	2em12	2em14	1em16	1em24	4em23	6em22	7em15	8em11	3em12	7em13	4em10	
< 0,02 (teores não detectáveis)	1em12	1em14	0em16	0em24	0em23	3em22	3em15	1em11	7em12	5em13	6em10	
Valores médios (**)	0,133 (12)	0,192 (14)	0,321 (16)	0,342 (24)	0,225 (23)	0,125 (22)	0,087 (15)	0,081 (11)	0,038 (12)	0,043 (13)	0,033 (10)	

(\*) Precisamente 0,10

(\*\*) Entre parêntesis o número de soros usados para a determinação de cada valor.

CURVAS DAS CONCENTRAÇÕES SANGUÍNEAS NO COELHO APÓS  
ADMINISTRAÇÃO DE 1 SUPOSITÓRIO DE 150.000 U. DE  
PENICILINA BENZATÍNICA



— Supositório preparado com intermédio hidrossolúvel (polietilenoglicóis).

- - - Supositório preparado com óleo de cacau.

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

(\*) Número de avaliações utilizadas para a determinação de cada ponto.

de se usar o intermédio hidrossolúvel polietilenoglicol, a absorção é já notória ao fim de escassos 10-15 m. após a aplicação do supositório.

Verifica-se, por uma forma muito marcada, a diferença de comportamento (que teoricamente seria de aceitar) no que se reporta à velocidade e intensidade de absorção, consoante se utiliza um intermédio oleoso ou hidrossolúvel.

No caso de supositórios preparados com polietilenoglicóis, o sal penicilínico é não só mais rapidamente absorvido, como os teores penicilínemicos atingidos são bastante mais elevados.

Neste caso, observa-se um cume penicilínico, destacado, que se estende entre a meia hora e três horas após a aplicação. Quando a penicilina benzatínica é veiculada pelo óleo de cacau, os teores penicilínemicos no soro demoram um tanto mais a apresentar os valores mais elevados (ao fim de 15 minutos, a absorção ainda é fraca e o maior número de casos de concentração mais elevada encontrou-se entre as 3-7 horas; *vide* descrição in Quadro II). Por outro lado, tais teores jámais atingiram as culminâncias, mas ficam muito aquém, dos resultantes com supositórios preparados com polietilenoglicóis.

A partir dos 30 minutos e até 7 horas após a aplicação, a concentração da penicilina benzatínica mantém-se regularmente numa zona planáltica mas bastante mais baixa que o nível observado com os supositórios de intermédio hidrossolúvel.

### CONCLUSÕES

A aplicação de um único supositório na região rectal do coelho de 150.000 U de penicilina benzatínica num intermédio hidrossolúvel (Carbowax) determina muito rapidamente teores penicilínemicos denunciáveis. Ao cabo de 10 minutos após a aplicação, a concentração penicilínica no sangue é já muito sensível.

As mais elevadas concentrações sanguíneas de antibiótico encontram-se desde os 20 minutos até 3 horas após administração.

No caso dos supositórios serem preparados com óleo de cacau, a absorção rectal da penicilina benzatínica também é pronta, embora ligeiramente menos rápida do que com os supositórios de carbowax. As mais altas concentrações de penicilémia — que se estendem de 30 minutos a 7 horas após a aplicação do supositório — somente atingem valores acentuadamente mais baixos do que os que resultam pela utilização de supositórios preparados com polietilenoglicóis. Enquanto neste caso, o gráfico representando a evolução dos níveis penicilínemicos oferece um elevado cume, no do óleo de cacau apresenta uma extensa zona planáltica bastante inferior.

### SUMMARY

The authors studied the conditions affecting the rectal absorption of N,N'-dibenzylethylenediamine dipenicillin G in experimental animals (rabbit) using as suppository bases two quite different products, namely cocoa butter and a mixture of polyethyleneglycols (polyethylene glycol 6000 75 %, polyethyleneglycol 1500 15 %, and distilled water 10 %). The suppositories had 150.000 U and were prepared with the dipenicillin having the small crystal size suitable for oral use. The sera were obtained

from the marginal vein of the rabbit ear 10, 15, and 30 minutes, 1, 3, 5, and 7 hours after the application of a single suppository.

The authors used the F. D. A. method for the determination of penicillin in serum (the cylinder plate assay using *Sarcina lutea*, strain PCI 1001).

The application of a single suppository of 150.000 U of benzathine penicillin made with the water soluble base causes very quick appearance of high penicillin levels. Ten minutes after administration the concentration of benzathine penicillin in the blood is already quite noticeable. With this base the highest antibiotic concentration appears from 20 minutes to 3 hours after the administration.

When the suppositories were prepared with cocoa butter the rectal absorption of benzathine penicillin is also quick although not as much so as with the suppositories of carbowax. The highest concentrations appear from 30 minutes to 7 hours after to administration of the suppository but reach levels markedly lower than those obtained with the suppositories prepared with carbowax. With the latter the curve of the penicillinemia shows a high maximum but in the curve for cocoa butter the level is a long plateau of considerably lower concentration.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser haben die rectale Asorption des N,N'-Di-Benzyläthylendiamid Di-Penicillin G, am Tier (Kaninchen) studiert, indem sie als Excipienzsubstanz der Suppositorien zwei verschiedene Produkte anwandten: die Kakaobutter und eine Mischung aus Polyäthylenglykolen (Polyäthylenglykol 6000 75%; Polyäthylenglykol 1500 15% und Wasser 10%).

Die Suppositorien wurden bei 150.000 U Di-Penicillin titriert, das in Form kleiner Kristalle angewandt wurde und zur peroralen Verabreichung geeignet ist.

Die Anwendung eines einzigen Suppositoriums von 150.000 U N,N'-Benzyläthylendiamid Di-Penicillin G, das mit der wasserlöslichen Excipienzsubstanz hergestellt wird, bewirkte erhöhte Di-Penicillinspiegel. Zehn Minuten nach Verabreichung ist die Benzatinpenicillinkonzentration im Blute schon beachtenswert. Mit dieser Excipienzsubstanz stellten sich die höchsten Antibiotikumkonzentrationen im Serum zwischen 20 Minuten und 3 Stunden nach Verabreichung ein.

Wenn es sich um Suppositorien handelte, die mit Kakaobutter hergestellt wurden, erwies sich auch die rektale Absorption des Benzatinpenicillins, doch nicht in dem Masse wie bei Gebrauch von Suppositorien mit Carbowax. Bei Kakaobutterzaepfchen wurden die höchsten Penicillinkonzentrationen zwischen 30 Minuten und 7 Stunden nach Verabreichung der Suppositorien erreicht, aber die erhaltenen Spiegel sind betont niedriger als diejenigen, die sich bei Anwendung von Suppositorien mit Polyäthylenglykolen als Excipienzsubstanz ergeben. Während die Penicillinämiekurve in letzterem Falle einen hohen Gipfel zeigt, erscheint diejenige, welche den erhaltenen Penicillinkonzentrationen im Blute bei Anwendung von Kakaobutterzaepfchen entspricht, wie eine beachtenswert niedrigere ausgedehnte Hochebene.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) AGOLINI, G., CAVICCHINI, G. e FELISATI, D., *Boll. soc. ital. biol. Sper.*, **29**, 139 (1953).
- (<sup>2</sup>) BALBONI, V. G., SHAPIRO, I. M. e KYDD, D. M., *Am. J. Med. Sci.*, **210**, 588 (1945).
- (<sup>3</sup>) BAYNE, G. M., GYLFE, J., GARFAGNO, S. e BORGER, W. P., *Am. J. Med. Sci.*, **225**, 190 (1953).
- (<sup>4</sup>) BECKMAN H., *Pharmacology in Clinical Practice*, **95**, (1953).
- (<sup>5</sup>) BOGER, W. P., BAYNE, G. M., CARFANGO, S. C. e GYLFE, J., Dept. of Research Therapeutics, Norristown State Hospital, Norristown, Pa., Copyright 1953.
- (<sup>6</sup>) CASANO A., MIANO G. e GIORDANO G., *Riforma Med.*, **68**, 536 (1954).
- (<sup>7</sup>) CATHIE, I. A. B. e MacFARLANE, J. C. W., *Brit. Med. J.*, **1**, 805 (1953).
- (<sup>8</sup>) CORIELE, L. L., McALLISTER, R. M., PRESTON, E. e HUNT, A. A., *Antibiotics and Chemotherapy*, **3**, 357 (1953).
- (<sup>9</sup>) ELIAS, W., PRICE, A. H. e MERRION, H. J., *Antibiotics and Chemotherapy*, **1**, 491 (1951).
- (<sup>10</sup>) FINDER, L., LEVENTER, I. e TRAMER, A., *Antibiotics and Chemotherapy*, **3**, 353 (1953).
- (<sup>11</sup>) GAIDA, M. e NEUMEYER, G., *Med. Klin.*, **46**, 1110 (1951).
- (<sup>12</sup>) GUNDERSEN, «Tesis Doctorals», Zürich, 1948.
- (<sup>13</sup>) LEPPER, M. H., RODRIGUEZ, J., BLATT, N. e SPIES, H. W., *Antibiotics and Chemotherapy*, **2**, 175 (1952).
- (<sup>14</sup>) LOEWE L., ALTURE-WERBER, E. e ROSENBLATT, P., *J. Am. Med. Assoc.*, **128**, 18 (1945).
- (<sup>15</sup>) LOVELADY, S. B., RANDALL, L. M. e HOSFELD, S. M., *Proc. Staff Meeting, Mayo Clinic*, **21**, 401 (1946).
- (<sup>16</sup>) MANDEL, E. E., *J. Lab. Clin. Med.*, **32**, 1533 (1947).
- (<sup>17</sup>) MANDEL, E. E. e THAYER, J. D., *J. Lab. Clin. Med.*, **33**, 135 (1948).
- (<sup>18</sup>) McDERMOTT, W., BUNN, P. A., BENOIT, M., DUBOIS, R. e REYNOLDS, M. E., *J. Clin. Invest.*, **25**, 190 (1946).
- (<sup>19</sup>) RUDELINS, B., *Svensk Farm. Tidskr.*, **57**, 401 (1953).
- (<sup>20</sup>) SEEBERG, V. P., ILLG, P. L., BROWN, D. J. e NICKERT, M. L., *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **35**, 280 (1946).
- (<sup>21</sup>) WELCH, H., RANDALL, W. A. e HENDRICKS, F. P., *Antibiotics and Chemotherapy*, **3**, 1053 (1953).

Com o nosso trabalho já em provas tipográficas, chegou-nos às mãos um estudo sobre a absorção rectal de diversos sais de penicilina, entre eles o de benzatina, em supositórios de óleo de cacau (5'). A aplicação de um único supositório titulado a 20.000 U e a 300.000 U de dipenicilinato G de dibenziletlenodiamina não teria determinado teores sanguíneos terapêuticamente eficazes (não indicam o horário de colheita dos soros); a administração de um supositório de 500.000 U teria ocasionado concentrações hemáticas inconstantes, à volta do valor de 0,03 U por cm<sup>3</sup>, não se referindo o horário de colheitas dos soros. Estes autores concluem afirmando a difícil passagem desta penicilina através da mucosa rectal.

da Ordem dos Farmacêuticos

(Departamento de Investigação e Verificação, Secção de Bacteriologia, dos Laboratórios Atral, de Lisboa).

## ESTUDO SOBRE O VALOR ALIMENTAR DE ALGUMAS PREPARAÇÕES COM BASE DE EXTRACTOS DE CEREAIS (\*)

**CARLOS SILVEIRA**  
Licenciado em Farmácia  
1.º Tenente Farmacêutico Naval

**ANTÓNIO PERQUILHAS TEIXEIRA**  
Licenciado em Farmácia  
1.º Tenente Farmacêutico Naval

**SILVIA FRAZÃO**  
Farmacêutica  
Assistente Voluntária

As preparações com base de extractos de cereais com ou sem adição de sais — geralmente glicerosfosfatos ou hipofosfitos—, de extracto de malte, suco de cenouras, mel, vitaminas, etc., tornaram-se em dado momento medicamentos de largo uso, justificando o aparecimento no nosso mercado de numerosas especialidades farmacêuticas muito semelhantes entre si e, dum modo geral, com os componentes que acima indicamos. Ao pretendermos preparar, para estudo, um produto deste género verificámos, com surpresa, a absoluta falta de tradição de preparações semelhantes nos outros países — apenas existem nos mercados português e espanhol —, o que aliás justificou o facto de não termos encontrado qualquer referência bibliográfica sobre o assunto. Deparamos ainda com uma certa falta de precisão nas doses das substâncias empregadas na preparação, ou melhor, com um certo empirismo com que os fabricantes apresentavam os seus produtos e então decidimos estudar o valor alimentar destas especialidades, que figura entre as suas principais indicações. Escolhemos para analisar 4 produtos, que designámos por amostras A, B, C, e D, sendo três nacionais e um estrangeiro. Começaremos por apresentar a parte analítica com as diversas determinações feitas, técnicas empregadas e valores encontrados. Com os resultados e utilizando os coeficientes de Atwater determinaremos o valor energético dos diversos produtos e finalmente interpretaremos os resultados obtidos.

### I — PARTE ANALÍTICA

Foram as seguintes as determinações feitas em cada um dos 4 produtos — caracteres organolépticos, densidade, cinzas, extracto seco, açúcares reductores, substâncias directamente sacarificáveis, substâncias proteicas, substâncias extraídas pelo éter e vitaminas.

- a) **Caracteres organolépticos** — produtos de cor vermelha-escura, de sabor agradável, lípidos.
- b) **Densidade** — (determinada a 15°).

Amostra A	1,257
Amostra B	1,289
Amostra C	1,193
Amostra D	1,287

Usámos para as determinações a balança de Mohr-Westfal.

#### c) **Cinzas**

*Técnica usada:* numa cápsula de platina evaporam-se 5-10 gramas do produto; o residuo, humedecido com algumas gotas de ácido sulfúrico

(\*) Trabalho apresentado ao III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia.

concentrado, aquece-se com precaução a fogo directo até calcinação da massa e depois na mufla até à incineração total, procurando não levar o aquecimento até à fusão das cinzas. Arrefece-se em seguida a cápsula no exsicador e pesa-se.

**Resultado** (peso de cinzas referido a 100 gramas do produto).

Amostra A	0,45 g.
Amostra B	0,46 g.
Amostra C	0,58 g.
Amostra D	0,20 g.

#### d) Extracto seco

*Técnica usada:* tomam-se cerca de 3-5 gramas do produto e introduzem-se numa cápsula de porcelana com areia lavada e calcinada (cerca de 50 gramas) e uma vareta, tudo previamente tarado e deixa-se a cápsula durante 1/4 de hora numa estufa a 100° para que o produto fluidifique e penetre na areia. Retira-se a cápsula da estufa e com a vareta mistura-se cuidadosamente até obter uma massa homogênea. Seca-se na estufa, primeiro a 70° e depois a 105°-110°, até peso contante — cerca de 10 horas —.

**Resultados** (peso de extracto seco referido a 100 gramas do produto):

Amostra A	54,00 g.
Amostra B	60,07 g.
Amostra C	44,20 g.
Amostra D	64,10 g.

#### e) Açúcar redutores

*Técnica usada:* empregamos nesta determinação o método de Bertrand que descrevemos: 0,5 — 1 grama do produto dilui-se com água destilada até 20 c.c. Num erlenmeyer de 100 c.c. colocam-se os 20 c.c. desta solução açucarada e juntam-se 20 c.c. do soluto I de Bertrand (\*) e 20 c.c. do soluto II (\*\*); aquece-se a mistura até à ebulição que se mantém durante 3 minutos. Deixa-se arrefecer e depositar o óxido cuproso. O líquido que sobrenada deve ter sulfato de cobre em excesso e portanto deve estar corado de azul. Filtra-se por sucção o precipitado de óxido cuproso num cadinho de Gooch; convem que passe a menor quantidade possível de precipitado para o cadinho. Junta-se mais água, deixa-se depositar, decanta-se, repetindo a operação até que o líquido filtrado não tenha reacção alcalina. Rejeita-se o filtrado e lava-se o kitasato com água destilada, juntam-se ao erlenmeyer em que está o precipitado de óxido cuproso 20 c.c. do soluto

(\*) Soluto I de Bertrand

Sulfato cúprico	40 gramas
Água destilada	1.000 c.c.

Soluto II de Bertrand

Sal de Seignete	250 gramas
Hidróxido de sódio	150 gramas
Água destilada q. b. p.	1.000 c.c.

III de Bertrand <sup>(a)</sup> e o líquido obtido, que dissolveu o óxido cuproso, passa-se pela cadinho filtrando por sucção lenta para dissolver todo o óxido cuproso nele contido. Se a quantidade do soluto III for insuficiente para a dissolução pode juntar-se mais. Lavam-se cuidadosamente o erlenmeyer e o cadinho com água destilada e nos líquidos filtrados determina-se rapidamente o sal ferroso com soluto IV de Bertrand <sup>(a)</sup>. Cada c.c. de Mn O<sub>4</sub> K N/10 corresponde a 6,36 mg. de cobre metálico. Com o valor obtido entra-se nas tabelas de Bertrand, por não haver proporcionalidade entre a quantidade de cobre e a de açúcares redutores. O número obtido nas tabelas corresponde aos açúcares redutores existentes no peso do produto, fazendo-se depois a respectiva proporção para obter a percentagem.

**Resultados:** (expressos em glicose por 100 gramas do produto).

Amostra A	4,44 g.
Amostra B	9,42 g.
Amostra C	4,68 g.
Amostra D	3,30 g.

#### f) Substâncias directamente sacrificáveis

**Técnica usada:** pesa-se 0,5-1 grama do produto e trata-se com 5 c.c. de ácido clorídrico concentrado e 150 c.c. de água destilada. Aquece-se a banho-Maria cerca de 3 horas <sup>(b)</sup> deixa-se arrefecer e neutraliza-se com soluto de hidróxido de sódio a 30%. Filtra-se para um balão aferido de 500 c.c. completando este volume com as águas de lavagem do balão e filtro. Medem-se 20 c.c. desta solução e doseiam-se os açúcares presentes pelo método de Bertrand, já descrito.

**Resultados:** (expressos em glicose e sacarose por 100 gramas do produto).

	em glicose	em sacarose
Amostra A	40,95 g.	38,53 g.
Amostra B	37,98 g.	36,08 g.
Amostra C	30,92 g.	29,37 g.
Amostra D	40,56 g.	38,90 g.

#### g) Substâncias azotadas

**Técnica usada:** empregamos o método de Kjeldahl: 1-2 gramas do produto, aquecem-se num balão de Kjeldahl com 20 c.c. de ácido sulfúrico concentrado e cerca de 1 grama de mercúrio até à descoloração total do líquido. Verte-se o produto depois de frio num balão de 1.000 c.c.. Lava-se o primeiro balão com cerca de 700 c.c. de água destilada, reunem-se as águas de lavagem, adicionam-se 5 gramas de hipofosfito de sódio e X gotas de fenoltaleína. Junta-se soluto de hidróxido de sódio a 30% até

<sup>(a)</sup> Soluto III de Bertrand

Sulfato férrico (isento de sal ferroso)	50 gramas
Ácido sulfúrico concentrado	200 c.c.
Água destilada q. b. p.	1.000 c.c.

Soluto IV de Bertrand

Soluto de permanganato de potássio	N/10
------------------------------------	------

<sup>(b)</sup> Fizemos várias determinações empregando 1, 2, 3, 4 e 5 horas, verificando que a partir das 3 horas os resultados eram estáveis.

alcalinizar fortemente o soluto. Destila-se o liquido para um balão de 500 c.c. com 25 c.c. de ácido sulfúrico N/10 e X gotas de soluto de vermelho de metilo F.P. Destila-se até não passar mais amoniaco o que se verifica com o reagente de Nessler. Titula-se o excesso de ácido sulfúrico com hidróxido de sódio N/10.

Sendo  $n$  o número de c.c. de soluto de hidróxido gasto e  $p$  o peso da amostra.

$$(25 - n) \times \frac{14}{10.000} \times \frac{100}{p} \text{ dá-nos o azoto existente em 100}$$

gramas do produto. Multiplicando por 6,25 obtém-se o valor de substâncias albuminoides.

### Resultados:

	Expressos em azoto	Expressos em substâncias albuminoides
Amostra A	0,064 g	0,40 g
Amostra B	0,098 g	0,61 g
Amostra C	0,054 g	0,34 g
Amostra D	0,056 g	0,35 g

### h) Substâncias extraídas pelo eter

*Técnica usada:* aproveitou-se o residuo do extracto seco (substância seca na estufa a 105°-110° por 10 horas com areia lavada e calcinada), que se introduziu num cartucho de papel de filtro, e este no extractor de Soxlet. Extraí-se com eter durante 6-8 horas, destila-se o eter, seca-se o balão na estufa até peso constante e pesa-se. A diferença entre este peso e do balão dá-nos o valor do residuo.

**Resultados:** (peso de substância-extraída pelo eter em 100 gramas do produto)

Amostra A	1,20 g
Amostra B	4,68 g
Amostra C	2,23 g
Amostra D	1,44 g

### i) Vitaminas

As determinações incidiram sobre 4 vitaminas:

B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C e PP (\*)

**Resultados:** ( $\gamma$  de vitaminas por 100 gramas do produto)

	Vitamina B <sub>1</sub>	Vitamina B <sub>2</sub>	Vitamina C	Vitamina PP
Amostra A	66	89	2.863	1.988
Amostra B	130	451,5	5.120	3.878
Amostra C	117,3	131,6	4.023	2.096
Amostra D	65,2	87	2.952	854

(\*) Estas determinações foram feitas no Instituto Superior de Higiene Dr. Ricardo Jorge, sob a superior orientação do Dr. Gonçalves Ferreira a quem consignamos os nossos agradecimentos.

## II — DETERMINAÇÃO DO VALOR ENERGÉTICO

Empregamos para os cálculos os coeficientes de Atwater arredondados — 4 calorias por grama para os glúcidos e protidos e 9 para os lípidos.

Resumimos como de costume os resultados encontrados para as 4 amostras em estudo no quadro seguinte, que nos dá o número de calorias fornecidas por 100 gramas de cada um dos produtos:

Amostra A	192
Amostra B	234
Amostra C	163
Amostra D	191

## III — INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS

Passemos a examinar cada determinação de per si, comparando simultaneamente os resultados obtidos pelos 4 diferentes produtos.

Nos caracteres organolépticos temos a acentuar o sabor agradável de todos os produtos, distinguindo-se na amostra B o sabor mais acentuado a frutos, nomeadamente figo.

As densidades, exceptuando a da amostra C, um pouco menor, são bastante elevadas, aproximando-se bastante da densidade dos xaropes. A razão desta densidade elevada está evidentemente na natureza dos produtos incluindo o próprio excipiente de natureza xaroposa.

Nas cinzas temos três produtos com resultados idênticos e um com resultado inferior. É de notar que os fabricantes referem a junção de sais minerais, o que melhor justifica as diferenças.

O extracto seco que, como podemos ver no respectivo quadro, anda à volta de 50 % em dois produtos e de 60 % nos outros dois, tem o seu maior componente, como já fizemos referência, nas substâncias directamente sacarificáveis, seguindo-se muito aquém em valor as restantes substâncias, sendo a diferença com probabilidade coberta por glicerina, junta como conservante.

Nos açúcares redutores observam-se três resultados aproximados e outro que equivale a mais do dobro do maior dos restantes. Atribuimos isto ao facto da amostra B ser mais rica em extractos de frutos do que qualquer das outras.

As substâncias directamente sacarificáveis mostram-nos três valores muito aproximados e outro — o da amostra C — inferior.

Isto não nos surpreende visto que a amostra C é a que dá menor densidade e consequentemente menor extracto seco e menos substâncias directamente sacarificáveis.

As substâncias azotadas que vêm a seguir constituíram para nós a maior decepção, tão baixos foram os resultados encontrados. Todavia também aqui há uma superioridade da amostra B com um valor mais elevado do que o das outras três amostras.

As substâncias extraídas pelo éter dão igualmente valores muito baixos, o que de resto não nos surpreendeu, devido à natureza aquosa do excipiente. Também aqui há superioridade da amostra B, apresentando a amostra C um valor a seguir também superior ao dos outros dois.

As vitaminas apresentam igualmente valores muito baixos como se pode observar. A amostra B continua a ser superior às outras, seguindo-se a amostra C e, em valor equivalente as outras duas.

Quanto ao valor energético dos produtos a amostra B apresenta um valor mais elevado, seguido das amostras A e D com valores equivalentes e por fim a amostra C com um resultado inferior, como aliás as determinações anteriores deixavam prever. Considerando o valor de 2.500 calorias diárias, para homens de cerca de 70 kg., sedentários, como indicam as tabelas da «Food and Nutrition Board», teríamos necessidade de mais do que 1 quilo de produto por dia para atingir esse valor. Mesmo com esta quantidade não se atingiriam os limites mínimos de algumas vitaminas indicadas por aquelas tabelas. Isto quanto à parte quantitativa, visto que qualitativamente há uma desproporção, que já atrás acentuámos, entre os diversos princípios imediatos, que como é evidente se vai reflectir nas calorias provenientes de cada um deles. Segundo Mc Collum um regime equilibrado deve ter as suas calorias fornecidas pelos três princípios imediatos com a seguinte distribuição:

Protidos	—	10 a 20%
Lípidos	—	20 a 35%
Glúcidos	—	mais de 50%

Assim, as calorias fornecidas pelos protidos e lípidos estão bastante abaixo das percentagens indicadas por aquele Autor..

A que atribuir então estes valores que não estão em conformidade com aquilo que seria licito esperar da composição indicada? Quanto a nós, apesar dos preparadores indicarem que as diversas extracções se fazem no vácuo, procurando assim preservar os princípios alteráveis pelo calor, a questão deve estar na parte inicial do tratamento dos cereais. Na verdade, a extracção por decocção ou mesmo por um aquecimento um pouco menor, dá lugar à formação do cozimento de amido visto que o amido é uma substância em que os cereais são bastante ricos. Assim, para evitar a formação deste cozimento de amido que torna depois os produtos de difícil filtração e facilmente fermentescíveis, além dos inconvenientes do calor sobre as substâncias termoláveis (albuminas que coagulam, vitaminas que se destroem, etc.), recorre-se a outros processos de preparação como seja a lexiviação com soluto hidro-alcoólico ou hidro-alcoólico-glicerinado. Este processo, se por um lado evita os inconvenientes atrás apontados, por outro não fará talvez uma extracção tão perfeita quanto se deseje. Este problema quanto a nós merece um estudo cuidado.

## CONCLUSÕES

Do que atrás ficou exposto podemos concluir que:

a) Os produtos analisados, pelas suas características de sabor agradável e fácil digestibilidade poderão servir como adjuvantes alimentares em pessoas sujeitas a regimes deficientes;

- b) Como alimentos exclusivos não têm características que satisfaçam;
- c) Em valor relativo encontramos no nosso trabalho, como acentuámos, uma diferença sensível entre a amostra B, de origem nacional, e as outras, o que atribuímos a uma composição mais equilibrada e também a uma mais apropriada técnica de preparação;
- d) Para o caso hospitalar, o que mais directamente nos interessa, deve-se procurar preparar um produto de composição mais equilibrada, baseado nos mesmos princípios — neste caso estudando uma técnica de extracção mais perfeita ou uma forma farmacêutica mais apropriada —, ou partindo de substâncias de composição conhecida (hidrolizados proteicos, sumos de frutos, etc.);
- e) O produto final deve ser enriquecido com vitaminas caso as naturais não sejam em quantidade suficiente.

### SUMMARY

The AA, established the proportion of proteids, lipids, glucids and mineral salts, of four commercial products of the base of cereal extracts. The proportion of vitamins is indicated, (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C and PP). All of them showed richness of glucids and an extrem deficiency of proteids and lipids.

With the results obtained, they calculated the energetic value of the different products.

The AA concluded that the analysed products may serve as alimentary supplements, but not as exclusive aliments.

### ZUSAMMENFASSUNG

Die AA, haben den Gehalt von vier handelsüblichen Produkten der Basis von Getreideextrakten, an Proteiden, Lipiden, Kohlehydraten und Mineralsalzen, festgestellt. Der Gehalt an Vitaminen wird angeführt (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C und PP). Alle vier erwiesen sich reich an Kohlehydraten und ausserordentlich arm an Proteiden und Lipiden.

Mit den erhaltenen Ergebnissen haben sie den energetischen Wert der verschiedenen Produkte berechnet.

Die AA sind auf diese Weise zu dem Schluss gekommen dass die analysierten Produkte wohl als Lebensmittelzusatz, jedoch nicht als ausschliessliche Nahrung, dienen können.

Julho de 1954.

*Trabalho realizado no Laboratório Químico-Farmacêutico do Hospital da Marinha*

### BIBLIOGRAFIA

- CASARES GIL, J.: *Tratado de Análisis Químico*, Madrid, 1935.
- Farmacopeia Portuguesa* — IV (1946).
- ROCHA FARIA, O *Problema alimentar Português (Subsidios para a sua resolução)*, Lisboa (1950).
- VILLAVECCHIA V., *Tratado de Química Analítica*, Barcelona (1944).

# ESTROGÊNEOS SINTÉTICOS

AMÂNDIO MARTINS

Lic. em farmácia

## A) GENERALIDADES

Com estrutura diferente da dos estrogêneos naturais, obteve-se uma série de compostos de síntese que têm a vantagem sobre aqueles do seu custo ser muito inferior e de possuírem actividade por via oral (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>, <sup>3</sup>, <sup>4</sup>).

Da série dos naturais, só o etinil-estradiol apresenta esta última vantagem. Para os outros, seria necessário usar doses 5 e 6 vezes superiores às parenterais, para se conseguirem resultados análogos. Este facto seria devido a trocas metabólicas realizadas no fígado, a perdas por excreção na bilis e a destruição no conduto digestivo (<sup>1</sup>).

Como desvantagem a assinalar dos estrogêneos sintéticos, diremos que eles provocam frequentemente efeitos secundários (náuseas, etc.), ao passo que os naturais, raras vezes provocam tais transtornos.

Dentro do grupo dos estrogêneos obtidos por síntese, PALASI (<sup>2</sup>) estabeleceu uma divisão, tendo em linha de conta a sua constituição química.

Assim, teremos os estrogêneos *sintetizados* e os propriamente *sintéticos*. Aqueles, seriam produtos que embora obtidos por síntese total ou parcial, manteriam a analogia com as hormonas naturais, ao passo que os sintéticos têm constituição química totalmente diferente, embora os resultados fisiológicos sejam semelhantes.

Após ter-se isolado o numeroso grupo de hormonas foliculares, chegou-se à conclusão de que o efeito estrogêneo não é privativo de uma determinada estrutura química, nem mesmo de determinado esqueleto constitucional.

O estudo das modificações químicas da molécula das hormonas foliculares, forneceu dados primaciais para a investigação dos estrogêneos de síntese.

Pretendia-se fixar a estrutura química responsável pela acção estrogénica, afim de encontrar compostos de fórmula simples e de síntese facilmente realizável.

Após aturados trabalhos que levaram à síntese dos estrogêneos naturais, simultâneamente realizados na América por DOISY e colaboradores (<sup>5</sup>) e na Alemanha por BUTENANDT (<sup>6</sup>), rapidamente se concluiu, não ser necessário o grupo fenantrênico para se obter acção estrogénica.

Em estudos posteriores levados a cabo pela Escola Bioquímica de Londres, DODDS e colaboradores (<sup>7</sup>), demonstraram que tal acção, devia ser atribuída sobretudo ao grupo fenólico, chegando mesmo a precisar que alguns núcleos aromáticos muito mais simples que o fanantreno, possuíam propriedades estrogénicas.

DODDS e LAWSON (<sup>8</sup>) investigaram a actividade de um grande número de compostos, até chegarem só aos dos aneis hexagonais, pondo em evidência que a substância responsável pela acção estrogénica era um dímero

do anol, e, mais precisamente ainda, do dianol, que o primeiro daqueles obteve por desmetilação do anetol, mediante um álcali em solução alcoólica e a elevada pressão.

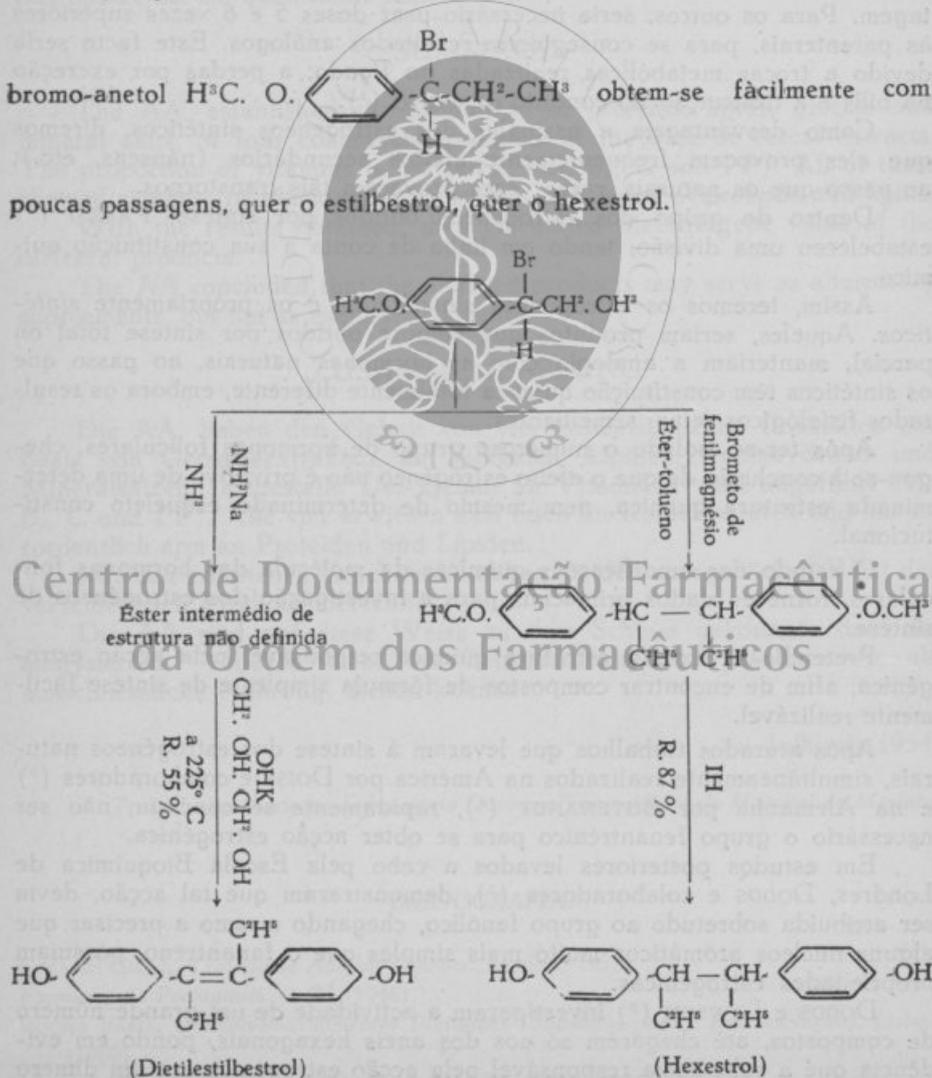
Separada e cristalizada, verificaram possuir já grande actividade em ratos ovariectomizadas (2).

Prosseguindo nos seus estudos e após terem sintetizado uma grande série de compostos, alguns deles revelando marcada acção estrogénica (4,4'- dioxidifenilo; 4,4'- dioxidifeniletano; 4-4'- dioxiestilbeno, etc.) DODDS e col. (9) conseguiram sintetizar em 1938, o Dietilestilbestrol, com acção duas vezes e meia superior à da estrona.

A primeira síntese partindo do aldeido anísico, era muito longa e laboriosa (3).

Hoje, graças à síntese de KHARASCH e KLEIMAN (10) partindo do

bromo-anetol  $\text{H}^3\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{Br})(\text{H}) - \text{CH}_2 - \text{CH}^3$  obtém-se facilmente com poucas passagens, quer o estilbestrol, quer o hexestrol.

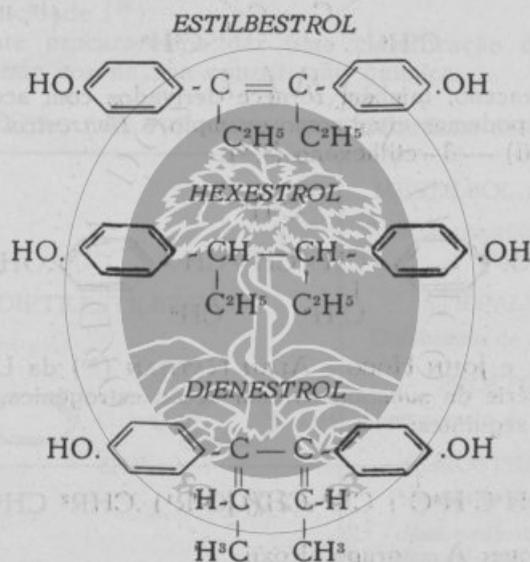


DODDS e CAMPBELL,, (11), observaram mais tarde que nem todas as amostras de anol, devem a sua acção unicamente ao estilbestrol.

Na realidade, das águas mães de cristalização de uma amostra de anol, separaram um derivado do estilbestrol, com a dupla ligação entre os carbonos  $\alpha$  e  $\beta$ , hidrogenada.

Chamaram-lhe *Hexestrol* e pode obter-se por hidrogenação catalítica daquele.

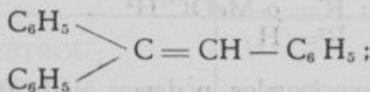
Por um caminho diferente, obteve-se outra substância de actividade superior à da estrona e de fórmula muito semelhante à do estilbestrol, a que se deu o nome de *Dienestrol* e que tem a particularidade de possuir as duas duplas ligações nas cadeias laterais



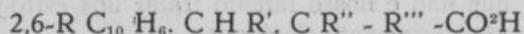
Observando as fórmulas acima, deduz-se não ser absolutamente necessária a existência de duplas ligações para se obter efeito estrogénico, porquanto o hexestrol carece delas.

O estudo dos estrogénios sintéticos tem continuado, e hoje o arsenal terapêutico conta com um já elevado número de substâncias derivadas de vários grupos químicos.

Assim, além dos derivados do estilbeno, conhecem-se derivados do trifeniletileno (12, 13).

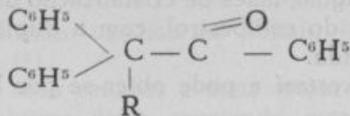


do ácido  $\beta$ -naftilpropiónico, que teriam a fórmula genérica seguinte; (14, 15, 16)

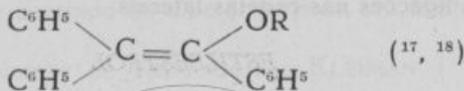


sendo R = OH ou a um grupo éter e R', R'' e R''' = H ou grupos alquilos.

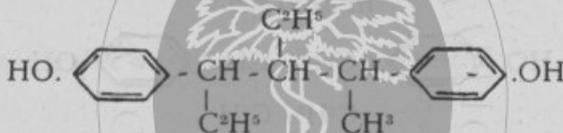
Uma outra série de derivados é fornecida pela  $\alpha, \alpha'$ -difenilacetofenona, quer pelos ceto-derivados de fórmula geral:



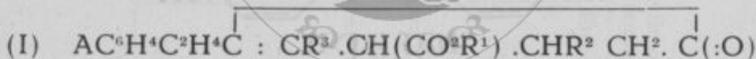
em que R = grupo alquilo, quer pelos éteres de forma enólica da própria  $\alpha, \alpha'$ -difenilacetofenona, cuja fórmula genérica se poderá expressar assim:



O Benzantraceno, também fornece derivados com acção estrogénica, e, dentre estes, podemos citar como exemplo o *Benzestrol* que é o 2,4 — di (*p*-hidroxifenil) — 3 — etilhexano (3, 4).



JOHN HOGG (19) e JOHN HOGG e ALAN NATHAN (20) da Upjohn Co., sintetizaram uma série de substâncias com acção estrogénica, cujas fórmulas genéricas são as seguintes:

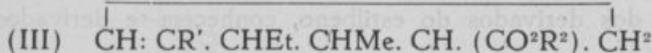
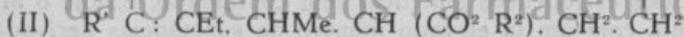


em que: A = grupo alcoxi;

R<sup>1</sup> = residuo alc.;

R<sup>2</sup> = H ou grupo alquilo;

R<sup>3</sup> = hidrocarboneto radical.



em que: R<sup>1</sup> = *p*-MeOC<sup>6</sup>H<sup>4</sup>

R<sup>2</sup> = H

Além dos já mencionados, podemos ainda fazer referência a substâncias estrogénicas que embora obtidas por síntese, estão relacionadas, pela sua estrutura química, com as hormonas naturais. Fazêmo-lo a título de curiosidade, pois que não é nosso intento tratar dos estrogéneos sintetizados, mas somente dos puramente sintéticos.

Ácido oxifenantrenocarboxílico (21).

7-metoxi-1-etil-2-metil-2-carbometoxi-1, 2, 3, 4-tetrahidrofenantreno, do-  
tado de elevada acção estrogénica.

### Etinil-estradiol

17  $\beta$ -etinil- $\Delta^{1,3,5,10}$  estradieno-3, 17  $\alpha$ -diol

também dotado de elevada acção estrogénica, mesmo por via oral.

Recentemente, GALIMBERTI e GEROSA (22) sintetizaram um derivado da estrona — o ácido  $1,3,5,10$  estratrieno-17-ona-3-oxi- $\alpha$ -isobutírico que se caracteriza pela substituição do oxidrilo fenólico, na posição 3, pelo agrupamento isobutírico.

É solúvel em água, mormente o seu sal sódico, e praticamente seria destituído de toxicidade (23).

Seguidamente procuraremos dar uma classificação dos estrogéneos sintéticos, baseando-nos na sua constituição química.

### CLASSIFICAÇÃO DOS PRINCIPAIS ESTROGÉNEOS SINTÉTICOS

Derivados do Estilbeno	<p>DIETILESTILBESTROL</p>	<p>MESTILBOL (Monomestrol) Ester monometílico de dietilestilbestrol</p> <p>STILPALMITATO Dipalmitato de dietilestilbestrol</p> <p>PROSTILBENO Dipropionato de dietilestilbestrol</p> <p>FUROSTILBENO (24) Furoato de dietilestilbestrol</p> <p>3,3' - dialil-estilbestrol 3,3' - dipropil-estilbestrol 3,3' - di (1-propenil) estilbestrol</p>
	<p>HEXESTROL</p>	<p>DIPROPIONATO DE HEXESTROL</p> <p>PROMETESTROL (Meprano) (Dimetil-hexestrol)</p> <p>DIPROPIONATO DE MEPRANO</p> <p>MESO-HEXESTROL (26)</p>
	<p>DIENESTROL (Hexadieno)</p>	

<p>Derivado do <i>Benzantraceno</i></p>	<p>BENZESTROL (Octofolina)</p> $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
<p>Derivado do <i>triifenil etileno</i></p>	<p>CLOROTRIANIZENE (TACE) (27, 28, 29)</p>
<p>Derivado dos <i>alcoílnaftilcarbinóis</i></p>	<p>VALLESTRIL (Metaclenestril)</p>
<p>Derivados da <math>\alpha, \alpha'</math>-difenilacetofenona</p>	<p>Éteres de forma enólica da própria difenilacetofenona: (27, 28)</p> $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} > \text{C} = \text{C} \begin{matrix} \text{O.R} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$ <p>e</p> <p>ceto-derivados por alquilação daquela:</p> $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} > \text{C} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{C}_6\text{H}_5$ <p>em que R = grupo alquilo.</p>

## ESTRUTURA QUÍMICA E SUA RELAÇÃO COM A ACTIVIDADE ESTROGÉNICA

Como já referimos mais acima, a constituição dos estrogéneos de síntese, demonstra não ser necessário o grupo fenantrénico para se obter acção estrogénica.

Aquela actividade seria devida a produtos de transformação no organismo, das hormonas sexuais, e, não às próprias hormonas.

Para corroborar tal doutrina, cita-se a grande actividade por via oral, de compostos como por exemplo o etinil-estradiol.

Pela urina, seriam pois eliminadas hormonas não aproveitadas ou não transformadas, mas que teriam utilidade sobre o funcionamento renal e aparelho urinário (4).

Após aturados estudos levados a cabo por vários investigadores, parece deduzir-se ser fundamental a existência de 2 oxidrilos fenólicos, para se obter actividade estrogénica.

A presença de tais grupos aliará ainda a vantagem de permitir a sua fácil esterificação. As ligações etilénicas na ponte interfenólica, ainda que tenham algum interesse terapêutico, parece não serem absolutamente necessárias, pois que, como já deixámos dito mais acima, os hexestróis carecem delas, e apesar desse facto, possuem acção bem marcada.

Os dois fenóis reforçam a acção, pois no caso do *p*-anol, apesar de conter uma ligação etilénica mas só com um grupo fenólico, a sua acção é muito menos acentuada.

Por outro lado, demonstrou-se que a actividade estrogénica era aumentada, saturando as cadeias alifáticas e metilando as cadeias laterais (31). NIEDERL e SILVERSTEIN (32) dizem que a introdução de grupos *ciclohexil* no dienestrol e no hexestrol, acarreta uma considerável diminuição de actividade estrogénica daquelas substâncias.

Esterificando os grupos OH dos radicais fenólicos do estilbestrol, por ácidos acético ou propiónico, não só se não altera a sua actividade, como ainda se favorece, visto a sua acção se tornar mais prolongada, evitando-se ainda casos de intolerância (33).

No que diz respeito ao Benzestrol, é de notar que o esqueleto (Benzantraceno) é dotado de propriedades cancerígenas (34).

## da Ordem dos Farmacêuticos

## FARMACOLOGIA

O estudo qualitativo dos estrogéneos de síntese, nomeadamente do dietilestilbestrol, em animais de laboratório, é fisiologicamente análogo ao da estrona.

Quantitativamente é de efeito várias vezes superior e a sua maior vantagem, como já referimos no início do nosso trabalho, reside no facto de poder ser administrado oralmente, sem que haja necessidade de elevar a dose habitual que se administra por via parenteral (2).

A dose tóxica limite de uma solução alcalina de estilbestrol, por via parenteral, é, no gato, de 30 miligramas por quilo de peso, e no cobaio, de 100 a 200 mg. por quilo.

Nos seres humanos, a zona maneável entre as doses tóxica e clínica, é muito ampla.

Assim, a dose clínica máxima seria de 2,5 mg. em uma só injeção, ao passo que a dose tóxica se encontra nos adultos, à volta de 2 gr. <sup>(35)</sup>. Por outro lado, os seus efeitos sobre o útero e a vagina de ratas infantis ovariectomizadas, a plumagem dos capões e as glândulas mamárias das cobaias, são do mesmo tipo específico que os da estrona.

Analogamente se correspondem estilbestrol e estrona, no influxo inibidor sobre a progesterona, assim como nos efeitos sobre os vasos do sistema circulatório, corrigindo as desordens circulatórias periféricas, com independência do sexo do animal de ensaio.

A acção sobre a hipótese, é, também idêntica.

Em certos casos de administração, podem observar-se efeitos secundários e náuseas. Estes verificam-se com maior frequência no estilbestrol e mais raramente no dienestrol, e, podem atenuar-se usando-se os ésteres correspondentes, ou combinações de estrogéneos (Dimetoxidietil-estilbestrol com estilbestrol, etc.) <sup>(38)</sup>.

Contudo, não são de molde a impedir o seu uso racional.

As náuseas são de origem central, e têm a mesma natureza que o vômito e náuseas da gravidez.

Foi demonstrado que a administração de estrogéneos em doses elevadas, inibe o lóbulo anterior da hipófise, produzindo um efeito análogo ao da castração, visto neutralizar a acção dos androgéneos, com vantagem indiscutível sobre a orquiectomia.

O facto de os estrogéneos sintéticos actuarem melhor, neste caso, do que os naturais, provem, segundo ZONDEK, de que inactivando-se todos eles no fígado, é, dentre todos, o estilbestrol o que permanece por mais tempo, sem sofrer inactivação.

#### APLICAÇÕES TERAPEÚTICAS

Como aplicação geral, diremos que são todas as das hormonas foliculares, sobretudo atendendo ao seu menor custo e à sua marcada actividade por via oral.

Entre as mais importantes citaremos: — Desordens da menopausa; tanto os estados de depressão e psicose subsequentes, como os sintomas vasomotores, podem abolir-se, com pequenas doses de estrogéneos sintéticos, por via oral.

Dores agudas e ansiedade quando da inibição da secreção láctea, e de um modo geral em todos os casos em que está indicado o uso de estrogéneos, tais como; amenorreias primárias ou secundárias, dismenorreias, esterilidade de origem hormonal, inércia uterina primária, etc. <sup>(37)</sup>.

Como aplicações de importância mais secundária, mencionaremos: dermatoses, enxaquecas, úlcera gastroduodenal, hipertiroidismo, diabetes senil das mulheres, etc.

Uma importante aplicação dos estrogéneos sintéticos, deve-se a investigações recentes, que permitiram controlar e aliviar uma das formas mais dolorosas do cancro — o da próstata <sup>(2, 4)</sup> e o mamário <sup>(36)</sup>.

Para alguns estilbenos, nomeadamente para o estilbestrol e o hexestrol, observaram-se propriedades ligeiramente bacteriostáticas frente a germes gram-positivos, mas não sobre os gram-negativos.

Concentrações de 1:5.000 a 1:500.000, resultariam activas, mas esta actividade seria reduzida em presença de soro.

### TOXICOLOGIA

Um dos inconvenientes do uso dos estrogéneos sintéticos, reside no facto de normalmente apresentarem uma toxicidade maior que os estrogéneos naturais.

Porém, como já dissemos mais acima, eles possuem uma tão larga zona de manejo, que, quando aplicados criteriosamente, quase se podem desprezar tais inconvenientes.

Há, contudo, doentes que apresentam sintomas de intolerância, que, segundo alguns autores costumam aparecer numa média de 10 % dos doentes sujeitos ao tratamento pelos estrogéneos sintéticos.

Os principais sintomas de intolerância, são: alterações digestivas com náuseas, vômitos, ardores, anorexia; alterações gerais: astenia e mal-estar geral.

Segundo SHORR, alterações gástricas prévias, costumam agravar aquele quadro.

MAZER em 1941 e ENDERS em 1944, afirmaram que a par dos distúrbios já mencionados, ainda podem surgir alterações hepatotóxicas. (\*).

### MÉTODOS DE DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA

Nestes capítulo referiremos alguns métodos de dosagem, reservando os ensaios de identificação e de pureza, para as monografias que mais adiante incluiremos.

Dentre os primeiros encontram-se descritos:

- Métodos gravimétricos
  - » colorimétricos
  - » volumétricos
  - » cromatográficos

#### 1) Métodos gravimétricos:

Baseiam-se na obtenção de diacetatos, que se pesam, e que multiplicados por factores estabelecidos, representam o equivalente da substância estrogénica.

As *Farmacopeias Francesa* (<sup>39</sup>), *Americana* (<sup>40</sup>), *Britânica* (<sup>41</sup>) e *Internacional* (<sup>42</sup>), mandam dosear o dietilestilbestrol por este processo. Para o hexestrol indicam técnica semelhante, as *Farmacopeias Britânica e Francesa*, o *N. N. R.* (<sup>43</sup>) e a *Medicamenta* (<sup>44</sup>). A *Farmacopeia Britânica* e o *N. N. R.* doseiam ainda, de modo análogo, o dienestrol.

Como exemplo deste método, citaremos o da *Farmacopeia Americana XIV*, para o dietilestilbestrol:

Pesem-se com exactidão cerca de 500 mg. de dietilestilbestrol previamente exsicado a 105° durante 4 horas, e fervam-se com 1,5 cm<sup>3</sup> de anidrido acético e 3 cm<sup>3</sup> de piridina com refrigerante de refluxo, durante 5 minutos.

Ajunte-se 50 cm<sup>3</sup> de água, agite-se vigorosamente e deixe-se em repouso por 1 hora.

Recolha-se o pp. em um cadinho de GOOCH previamente tarado e lave-se com água até que o cheiro da piridina não seja perceptível.

Exsique-se o pp. entre 75°-80° durante 18 horas, deixar arrefecer e pesar.

O peso do diacetato assim obtido, multiplicado por 0,7615, representa o seu equivalente de C<sub>18</sub> H<sub>20</sub> O<sub>2</sub>.

## 2) Métodos colorimétricos

Este processo de dosagem dos estrogêneos sintéticos, baseia-se na obtenção de produtos corados, quando adicionados de substâncias que provocam a formação daqueles.

DINGEMANNSE (45) propõe um método colorimétrico baseado na aparição de uma coloração vermelho-fucsina, ao adicionar umas gotas de solução clorofórmica de pentacloreto de antimônio a 50 %, a uma solução clorofórmica muito diluída de dietilestilbestrol; se a solução está concentrada, obtém-se um pp. de cor vermelha (Vinho de Bordéus).

A intensidade máxima obtém-se aos 15 minutos.

DECHENE (46) utiliza como base de um método colorimétrico, a reacção xantoproteica, e, TUBIS e BLOOM (48), baseando-se na coloração azul que se produz ao reduzir os grupos fenólicos dos estrogêneos a um complexo fosfomolibdico-fosfotúngstico, estabeleceram outro método.

KELLI e JAMES (48) utilizam a *m*-nitroanilina diazotada para a dosagem espectrofotométrica do dietilestilbestrol e de outros estrogêneos relacionados, tais como: benzestrol, hexestrol, mestilbol e dienestrol.

Tratar-se-ia de um método rápido e específico para a determinação de estrogêneos sintéticos nas preparações farmacêuticas.

A determinação fotométrica da intensidade da cor desenvolvida, é feita por comparação com padrões previamente estabelecidos, e, está compreendida entre 500 e 510 *mμ*.

Muitas outras substâncias têm sido propostas para a identificação dos estrogêneos e que se baseiam em colorações diversas, obtidas por reacção daquelas sobre os estrogêneos.

Entre outras, cita-se a vanilina em associação com ácidos minerais.

Para o dienestrol, CHEYMOL e col. (51) referem reacções coradas com o aldeído benzóico (violácea), furfural (verde) e aldeído salicílico (azul e verde).

BALTAZAR e col. (52) verificaram que o *p*-dimetilaminobenzaldeído em meio fortemente sulfúrico, dá lugar a reacções coradas com o dietilestilbestrol e dienestrol, e que este último em soluto alcoólico, quando adicionado de furfural e ácido sulfúrico 24 N/, produz uma reacção corada cuja intensidade depende da quantidade de estrogéneo presente.

Esta reacção serviria ao mesmo tempo para a distinção de três estrogêneos — hexestrol, dietilestilbestrol e dienestrol —, porquanto, ela é negativa para o primeiro, muito atenuada para o segundo e nítida para este último.

Como exemplo dos métodos colorimétricos, mencionaremos o da U. S. P. XIV (40), para as cápsulas e solutos oleosos de dietilestilbestrol, que é mais ou menos o proposto por TUBIS e BLOOM (47).

Extracção do dietilestilbestrol por intermédio do éter em meio alcalino; precipitação pelo ácido sulfúrico diluído seguido de nova extracção pelo éter, evaporação deste e dissolução do residuo em alcool a 50 %. A uma parte aliquota da solução alcoólica medida com exactidão e equivalente a 0,5 mg. de dietilestilbestrol, ajuntem-se 2 cm<sup>3</sup> de ácido clorídrico diluído e 4 cm<sup>3</sup> de molibdofosforungstato e dilua-se com 50 cm<sup>3</sup> de água.

Deixar em repouso por 10 m. e adicionar em seguida 10 cm<sup>3</sup> de soluto a 25 % de carbonato de sódio anidro e água para obter exactamente 100 cm<sup>3</sup>; misture-se bem e deixe-se em repouso por 45 m.

Filtre-se a solução por filtro seco, rejeitando a primeira porção do filtrado.

Dissolvam-se 10 mg. de «Tipo de Referência U. S. P. de Dietilestilbestrol» em q. b. de alcool diluído para obter exactamente 100 cm<sup>3</sup>.

Tratar porções separadas de 4,5 e 5,5 cm<sup>3</sup> desta solução com as mesmas quantidades dos mesmos reagentes e do mesmo modo que a parte aliquota da amostra que se vai a ensaiar. Observando transversalmente contra fundo branco, a côr do filtrado final obtido das cápsulas, não é mais claro que o padrão preparado com 4,5 cm<sup>3</sup>, nem mais escuro que o preparado com 5,5 cm<sup>3</sup> da solução «Tipo de Referência».

### 3) Métodos volumétricos

Da bibliografia consultada, somente a *Medicamenta*, (44) inscreve um método volumétrico por bromometria, para o doseamento do benzenestrol, e que vamos transcrever:

Pesar exactamente 0,1 gr. de benzenestrol e coloque-se em matrás aferido de 100 cc. com 6 cc. de solução a 10 % de hidróxido de sódio e 30 cc. de água; dissolva-se e complete-se o volume de 100 cc.

Passar 20 cc. exactamente medidos para um frasco de rolha esmerilhada de 250 cc. Ajuntem-se 10 cc. de tetracloreto de carbono recentemente destilado e 10 cc. de ácido clorídrico a 10 %. Rolhar bem e agitar até dissolução. Destapar com cuidado de modo a não perder substância devido à pressão interna, lavar o côlo do matrás com 3 a 5 cc. de água e juntar 20 cc. de solução N/10 de brometo-bromato. Rolhar bem, agitar e deixar em repouso por 30 a 40 m.

Decorrido este tempo, destapar com cuidado e verter 5 cc. de solução de iodeto de potássio a 10 %, tendo o cuidado de evitar perdas de vapores de bromo. Rolhar bem e agitar; aguardar 5 m. e titular com solução N/10 de hipossulfito de sódio.

O termo da reacção é assinalado pela desapareição da coloração rosada na capa do tetracloreto de carbono, depois de agitar fortemente, após cada adição de I gota de hipossulfito.

Cada centímetro cúbico da solução brometo-bromato N/10, equivale a 3,730 milig. de benzenestrol.

## 4) Métodos cromatográficos:

Segundo AXELROD <sup>(53)</sup>, efectuar-se-ia a rápida separação quantitativa do estriol, dietilestilbestrol, etinil-estradiol, estradióis e estrona por cromatografia sobre papel, usando sistemas de solventes: o-diclorobenzeno-formamida, cloreto de metileno-formamida e ciclohexeno — formamida.

A polaridade dos estrogéneos teria uma influência directa sobre a mancha de evolução, e, a configuração espacial dos grupos oxidrilos, seria também outra influência adicional.

Descrevem-se ainda manchas-padrão com ácido sulfúrico fumante, cloreto de benzoilo-cloreto de zinco, fenolsulfonato — ácido fosfórico, ácido nitroso-nitrato de mercúrio e pentacloreto de anti-mónio.

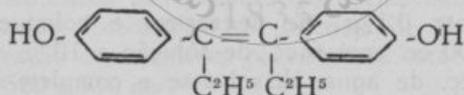
A medição da adsorção no ultravioleta, pode ser aplicada como determinação quantitativa.

## B) ESTUDOS DOS PRINCIPAIS ESTROGÉNEOS SINTÉTICOS

Neste capítulo passaremos em revista os estrogéneos de uso mais vulgarizado, para os quais faremos um arranjo monográfico.

## DIETILESTILBESTROL

Sin.: Estilbestrol, Estilbol, Sinestril, Estromenin, Estril, Proestrina e Cyren



Tal como o estradiol, forma 2 isómeros: *cis* e *trans*, sendo o isómero *cis* muito pouco activo e instável com tendência a converter-se no isómero *trans*.

O produto oficial é o *trans* — dietilestilbestrol <sup>(1)</sup>.

Inscvem-no as *Farmacopeias*: Americana, <sup>(40)</sup> Francesa <sup>(39)</sup>, Sueca <sup>(55)</sup> Egípcia <sup>(56)</sup>, Britânica <sup>(41)</sup>, *The Extra Farmacopeia* <sup>(57)</sup>, Jugoslava <sup>(58)</sup>, Internacional <sup>(42)</sup>, Danica <sup>(59)</sup>, *Medicamenta* <sup>(44)</sup>, N. N. R. <sup>(43)</sup> Remington <sup>(1)</sup> e *Dispensatory* <sup>(54)</sup>.

*Características:*

Pó cristalino ou cristais brancos, inodoro (segundo a *F. Britânica*, de cheiro peculiar).

É quase insolúvel na água; solúvel no álcool, no clorofórmio, no éter, nos óleos gordos e nos hidróxidos alcalinos diluídos.

(A *F. Francesa* inscreve uma tabela de solubilidade nos vários solventes orgânicos).

## Ponto de fusão:

O produto puro funde entre 169°-172°\*, e o seu diacetato funde entre 121°-124°\*\*.

## Identificação:

- A) Dissolvendo 10 mg. de dietilestilbestrol em 1 ml. de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  produz-se coloração alaranjada, que desaparece por diluição com 10 volumes de água (o hexestrol não dá qualquer coloração).
- B) A uma solução de 20 mg. de dietilestilbestrol em 2 ml. de álcool diluído (a *F. Internacional* indica metanol a 50%), ajunte-se 1 gota de cloreto férrico (1 volume de cloreto férrico+9 volumes de água); produz-se côr verde que passa a amarela.
- C) O diacetato obtido no doseamento, funde entre 121°-124°.

A *Medicamenta* cita ainda as seguintes reacções de identificação:

- 1) Dissolver 2 centig. em álcool de 50% e adicionar um volume duplo de R. de Millon; produz-se coloração vermelha que se intensifica com o tempo e vira ao vermelho-vinoso. (Reacção comum aos estrogêneos com grupos oxidrilos em posição *para*).
- 2) Adicionado de solução alcoólica de pentacloro de antimónio, toma coloração vermelha.
- 3) Se a uma suspensão do produto em  $\text{SO}_4\text{H}_2$  conc. se juntar uma gota de cloreto de benzilo, produz-se coloração azul-esverdeada.
- 4) Com ácido diazobenzolsulfónico, produz-se coloração amarelo-avermelhada.

## Ensaio de pureza:

- 1) Limite de 3-4-*di-p*-metoxifenil-hexano (*F. Brit.*) (<sup>41</sup>): 0,2 g. da substância+3 cm<sup>3</sup> de OHNa N/1+3 cm<sup>3</sup> de água (*F. Intern.*, 1,5 de OHNa+4,5 de água).

A opalescência não é maior que a produzida após 5 minutos, por uma mistura de:

0,5 cm<sup>3</sup> de CIH N/1.000+0,1 cm<sup>3</sup> de  $\text{NO}^3$  Ag em 6 cm<sup>3</sup> de água.

- 2) Uma solução de dietilestilbestrol a 2% em álcool de 70%, é neutra ao tornasol.
- 3) Seco a 105° por 4 horas, não perde mais de 0,5% do seu peso (*F. Fanc.*; até peso constante, não perde mais de 1%).

\* *The Extra Pharmacopeia*, indica 168°-171° e a *F. Internacional*, 167°-173°.

\*\* A *F. Francesa*, requiere que funda entre 123°-124°.

- 4) Incinerado, não deixa mais de 0,05 % de resíduo (*F. Francesa e Inglesa* admitem 0,10 %).

#### Doseamento:

Sob a forma de diacetato que se pesa e multiplica por 0,7615 (*Farm. Britânica: 0,7614*).

Formas farmacêuticas {

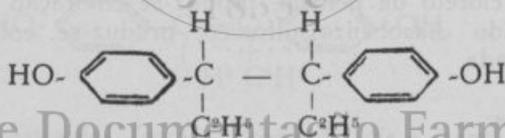
- Cápsulas de 0,1 — 0,5 — 1 e 5 mg.
- Comprimidos de 0,1 — 0,25 — 0,5 — 1 e 5 mg.
- Drageias de 0,25 — 0,5 — 1 e 5 mg.
- Injectável oleoso a 0,5 — 1 e 5 mg.
- Supositórios de 0,1 e 0,5 mg.
- Supositórios vaginais de 0,1 e 0,5 mg.

Doses usuais: — 0,5 a 1 mg. diários por via oral;  
1 a 5 mg. uma ou mais vezes por semana, por via intramuscular.

Para alívio do cancro mamário — 15 mg. diários.

HEXESTROL (1, 30, 48, 49, 56, 57)

Sin.: *Hexanestrol, Hextrano, Hormoestrol, Dihidroestilbestrol*  
*p-p'-dihidroxi-difenil-3,4-n-hexano*



Centro de Documentação Farmacêutica  
Propriedades:

Pó cristalino branco e inodoro, que funde entre 185°-188° (*F. Francesa* diz que deve fundir entre 185°-186°); muito solúvel no éter e no acetato de etilo; solúvel na acetona, no etanol e no metanol; pouco solúvel no clorofórmio e no benzeno e praticamente insolúvel na água e nos ácidos diluídos. Pode dissolver-se nos óleos vegetais e nos solutos alcalinos.

É inactivo sobre a luz polarizada.

#### Identificação:

- 1) O soluto alcoólico a 1 %/100 adicionado de III gotas de cloreto férrico, dá lugar a uma coloração verde-amarelada que passa a amarela.
- 2) Uma solução clorofórmica adicionada de solução clorofórmica de tricloreto de antimónio, dá lugar a coloração avermelhada.

- 3) O diacetato obtido na dosagem deve ter um ponto de fusão compreendido entre 137°-139°.

#### Ensaio de pureza:

- 1) Aquecido a 100° até peso constante, não perde mais de 0,5 % do seu peso (F. Francesa; 1 %).
- 2) Incinerado não deve deixar resíduo superior a 0,05 % (F. Francesa admite 0,10 %).
- 3) Dissolver a quente, 0,1 gr. de hexestrol em 10 ml. de OHNa; a solução deve ser transparente e incolor; diluir esta com água até 20 ml. e adicionar V gotas de sulfureto de sódio a 10 % — o escurecimento não deve ser superior ao de um padrão adicionado de 0,02 milig. de chumbo.
- 4) 5 mg. de substância dissolvidos em 3 ml. de SO<sup>4</sup> H<sup>2</sup> conc.; não se observa qualquer coloração.

#### Doseamento:

Sob a forma de diacetato, empregando o factor de conversão 0,7628.

Formas farmacêuticas: } Comprimidos a 0,2, 1 e 3 mg.  
 } Sóluto oleoso a 1 e 5 mg./c.c.

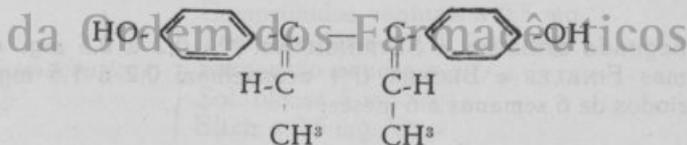
#### Doses:

Via oral — 2 a 3 mg. «pro die»  
 Via parenteral — 2 a 5 mg. «pro die».

DIENESTROL (1, 41, 43, 54, 57)

Sin.: Hexadieno, Hexadienestrol, Dehidroestilbestrol

3,4 — bis (p-hidroxifenil) — 2 — 4 — hexadieno



Difere do dietilestilbestrol somente pela substituição dos grupos CH<sup>2</sup> CH<sup>2</sup> — por radicais CH<sup>3</sup>-CH=

Foi sintetizado por DODDS e col., e mais tarde por um método diferente do seguido por aqueles cientistas (62).

#### Características:

Pó cristalino branco e inodoro, praticamente insolúvel na água, solúvel no álcool (95 %), na acetona e no éter; pouco solúvel no benzeno e solúvel nos hidróxidos alcalinos. Funde entre 232°-234°.

**Identificação:**

- 1) Tratar 1 mg. de dienestrol com 5 ml. de ácido acético glacial e adicionar 0,2 ml. de solução a 1 % de bromo em ácido acético glacial (v/v); deixar repousar por 20 segundos e juntar 1 gota de fenol liquido; aquecer a banho de água por 2 minutos — produz-se coloração verde-esmeralda; ajuntar alguns mg. de sacrose continuando o aquecimento a banho de água — a coloração verde vira ao azul, ao cinzento e finalmente ao vermelho-acastanhada.
- 2) Tratar 1 mg. de dienestrol com 5 ml. de ácido acético glacial e adicionar 1 ml. de solução a 1 % de bromo em ácido acético glacial (v/v); aquecer a banho de água por 2 minutos; colocar 0,5 ml. desta solução em um tubo seco e adicionar-lhe 0,5 ml. de alcool desidratado; misturar e diluir com 10 ml. de água — produz-se coloração vermelho-violácea; ajunte 5 ml. de clorofórmio e agite vigorosamente; deixe separar: o clorofórmio cora-se de laranja-avermelhado e a capa aquosa fica praticamente incolor.
- 3) A extinção de um soluto a 0,0005 % (p/v) em alcool isopropilico a 227 m $\mu$  é de 0,520 a 0,545.

**Residuo por incineração:**

Não é superior a 0,1 %

**Doseamento:**

Sob a forma de diacetato empregando o factor de conversão 0,7600, ou por colorimetria.

**Formas farmacêuticas:** } Comprimidos a 0,1, 0,5, 1, 1,5 e 10 mg.  
 } Suspensão aquosa inj. a 5 mg./cm<sup>3</sup>

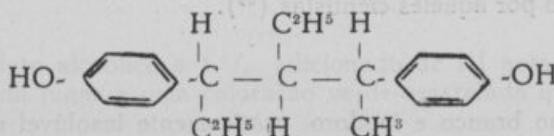
Solução oleosa inj. a 1 e 5 mg./cm<sup>3</sup>

**Doses:**

Segundo SIKKEMA e SEVRINGHANS<sup>(63)</sup> 0,2 a 0,5 mg. «pro die», mas FINKLER e BECKER<sup>(64)</sup> aconselham 0,2 a 1,5 mg. por períodos de 6 semanas a 6 meses.

**BENZESTROL** (1. 43, 44, 54)

(Octofolina)



2,4 — di (p-hidroxifenil) — 3 — etilhexano

**Caracteres:**

Pó cristalino branco e inodoro de ponto de fusão 162°-166°. Facilmente solúvel na acetona, no éter, no etanol, no metanol e em sol. dil. de OHNa; também se dissolve nos óleos vegetais; pouco solúvel em ácido acético e menos no benzeno, clorofórmio, petróleo e álcool diluído; insolúvel na água e nos ácidos minerais diluídos.

**Identificação:**

- 1) 10 mg.+2 c.c. SO<sup>4</sup> H<sup>2</sup> conc. — col. amarela pálida que persiste diluindo com água.
- 2) A uma sol. dil. de ben zestrol em clorofórmio isento de álcool, adicionar algumas gotas de sol. a 50 % de Cl<sub>5</sub> Sb no mesmo dissolvente — col. verde que passa rapidamente a parda.
- 3) 0,1 g+1 c.c. cloreto de benzoilo; aquecer e manter à ebulição suave por 5 minutos; arrefecer e juntar 20 c.c. OHNa N/ agitando até que se separe massa sólida. Filtrar e lavar o pp. com OH<sup>2</sup> e recrystalizar no álcool quente. O p. f. do produto obtido (benzoato de ben zestrol) deve estar compreendido entre 110°-120°.

**Ensaio de pureza:**

- 1) A sol. etérea de 0,1 g. em 5 c.c. de éter, deve ser transparente e incolor.
- 2) A sol. de 0,1 g. em 5 c.c. de etanol a 75 % previamente neutralizado, deve ser neutra.

**Dosagem:**

Por bromometria.

**Formas farmacêuticas:**

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| { | Comprimidos vaginais a 0,5 mg.  |
|   | Comprimidos a 0,5, 1, 2 e 5 mg. |
|   | Suspensão aquosa a 5 %/100.     |
|   | Sol. oleosa 5 mg./cc.           |
|   | Elixir a 0,5 mg./cc.            |

**Doses:**

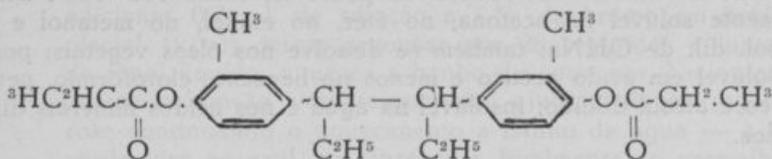
oral — 2 a 3 mg. «pro die».

parenteral — 2 a 5 mg. «pro die».

PROMESTROL (1, 43, 44, 54)

Sin.: Prometestrol; Meprano; Dimetilhexestrol.

## 3,4-bis (m-metil-p-propionoxifenil) hexano

**Caracteres:**

Pó cristalino branco, inodoro; insolúvel em água, nos ácidos diluídos e nos álcalis; pouco solúvel em álcool e facilmente solúvel em benzol, éter e acetato de etilo. Ponto de fusão 113°-116°.

**Identificação:**

10 mg.+1 cc.  $\text{SO}^4 \text{H}^2$  conc: — líquido amarelo-alaranjado que diluído com 10 cc. de  $\text{OH}^2$  — líquido rosado que se torna branco ao fim de pouco tempo (diferença com os outros estrogêneos sintéticos).

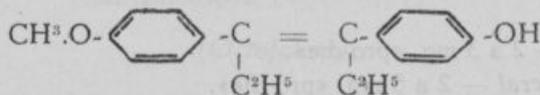
**Formas farmacêuticas:** Comprimidos de 1 mg.

**Doses:**

1 mg. 3 vezes por dia, reduzindo-se as doses até 1 mg. diário, por via oral.

Centro de Documentação Farmacêutica  
MESTILBOL (1, 43, 44)  
da Ordem dos Farmacêuticos  
Sin.: Monomestrol

Éter monometílico do dietilestilbestrol  
3-p-hidroxifenil-4-p-metoxifenil-3-hexano

**Caracteres:**

Pó cristalino branco, insolúvel em água, nos ácidos minerais e nos hidróxidos alcalinos concentrados; solúvel nos dissolventes orgânicos, nos óleos e nas soluções alcoólicas de OHK e OHNa. Ponto de fusão 112°-117°.

## Identificação:

- 1) 0,10 grs. + 5 cc.  $\text{SO}^4 \text{H}^2$  conc. — coloração alaranjada que desaparece por diluição em água.
- 2) Solução alcoólica + sol. alc. de  $\text{Cl}^{\circ} \text{Sb}$  — coloração vermelha que passa a púrpura.

## Ensaio de pureza:

- 1) Por aquecimento a  $100^{\circ}/4$  horas não deve perder mais de 0,50 % do seu peso.
- 2) Calcinado após humedecimento com  $\text{SO}^4 \text{H}^2$ , não deve deixar resíduo superior a 1 %.

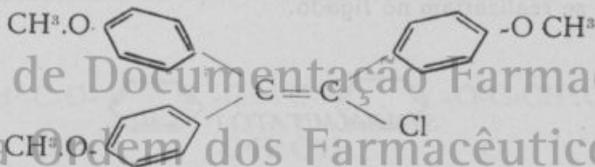
Formas farmacêuticas: } Comprimidos a 0,25, 0,5, 1 e 2,5 mg.  
 } Sol. oleosa a 10 e 25 mg.

## Doses:

Oral — 0,5 a 1 mg. «pro die».  
 Parenteral — 10 a 25 mg. 2 vezes por semana.

CLOROTRIANISENE (27, 28, 61)

Sin.: TACE (Merrel) tri-*p*-anisil-cloroetileno



Centro de Documentação Farmacêutica  
 da Ordem dos Farmacêuticos

## Propriedades:

Pó cristalino branco e indoro que funde entre  $114^{\circ}$ - $117^{\circ}$ , tornando-se xaroposo a  $108^{\circ}$ .  
 Solúvel na acetona, no benzeno e no clorofórmio e muito pouco solúvel na água.

## Identificação:

Dissolvendo 10 mg. da substância em 2 ml. de  $\text{SO}^4 \text{H}^2$ , observa-se coloração púrpura; adicionando em seguida 5 ml. de água, aquela coloração passa a rósea, turvando-se o líquido.

*Ensaio de pureza:*

- 1) Seco sobre  $SO^4 H^2$ , durante 24 horas, não deve perder mais de 1 % do seu peso.
- 2) As cinzas não devem ser superiores a 0,05 %.

*Dosagem:*

- 1) Por espectrofotometria em solução clorofórmica a 0,001 %, a 310 m $\mu$ .
- 2) Dosagem do cloro pelo método de Charpentier-Vollard depois de o produto ter sido previamente aquecido com sódio em álcool absoluto.

*Formas farmacêuticas:*

Cápsulas doseadas a 12 mg.

*Doses:*

De 12 a 24 mg. por dia e por via oral.

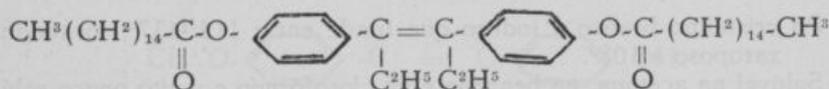
## NOTA

Quando administrado oralmente, a actividade estrogénica determinada nas fezes, é superior à quantidade administrada, o que indica que a actividade do medicamento é exaltada por processos metabólicos, que se realizariam no fígado.

## Centro de Documentação Farmacêutica

### STILPALMITATO (1, 43, 44) da Ordem dos Farmacêuticos

Sin.: *Dipalmitato de dietilstilbestrol, Palmitato de dietildioxiestilbeno, Éster dipalmitico do dietilstilbestrol*

*Caracteres:*

Pó cristalino branco ou branco-amarelado, inodoro, insolúvel em água, pouco solúvel no álcool e nos óleos gordos solúvel no éter e no clorofórmio. Ponto de fusão 81°-85°.

**Identificação:**

- 1) 0,10 g.+2 cc. SO<sup>4</sup> H<sup>2</sup> conc. — coloração alaranjada que desaparece por diluição com água.
- 2) Dissolvido no álcool absoluto e adicionado de sol. alcoólico de Cl<sup>5</sup> Sb — coloração vermelha.

**Ensaio de pureza:**

- 1) Seco no vácuo até peso constante, não deve perder mais de 0,2 % do seu peso.
- 2) Calcinado após prévio humedecimento com SO<sup>4</sup> H<sup>2</sup>, não deve deixar resíduo superior a 0,05 %.

**Doseamento:**

Sob a forma de dietilestilbestrol.

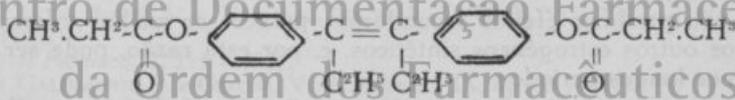
**Formas farmacêuticas:** Soluto oleoso a 7 e 14 mg./cc.

**Doses:**

Únicamente por via intramuscular à dose média de 7 mg. diários, ou o equivalente a 5 ou 10 mg. de dietilestilbestrol.

PROSTILBENO (1, 43, 44, 57, 60)

**Sin.:** Dipropionato de dietilestilbestrol, Cireno B, Cicloestrina, Sin-estrol, Dipropionato de  $\alpha, \alpha'$  — dietil-4,4'-etilbenodiol

**Características:**

Pó cristalino branco inodoro e insípido; solúvel nos óleos e nos dissolventes dos lipóides; muito pouco solúvel em água e nos ácidos minerais diluídos e insolúvel nos sol. alcalinos. Ponto de fusão 104°-106°.

**Identificação:**

- 1) 0,10g+2 cc. SO<sup>2</sup> H<sup>4</sup> conc. — coloração alaranjada que desaparece por diluição em água.
- 2) Dissolvido em álcool absoluto e adicionado de sol. alc. de Cl<sup>5</sup> Sb — coloração vermelha.

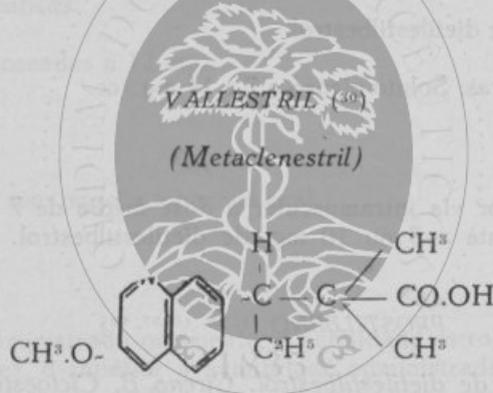
*Ensaio de pureza:*

- 1) Seco a 80° até peso constante, não deve perder mais de 0,5 % do seu peso.
- 2) Calcinado com humedecimento prévio em SO<sup>4</sup> H<sup>2</sup>, não deve deixar resíduo superior a 0,05 %.
- 3) A suspensão de 0,10 g. em 10 cc. de álcool absoluto deve ser neutra ao tornasol.

*Doseamento:*

Sob a forma de dietilestilbestrol, usando o factor de conversão 1,418.

*Formas farmacêuticas:* } Comprimidos 0,5, 1 e 5 mg.  
 } Sol. oleoso 0,5, 1 e 5 mg.



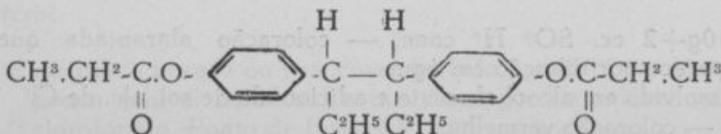
É um novo estrogéneo de síntese, estudado pelos investigadores dos Laboratórios Searle.

Por não produzir efeitos secundários, parece ser melhor tolerado que alguns dos outros estrogéneos sintéticos, e, por esta razão, pode ser administrado por longos períodos.

Tal como acontece com os outros estrogéneos de síntese, é muito activo em pequenas doses.

*Formas farmacêuticas:* Comprimidos de 3 mg.

DIPROPIONATO DE HEXESTROL (37)



## Características:

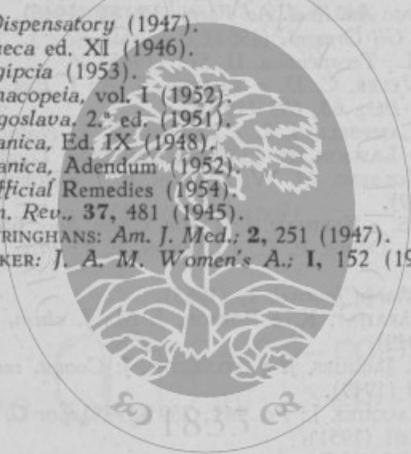
Pó cristalino branco de cheiro fraco. Solúvel em álcool, éter e óleos fixos; muito pouco solúvel em água. Ponto de fusão 124°-127°.

Formas farmacêuticas: Sóluto oleoso a 1 e 5<sup>0</sup>/<sub>100</sub>.

## BIBLIOGRAFIA

- (<sup>1</sup>) *Farmácia Prática de Remington*, Edição Mexicana (1953).
- (<sup>2</sup>) PALASI, V. VILLAR: *An. Real. Ac. Farm.*, **12**, 85 (1946).
- (<sup>3</sup>) PACE, EDGARDO: *Gli Ormoni*, (1952).
- (<sup>4</sup>) VELÁSQUEZ, B. L.: *Terapêutica*, **II**, 574 (1945).
- (<sup>5</sup>) DOISY, E. A.; VÉLER, C. D. e THAYER, S. A.: *J. Biol. Chem.*, **86**, 499 (1930).
- (<sup>6</sup>) BUTENANDT, A., *Ber.*, **63**, 699 (1930).
- (<sup>7</sup>) DODDS, E. C., CAMPBELL, I. L. e LAWSON, E. J.: *Nature*, **141**, 78 (1938).
- (<sup>8</sup>) DODDS, E. C. e LAWSON, E. J.: *Proc. Roy. Soc. London*, **B 125**, 222 (1938).
- (<sup>9</sup>) DODDS, E. C., GOLBERG, M. W., LAWSON, E. J. e ROBINSON, R.: *Proc. Roy. Soc. London*, **B 127**, 140 (1939).
- (<sup>10</sup>) KHARASCH, M. S. e KLEIMAN, J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 11 e 491 (1943).
- (<sup>11</sup>) CAMPBELL, I. L., DODDS, E. C. e LAWSON, E. J.: *Proc. Roy. Soc. London*, **128**, 253 (1940).
- (<sup>12</sup>) *The Lebanese Pharm. Journal*, **1**, (1953).
- (<sup>13</sup>) TADROS, W., FARAHAT, K. e ROBSON, J. M.: *J. chem. soc.*, 439-41 (1949) por *C. A.*, **43**, 19, 7468 i (1949).
- (<sup>14</sup>) HOREAU, ALAIN, JACQUES, J. e SYLVESTRE, J.: *Compt. rend.* **227**, 1278-80 (1948) por *C. A.*, **43**, 10, 3814 d (1949).
- (<sup>15</sup>) HOREAU, A. e JACQUES, J.: *Fr.* **941**, 289 (1949) por *C. A.* **44**, 20, 9482 (1950).
- (<sup>16</sup>) *Il Farmaco*, **6**, 661 (1951).
- (<sup>17</sup>) *Il Farmaco*, **7**, 485 (1952).
- (<sup>18</sup>) RINDERKNECHT, H. e ROWE, L. W.: *Science*, **115**, 292-3 (1952) por *C. A.* **46**, 21, 10542 (1952).
- (<sup>19</sup>) HOGG, JOHN A.: *U. S.*, **2**, 582, 252, por *C. A.* **46**, 21, 10.198 i (1952).
- (<sup>20</sup>) HOGG, JOHN A. e NATHAN, ALAN H.: *U. S.*, **2**, 582, 253, por *C. A.* **46**, 21, 10.198 (1952).
- (<sup>21</sup>) *Il Farmaco*, **7**, 115 (1952).
- (<sup>22</sup>) GALIMBERTI, P. e GEROSA, V.: *Il Farmaco*, **IX**, **3**, 160 (1954).
- (<sup>23</sup>) PREZIOZI, P.: *Il Farmaco*, **9**, 166 (1954).
- (<sup>24</sup>) *Jornal do Médico*, **XXIII**, **583**, 803 (1954).
- (<sup>25</sup>) KAYSER, EMIL e SVARZ, JERRY.: *U. S.*, **2**, 502, 325 (1950).
- (<sup>26</sup>) *Il Farmaco*, **7**, 382 (1952).
- (<sup>27</sup>) *J. A. M. A.*, **151**, 43 (1953).
- (<sup>28</sup>) *Journal Pharm. Belgique*, **3**, 588 (1953).
- (<sup>29</sup>) *New and Nonofficial Remedies*, (1953).
- (<sup>30</sup>) *Anais Azevedos*, **V**, 1, 57 (1953).
- (<sup>31</sup>) *Rev. Farm.* **89**, 345/65 (1946) por *Chem. Abst.* **41**, 4, 10.279 g (1947).
- (<sup>32</sup>) NIEDERL, J. B. e SILVERSTEIN, R. M.: *J. Org. Chem.*, **14**, 10-13 (1949) *C. A.*, **43**, 10, 3812 h (1949).
- (<sup>33</sup>) *An. Real. Ac. Farm.* **10**, 791 (1944).
- (<sup>34</sup>) MARTIN, R. H.: *Chemistry and Industry*, **94** (1944).
- (<sup>35</sup>) RATSCHOW, ERGEB.: *Inn. Med.*, **60**, 138 (1941).
- (<sup>36</sup>) SIKKEMA e SEVRINGHANS: *Am. J. Med.*, **2**, 251 (1947).
- (<sup>37</sup>) *J. A. M. A.* **150**, 16, 1634 (1952).
- (<sup>38</sup>) *Pat. Brit.*, **607**, 664, 2 Setembro 1948, por *Il Farmaco*, **5**, 568 (1950).
- (<sup>39</sup>) *Farmacopeia Francesa* (1949).

- (<sup>40</sup>) *Farmacopeia Americana*, XIV.  
 (<sup>41</sup>) *Farmacopeia Britânica* (1951).  
 (<sup>42</sup>) *Farmacopeia Internacional*, 1.<sup>a</sup> Ed. (1951).  
 (<sup>43</sup>) *New and Nonofficial Remedies* (1952).  
 (<sup>44</sup>) *Medicamenta*, tomo II (1951).  
 (<sup>45</sup>) DINGEMANNSE: *Acta brev. Neerl Physiol.*, **10**, 118 (1940) por *An. Real Ac. Farm.*, **10**, 791 (1944).  
 (<sup>46</sup>) DECHENE: *J. A. M. A.*, **30**, 208 (1941).  
 (<sup>47</sup>) TUBIS, M. e BLOOM, A.: *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, **14**, 309 (1942) por *An. Real Ac. Farm.*, **10**, 791 (1944).  
 (<sup>48</sup>) KELL, CLARK, A. e JAMES, ARTHUR E.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **41**, 97 (1952).  
 (<sup>49</sup>) *New and Nonofficial Remedies* (1951).  
 (<sup>50</sup>) SMITH, J. W. G. e TURFITT, G. E.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **2**, 10 (1950).  
 (<sup>51</sup>) CHEYMOL, J. e CARAYOU-GENTIL, A.: *Bull. soc. chim. biol.*, **29**, 1075 (1947).  
 (<sup>52</sup>) ALMEIDA BALTAZAR, J. A. e VIEIRA ABREU, M. M.: *Rev. Port. Farm.*, **3** 173 (1953).  
 (<sup>53</sup>) AXELROD, L. R.: *J. Biol. Chem.*, **201**, 59 (1953) por *J. Pharm. Pharmacol.*, **V**, 7, 470 (1953).  
 (<sup>54</sup>) *United States Dispensatory* (1947).  
 (<sup>55</sup>) *Farmacopeia Sueca* ed. XII (1946).  
 (<sup>56</sup>) *Farmacopeia Egípcia* (1953).  
 (<sup>57</sup>) *The Extra Pharmacopeia*, vol. I (1952).  
 (<sup>58</sup>) *Farmacopeia Jugoslava*, 2.<sup>a</sup> ed. (1951).  
 (<sup>59</sup>) *Farmacopeia Danica*, Ed. IX (1948).  
 (<sup>60</sup>) *Farmacopeia Danica*, Adendum (1952).  
 (<sup>61</sup>) *New and Nonofficial Remedies* (1954).  
 (<sup>62</sup>) SOLMSEN: *chem. Rev.*, **37**, 481 (1945).  
 (<sup>63</sup>) SIKKEMA e SEVRINGHANS: *Am. J. Med.*, **2**, 251 (1947).  
 (<sup>64</sup>) FINKLER e BECKER: *J. A. M. Women's A.*, **1**, 152 (1946) por *United S. Dispensatory* (1947).



## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# RESUMOS

## FARMÁCIA GALÉNICA

### O EMPREGO DE GLICOIS POLIETILÉNICOS NA DRAGEIFICAÇÃO DE COMPRIMIDOS

GANS. E. H. e CHAVKIN, L.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* 43, 483 (1954)

Segundo os AA., o adjuvante ideal a utilizar na operação de drageificação deveria satisfazer a todas as seguintes condições:

- 1) ser praticamente atóxico;
- 2) ser branco, ou incolor;
- 3) ser sólido e estável ao ar, luz, calor e humidade;
- 4) permitir uma fácil aplicação, sem a necessidade de aparelhagem especial;
- 5) ser quimicamente inerte e compatível com a maior parte dos medicamentos;
- 6) ser facilmente solúvel nos líquidos gastro-intestinais;
- 7) ser solúvel em dissolventes voláteis como o álcool, a fim de facilitar a secagem e evitar o ataque das substâncias higroscópicas existentes nos comprimidos;
- 8) ser barato;
- 9) ser praticamente inodoro e insípido.

Passando em revista as qualidades e defeitos do açúcar e de outros compostos de possível utilização na cobertura dos comprimidos, os AA. propõem o emprego de «carbowax 6000» — técnica que parece de grande interesse industrial e que resumidamente consiste no seguinte:

Faz-se, inicialmente, uma cobertura protectora com várias aplicações duma solução alcoólica a 25 % do glicol (aquecida a + 50°); depois completa-se a drageificação propriamente dita com aplicações sucessivas duma solução análoga mais concentrada (a 50 %).

A coloração é efectuada a seguir, pela aplicação de várias camadas duma solução alcoólica a 40 % do «carbowax» contendo o corante adequado.

O alisamento final consegue-se deixando as drageias coradas durante 3 h. na estufa a + 50°.

Por último, é feito o polimento à maneira habitual, recomendando os AA. uma solução de cera branca e cera de carnauba, em tetracloreto de carbono.

A. M. L.

### O POLIETILENOGLICOL 4000 COMO AGLUTINANTE NA PREPARAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR DUPLA COMPRESSÃO

MILLER B. e CHAVKIN L.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)*, 43, 486 (1954)

São bem conhecidas as vantagens da preparação de comprimidos pela técnica da dupla compressão, ou seja, em que o granulado é obtido a seco: economia de tempo, eliminação do emprego de estufas para secagem do granulado obtido por humedecimento dos pós, supressão de alterações de

drogas susceptíveis de modificações por efeito da humidade e aquecimento, consequente redução do custo preparatório. Um óbice para a utilização deste método de preparação encontra-se na necessidade de se dispor de máquinas pesadas, de grande pressão, para a execução da primeira compressão, além de ser limitado àquelas drogas que possuem propriedades físicas naturais que levam a agregar-se, coesivamente, sob a compressão.

Os AA. ensaiaram a utilização de polietilenoglicol 4000 como aglutinante capaz de superar estas limitações, permitindo, particularmente, o simples uso de máquinas de comprimir de emprego corrente.

A utilização de 15 a 25 por cento desta substância (nalguns casos inusável por incompatibilidade com certas drogas, como os salicilatos que, baixando o ponto de fusão dos polietilenoglicóis, levam à obtenção de comprimidos amolecidos), permitiria, estabelecendo fórmulas equilibradas sob o ponto de vista das quantidades relativas dos outros componentes do pó a comprimir, preparar comprimidos por dupla compressão dispensando as máquinas pesadas exigidas normalmente para a primeira operação compressora.

L. S. C.

## FARMACOGNÓSIA E ANÁLISES APLICADAS

### DETERMINAÇÃO DO CHUMBO NOS PRODUTOS ALIMENTARES

LOCKWOOD, H. C.: *Analyst*, 79, 143-6 (1954) e C. A., 48, 6609 (1954)

Misture 10 g da amostra com 5 cm<sup>3</sup> de soluto a 5 % de Ca (N O<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e q. b. de H<sub>2</sub>O para fazer pasta espessa.

Aqueça em cadinho e faça as cinzas, tendo o cuidado de evitar projecções e consequentes perdas de matéria.

Transfira as cinzas para um copo ou balão e junte-lhe 10 cm<sup>3</sup> de HCl, 3 N. Filtre e lave o cadinho, o balão e o filtro, sucessivamente, 3 vezes com pequenas porções de água, perfazendo o filtrado total 30 a 35 cm<sup>3</sup>. Junte 20 cm<sup>3</sup> de soluto alcalino de citrato e 8 gotas de soluto indicador de azul de bromotimol.

Junte OHNH<sub>4</sub>, 6N até coloração azul-esverdeada e trate com 20 cm<sup>3</sup> de reagente de dietilditiocarbonato dietilamônio, recentemente preparado.

Agite e deixe separar as camadas.

Extraia mais 2 vezes com porções de 5 cm<sup>3</sup> de reagente. Destile os líquidos de extracção até quase à secura; junte 1 cm<sup>3</sup> de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,5 cm<sup>3</sup> de HClO<sub>4</sub> e 50 mg de K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Aqueça até a mistura se tornar quase incolor. Junte 6 gotas de HClO<sub>4</sub> e aqueça até libertar fumos brancos.

Junte 5 cm<sup>3</sup> de soluto de citrato alcalino e 8 cm<sup>3</sup> de OHNH<sub>4</sub>, 6N. Aqueça 30 segundos, arrefaça e junte 2 cm<sup>3</sup> de soluto a 10 % de KCN.

Titule com soluto de ditizona, adicionado em pequenas porções e mantendo o pH entre 8 e 9.

Por este processo 0,2 a 1,5 partes, por milhão, foram determinadas em 20 produtos de uso comum.

J. O.

# HISTÓRIA



## O EMBLEMA DA FARMÁCIA (\*)

Entre os emblemas das Ciências Farmacêuticas, o mais expressivo e o mais completo é composto de uma *palmeira* assente na *terra* em que se vêem plantas e flores, na qual se enrola uma *serpente*.

Para explicar o que este emblema significa, embora com certas variantes, teremos de remontar aos tempos fabulosos ou heróicos, em que a *arte de curar* era privativa dos sacerdotes e oriunda dos deuses em templos a eles dedicados, em geral situados nos campos, rodeados de bosques, como o de Megalópolis; em vales cercados de colinas, como o de Epidauro ou, ainda, à beira-mar, em promontórios alegres e férteis, como o de Cilena, mas sempre em lugares providos de abundante água, não poucas vezes minero-medicinal, já então empregada para tratamento de diversas enfermidades. Reuniam, por isso, condições higiénicas semelhantes às dos modernos sanatórios.

Ocupa situação de relevo na Mitologia Farmacêutica o Centauro Quiron, filho de Saturno e que vivia em Pélion (Tessália) antes da expedição dos argonautas. Foi um dos heróis cujos conhecimentos tiveram maior celebridade entre os gregos, e a quem se atribui o ter empregado pela primeira vez determinadas plantas para o tratamento de certas doenças. Transmitiu o seu saber a vários discípulos, a maioria dos quais figura na *Iliada*. De Aristides se diz que foi quem ensinou a extrair o óleo da azeitona, a preparar o queijo e a colher o mel. Mas o que se tornou mais notável foi Esculápio, filho de Apolo e de Corónis, a quem consideravam o deus da Medicina clínica (de *Kline* — cama), o mesmo que dizer, que foi o primeiro a visitar os doentes em suas casas, como nos nossos dias.

Nos templos sagrados dedicados a Esculápio era este deus pagão representado de diferentes formas. No de Epidauro erguia-se uma estátua de tamanho extraordinário, de marfim e ouro, feita pelo célebre escultor Trasimedes. Mais frequente era a figura do herói, de pé, envolta numa ampla túnica, de peito nu, apoiada a mão direita num nodoso bastão em que se enrola uma serpente.

Não são concordes os historiadores acerca do significado desses atributos. Segundo uns, a serpente significava a argúcia, a vigilância e a prudência, qualidades estas que um médico deve possuir; segundo outros, a necessidade que tem a Medicina de renovar-se constantemente, tal como a serpente, que renova a pele periodicamente. O bastão vinha-lhe do estreito parentesco que Esculápio tinha com Hércules, representado sempre com uma clava.

É curioso notar o papel que na antiguidade representou a serpente nos domínios da crença e da superstição.

Referem velhos alfarrábios, que uma índia teria obtido numa taça de alabastro o veneno da língua da serpente, considerado o primeiro e o mais corrosivo, daí vindo a alusão às *linguas venenosas*, resistentes, através dos tempos, à acção depuradora da moral e da cultura, e ainda existentes nos tempos correntes com igual ou, talvez, superior invulnerabilidade...

Os fenícios chamavam-lhe o Bom demónio; os egípcios representavam o Mundo por uma serpente metida num ovo; os gregos e os romanos viam nela o símbolo da eternidade. Enquanto alguns autores asseguravam que havia povos que utilizavam a sua carne

(\*) Autores consultados, embora nem sempre concordes: Maurice Bouvet, Louis Irissou, Folch y Andreu e Emilio Fraçoso.

como alimento, que lhes prolongava a vida extraordinariamente, outros, como Charaz, atribuíram-lhe a qualidade de medicamento. Hoje, ainda, entre nós se emprega o chá da pele da cobra contra o quebranto e outras formas de mau olhado. A rapidez com que se move de um para outro lado, as figuras aparentemente místicas que parece formar quando se enrosca sobre si, a sua força e longevidade e, ainda, o perigo da sua mordedura, feriram de tal modo a imaginação dos homens primitivos, que os Asclépiades tinham nos seus templos serpentes amestradas, que utilizavam em feitiçarias diversas.

Plínio escreveu que a serpente era o emblema da Medicina porque fornecia à arte de curar preciosos remédios.

Quando, mais tarde, (segundo J. Orient, no princípio do Século XII) a arte de curar se cindiu, nitidamente, em duas, isto é, quando a evolução dos conhecimentos trouxe a necessidade de especializar o estudo e a prática da Medicina, bem como a preparação e o estudo da acção farmacodinâmica dos medicamentos, a Farmácia e a Medicina passaram a constituir duas ciências distintas, de categoria igual e intimamente ligadas. A Medicina adoptou como emblema o bastão com a serpente, de Esculápio; a Farmácia aproveitou do mesmo a serpente, completando a representação da sua ramificação profissional, com uma palmeira enraizada à terra.

O emblema da Farmácia, como o apresenta em nitida gravura o Codex Medicamentarius Gallicus, na sua 6.<sup>a</sup> edição, apareceu pela primeira vez, assim completo, em 1777, em França, adoptado pelo *Collège de Pharmacie de Paris*. Mais tarde, a Sociedade Farmacêutica Lusitana, academia científica fundada em 1835, inscreveu-o no artigo 2.<sup>o</sup> do seu Estatuto. Ela o escolheu, ela o difundiu, ela o oficializou, como colectividade há muito mais de um século, de facto e de direito, representativa das Ciências Farmacêuticas em Portugal. Diplomas de Curso, reproduzem-no integralmente.

Qual o significado de cada um dos elementos que constituem o emblema?

O Estatuto da Sociedade Farmacêutica Lusitana, aprovado em 7 de Maio de 1838, diz ser a palmeira um dos símbolos da Natureza e a serpente, o símbolo de Esculápio. Mais explícito, porventura, e mais completo será, que a serpente, a palmeira e a terra representam os três reinos da Natureza: o vegetal, representado pela palmeira; o animal, representado pela serpente; o mineral, pela terra. A divisa é: *In His Tribus Versantur*, da qual se depreende, que estes três reinos forneceram as matérias primas da Farmácia.

ADOLFO TEIXEIRA

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

# BIBLIOGRAFIA

## «REVISTA FARMACÊUTICA» DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS DA ÍNDIA PORTUGUESA

Recebemos e agradecemos mais dois números (2.º e 3.º) da Revista Farmacêutica, órgão do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa que continua a manter esplêndido aspecto gráfico e óptima e valiosa colaboração.

Transcrevemos a seguir os sumários destes dois volumes:

### VOLUME II

- Editorial  
Professor Doutor Alvaro Colaço  
A Orgânica da Investigação Científica — Prof. Dr. Alvaro Colaço  
Sócios Honorários do Sindicato  
Revivescência da Ciência Farmacêutica em Goa — Dr. Pedro Joaquim Peregrino da Costa  
As Farmácias e os Farmacêuticos Goeses. A sua missão e o âmbito da sua acção — J. Rafael dos Remédios Barreto  
Acerca das Preparações Medicamentosas — Dr. António da Piedade Noronha e Cirilo de Oliveira Fernandes  
Dois Boticários célebres de Goa no Século XVII — José Avelino Soares  
O Frog Test na determinação da Gravidez — Augusto Barreto  
Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa — Palmira Sabina Lopes  
Estudo sobre a história da Farmácia Ayurvédica — Xripati R. Vaidia  
Secção Profissional

### VOLUME III

- Dr. António da Piedade Noronha  
A Farmácia na Organização Corporativa — Prof. Doutor Guilherme de Barros e Cunha  
Estudos de Princípios Activos de *Gymnema Sylvestre*, Robert Brown — Prof. Dr. António da Piedade Noronha e Maria Silvia Teresa Veloso Pinto  
A quimioterapia e a quimioprofilaxia da filariase bancroftiana — Dr. José Filipe Mesquita  
Plantas aromáticas de Goa — Joaquim Rafael dos R. Barreto  
A Amebíase e o Diagnóstico Laboratorial — Augusto Barreto  
O Futuro da Farmácia — Domingos Xavier Carlos Correia  
Estudo sobre a História da Farmácia Ayurvédica — Xripati R. Baidia  
O Progresso da Farmácia — Eduardo José M. de Sousa  
Secção Profissional.

M. T.

### PERMUTA DE LIVROS

Por acertada sugestão da Direcção da Secção do Porto do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, criamos esta nova Secção que se destina à troca, compra e venda de livros entre todos os nossos leitores.

Desnecessário se torna encarecer as vantagens que daqui podem advir e, por isso, esperamos que os leitores passem a utilizar esta Secção de modo a que no próximo número já possamos anunciar algumas ofertas e procuras.

O CORPO REDACTORIAL

# SECÇÃO PROFISSIONAL

## I — DOCTRINA

### PROBLEMA QUE É NECESSÁRIO RESOLVER E QUE IMPLICA O PRESENTE E O FUTURO DOS FARMACÊUTICOS EM PORTUGAL

Este artigo não tem a data da Revista em que é publicado. Foi escrito um ou dois meses antes da sua publicação. Talvez por isso chegue ao contacto dos nossos leitores, desactualizado. Desde já fazemos votos porque assim suceda. Sinal era de que um dos problemas que mais tem preocupado os farmacêuticos portugueses e portanto a Direcção do seu Sindicato, estaria resolvido.

O Decreto n.º 39 633 de que tratámos no último número desta Revista possui, como dissemos e para o qual chamámos a atenção, o seu artigo 1.º que contém matéria confusa e de cuja interpretação depende o futuro dos farmacêuticos portugueses no que diz respeito a um dos seus sagrados direitos em todo o mundo respeitado.

Recordamos:

«Art. 1.º — parágrafo 2.º: *Não é abrangida pelo condicionamento a preparação dos produtos tóxicos e a dos destinados a venda directa ao público, podendo as farmácias proceder à sua colocação no mercado desde que se trate de produtos que por elas vinham sendo já preparados, sob a reserva de nos rótulos e embalagens se indicar a sua proveniência.*»

Desde que se leia só a parte sublinhada, pois o restante não tem qualquer significado, pode verificar-se que os medicamentos especializados que os farmacêuticos vinham anteriormente preparando nas suas farmácias — e só esses — podem continuar a ser colocados no mercado. Por outras palavras: os farmacêuticos ficariam, em Portugal, proibidos daqui em diante, de preparar nos laboratórios das suas farmácias, especialidades farmacêuticas destinadas a terem expansão remuneradora. No entanto qualquer indivíduo que adquira um alvará de laboratório tem a liberdade de preparar ou mandar preparar no seu laboratório qualquer medicamento que ele próprio, como patrão, se pode dar até ao luxo de conceber.

Acaso não existirão farmácias com os seus laboratórios mais bem apetrechados do que muitos laboratórios? Acaso serão necessárias instalações especiais ou aparelhagem especial que uma farmácia não tenha ou não comporte, para fazer umas hostias, pilulas, supositórios, muitas empoles, comprimidos, etc.?

Porquê esta diferença de tratamento?

Residirá o valor do medicamento no local ou no nome da casa em que se prepara?

Não. O motivo não pode ser nenhum destes. Contudo não o descortinamos. E ainda menos quando comparamos o tratamento dado aos farmacêuticos portugueses com o conferido aos seus colegas estrangeiros.

Já se disse em representação entregue superiormente pelo Sindicato, que um farmacêutico estrangeiro pode sempre tentar introduzir e vender no mercado nacional, um medicamento por si preparado nem sempre sabemos aonde; em contrapartida igual direito ficaria definitivamente vedado aos farmacêuticos portugueses no seu próprio país.

Será sustentável uma tal situação?

Outro argumento nos ocorre. Pode um farmacêutico conceber, estudar e preparar um medicamento de real valor terapêutico e vendê-lo na sua farmácia, mas não pode colocá-lo no mercado prejudicando e impedindo a sua expansão e o seu desenvolvimento económico. Em face dum tal caso qualquer laboratório pode lançar mão da ideia, concretizá-la e desenvolvê-la comercialmente usufruindo assim o trabalho e o saber dos outros.

Pois estamos presentemente vivendo esta situação anómala.

A Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos suspendeu, quando da publicação deste decreto, os licenciamentos (preços exclusivamente) de novos pedidos de especialidades farmacêuticas até que fosse publicado o Regulamento previsto no Art. 26.º do mesmo decreto, regulamento que tem por fim fazer o verdadeiro condicionamento dos medicamentos especializados e que, como está prometido, porá os farmacêuticos no lugar que a letra do decreto inconcebivelmente lhes tirou.

Esta atitude lógica não pode ser mantida. O Regulamento ainda não foi publicado apesar de pronto e o contencioso daquele Organismo não vê, juridicamente, razão para suspender a execução do Decreto que diz que só às farmácias não é permitido o lançamento de novos medicamentos especializados no mercado. Daqui o ter de se levantar a suspensão verificada e, até que se publique o almejado Regulamento, que esclarecerá que as farmácias têm iguais direitos que os «laboratórios», os farmacêuticos encontram-se nesta situação de inferioridade perante indivíduos e entidades não farmacêuticas e perante os seus próprios colegas estrangeiros que podem, sem qualquer espécie de condições introduzir em Portugal as banalidades que entenderem desde que... o preço lhes seja aprovado.

O condicionamento dos medicamentos especializados está estabelecido há muito em inúmeros países altamente civilizados como a Austria, Bélgica, Brasil, Dinamarca, França, Itália, Canadá, Noruega, Suécia, Espanha e até no nosso Estado da Índia; no entanto nenhum destes países teve a paradoxal ideia de retirar aos seus próprios farmacêuticos o direito de preparar esses medicamentos desde que demonstrem terem condições materiais e científicas para o fazerem.

Quer dizer: em Portugal os farmacêuticos estão proibidos de preparar medicamentos sempre que eles se destinem a serem lançados no mercado e — o que é mais grave — em manifesto benefício dos farmacêuticos estrangeiros cujos produtos podem ser sempre apresentados para aprovação e conseqüente introdução no país.

É verdadeiramente amargo que sejam precisamente aqueles que, chamando a atenção do Governo, pediram medidas que elevassem o nível tão baixo da indústria dos medicamentos especializados em Portugal, estejam a ser precisamente as vítimas de tão nobre, isenta e patriótica atitude.

A Sua Excelência o Senhor Subsecretário da Assistência daqui ousamos respeitosa-mente chamar a sua esclarecida atenção para tão injusta como deprimente situação, pedindo-lhe que, tão depressa quanto possível, faça publicar o Regulamento a que se refere o Art. 26.º.

É necessário que seja feita justiça a que aliás os farmacêuticos portugueses têm incontestável direito.

MOZ TEIXEIRA

## UNIÃO FABRIL FARMACÊUTICA

### Um caso raro de honestidade comercial

A União Fabril Farmacêutica (na gíria farmacêutica *CUF*) era um dos muitos armazenistas que fornecia directamente ao público através da sua farmácia, com descontos ilegais, não respeitando a letra dos regulamentos e prejudicando os farmacêuticos, seus naturais clientes. Parece que o facto causador de tal anomalia tinha origem na regalia dada ao seu pessoal de poder obter os medicamentos de que necessitasse com grandes descontos (20%). Deste modo não havia parente, amigo ou aderente que não usufruísse de percentagens nos remédios e alguns casos haveria que constituiriam grande negócio para aqueles empregados que retivessem nas suas mãos parte do *bonus* que lhe era oferecido.

Não sabemos se algumas empresas fora do comércio dos medicamentos, também obtinham da CUF as mesmas condições especiais dadas aos seus empregados. O certo é que tais práticas ilegais cessaram completamente, não devido a qualquer repressão, mas sim por livre decisão da direcção daquela empresa, o que representa um caso raro de honestidade comercial entre os «Armazenistas», que não queremos deixar de louvar arquivando-o nas colunas da «Revista Portuguesa de Farmácia».

Aos farmacêuticos portugueses e, principalmente, àqueles que possuem farmácia não passará certamente despercebida a atitude tomada pela União Fabril Farmacêutica que, deste modo, colabora eficaz e realmente com os farmacêuticos numa tentativa de atenuar a crise que alguns gananciosos sem apuro comercial lhe estão fazendo atravessar.

A União Fabril Farmacêutica merece, portanto e daqui em diante, pelo menos a simpatia dos farmacêuticos portugueses.

M. T.

## II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

**131) Pergunta** — Sou director-técnico da Farmácia X, pertença duma colectividade, a qual, além do farmacêutico signatário desta, com 15 anos de serviço, tem mais dois empregados com a categoria de ajudantes técnicos. A citada farmácia, por não existir outra na localidade, encontra-se de serviço permanente.

Como o Contrato Colectivo de trabalho em vigor apenas se refere aos ajudantes de farmácia, rogo a V. Ex.<sup>as</sup> a fineza de esclarecerem, segundo a lei, a situação dos directores técnicos de farmácia que não sejam seus proprietários, isto é, por conta de entidade patronal, nos seguintes pontos:

a) — *Remuneração do trabalho:*

Qual o vencimento que me compete.

b) — *Prestação do trabalho:*

- 1) Se estou sujeito ao horário de trabalho.
- 2) Se, tendo a farmácia dois ajudantes técnicos e como não há serviço por turnos, sou obrigado a trabalhar aos domingos e dias feriados e como é remunerado o trabalho, em caso afirmativo.
- 3) Como a farmácia está de serviço permanente, no caso de trabalhar ao domingo se tenho direito a que o serviço seja pago com 100%, com direito a descanso num dos 3 dias seguintes.

c) — *Férias*

Tendo a farmácia três empregados, e o farmacêutico 15 anos de serviço, a quantos dias de licença tenho direito. — A. S. P.

*Resposta* — Sobre os pontos da consulta informamos:

a) — O vencimento é estabelecido por acordo entre as duas partes visto não haver contrato colectivo e não estarem estabelecidos ordenados mínimos para a classe farmacêutica.

b) 1) — Não é obrigado a trabalhar mais de 8 horas, embora a sua qualidade de director técnico o isente do horário de trabalho.

2) — Na sua qualidade de director técnico é obrigado a prestar assistência à farmácia com a devida assiduidade. O serviço nocturno pode no entanto ser feito por ajudante técnico que será remunerado nos termos do respectivo contrato colectivo.

3) — O serviço prestado por V. Ex.<sup>a</sup> aos domingos e feriados é pago com 100% de aumento, sendo sempre obrigatório o descanso num dos três dias seguintes.

c) A lei diz que só tem direito a férias o pessoal de empresa que empregue normalmente seis ou mais pessoas. Em relação ao farmacêutico tal regalia terá de constar do seu contrato individual, observando-se em tal caso o disposto no Art. 1.º do Decreto n.º 9 431. — J. O.

**132) Pergunta** — A fim de desfazer umas dúvidas concernentes ao preço regimental das duas fórmulas que junto lhe envio, muito lhe agradeçia o favor de mandar dizer qual é o preço real, feito como é de lei, pelo Regimento dos Preços dos Medicamentos em vigor — M. J. S.

*Resposta* — 1.ª fórmula:

Essência de Pinheiro .....	140 grs.
Alcool isopropílico .....	50 »
Texapon (Dehydag) .....	350 »
(aspecto de linimento)	

A esta fórmula, pela sua composição e quantidade deve, salvo melhor opinião, ser aplicado o disposto no n.º 12 das «Disposições Gerais» pelo que o consulente poderá fazer o preço que entender.

2.ª fórmula:

Eucerina .....	150 grs.
Água saturada de ácido bórico .....	150 »
Essência de rosas .....	0,5 »

O preço desta fórmula é calculado da seguinte maneira:

Eucerina, 150 grs. a 85\$00 = 12\$75 × 1,6 .....	20\$40
Ácido bórico, 4,5 grs. ....	\$50
Água destilada 145,5 grs. ....	\$591
Ess. de rosas (sintética) 0,5 grs. ....	3\$40
Manipulação (pomada) .....	8\$00
	<hr/>
	32\$891

Preço a marcar — 32\$90. — M. T.

133) Pergunta — Tendo tido dificuldade e não chegando mesmo a conseguir preparar a fórmula junta, muito grato ficaria se me informassem do método a empregar para obter uma preparação estável:

Enxôfre .....	12 grs.
Ácido salicílico .....	16 »
Amphoserina K .....	20 »
Álcool, glicerina, água de rosas ãã q.b.p. ....	200 »

L. J. G.

Resposta: A fórmula que V. Ex.ª nos apresenta não é exequível pois a quantidade de agente emulsionante não permite a incorporação da totalidade dos líquidos. De facto as referências publicadas pelo Laboratório Dehydag sobre pomadas, linimentos, etc., de composições parecidas, referem o emprego, em geral, de Amphoserina P e sempre na quantidade visinha de 50%.

Em todo o caso tentámos não só aumentar a quantidade de Amphoserina K mas ainda associá-la a outros agentes emulsivos de tipo *água em óleo* (colesterol, alcoois de lá, Amphoserina P) sem conseguir uma pomada estável mesmo adicionando ainda agentes tencioactivos complementares (tweens, por ex.).

Aconselhamos sugerir ao médico (dada a impossibilidade de executar a fórmula) preparar antes uma pomada contendo uma emulsão do tipo inverso — óleo em água — utilizando por exemplo a associação de Lanete N e Cetiol.

A fórmula seguinte originou um produto de consistência satisfatória, tipo linimento, com uma boa estabilidade (leve separação ao fim de 48 horas) homogeneizando-se facilmente por agitação:

I — Enxôfre precipitado .....	12 grs.
Ácido salicílico .....	16 »
II — Lanete N .....	10 »
Cetiol .....	20 »

III — Água de rosas, álcool, glicerina ãã q.b.p.  
200 gr.

Funda II junte I e adicione III a pouco e pouco.

M. T.

134) Pergunta — Na Farmácia que dirijo, propriedade de Hospital de Misericórdia, tem muito consumo a fórmula n.º 605 (Xarope de lactofosfato de creosota, composto) que substitue o Xarope de Famel do «Formulário dos Medicamentos para as Associações Mutualistas».

Nela entra um estupefaciente (cloridrato de cocaína).

As respectivas receitas tem sido inutilizadas e arquivadas.

Pergunto: devo continuar a fazê-lo? — O. P. M.

Resposta: — Deve registar as receitas no respectivo livro e arquivá-las. — M. T.

### III — NOTICIÁRIO

#### III CONGRESSO LUSO-ESPANHOL DE FARMÁCIA

Na histórica cidade de S. Tiago de Compostela, realizou-se de 22 a 29 de Agosto findo, o II.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia.

Pela elevada importância que o mesmo representou para a classe farmacêutica, não podemos deixar de assinalar, com uma referência especial, esse notável acontecimento que uma vez mais evidenciou o nível profissional e científico do farmacêutico peninsular, estreitando ainda mais os laços de amizade entre os dois povos vizinhos.

Ao contrário do que muitos pensam, este último aspecto, só por si, bastaria para justificar o próprio congresso, não só pela troca de opiniões, como pelas relações pessoais que têm lugar nestas reuniões entre os farmacêuticos de Portugal e Espanha.

As atenções recebidas pelos portugueses foram inextinguíveis, não só no decorrer dos trabalhos e sessões que tiveram lugar na encantadora Galiza e nas demais recepções aos congressistas e suas famílias.

Com a recepção aos congressistas e entrega de documentos oficiais na secretaria



*A Mesa que presidiu à sessão inaugural do Congresso*

da Faculdade de Farmácia, no dia 22, foi dado conhecimento do programa definitivamente estabelecido.

Pelas 10 horas da manhã do dia 23, teve lugar, na capela da Universidade de S. Tiago de Compostela, a celebração duma missa, seguindo-se a sessão inaugural no salão nobre da mesma Universidade, presidida pelo insigne farmacêutico Prof. Casares Gil, que dava a direita ao Prof. Anibal de Albuquerque, vice-presidente do Congresso e Director da Faculdade de Farmácia do Porto, e a esquerda ao Prof. Pedro Pena Gamallo, vice-reitor da Universidade, tomando ainda lugar na mesa da presidência os Professores Jaime Gonzalez Carreró, Director da Faculdade de Farmácia de S. Tiago, Henrique Otero, alcaide de S. Tiago, Joaquim Mendes Ribeiro, director da Escola Superior de Farmácia de Lisboa, Lopes Rodrigues, e Laroze Rocha, da Faculdade de Farmácia do Porto, e os Drs. Carlos da Silva Araújo, delegado do Brasil ao Congresso, Ramon Furrientes, presidente dos colégios farmacêuticos espanhóis, Prof.

Telles Palhinha, da Academia de Ciências de Lisboa, Dr. Carlos Coutinho, chefe do laboratório da Companhia das Águas de Lisboa e capitão-tenente farmacêutico-naval, Dr. Carlos Silveira, presidente do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos Portugueses, e muitos mais, representantes da *élite* farmacêutica em actividade nos diferentes sectores da vida civil e militar.

Na mesa dos secretários estavam os Professores Ramon Casares Lopez, Aniceto Charro e Alberto Carlos Correia da Silva, secretário da comissão portuguesa. (É de parte da mesa da presidência a fotografia que publicamos).

Ocupados os respectivos lugares ouviram-se os hinos dos dois países, escutados em sentido recolhimento pela assistência que enchia completamente a grandiosa sala.

Começou depois por usar da palavra o secretário do Congresso Prof. Casares Lopez que, depois de saudar os congressistas presta homenagem à memória do Prof. Lupi Nogueira que foi quem idealizou estas reuniões, historia os dois Congressos anteriores, terminando por invocar a protecção do Apóstolo para os farmacêuticos dos países.

Falou depois o Prof. Otero Aenlle, alcaide de S. Tiago, que saudou os congressistas na sua dupla qualidade de membro da comissão e alcaide da cidade.

Seguiu-se no uso da palavra o Prof. Anibal de Albuquerque que proferiu a brilhante alocação que inserimos em lugar de destaque.

Instalado pelo presidente do Congresso e embora colhido de surpresa, o Prof. Telles Palhinha em simples e comovidas palavras fez votos para o bom êxito do Congresso.

Finalmente o Prof. Casares Gil, em notável oração de sapiência, historia os progressos verificados pela ciência farmacêutica nos últimos anos, encerrando-se assim o brilhante acto inaugural.

No salão da reitoria, o vice-reitor da Universidade deu em seguida recepção aos membros das comissões do Congresso e outros elementos de relevo presentes, tendo-se trocado saudações entre os Professores G. Carreró e Anibal de Albuquerque durante o vinho de honra oferecido.

A tarde reuniram-se pela primeira vez os presidentes das oito secções que compunham o Congresso, para a constituição das mesas e instalação das ditas secções.

Ouviu-se a seguir uma brilhante conferência do Prof. Lora Tamayo, catedrático de química orgânica da Universidade de Madrid, sobre «Exposicion de los resultados obtenidos en el laboratorio en aspectos preparativos y analíticos de la síntesis diénica».

Logo a seguir assistiu-se a um festival folclórico na monumental Praça de Espanha, tendo como fundo a magestosa catedral, em que se exhibiu, com muito agrado, o rancho «Cantigas e Agarimos», sendo para destacar a graciosa coreografia interpretada por um coral de pequeninos que encantaram a assistência; seguiu-se ao festival uma recepção oferecida pelo Prof. Otero Aenlle, alcaide de S. Tiago.

Na manhã do dia 24 partiram os congressistas para uma excursão à pitoresca cidade de La Caruña, onde foi proferida pelo Prof. Laroze Rocha uma interessante conferência sobre «Modernos Aspectos da Toxicologia» que oportunamente teremos a honra de publicar.

Foram os congressistas em seguida recebidos no Palácio Municipal onde teve lugar uma recepção de boas vindas e foi servido um vinho de honra, seguindo-se um almoço no Hotel Finisterra.

A tarde, no parque da cidade, realizou-se um festival tendo dançado para os congressistas o grupo folclórico «Cantigas da Terra».

No dia 25 principiaram às 9 horas da manhã os trabalhos das diversas secções que terminaram perto das 11 horas para se dar início à grandiosa peregrinação dos farmacêuticos congressistas ao túmulo do Apóstolo Santiago, em que tomaram parte mais de 600 pessoas, cerimónia que, quer pela profunda unção religiosa dos participantes, quer pelo significado de que se revestiu, quer ainda pelo colorido que lhe emprestou o modo tipicamente espanhol como se apresentaram as senhoras, constituiu um acto que perdurará na memória dos que tiveram a ventura de o viver.

Na catedral falou Sua Eminência o Cardeal-Arcebispo Doutor Fernando Palacios, concedendo aos congressistas a sua benção. Revestiu-se de invulgar solenidade a imposição da medalha de «Hermano Mayor de la Archicofradia Universal del Apóstolo» aos Professores Anibal de Albuquerque e Gonzalez Carreró e Doutor Ramon Furrrientes.

Seguiu-se um almoço oferecido pela comissão organizadora portuguesa aos seus colegas espanhóis, tendo aos brindes falado os Professores Amaral e Albuquerque e Casares Gil, e ainda o Dr. Silva Araujo, delegado do Brasil.

A tarde continuaram os trabalhos nas diversas secções.

A noite, oferecido pela Faculdade de Farmácia de Santiago, realizou-se um festival

no belo ambiente do Palácio Fonseca, em que se ouviu o coral polifónico «Follas Novas», de La Coruña e a Tuna Universitária de Compostela; estes, com a sua alegria juvenil, fizeram reviver aos congressistas os seus bons tempos de estudantes. Uma delicada ceia findou este memorável dia.

No dia 26, dedicado à cidade de Vigo, foram visitados os Laboratórios Zeltia, que em todos deixaram a melhor das impressões, tendo os seus directores sido duma gentileza cativante para com os congressistas.

À tarde, no instituto «Santa Irene», o Prof. José Clavera, decano da Faculdade de Farmácia de Granada, proferiu uma brilhante conferência intitulada «La Geopolítica del hambre». Os congressistas foram em seguida recebidos pelo alcaide de Vigo, no Palácio Municipal de Castrelos, tendo o Dr. Furrientes agradecido a recepção.

No dia 27, depois das sessões de estudo de manhã, realizou-se um passeio a La Toja, joia da paisagem galega, efectuando-se o almoço no Grande Hotel. No regresso os congressistas visitaram a Escola Naval de Marin e seguiram depois para Pontevedra onde foi servida uma ceia fria nos jardins do Parque, regressando-se depois a Santiago.

No dia 28 de manhã efectuaram-se sessões em todas as secções e à tarde reuniram-se os respectivos presidentes para discutirem e aprovarem as conclusões a apresentar na sessão de encerramento.

À noite realizou-se no Hostal de Los Reys Catolicos um banquete de gala, seguido de baile.

No dia 29, último do Congresso, efectuou-se pelas 12 horas no salão nobre da Faculdade de Farmácia, a sessão de encerramento. Falou em primeiro lugar o Prof. Charro, secretário do Congresso, que leu as conclusões finais do III.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia; seguiu-se no uso da palavra o Prof. Jaime Carreró, director da Faculdade de Farmácia, que felicitou os congressistas pelo alto nível científico alcançado pela reunião; falou depois o Prof. Otero Aenlle que disse ficar em Santiago a recordação do Congresso e estar certo que cada congressista levaria também uma saudade; propôs o Prof. Aenlle que fossem enviados telegramas de saudação aos Chefes de Estado dos dois países e aos Ministros da Educação.

Usou a seguir da palavra o Prof. Amaral e Albuquerque que agradeceu em nome dos congressistas portugueses todas as atenções recebidas, congratulando-se pelo êxito alcançado. Propôs o Prof. Albuquerque que os Congressos passassem a efectuar-se de 4 em 4 anos e que o próximo se realizasse em Portugal em local a determinar; foi evidente entre os assistentes a vontade de que fosse Lisboa a cidade escolhida para a próxima reunião.

Falou ainda o delegado do Brasil, Dr. Silva Araujo, que agradeceu também o acolhimento que teve e desejou aos farmacêuticos peninsulares as melhores prosperidades:

Finalmente o Presidente do Congresso, Prof. Casares Gil encerrou o Congresso em nome do Chefe do Estado Espanhol, proferindo antes algumas palavras de exortação aos jovens e de satisfação pelos dias de trabalho útil e entusiástico a que tinha assistido.

E assim terminou, entre abraços de despedida, o III.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia que, como os anteriores, constituiu a afirmação do valor científico duma classe em constante progresso. Os trabalhos apresentados representam uma continuidade que deve ser evidenciada, pois se nos lembrarmos do número e valor das comunicações apresentadas ao inesquecível II Congresso, realizado no Porto, cujos volumes de actas e comunicações são neste momento alvo das mais elogiosas referências na imprensa farmacêutica mundial, verificamos que é preciso de facto haver já um conjunto de condições que tornam possíveis tais empreendimentos que são afinal a afirmação de vitalidade duma classe nem sempre devidamente apreciada.

A terminar, e para que fique devidamente registado nestas colunas, embora em síntese, o que foi o III.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, apresentamos a constituição das mesas das oito secções, os seus temas oficiais e finalmente as conclusões do Congresso.

#### *Primeira secção:*

Química geral e analítica. Farmacofísica e Farmacoquímica.

Presidentes — Prof. Juan García Marquina e Dr. José de Souto Teixeira.

#### *Temas oficiais:*

1.º — Nuevos métodos analíticos físico-químicos de utilidad en Farmacia — Dr. Manuel Ortega Mata.

2.º — Técnicas modernas da físico-química ao serviço da Farmácia — Prof. José do Vale Serrano.

*Segunda secção:*

Química biológica e análises bioquímicas, Bromatologia e Toxicologia.

Presidentes — Prof. J. Montañés del Olmo e Prof. Armando Laroze Rocha.

*Temas oficiais:*

1.º — Los mejorantes químicos de la harina — Prof. Francisco Cuchi.

2.º — Sobre a necessidade de ensaio das farinhas ditas alimentares — Dr. Januário de Oliveira.

*Terceira secção:*

Ciências naturais.

Presidentes — Prof. Mariano Losa e Prof. Telles Palhinha.

*Temas oficiais:*

1.ª — La fitosociologia y las plantas medicinales — Prof. Salvador Goday.

2.º — Importancia de la Edafología en La Agricultura. Prof. Angel de Castro.

*Quarta secção:*

Farmacognosia — Farmacodinamia.

Presidentes — Prof. César González e Prof. Joaquim Mendes Ribeiro.

*Temas oficiais:*

1.º — Significado de las unidades farmacológicas — Dr. Pedro Artigas.

2.º — Colaboração luso-espanhola — Prof. António Lopes Rodrigues.

*Quinta secção:*

Microbiologia — Parasitologia — Higiene.

Presidentes: Prof. Felipe Dorado e Cap.-ten. farmacêutico Carlos Coutinho.

*Temas oficiais:*

1.º — La microbiologia como ciência farmacêutica — Prof. Benito Varela.

2.º — Contribuição do farmacêutico no tratamento das águas de abastecimento — Dr. Eduardo Paquete.

*Sexta secção:*

Farmácia galénica e Industriais farmêuticas.

Presidentes — Prof. Francisco Rodríguez e Ten.-cor. farmacêutico Homero Ferreira.

*Temas oficiais:*

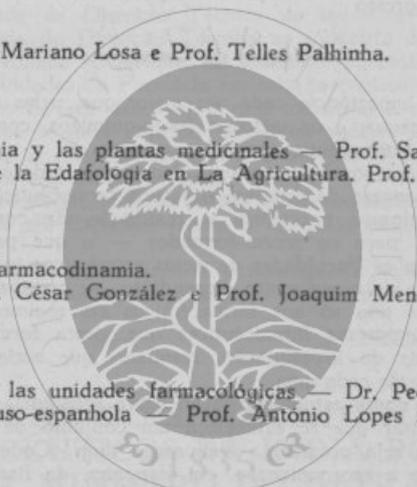
1.º — El farmacêutico en la industria — Dr. António López.

2.º Sobre a necessidade de uniformização da nomenclatura em Farmácia Galénica — Dr. Luis da Silva Carvalho.

*Sétima secção:*

Assuntos profissionais.

Presidentes: Dr. José Bayna e Dr. Carlos Silveira.



## Centro de Documentação Farmacêutica

*Ordem dos Farmacêuticos*

*Temas oficiais:*

- 1.º — Presente y futuro de la Profesión — Dr. Vicens Socas.
- 2.º — Condicionamento das especialidades farmacêuticas — Dr. Alberto Mourato Vermelho.

*Oitava secção:*

História da Farmácia.

Presidentes: Prof. Guillermo Folch Jou e Prof. Guillerme Barros e Cunha.

*Temas oficiais:*

- 1.º — História de la enseñanza de la Farmacia en Santiago — Dr. Luis Eleizegui.
  - 2.º — Farmácia e Assistência Social — Prof. Guillerme de Barros e Cunha.
- Conclusões do Congresso

**Conclusões do Congresso**

1.ª a) — Dada a importância cada vez maior que, pelas suas múltiplas aplicações, vêm tendo os conhecimentos e os métodos físico-químicos, considera-se necessária uma maior especialização do Farmacêutico naqueles sectores.

b) — Para se alcançar aquele objectivo, além dum estudo completo das disciplinas já incluídos no curso, e capazes de dotarem o futuro farmacêutico dos conhecimentos teóricos indispensáveis, julga-se necessária a realização de cursos de aperfeiçoamento, eminentemente práticos, para os recém-formados — o que pressupõe evidentemente a obrigaçao de se dotarem as Faculdades de meios económicos indispensáveis para a aquisição de material, por via de regra muito dispendioso —; material e laboratórios estes que deveriam ser facultados não só aos farmacêuticos em regimen de especialização, mas também às diferentes empresas farmacêuticas que, desta forma, poderiam resolver os seus próprios problemas de investigação, resultado que seria impossível conseguir-se com os meios ao alcance de cada uma.

2.ª — Apoiados na nossa actual legislação sobre substâncias alimentares ampliando-a convenientemente, solicitar que se estabeleça um conjunto de disposições gerais sobre Bromatologia por onde seja possível a elaboração dum «Codex Alimentarius».

3.ª — Recomenda-se a reorganização, em Espanha, da fiscalização sanitária de alimentos, coordenando-a com um serviço de repressão de fraudes, integrado nas instituições municipais, provinciais e estaduais, por forma a assegurar-se o seu funcionamento, com a máxima eficiência em defesa da saúde pública; ao mesmo tempo, expressa-se o desejo de que em Portugal, num futuro próximo se crie uma Inspeção de Géneros Alimentícios dentro das mesmas características.

4.ª — Impõe-se a necessidade de se incluir nas obras que tratam da cultura das plantas medicinais e do aproveitamento das espontâneas, um resumo das condições edáficas e fitosociológicas em que as mesmas se desenvolvem em melhores condições. Este resumo deveria também figurar no nosso Código Oficial, a Farmacopeia, sempre que se tratasse de plantas medicinais e, muito especialmente, das existentes nos solos nacionais.

5.ª — Que se consiga dos respectivos países o estudo e entrada em vigor das propostas aprovadas nos anteriores Congressos sobre o cultivo, colheita e «estandardização» das plantas medicinais da Península, assim como o incremento dos estudos teórico-práticos da ciência botânica na licenciatura de Farmácia em Portugal.

6.ª — Criação de padrões peninsulares das drogas em que se torna absolutamente necessária a dosagem biológica, eliminando as anidades animais, por estas variarem com os diversos ambientes de realização, e procurando que as Comissões respectivas possam recolher os elementos estatísticos suficientes para se chegar ao estabelecimento ideal da unidade clinica.

7.ª — Aconselhar que a microbiologia no ensino de Farmácia seja orientada tanto no sentido sanitário como no químico e industrial. Torna-se necessário o estudo da Quimioterapia dedicando especial atenção ao conhecimento dos antibióticos.

8.ª — Solicitar que se aproveite o máximo da competência especial do farmacêutico no controle analítico das águas de abastecimento aos centros urbanos e rurais.

9.ª — O ensino da Parasitologia deverá abranger, além dos parasitas animais e vegetais que afectam o homem, os que vivem nos animais ou plantas úteis à Farmácia.

Para se alcançar o máximo proveito destes estudos, assim como dos de Microbiologia animal, deve dar-se-lhes o mais amplo caracter pratico.

10.<sup>a</sup> — a) — Tendo em linha de conta os beneficios de ordem vária e as razões de prestigio que reclamam a utilização de termos exactos, perfeitamente adequados e ajustados à linguagem farmacêutico-galénica (e dum modo geral a toda a Ciência Farmacêutica), propor a criação duma Comissão Hispano-Portuguesa (sendo possível assistida por um delegado do Brasil ou, melhor, por delegados sul-americanos), encarregada do estudo da unificação da nomenclatura usada em Farmácia Galénica.

b) — Se assim for julgado conveniente para matéria de tanta importância, organizar um conclave expressamente destinado à apreciação e consequente aprovação das resoluções preconizadas pela referida Comissão de estudo.

c) — Que aquela Comissão, depois de aprovadas as conclusões da mencionada reunião, providencie junto da indústria farmacêutica (de preferência através dos organismos officiais) para que nas literaturas e rótulos se adoptem unicamente as designações que estejam de acordo com a terminologia aprovada.

11.<sup>a</sup> — Criação da Cátedra de Farmácia Industrial.

12.<sup>a</sup> — Obrigatoriedade de Direcção Técnica na indústria de cosméticos.

13.<sup>a</sup> — Obrigatoriedade de Direcção Técnica na indústria de conservas alimentares.

14.<sup>a</sup> — Em face do volume actual que, em todos os aspectos da vida nacional, representam as diferentes actividades da Farmácia em relação com os interesses públicos, tanto no campo científico como no seu desenvolvimento industrial e profissional, o Congresso opina, mais uma vez, que se deve solicitar dos altos poderes a criação de organismos destinados exclusivamente a estes misteres, já que até sob o ponto de vista económico tal falta se reveste de transcendente importância.

15.<sup>a</sup> — Petição da promulgação duma lei que em consonância com o desenvolvimento da profissão farmacêutica em Espanha, regule o exercicio da Farmácia nas suas actividades.

16.<sup>a</sup> — Oferecer aos poderes públicos a desinteressada colaboração da Classe Farmacêutica Espanhola na luta contra as pragas do campo, para a qual está devidamente capacitada.

EDUARDO PAQUETE

## HOMENAGEM DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS DA ÍNDIA PORTUGUESA AO SR. MINISTRO DO ULTRAMAR

Conforme oportunamente demos noticia foi criado em meados do ano passado no Estado da Índia Portuguesa o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, organismo instituido em bases semelhantes às do seu género da metrópole e através do qual, por diploma promulgado nesse sentido, se garante a boa execução do regulamento elaborado para o desempenho das actividades farmacêuticas naquella parcela do território nacional. O conselho geral do referido Sindicato, dado o alto interesse da medida, testemunhou nessa altura ao Governo o seu reconhecimento pela decisão e resolveu depois testemunhar, de forma especial, ao sr. comandante Sarmento Rodrigues, ministro do Ultramar, o agradecimento da classe que representa, fazendo-o seu sócio honorário. Tomada essa resolução, solicitou ao professor do Curso de Farmácia da Escola Médico-Cirúrgica de Goa, Sr. Dr. António da Piedade Noronha, que, ao deslocar-se à metrópole, em gozo de férias, fosse portador do respectivo diploma e o entregasse pessoalmente àquele membro do Governo. Dessa missão se desempenhou no dia 5 de Novembro último o mencionado professor, que pediu audiência ao Sr. Comandante Sarmento Rodrigues e por ele foi recebido no seu gabinete de trabalho. Acompanharam o Sr. Prof. Dr. Piedade Noronha, além de outras individualidades metropolitanas e luso-indianas, os Srs. Profs. Doutores Mendes Ribeiro e Barros e Cunha, directores das Faculdades de Farmácia de Lisboa e Coimbra; Prof. Doutor Vale Serrano, em representação da Faculdade do Porto; Profs. Drs. Pissur Lencar, director do Arquivo Histórico de Goa, e Renato Fernandes, da Escola Médico-Cirúrgica; padre Graciano Morais, professor da Escola Superior Colonial; Drs. Carlos Silveira, Mário Veiga Fialho e Ramos Machado, Directores do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Metrópole; Drs. Januário de Oliveira e Luis Torres; respectivamente Consultor Técnico e Vogal da Comissão de Interesses Profissionais; Dr. João Alves da Silva, Secretário da Secção do Porto do nosso Sindicato; Prof. Doutor Albano Pereira

e Dr. Moz Teixeira do Corpo Redactorial da «Revista Portuguesa de Farmácia», D. Silvina Fontoura de Carvalho, directora do «Eco Farmacêutico»; Dr. Manuel Godinho de Matos Júnior, Inspector do Exercício Farmacêutico, etc.

A cerimónia, conquanto breve, teve alto significado, pelas afirmações de sentido patriótico a que deu ensejo.

O Sr. Prof. Dr. Piedade Noronha expressou ao ministro o orgulho com que cumpria a missão de entregar-lhe o diploma, a qual proporcionava testemunhar ao Sr. Comandante Sarmiento Rodrigues, em seu nome e no dos seus colegas, as mais afectuosas saudações de portugueses distantes e que, agora como sempre, outro destino não aceitaram, nem acertarão, que o de morrerem portugueses. Para além das palavras que poderia proferir de confirmação da inteira lealdade de todos á Pátria estavam as lágrimas dos seus conterrâneos — mais transparentes, mais expressivas e muito mais sentidas — quando viram ultrajada a bandeira de Portugal, assim como as preces rezadas ao derramar-se novamente sangue português em terras da Índia.

Depois, o ilustre professor da Escola Médico-Cirúrgica de Goa falou do grande in-



O Sr. Dr. Piedade Noronha lendo o seu discurso no gabinete do Sr. Ministro do Ultramar

teresse da promulgação da medida governativa que criou os serviços farmacêuticos no Estado da Índia. Recordou a anterior situação dos profissionais de Farmácia e o facto de esse importante mister público ser exercido sem qualquer amparo legal, intervindo nele pessoas por vezes sem a mínima habilitação própria. Diplomados, ou não possuindo formação alguma, todos se julgavam capazes de exercer uma profissão para a qual é imprescindível uma preparação universitária. E cada vez esta requer mais preocupações e cuidados, pois cada medicamento é, ou deveria ser, produto de profundas e aturadas investigações. O diploma que o ministro do Ultramar tão justa e criteriosamente sancionou — disse — definiu para o Estado da Índia o exercício da missão farmacêutica e garante aos seus profissionais o desempenho de uma função tão nobre como todas as demais que têm por finalidade trazer à Humanidade menos sofrimento e mais alegria. Nada lhe parecia mais lógico nem mais acertado e entendia que qualquer outra solução só poderia ser filiada em interesses feridos ou incompreendidos.

### As necessidades mais instantes das actividades farmacêuticas na Índia Portuguesa

Referiu-se depois o Sr. Prof. Dr. Piedade Noronha ao elevado nível científico que alcançaram os problemas respeitantes à Farmácia e recordou o interesse que tiveram os Congressos efectuados no Porto, em Madrid e Santiago de Compostela, este no mês de Agosto último. Neles foram apresentados muitos estudos sobre plantas medicinais de flora tropical de que a Índia dispõe e podem proporcionar remédios valiosos. Os farmacêuticos indianos — lembrou também — enviaram ao Congresso do Porto algumas comunicações e inscreveram-se nos trabalhos cerca de três dezenas.

O orador acentuou a seguir: «A profissão farmacêutica, sendo tão necessária à medicina no alívio da Humanidade sofredora, e considerada como uma das mais importantes profissões liberais, devido aos recentes progressos científicos que revolucionaram toda a velha terapêutica, carece de ser organizada técnica e cientificamente, na Índia. Remodelar o curso farmacêutico consoante as necessidades actuais, dotar a Escola de Farmácia de um elenco de professores competentes e idóneos, com laboratórios adequados de preparação científica superior e instalar um laboratório farmacotécnico de indústria farmacêutica, são necessidades das mais prementes a serem atendidas.

O Sr. Prof. Dr. Piedade Noronha pôs em relevo os benefícios de ordem social, moral e material que a Constituição Política Portuguesa tem proporcionado a todo o seu Ultramar e, aludindo ao caso especial do Estado da Índia, salientou a alta admiração que a todos merecem as qualidades e a obra do actual governador Bénard Guedes. E concluiu: «É meu desejo que V. Ex.<sup>a</sup> transmita aos srs. Presidentes da República e do Conselho as mais sentidas homenagens e a mais penhorante gratidão dos farmacêuticos da Índia e lhes afirme de que não tememos ameaças nem invasões (pobres invasões!), porque sabemos claramente que a União Indiana nunca nos poderá dar outra civilização, outro sentido de vida, que tanto queremos, como aquela que S. Francisco Xavier —o portador de Jesus— levou até à Índia. Estou certo de que esta será para Suas Ex.<sup>as</sup> a melhor saudação».

### As palavras proferidas pelo Comandante Sarmento Rodrigues

O Sr. Ministro do Ultramar, ao receber o diploma, disse que o aceitava com muita gratidão e que ele constituía uma prova de gentileza da parte do sindicato. Desvanecia-o a presença dos representantes dos vários sectores das actividades farmacêuticas portuguesas. Referindo-se às medidas governamentais no que respeita aos serviços de farmácia no Ultramar, salientou que na parte que lhe dizia respeito simplesmente sancionara a resposta sobre as medidas a tomar e que os serviços do Estado da Índia e do Ministério tinham estudado, esperando com elas dar mais eficiência a um serviço que concorre para o progresso geral.

Quanto às aspirações que o Dr. Piedade Noronha acabava de manifestar, considerava que os estudos farmacêuticos e da rica flora da Índia tinham já tradições que a justificam em absoluto aludindo à «Flora Cocinchenensis» e aos trabalhos notáveis de Garcia da Orta.

Por fim, o Sr. Comandante Sarmento Rodrigues falou do problema da Índia, para evidenciar que todo o êxito conseguido sob o aspecto internacional na questão da Índia — problema que outros criaram e que teve origem em pontos de vista pelo menos errados e outras causas desconhecidas e condenáveis, e nunca qualquer atitude ou má vontade do Governo português — toda a acção desenvolvida teve como base o patriotismo do povo da Índia Portuguesa. Não fora essa circunstância, a actividade que Portugal desenvolveu para resolver com vantagem a grave crise felizmente já passada, não teria obtido o sucesso extraordinário do ponto de vista internacional que efectivamente alcançou.

E concluiu: «É para o povo da Índia que dirijo o meu pensamento neste momento. Recebo esta manifestação como mais um desejo de todos de se cuidar do aperfeiçoamento da defesa e progresso da Índia Portuguesa, em cujo futuro inteiramente confio.

## ESCOLA DE FARMÁCIA DE LISBOA

Visita de cumprimentos — Novas instalações dos laboratórios de Química Orgânica e Inorgânica

No dia 29 de Novembro a nova Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, no enquadramento das visitas de cumprimentos que está efectuando a diversas entidades e personalidades, deslocou-se à Escola Superior de Farmácia de Lisboa no intuito de, na pessoa do seu ilustre Director Sr. Dr. Mendes Ribeiro apresentar cumprimentos ao corpo docente daquele instituto de ensino.

Recebida no gabinete do Director e depois do presidente do Sindicato Sr. Dr. Carlos Silveira ter exposto o fim da visita o Sr. Dr. Mendes Ribeiro proferiu as seguintes palavras que com prazer arquivamos:

«Meus Senhores:

Agradeço-lhes muito penhorado, em nome da Escola, a vossa visita.

Ela significa, com certeza, o carinhoso afecto que lhe dedicam e sem dúvida representa também o desejo de verificarem-se alguns dos nossos legítimos anseios no seu progresso, foram realizado ou então em via disso.

Inimigo convicto de falsos hipertrofismos tenho que adverti-los que o que se fez, embora merecendo da nossa parte agradecimentos muito sinceros às entidades que o consentiram, pouco representa ainda para que este ensino se possa situar na época que vivemos, finalidade plano que gizamos ao assumir o honroso mas também pesado lugar que aqui desempenhamos.

Todos conhecem as ideias que enformam esse plano. Alicerça-se, como disse noutra lugar, na experiência já longa do problema farmacêutico no qual se integra, e é dele o primeiro esteio, o do ensino. Este não pode encontrar solução satisfatória em caprichos ou arranjos de conveniências de grupos ou de legiões, mas no estudo reflectido, na isenção, no alto interesse do País que todos amamos e desejamos servir.

Parece-me pois evidente, meus senhores, a necessidade dos farmacêuticos portugueses meditarem bem os seus problemas e neles o do ensino, procurando encontrar as soluções num estado de espirito iluminado pelas luzes que referi. Só assim se marchará para dias melhores.

Tenho dito vezes sem conto que se o farmacêutico não acompanhar a evolução do remédio este deixará de estar sob o seu domínio. A sua razão de ser desaparecerá. O remédio seguirá o seu caminho mas entregue a outros que lhe seguiram a evolução e aprenderam a dominá-lo.

A primeira solução que o farmacêutico deve procurar é a da organização da Escola que ensina a dominar o remédio da nossa época. Essa Escola — pese aos seus adversários — não existe ainda e há que organizá-la e para essa organização se necessita o estado do espirito que referi e o concurso de todos que o possuam.

Espero que esta visita possa ao menos fazer brotar no coração de todos o desejo vivo de a criar».

Seguiu-se uma visita às antigas e modernas instalações durante a qual o Sr. Dr. Mendes Ribeiro muito gentilmente explicou as transformações por que tem passado ultimamente o antigo edificio e a adaptação que foi realizada numa antiga construção inacabada, agora transformada em modernas e eficientes instalações didácticas.

No antigo edificio ficaram instalados a biblioteca, agora mais acessível, secretaria e laboratórios de Física, Farmacognosia, Farmacodinamia e Galénica.

No moderno edificio a inaugurar muito em breve, talvez dentro deste ano, as Químicas Orgânica e Inorgânica.

No primeiro piso, a um lado, ficam situadas as salas das alunas, respectivos vestiários e lavabos; do outro, as instalações dos alunos, uma grande sala de aulas teóricas, câmara escura e frigorífica, armazem geral de material de vidro e matérias primas. No segundo piso, o principal, ficam instalados, além de duas esplêndidas salas para aulas teóricas os dois grandes laboratórios de Química separados por um corredor central e que constam dos salões dos laboratórios dos alunos em que podem trabalhar individualmente, gabinete do professores com biblioteca privativa, laboratório de investigação dos professores e assistentes, um monta cargas e uma sala de balanças comum aos dois laboratórios.

Todas as instalações visitadas deixaram a melhor impressão nos visitantes que felicitaram o Sr. Dr. Mendes Ribeiro manifestando-lhe a sua grande satisfação pela iniciativa tomada a bem do ensino da Farmácia naquela Escola.

## CONDICIONAMENTO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Acompanhados pelo Sr. Prof. Dr. Barros e Cunha, Director da Escola Superior de Farmácia de Coimbra e pelo Sr. Dr. António da Piedade Noronha, Chefe dos Serviços Farmacêuticos do Estado da Índia, que se encontra na metrópole em gozo de licença graciosa, foram recebidos por S. Excelência o Sr. Ministro do Interior, as Direcções do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e da sua Secção do Norte, que ali se apresentaram com o fim de solicitar de S. Excelência a breve publicação do Regulamento que condicionará a preparação dos medicamentos especializados, previsto pelo Art. 26.º do Decreto-Lei n.º 39 633.

## REPRESENTAÇÃO ESTRANGEIRA

Pede-nos a firma Schubert & C.º de Copenhague (14, Holbergsgade) a publicação do seguinte:

«Fabricantes dinamarqueses de moderna aparelhagem para laboratórios farmacêuticos, procuram representantes conhecedores e de boa categoria que estejam bem relacionados com a Indústria Farmacêutica em Portugal. É favor fornecer pormenores quanto ao conhecimento deste ramo, bem como referências».

## FALECIMENTOS

### TENENTE CORONEL DR. ANTÓNIO DA COSTA TORRES

No último número desta Revista publicamos a nota do falecimento em Lisboa, do nosso colega Dr. António da Costa Torres, tenente-coronel farmacêutico, colocado como inspector na Inspeção do Serviço Farmacêutico Militar, não tendo sido feitas maiores referências por falta de elementos. Devido, porém, á gentileza do nosso também colega Sr. Tenente-Coronel farmacêutico Dr. Homero Ferreira, podemos arquivar hoje nas páginas da «Revista Portuguesa de Farmácia» alguns dados bibliográficos do extinto — o que nos apraz fazer, como modesta homenagem a um ilustre colaborador do órgão oficial do Sindicato «Jornal dos Farmacêuticos».

## Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

António da Costa Torres entrou no Quadro Permanente dos Officiais Farmacêuticos pela O. E. N.º 12 (2.ª Série) de 21 de Junho de 1922. Após tirocinio na F. C. E., continuou prestando serviço neste Estabelecimento Militar, tendo ido chefiar a Delegação de Viseu após curto período de permanência em Lisboa..

Foi promovido a tenente em 5 de Julho de 1923.

Em Janeiro de 1931 fez, pela primeira vez, parte do juri de exames para o posto de furriel praticante de farmácia.

Em Setembro de 1932 foi novamente nomeado para fazer parte do juri de exames para o posto de furriel praticante de farmácia.

Em Novembro de 1932 foi novamente nomeado para fazer parte do juri para o posto de furriel preparador de farmácia.

Foi promovido a capitão pela O. E. n.º 10, 2.ª série, de 29 de Junho de 1935.

Passou a supranumerário em Junho de 1938, por exceder o respectivo quadro estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 28 401 de 31 de Dezembro de 1937.

Em 1940 passou a prestar serviço no D. R. M. n.º 14, onde permaneceu apenas 1 ano, ao fim do qual (22 de Outubro de 1941) foi chamado a chefiar a Delegação n.º 1 da F. C. E.

Em Agosto de 1944 foi nomeado para fazer parte da Comissão encarregada de estudar e apresentar um projecto de remodelação da escrita das cargas das Delegações e Sede da F. C. E.

Foi louvado em 22 de Abril de 1946 pelo Director da F. C. E.

Em Outubro do mesmo ano foi autorizado a matricular-se como aluno voluntário no Curso de Altos Estudos Coloniais.

Em Novembro do mesmo ano foi nomeado vogal relator duma Comissão para proceder á revisão da tabela de preços de medicamentos praticados pela F. C. E.

Em Outubro do mesmo ano foi autorizado a matricular-se como aluno voluntário no Curso de Altos Estudos Coloniais.

Em Novembro do mesmo ano foi nomeado vogal relator duma Comissão para proceder á revisão da tabela de preços de medicamentos praticados pela F. C. E.

Foi louvado em Novembro de 1947 pelo Sr. Director da F. C. E.

Em Abril de 1948 foi autorizado a fazer parte da Comissão da Exposição de Bibliografia e História da Farmácia Portuguesa do 1.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia.

Em Julho de 1948 foi nomeado para fazer parte do juri do Concurso para furiel do Q. P. do S. S. Neste ano frequentou, igualmente, o Curso Técnico dos Capitães farmacêuticos do Quadro Permanente, que teve a duração de 2 a 28 de Agosto.

Em Março de 1949 foi, de novo, nomeado para fazer parte do juri do Concurso para o posto de furiel do Q. P. do S. S.

Foi promovido ao posto de Major farmacêutico, para o Quadro dos Officiais Farmacêuticos, por portaria de 26 de Março de 1951.

Em 31 de Março de 1954 foi promovido ao posto de tenente-coronel farmacêutico e colocado na Inspeção dos Serviços Farmacêuticos, como Inspector.

Em 30 de Abril de 1954 foi louvado pelo Sr. Director do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Na mesma data foi ocupar o lugar de vogal do Conselho Fiscal dos Estabelecimentos Fabris, cargo que desempenhava á data da sua morte.

### *Trabalhos publicados*

História, Deontologia e Legislação Farmacêutica em Portugal

Questões da História Farmacêutica

Questões Farmacêuticas

Breve noticia de Tomé Pires.

Tomé Pires na Intimidade

A Farmácia dos Lusíadas

Camilo Castelo Branco e as Boticadas de Eusébio Macário

Traços a Giz

Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos

## 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.*

## DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMACIAS

Assumiram a direcção técnica das farmácias abaixo indicadas — por terem adquirido a respectiva propriedade — os seguintes farmacêuticos:

NOMES	Farmácias	Localidades
Maria Manuela G de Carvalho .....	Moraiz Sarmento	Mirandela
José Nunes da Costa Nogueira .....	Igeia	Soure
Maria Isabel Madeira .....	Bairrada	Paredes do Bairro
Maria C. Almeida Varela .....	Varela	Moscavide
Marciano A. Ferreira Quaresma .....	Costa	Vidigueira
Maria do Castelo G. Mendes Correia .....	Moderna	Almoçageme
Maria G. L. Marques Valério, e {	Rodrigues & Aires	Lisboa
Manuel Pinto Bessa .....		
Maria L. Santana Peixeiros .....	Reis	Penalva
Maria José N. Abreu Martinho .....	Biotifar	Lisboa
José Luis .....	Áurea	Almodovar
Emília A. Costa Cabral .....	Simões Ferreira	Tábua
Marcelino Vidal Marques .....	Popular	Encarnação
Maria Manuela C. Nogueira .....	Nogueira	Penacova
Mariana R. G. Monteiro .....	Leão, Suc.	Escoural
António dos Santos Farraia .....	Elias da Silva	Crato
Domicília M. Carrasco .....	Nova, Lda.	Brinches
Mariana P. F. Cardoso .....	Costa	Sobral M. Agraço
Maria Ivone M. Sacramento .....	Miranda, Suc.	Palhaça
Beatriz Marques M. Vasconcelos .....	Lopes	Monte Estoril
Maria M. P. Antunes Pereira .....	Sagres	Lisboa
Maria Alice A. Henriques .....	Moderna	Carregado

## LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção Geral de Saúde foram expedidos Alvarás licenciando as seguintes farmácias:

N.º do Alvará	Farmácia e Localidade	Director Técnico e Proprietário
657, em 9-6-954	Matos Fernandes (Ponte de Sor)	Maria José de Matos Fernandes
658, em 19-6-954	Moderna (Souto — Abrantes) ...	Maria Fernanda A. Tropa Baptista
659, em 1-7-954	Do Calhabé (Coimbra) .....	Henrique A. Silva
660, em 5-7-954	De Entre-os-Rios (Entre-os-Rios)	Maria José M. Borges
661, em 5-7-954	Aristides M. Andrade (Seia) ...	Etelvina Nunes Matias
662, em 6-7-954	Privativa da Assoc. de Soc. Mút. «Mutualidade Ocidental» (Lisboa)	Maria L. V. Barbosa (D. F.)
663, em 14-7-954	M. Nazaré (Coimbra) .....	—
339, em 12-8-954	Ideal (Santa Cita) .....	Ernesto F. Simões Martinho Álvaro dos Santos Bernardo

## SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

## AUTOS LEVANTADOS

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou os seguintes estabelecimentos:

- Drogaria (Manuel R. Laia) — Lisboa, 26-6-954.  
 Drogaria (Manuel Oitavem) — Lisboa, 27-6-954.  
 Propagandista de Feira (António Rodrigues) — Lisboa, 27-6-954.  
 Drogaria (José de Sousa Abreu) — Merceana, 31-7-954.  
 Mercearia-Mixta (Francisco Costa Vieira) — Merceana, 31-7-954.  
 Mercearia (Agostinho Pereira de Oliveira) — Alenquer, 31-7-954.  
 Drogaria (João Baptista Clemente) — Alenquer, 31-7-954.  
 Drogaria (Francisco da Franca Horta) — Cadaval, 31-7-954.  
 Drogaria (Germinal da Cunha) — Rio Maior, 31-7-954.  
 Drogaria (Herculano dos Reis e Cunha) — Abiul (Pombal), 1-8-954.  
 Drogaria (António Marques Martins) — Alvaiázere, 2-8-954.  
 Drogaria (Edla Pires da Silva Neves) — Ferreira do Zêzere, 2-8-954.  
 Drogaria (António Saraiva Galinha) — Ferreira do Zêzere, 2-8-954.  
 Vinhos (Filipe Nunes Caetano) — Tomar, 2-8-954.  
 Drogaria (J. A. Oliveira Sucrs.) — Porto, 19-8-954.  
 Posto de Enfermagem (Amílcar Matias de Figueiredo) — Lisboa, 20-8-954.  
 Drogaria (Manuel Vasques dos Santos Alvarez) — Lisboa 3-9-954.  
 Mercearia (Filipe de Jesus Abrantes) — Carregado, 11-9-954.  
 Drogaria e Mercearia (Vasco Miguel) — Aldeia Gavinha, 11-9-954.  
 Mercearia (Leonor Martins) — Abrigada, 11-9-954.  
 Drogaria (António da Silva Rafael) — Ota, 11-9-954.  
 Drogaria (Alfredo Matos) — Montegil, 11-9-954.  
 Mercearia (João Manuel Pereira) — Refugidos-Alenquer, 11-9-954.  
 Mercearia (Horácio Soares) — Ota, 11-9-954.  
 Drogaria (Rogério Nunes) — Lisboa, 28-9-954.  
 Drogaria (José Maria Felix de Almeida) — Lisboa, 25-9-954.  
 Drogaria (Joaquim Nunes de Carvalho) — Lisboa, 25-9-954.  
 Drogaria (Júlio Alves) — Lisboa, 14-10-954.  
 Drogaria (António da Silva Júnior) — Lisboa, 14-10-954.  
 Drogaria (António Júlio Miranda) — Arcozelo — Ponte do Lima, 6-12-954.  
 Drogaria (Jaime Pereira de Campos) — Ponte do Lima, 6-12-954.

## Centro de Documentação Farmacêutica

ERRATAS  
da Ordem dos Farmacêuticos  
(No último número)

Nas págs. 125 e 126, nos Quadros I e II, onde se encontra «teores penicilínicos», deveria compor-se «teores estreptomicínicos»; no mesmo Quadro I, em vez de «polietilenoglicol 1000», devia estar «polietilenoglicol 1500».

Na pág. 132, linha 46, onde está «estirpe ATCC pl 44», pretendia-se que estivesse «estirpe ATCC 9144».

Na pág. 142, 2.<sup>a</sup> linha, onde se lê «cloreto de hidroxilamina (0,0200 g)», deve ler-se «cloreto de semicarbazida (0,200 g)».

Na pág. 154, os valores c.....

Na pág. 154, os valores  $c_1$ ,  $d_1$ ,  $e_1$ ,  $f_1$  e  $g_1$  encontram-se deslocados, pois deviam ter entrado na pág. 137.

# ÍNDICE

## Volume IV (1954)

### 1) ASSUNTOS:

<i>Absorção rectal no coelho do Dipenicilinato G/N, N'-Dibenziletile-nodiamina veiculado por um intermédio hidrossolúvel (polietilenoglicóis) e por óleo de cacau (Estudo da)</i> .....	237
<i>Absorção rectal no coelho da Estreptomomicina veiculada por um intermédio hidrossolúvel (polietilenoglicóis) e por óleo de cacau (Estudo da)</i> .....	121
<i>Absorção rectal no homem, usando supositórios preparados com polietilenoglicóis (Estreptomomicinemia por)</i> .....	225
<i>Águas (Cloragem: Breve estudo da sua evolução)</i> ..... 13, 71 e	175
<i>Alocação na sessão inaugural do IV Congresso Luso-Espanhol de Farmácia</i> .....	222
<i>Bacitracina (...Dosagem microbiológica...)</i> .....	131
<i>Bibliografia</i> .....	46, 104, 201 e 281
<i>Bolsas para farmacêuticos</i> .....	59
<i>Caracterização microquímica do ião sódio pelos acetatos triplos ...</i>	1
<i>Cloragem: Breve estudo da sua evolução</i> .....	13, 71 e 175
<i>Código Deontológico Farmacêutico</i> .....	105
<i>Condicionamento da indústria de especialidades farmacêuticas</i> , 113 e	210
<i>Congresso (III) Luso-Espanhol de Farmácia</i> .....	59, 215 e 286
<i>Congressos Internacionais</i> .....	118 e 215
<i>Costa Torres (Tenente-coronel António da)</i> .....	295
<i>Cravagens de centeio nacionais (Contribuição para o estudo das)</i>	65
<i>Custo (O) da produção na Farmácia Hospitalar</i> .....	50
<i>Dias Braga (Sebastião)</i> .....	220
<i>Diospyros tricolor Hiern (Isolamento de uma orto-quinona no)</i>	168
<i>Dipenicilinato G/N, N'-Dibenziletilenodiamina veiculado por um intermédio hidrossolúvel (polietilenoglicóis) e por óleo de cacau (Estudo da absorção rectal no coelho do)</i> .....	237
<i>Disposições oficiais</i> .....	56, 113 e 214
<i>Dosagem microbiológica de uma associação poliantibiótica: Estreptomomicina, Bacitracina, Neomicina e Poliximina (Estudo do estabelecimento de uma técnica de)</i> .....	131
<i>Editorial</i> .....	221
<i>Emblema (O) da Farmácia</i> .....	279
<i>Escola Superior de Farmácia de Lisboa</i> .....	117 e 294
<i>Especialidades Farmacêuticas (A multiplicação das)</i> .....	111
<i>Especialidades Farmacêuticas (Violação das)</i> .....	113
<i>Estreptomomicina (...Dosagem microbiológica...)</i> .....	131
<i>Estreptomomicina veiculada por um intermédio hidrossolúvel (polietilenoglicóis) e por óleo de cacau (Estudo da absorção rectal no coelho da)</i> .....	121
<i>Estreptomomicinemia por absorção rectal no homem, usando supositórios preparados com polietilenoglicóis</i> .....	225
<i>Estregénios sintéticos</i> .....	253
<i>Exposições do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos</i> .....	216

<i>Extractos de cereais (Estudo sobre o valor alimentar de algumas preparações com base de)</i> .....	246
<i>Farmácia Galénica (Resumos)</i> .....	42, 100, 198 e 277
<i>Farmácia Hospitalar (O custo da produção na)</i> .....	50
<i>Farmacognósia e análises aplicadas (Resumos)</i> .....	44, 102, 119 e 278
<i>Ião sódio (Caracterização microquímica do... pelos acetatos tripos)</i> .....	1
<i>Incompatibilidades (profissionais)</i> .....	56
<i>Indústria de Especialidades Farmacêuticas (Condicionamento da) — 113, 210</i> .....	282
<i>Indústria Farmacêutica Nacional (Aspectos da)</i> .....	204
<i>Laboratório Central de Patologia Veterinária (Produtos do)</i> .....	215
<i>Marques de Carvalho (Prof. Artur)</i> .....	60
<i>Ministro do Ultramar (Homenagem do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa ao Sr.)</i> .....	291
<i>Neomicina (...Dosagem microbiológica...)</i> .....	131
<i>Orto-quinona no diospyros tricolor Hiern (Isolamento de uma)</i> .....	168
<i>Perguntas e Respostas</i> .....	53, 112, 212 e 284
<i>Poliétilenoglicóis (Estreptomycinemia por absorção rectal no homem usando supositórios preparados com)</i> .....	225
<i>Poliximina (...Dosagem microbiológica...)</i> .....	131
<i>Prémio Ernesto Antunes Gonçalves da Rocha e Castro (Regulamento do)</i> .....	214
<i>Problema que é necessário resolver</i> .....	282
<i>Química Farmacêutica (Resumos)</i> .....	42, 99 e 196
<i>Regimento dos Preços dos Medicamentos (Comissão de revisão anual do)</i> .....	113
<i>Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados (Projecto de alterações)</i> .....	56
<i>Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados (subsídios para a remodelação do)</i> .....	48
<i>Resumos</i> .....	42, 99, 196 e 277
<i>Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa (Homenagem do... ao Sr. Ministro do Ultramar)</i> .....	291
<i>Sociedade de Ciências Farmacêuticas</i> .....	58
<i>Subsídios para a remodelação do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados</i> .....	48
<i>Supositórios preparados com poliétilenoglicóis (uso de ... em estreptomycinemia por absorção rectal no homem)</i> .....	225
<i>União Fabril Farmacêutica</i> .....	283
<i>Valor alimentar de algumas preparações com base de extractos de cereais (Estudo sobre o)</i> .....	246

## 2) AUTORES: Documentação Farmacêutica

ALBUQUERQUE (Anibal)	222
ALVES SANTOS (Maria de Lourdes)	237
ANDRESEN LEITÃO (J.)	111
CASTRO DIAS (Maria Luísa)	65
COUTINHO (Carlos Cândido)	13, 71 e 175
FRAZÃO (Silvia)	246
MARTINS (Amândio)	253
MOZ TEIXEIRA (A.)	48, 210 e 282
MOURATO (Alberto)	204
NETO (Elvige)	65
NOGUEIRA PRISTA (L.)	168
PAIS DA SILVA (Maria Luísa)	121 e 225
PALLA CARREIRO (A. A.)	1
PAQUETE (Eduardo)	286
PERQUILHAS TEIXEIRA (António)	246
SILVA CARVALHO (L.)	121, 131, 225 e 237
SILVEIRA (Carlos)	246
SILVEIRA (Fernando da)	50
TEIXEIRA (Adolfo)	279



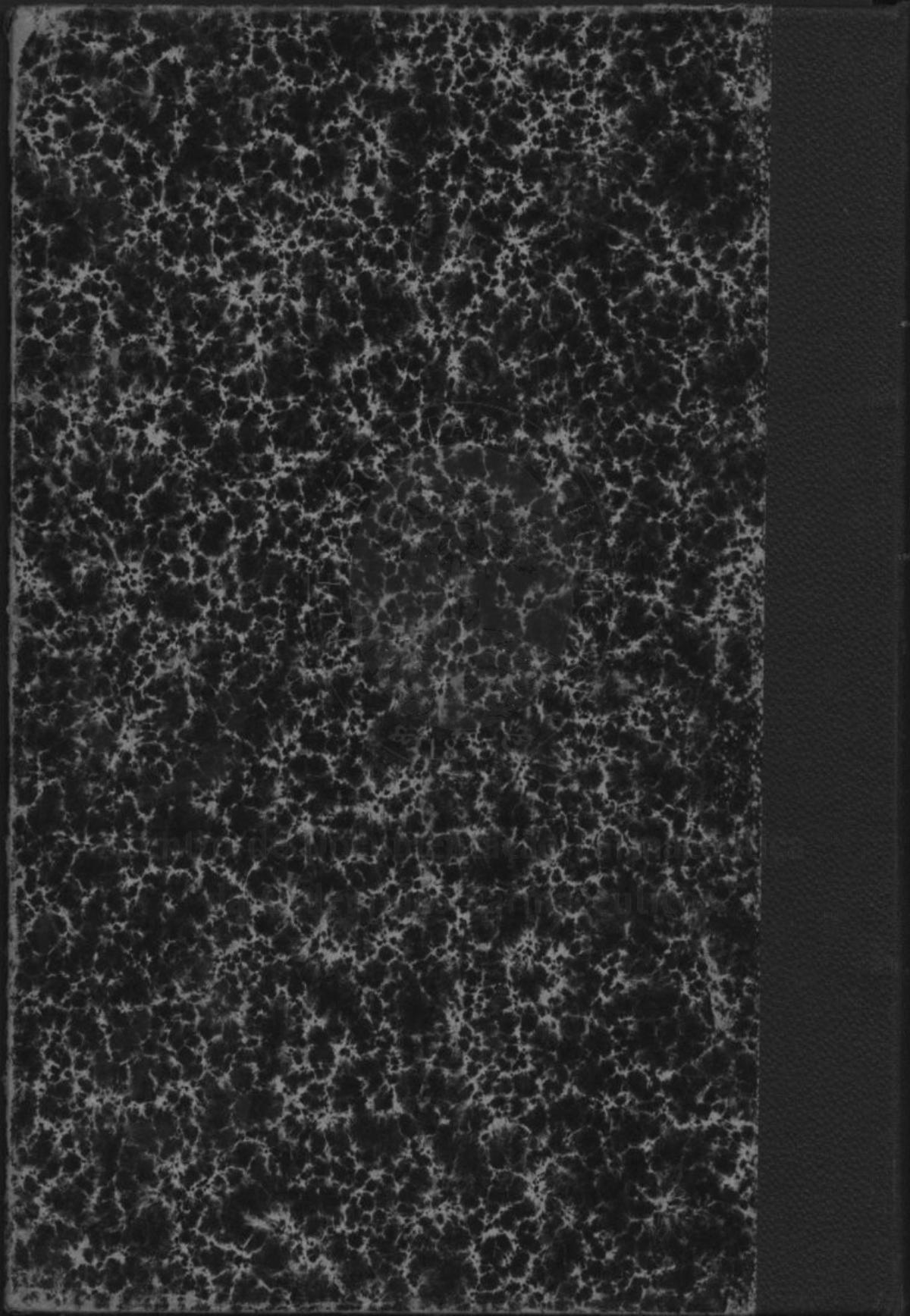
Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacéutica  
da Ordem dos Farmacêuticos



REVISTA DE FARMACIA

REVISTA  
PORTUGUESA  
DE  
FARMACIA

REVISTA DE FARMACIA

1835

VOL. IV

1954

S. N. F.