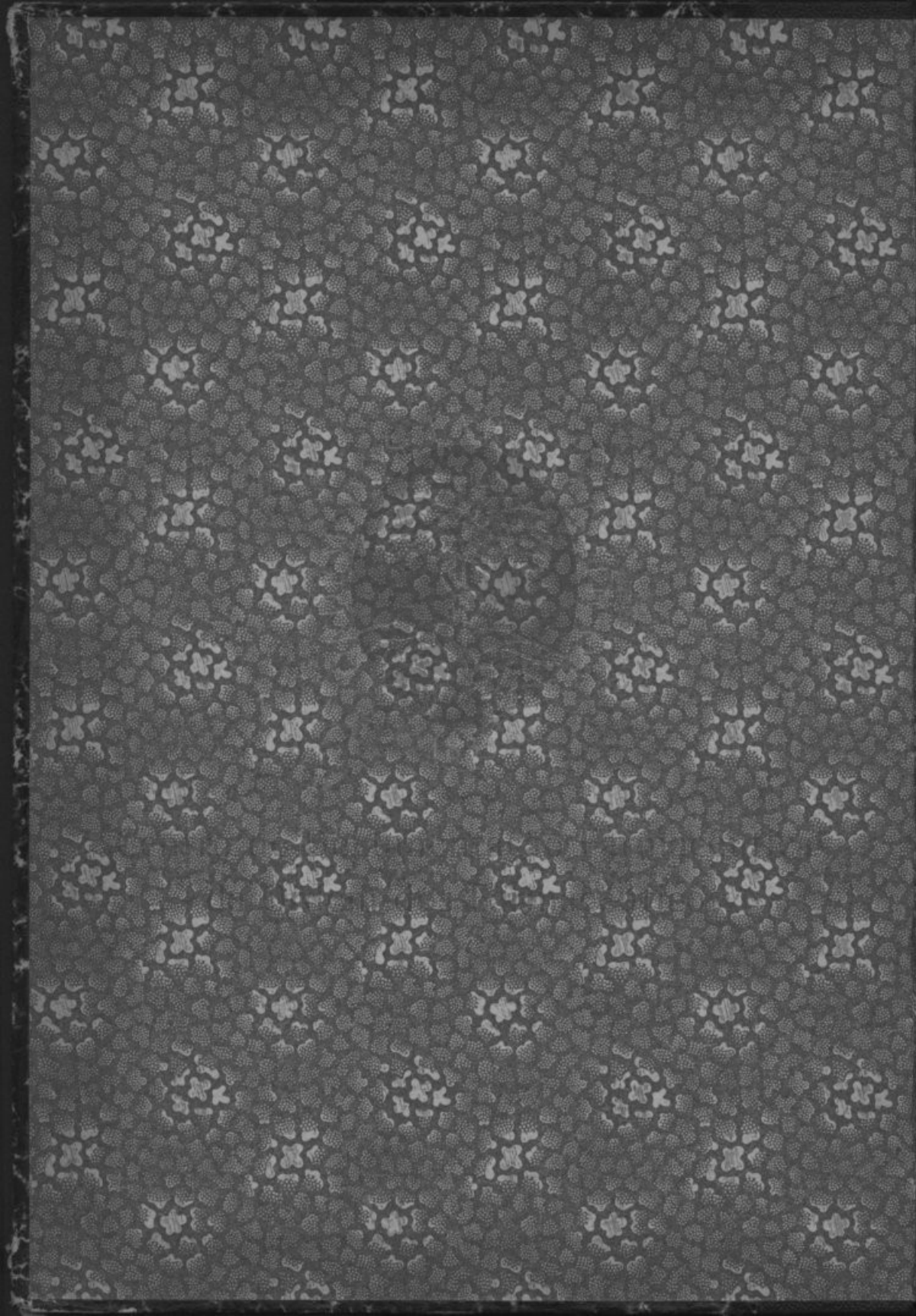
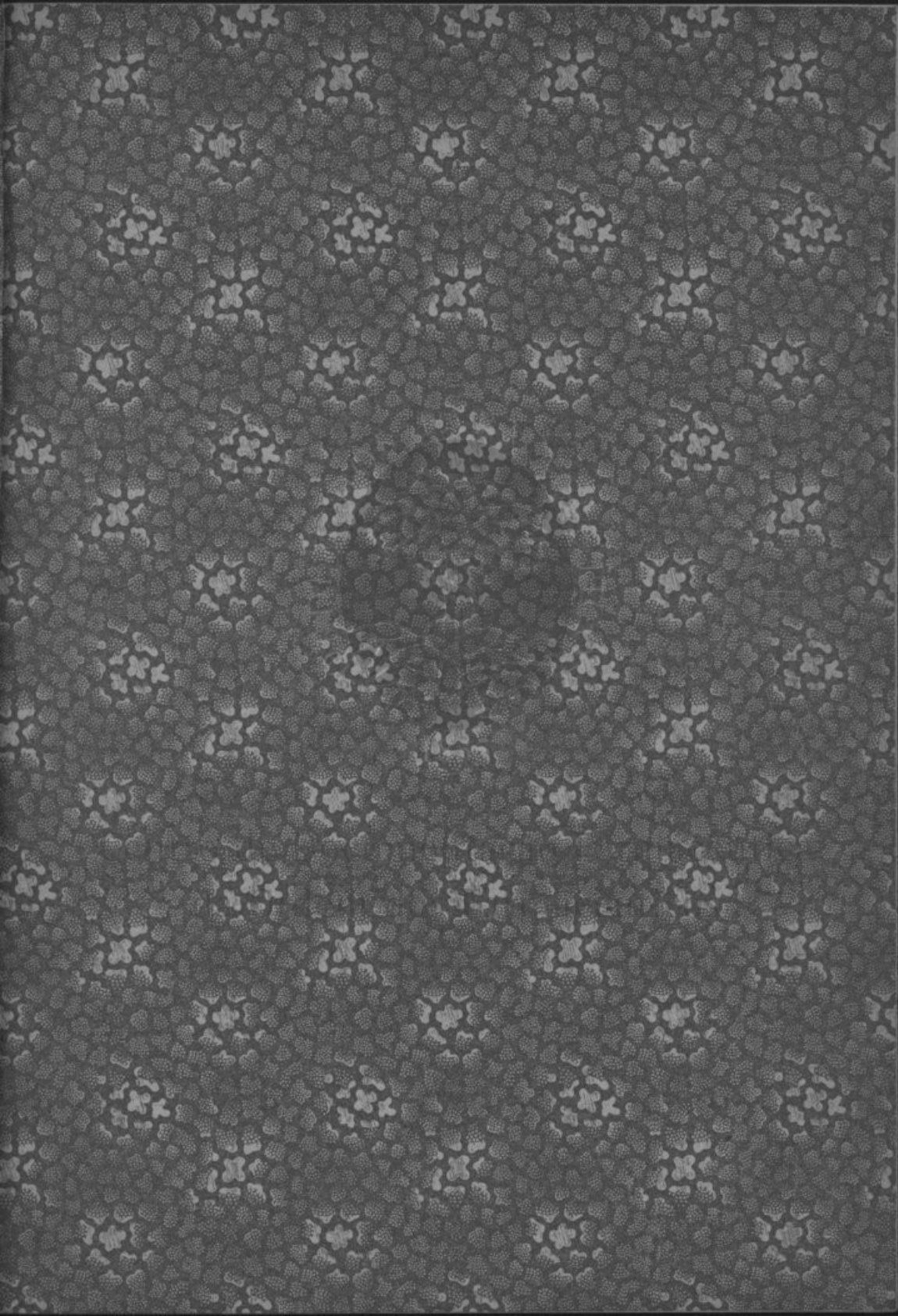


Controle Farmacológico e Toxicológica
da Ordem dos Farmacêuticos







Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

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. 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. V * 1955

JANEIRO-MARCO * N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

NOTA SOBRE A ACCÇÃO DOS EXTRACTOS DE «ULEX EUROPÆUS» NO MÚSCULO ISOLADO DA RÃ

A. C. CORREIA DA SILVA

Prof. extr. da Fac. de Farmácia do Porto

Já num trabalho anterior (1) tivemos ocasião de aludir ao facto de os extractos de *Ulex europæus*, cuja accção fisiológicas temos estudado, determinarem a contracção do músculo recto abdominal da rã, isolado. Na presente nota de trabalho procuraremos relatar as condições em que esta accção se verifica, referindo-nos ao mesmo tempo aos ensaios realizados com o fim de estudar pormenores dessa accção, e em especial os que se relacionam com a possibilidade da existência de substâncias do tipo acetilcolínico nos referidos extractos. Efectivamente, em face de certos efeitos fisiológicos que foi possível pôr em evidência, como seja a sua accção hipotensora, o feito depressor e paralisador cardíaco, e agora a verificação de que os extractos de *Ulex* determinavam a contracção do músculo recto abdominal, chegou a levar-nos à suspeita da presença de substâncias do tipo acetilcolínico nesses extractos, a exemplo de que ultimamente tem sido verificado em extractos vegetais por vários autores, nomeadamente por MARQUARDT e VOGG que, em 1952, demonstraram, por meios fisico-químicos e farmacológicos, a presença de acetilcolina no suco de batata (2).

MÉTODO

Os ensaios foram realizados com a preparação do recto abdominal da rã isolado, segundo a técnica descrita por MAC INTOSH e PERRY (3) e por BURN (4), utilizando o dispositivo descrito por este último autor e ligeiramente modificado por nós.

O músculo era cuidadosamente dissecado e montado na proveta do dispositivo, a qual tinha a capacidade de 10 cm³. O registo foi feito por meio de uma alavanca de Gimbal convenientemente equilibrada. Em todos os nossos ensaios usamos o liquido de Ringer, cuja composição era igual à indicada por Burn (*), fazendo passar através do liquido uma corrente continua de oxigénio em finas borbulhas. As substâncias, cujo efeito sobre o músculo se desejava estudar, eram previamente diluídas em liquido de Ringer e lançadas na proveta que continha o músculo, mantendo-se em contacto durante 90 segundos. Ao fim deste tempo o movimento do cilindro era detido, o liquido substituído por igual quantidade de Ringer fresco e a alavanca sobrecarregada com um pequeno peso para obrigar o músculo ao relaxamento. Em regra, as adições eram espaçadas de quinze minutos e durante este intervalo o liquido mudado uma ou duas vezes.

O extracto de *Ulex europæus* usado nos nossos ensaios foi preparado segundo técnica já referida em trabalhos publicados anteriormente, sendo no geral utilizado o extracto das sumidades floridas. Ensaíamos também um extracto de flores de *Ulex*, assim como outro, preparado com a planta a que previamente se haviam tirado as flores.

RESULTADOS

Nos numerosos ensaios realizados, a adição de pequenas doses de extracto de *Ulex* determinou sempre uma intensa contracção do músculo recto abdominal da rã, isolado. Doses de 0,1 de cm³ determinaram contracções intensas, sendo ainda possível obter efeitos apreciáveis com 0,025 cm³ (gráficos n.º 1 a 2). Os extractos totais mostraram-se tão activos como o extracto das flores, verificando-se que os extractos obtidos a partir da planta sem flores se apresentavam com uma actividade um pouco menor (gráfico n.º 1). A substituição do liquido e a lavagem repetida determinava sempre o desaparecimento do efeito, que se podia obter repetidas vezes (gráficos n.º 1, 2, 3). Para apressar a rapidez da descontração, suspendia-se na alavanca uma pequena sobrecarga, o que obrigava a um mais pronto regresso à tonicidade inicial. Pudemos observar nas nossas experiências que, para uma mesma preparação, doses iguais determinavam em regra efeitos iguais, verificando também que, dentro de certos limites, existia proporcionalidade entre dose e efeito (gráficos 1 e 2).

Abolição da resposta pelo cloridrato de tubocurarina — Pudemos verificar nos nossos ensaios que o cloridrato de tubocurarina diminuía de uma maneira intensa a resposta do músculo recto abdominal aos extractos de *Ulex*. Nas concentrações de 1/200.000 (gráficos n.º 2 e 3), a diminuição do efeito é muito marcada, chegando a dar abolição quase completa para concentrações de 1/100.000, como pode ver-se nos mesmos gráficos. O efeito do cloridrato de tubocurarina é reversível e lavagens repetidas com Ringer (gráfico n.º 3) restabelecem a sensibilidade da preparação muscular aos extractos ensaiados.

Efeito da eserinização — No intuito de investigar se existia qualquer base farmacológica para suspeitar da existência de substâncias do tipo da acetilcolina nos extractos de *Ulex*, realizamos ensaios em que se procurou

Gráfico n.º 1

R. abdominal da rã—
Acção do extracto de
flores do *Ulex europæus*, extracto total
das sumidades floridas
e extracto de planta
sem flores.

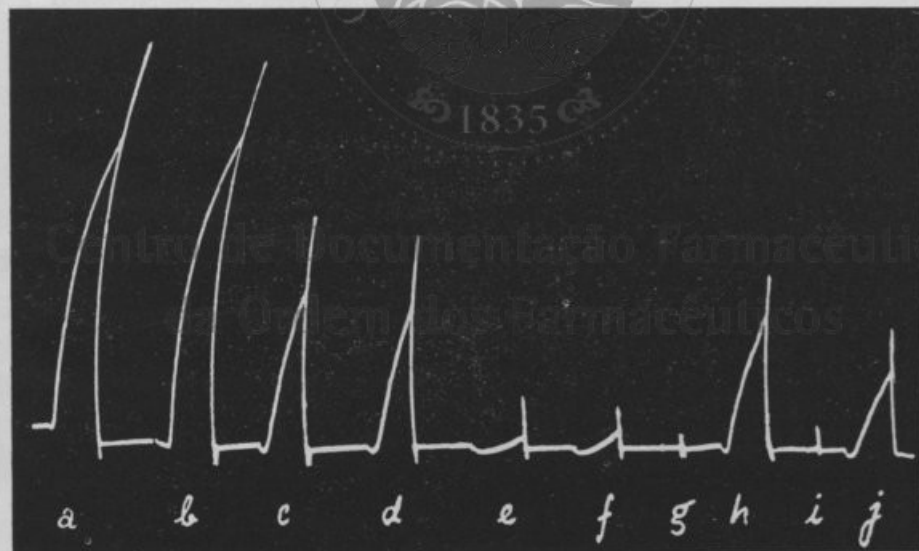
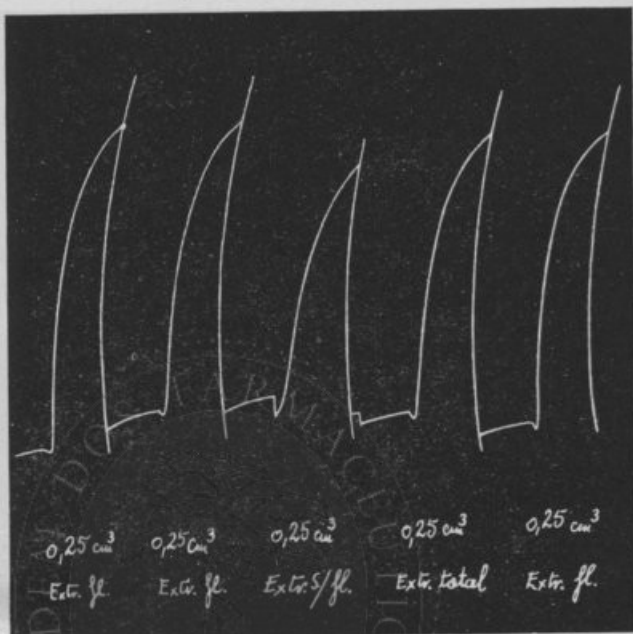
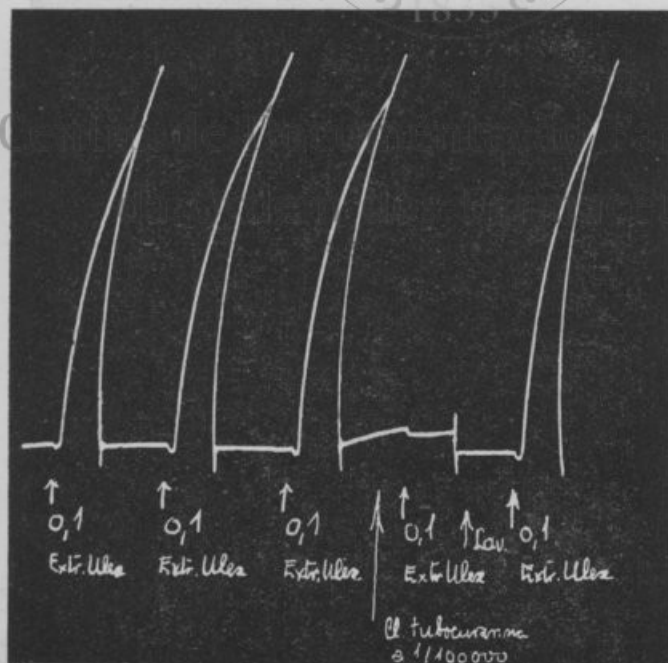
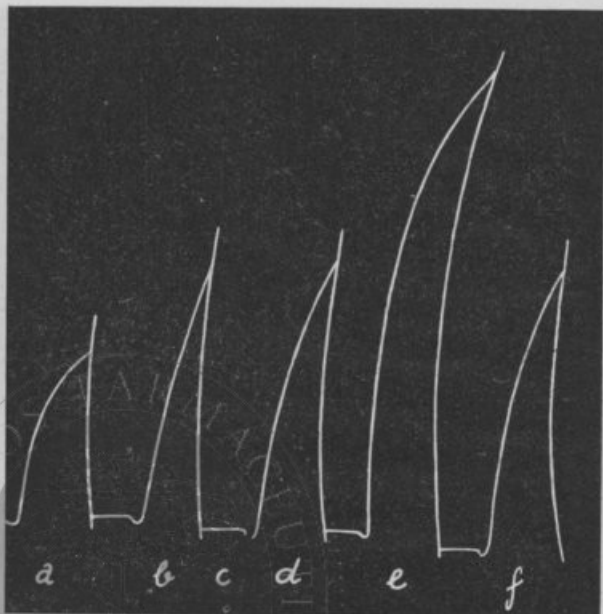


Gráfico n.º 2

- a, b—0,1 cm³ de Extr. de *Ulex europæus*
c, d—0,05 cm³ de Extr. de *Ulex europæus*
e, f—0,025 cm³ de Extr. de *Ulex europæus*
g—Cl. de tubocurarina a 1/200.000
h—0,1 cm³ de Extr. de *Ulex europæus*
i—Cl. de tubocurarina a 1/100.000
j—0,1 cm³ de Extr. de *Ulex europæus*

Gráfico n.º 3

- a — Acetilcolina
 b — 0,2 cm³ de extracto de *Ulex europæus*
 c — Eserina
 d — 0,2 cm³ de extracto de *Ulex europæus*
 e — Acetilcolina
 f — 0,2 cm³ de extracto de *Ulex europæus*



farmacêutica
 ticos

Gráfico n.º 4

observar se a eserinizaco do músculo determinava nitido aumento da resposta.

Depois de fazer actuar uma dose determinada de extracto (0,1 cm³), como na experiência correspondente ao gráfico n.º 4, dose que foi repetida duas ou três vezes para verificar se as respostas apresentavam a mesma intensidade, deixamos o músculo em contacto com um soluto de sulfato de eserina a 1/100.000, durante 15 min. Eliminado o líquido, lançou-se na proveta do aparelho 10 cm³ de Ringer eserinizado contendo 0,1 cm³ de extracto de *Ulex europæus*. A resposta, registada durante 90 segundos como nos outros ensaios, deu resultados mais ou menos idênticos e, quando existia diferença, pois em alguns casos pudemos verificar um leve aumento da resposta, tal diferença não era verdadeiramente significativa.

Para melhor verificar as diferenças entre a aco dos extractos de *Ulex* e da acetilcolina sobre a preparao do músculo recto abdominal da r isolado, efectuamos alguns ensaios em que se fez actuar primeiramente a acetilcolina e depois o extracto de *Ulex*. Registadas as duas contracoes, no intervalo das quais se fez a lavagem repetida da preparao, o músculo foi deixado em contacto com uma soluço de eserina em Ringer durante 15 min., voltando novamente a fazer actuar, agora, em primeiro lugar, o extracto e depois a acetilcolina, separada também por uma longa lavagem com Ringer. Verificou-se que, enquanto com o extracto, a eserinizaco não teve qualquer influência, com a acetilcolina a resposta veio muito aumentada. A adio de nova dose de extracto veio demonstrar que a sensibilidade da preparao se mantinha constante.

CONCLUSÃO

Limitando-nos a concluir que os extractos de *Ulex europæus* contm uma substância que determina a contraco do recto abdominal da r isolado, não  possível estabelecer qualquer hipótese sobre a natureza dessa substância.

A suspeita, primitivamente posta, da possibilidade de existência de uma substância do tipo acetilcolínico nos extractos, no tem razo de ser em face do efeito nulo obtido pela eserinizaco da preparao muscular.

RESUMÉ

Se bornant à conclure que les extraits de l'«*Ulex europæus*» contiennent une substance qui détermine la contraction du rectum abdominal, isolé, de la grenouille, les auteurs se trouvent dans l'impossibilité d'établir quelque hypothèse concernant la nature de cette substance.

D'silleurs, le soupçon, d'abord admis, à l'égard de l'existence d'une substance du genre actylcholinique dans les extraits devient inutile, vue l'absence de réactions, après l'esrnisation de la prparation musculaire.

SUMMARY

Contenting ourselves with the conclusion that the extracts of *Ulex europæus* contain a substance which determines the contraction of the abdominal rectum of the isolated frog, it is not possible to establish any hypothesis about the nature of that substance.

The supposition, put at the beginning, of the possibility of the existence of a substance of the Acetylcholinic type in the extracts is out of the question, considering the negative effect obtained by the eserisation of the muscular preparation.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn wir uns abschliessend darauf beschränken, dass die Extrakte des *Ulex europaeus* eine Substanz enthalten, die die Zusammenziehung des abdominalen Rectums des isolierten Frosches bestimmen, so ist es nicht möglich, irgendeine Hypothese über die Beschaffenheit dieser Substanz aufzustellen.

Die anfangs aufgestellte Vermutung, der Möglichkeit einer vorhandenen Substanz vom Typ Azetylcholinic in den Extrakten ist grundlos im Hinblick auf den Null-Effekt, der durch die Eserinisierung der Muskular-Präparation erzielt wurde.

(Trabalho do Laboratório de Farmacodinâmica da Faculdade de Farmácia do Porto e Centro de Estudos Farmacológicos do I. A. C.)

BIBLIOGRAFIA

- (¹) CORREIA DA SILVA, A. C. — *Rev. Port. Farm.* 3, 189 (1953).
 (²) MARQUARDT, P. e VOGG, G. — *Arzneimittel Forschung*, 2, 301 (1952).
 (³) MAC INTOSH, F. e PERRY W. — *Methods of Medical Research*. V. III, 87, Chicago, 1950.
 (⁴) BURN, J. — *Practical Pharmacology*, p. 1, Oxford, 1952.

NOTÍCIA SOBRE UM MEMORIAL DA BOTICA DE SANTA CRUZ DE COIMBRA

A. C. CORREIA DA SILVA

Prof. extr. da Fac. de Farmácia do Porto

da Ordem dos Farmacêuticos

Entre os vários espécimens que figuraram na Exposição Histórico-Bibliográfica realizada no Porto durante o II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, figurava um, pertencente à Biblioteca Geral da Universidade de Coimbra, que nos mereceu especial atenção. Tratava-se de um exemplar do «*Regimento dos preços para os Boticários venderem as medicinas*» publicado sob a direcção de Cristóvão Carapinho e datado de 1767, mas o interesse especial que este Regimento possuía e que nos levou a exhibi-lo na referida exposição, resultava de ter apenso um curioso manuscrito assim intitulado: «*Memorial das Descripsoens porque se fazem os compostos nesta Botica de Sta. Cruz de Coimbra e de seos preços*».

Folheando as suas páginas, velhas de dois séculos, logo pudemos ver tratar-se de um formulário privativo em que um Boticário consciencioso e sabedor foi anotando as várias fórmulas de uso corrente na época, com o seu *modus fasciendi*, as suas particularidades técnicas, resultantes certamente de uma longa experiência e de um largo conhecimento das numero-

sas Farmacopeias que então serviam ao farmacêutico para elaborar os medicamentos.

Embora não haja outra referência, além do título acima transcrito, parece-nos licito admitir que o manuscrito tivesse pertencido à Botica do Real Mosteiro de Sta. Cruz de Coimbra, cuja importância na história da Farmácia portuguesa foi considerável, até porque nela exerceu a sua pro-

1.

Memorial das Descriçoes
por que se fazem os Compósitos de
ta Botica de Sta Cruz de Coimbra
e de seus preços.

Agua ardente alcanforada acad. th.
De sty. ardente sequentes vij. de alcanfor
Ag. de sty. proprias. Pharmopea Tubalony.
Ag. de sty. negras. a. p. de sty. ardente
Limpas de sty. sequentes. **mentas**, quertilly
de agua comul a fervor, e de sty. ardente
bem esmagada a. p. de sty. ardente
fermentada, e de sty. ardente a. p. de sty. ardente
deirseny a. p. de sty. ardente; - **th. de sty. ardente**
de sty. ardente a. p. de sty. ardente
pouco mais ou menos. **deverá** cuidar
se porque não seja m. forte para que
nao esturra

Ag. de Euphrasid - 2. de sty. ardente
de sty. ardente de sty. ardente

fissão D. Caetano de Santo António, autor da célebre «Pharmacopea Lusitana», a primeira publicada em Portugal.

Não é possível fixar a data do manuscrito, já que a data da edição do Regimento a que se encontra anexo não pode, por razões obvias, servir-nos para estabelecer a época em que ele foi feito. Pode porém pôr-se a

hipótese de datar da segunda metade do século XVIII, dado o facto de nele se citarem várias Farmacopeias, entre as quais a Tubalense, cuja terceira parte, ali mencionada, foi dada à estampa em 1751. Como esta é, na ordem de publicação das Farmacopeias citadas, a última, e não aparece qualquer referências às que se lhe seguiram, como a Pharmacopea Dogmática de Fr. João de Jesus Maria, talvez se possa admitir que o manuscrito datará portanto dos começos da segunda metade do século XVIII. Nesta época, como se sabe, o farmacêutico compunha os medicamentos segundo qualquer das Farmacopeias até então publicadas em Portugal e que eram a Lusitana, com três edições publicadas em 1704, 1711 e 1725, a Bateana, traduzida por D. Caetano de Sto. António e publicada em 1713, a Ulissiponense, de 1716, a Tubalense, cujas 1.^a e 2.^a partes saíram em 1735 e a 3.^a em 1751, a que podemos acrescentar várias outras Farmacopeias publicadas no estrangeiro, algumas das quais se encontravam largamente difundidas no nosso país.

Só a partir de 1794, data em que é publicada a «Pharmacopeia geral para o reino e dominio de Portugal» vulgarmente designada por Farmacopeia de D. Maria I, é que se torna obrigatório para os farmacêuticos orientarem-se por uma Farmacopeia oficializada. É portanto de crer que, por todos estes factos, o *Memorial das descripsoens da Botica de Sta. Cruz* data da segunda metade do século XVIII.

Além das Farmacopeias portuguesas atrás mencionadas, o Memorial cita várias outras farmacopeias estrangeiras como a Matritense, a de Lemery, a Augustana, a de Charas, a Extemporânea, de Füller, a Londinense, assim como os livros de D. Felix Palácios (Palestra Farmacêutica Químico-Galénica — Madrid, 1706) e de Mangeto (Bibliotheca pharmaceutica seu Rerum Pharmacia galenico-chymicum... Genebra, 1703), o que nos dá ideia da liberdade que então existia no modo de manipular os medicamentos, como também dos conhecimentos que devia possuir o Frade Boticário, sucessor de D. Caetano de Sto. António na Botica de Sta. Cruz.

O Memorial compreende 25 páginas, escritas pela mesma mão, apresentando em três ou quatro pontos anotações posteriores, e abrange mais de 190 preparações, agrupadas do modo seguinte: águas, águas compostas, bálsamos, confeições, cozimentos, electuários, elixires, emplastos, óleos, pílulas, pós, sais, tinturas, trociscos, vinagres, vinhos, unguentos e xaropes.

Num grande número de preparações limita-se a indicar a Farmacopeia que se deve seguir para a manipulação, mencionando por vezes, para cerca de duas dezenas de medicamentos, um manuscrito, em certo passo denominado das receitas particulares, certamente existente na Botica e de data anterior, que serviria também de formulário privativo.

Tendo transcrito todo o memorial, o que nem sempre foi tarefa fácil, parece-nos curioso reproduzir aqui algumas das suas passagens mais importantes, que, se é certo, uma vez ou outra nos farão sorrir pelo imprevisto e, quase diremos, ingenuidade dos processos, também por outro lado nos permitirão fazer ideia da indole da Farmácia daquela época e, mais ainda, do escrúpulo e cuidado que ao monge boticário merecia a escolha das várias formas de preparar os medicamentos que ao farmacêutico de então se ofereciam.

Do capítulo das Águas destacamos as notas sobre a preparação da Água de flor de laranjeira, assim redigido:

Água de flor de laranjeira. — Destila-se em os lambiques de fogo de area, e leva cada aratel de flor libras duas de agoa da fonte; as laranjas serão separadas feito o peso de flor assim como

2

Água de flor de laranjeira. e ta aq mais de-
ta qualidade de destilado a fogo abito
filando por em for manteca de um dia
p. outro; as laranjas devem ser bem pi-
zadas, e sobre a colheita a agua q for bsten-
deve ser quasi a metade da q for de laranjas.

Ág. de Erva p. laranja. Destilada
por Caldario a fogo brando; e ta o best
pode ser por lambiques de fogo de
area: ou em ser aq. de laranja, e laranja
degitados e ta aq. de laranja, e laranja
degitados; mais bsten q de destilado
de laranja. Com de laranja, e laranja
separadas de laranja. H. 7 de laranja
degitados de laranja de laranja de laranja
de laranja; ou que de laranja, e laranja
de laranja ta laranja H. 7 de laranja
de laranja, ou pouco mais.

Ág. de Erva p. laranja. Como de Erva p. laranja
e Ág. de Erva p. laranja. Como de Erva p. laranja

se colheu se lhe abaterão algumas libras atendendo as laranjas q. consigo tiver — como verb. grat. peza a flor vinte arrateis, podemos fazer conta q. tiradas as laranjas ficarão dezasseis; neste caso vem-lhe a caber vinte e quatro libras de agoa da fonte; a qual

medida para hum Tacho ou Alguidar se lhe hira lançando a flor espalhada por sima da mesma agoa para que as laranjas se vão precipitando no fundo do Alguidar, ficando a flor por sima aqual se há-de ir tirando, e deitando nos lambiques: ultimamente se lançarão fora as laranjas; e esta agoa se repartirá pelos lambiques em que estiver a flor; e logo se meterá o fogo na fornalha e se fará destilar conq.^{to} sahir a agoa cheirosa mas nunca se deixará destilar tanto que se seque.

As águas compostas mencionadas no manuscrito são várias, entre as quais a chamada Agoa Benedicta de Rulando, da qual diz D. Caetano de S.^{to} António na sua Pharmacopea Lusitana, que é «o mais admiravel vomitório que ha; porque com ella se vomita sem grandes ansias, e se purga por baixo muito brandamente: faz-se com ella uma purginha muito boa, dando duas onças de Xarope Aureo diluto com hum de agoa Benedicta». Também Curvo Semedo na sua Poliantea declara a respeito da Água Benedicta e dos pós de Quintilio que entravam na sua preparação «digo, & afirmo diante de Deos, & dos homens, que as curas mais prodigiosas, que tenho feyto no discurso de cincoenta annos, as fiz com os pós de Quintilio, ou com a Agoa Benedicta». A respeito desta preparação, o Memorial diz o seguinte:

Agoa Benedicta de Rulando — Costumasse ter feita por duas receitas a saber a de Rulando q. se da clara; e a de Curvo que vem na sua Poliantea da 4.^a impressão, turva. Q.^{do} se pedir a de Rulando vigorada, se lhe ajuntará a cada onça tres graons de quintilio e quando se pedir Ag. Benedicta vigorada sem declarar o Autor, se dará da de Curvo bem vascolejada, mas sem o adjunto do quintilio.

Outra água composta que vem citada no Memorial e merece especiais referências é a Água Vienense, ainda hoje inscrita na Farmacopeia Portuguesa. O desconhecido autor do Memorial refere-se a esta preparação nestes termos:

Ag. vienense — R.^o de Sene limpo 2 dracmas cremor de tartaro 1 dracma, Maná 2 onças, Sem. de Erva doce, e Canela an. parum Ag. de Chicórea 4 1/2 onças de se lhe hua abullissão, e fique de infusão por espaço de seis horas ;depois se coará, e se medirão as onças q. se pedirem p.^o se dar; se se se pedirem alguns adjuntos; então se lhe ajuntarão depois de coada.

Calculo p.^o se saber o q. pertence a cada onça da d.^{ta} Agoa

A cada onça de Ag. Vienense pertence de sene meya outava de Crem. de Tartar. gr. 1 de maná meya onça de Canela hũa rachinha, de Erva doce huns grãos: a Ag. deve ser hũa onça ou de Chicorea, ou de Borragem; e sempre deve levar de mais, obra de meya onça atendendo a Ebullição; e q.^{do} se pedir posta em alguma outra agoa particular, ou Cozimento; então assim se observará, guardando a proporção nos mais ingredientes; na forma deste calculo.

a respeito dos processos indicados, diz do primeiro «he o methodo de fazer a Conserva Persica: porq. assim não perde a Roza virtude alguma por não hir ao fogo, porque como a virtude das Rozas consiste em hũa substancia volatil, esta se lhe desvanece pelo cozimento, que no fogo se lhe dá».

Comentando o segundo processo de preparar o Açúcar rosado, em que se faz um cozimento, diz o mesmo. A. «Este he o Assucar Rosado, q. se tem feito nas Boticas, & não faz mau effeyto como a experiencia mostra, se a caso ouver Boticario, que se ache com muytas occupaçoens, o pode mandar fazer a qualquer confeyro, que nem por isso será peyor, & pera o fazer assim não he necessario ser Boticario».

Da *Hiera picra simples de Galeno*, incluída entre os Electuários que figuram no manuscrito dizia a Farmacopeia Lusitana «chama-se a esta composição *Hiera* que quer dizer *sagrada* & *Picra*, que quer dizer *amarga*, chama-se *sagrada* pelos admiráveis effeytos que faz, & *Amarga* pelo saybo summamente amargo, que lhe dá o Azelve» «Serve a *Hiera Picra* pera purgar o estomago, gasta as obstrucçoens excita a conjunçam mental, & purifica o sangue».

Uma das formas farmacêuticas de então que mais larga representação tem no Memorial são os Emplastos que ali se encontram em número de trinta e dois. Entre eles figura «Emplastro de roptura de pelle de Carneyro», que serve «para as Hernias, & he bom para as ropturas, conforta, & comprime as partes relaxadas, he util nas quebraduras & dislocações: applica-se em sima de couro fino, ou de pano capas à parte enferma» (Farmacopeia Lusitana). A respeito dele diz o Memorial:

Emplastro de roptura de pelle de Carneiro fazse pela Luzitana; observando porem o fazer o grude de pelle separado para se ajuntar quando tiver pondo o Emplastro; e p.^e se cozerem as fezes servirá o segundo cozimento do reziduo de pelle feito com os Murinhos e Minhocas.

É extensa a lista dos componentes que entram na fórmula do Emplastro, trabalha a sua preparação e só por ser longa a transcrição resistimos ao desejo de aqui a incluir.

Também é curioso notar que entre os Óleos se incluem o óleo de «Alacraos», o de Minhocas e o de Rapoza, dizendo-se a propósito deste último.

Óleo de rapoza — Matritense e a resp.^{to} do leite se pode seguir o meyo entre os AA. e poderão lançar-se até seis libras sendo a rapoza grande ;aliás leva somente libras quatro, sendo piquena.

A mesma opinião conciliadora entre os extremos é anotada no manuscrito a propósito do

Tártaro emético — Pharmacopea Bateana traduzida pello q.^e D. Caetano contra as opiniens de varios A.^{tores} a resp.^{to} do Cremor de Tartaro se pode seguir o meyo, lançando parte e meya de Cremor e huma de Fígado = Fígado 1 onça; Cremor 1 e meia onça.

Sobre o unguento nervino, que se encontra em várias Farmacopeias e levava na sua composição enxundia de Pato, Cão, Galo, Ganso e do qual dizia a Farmacopeia Tubalense que «he especifico e produz admiráveis

efeitos em todas as dores dos nervos procedidas de humores crassos, e frios; he muy penetrante, e resolvente, pelo que aproveita na Parlesia, contracturas de nervos, Espasmo, e em semelhantes enfermidades» o manuscrito indica o seguinte:

Ung. Nervino — Matritense ainda q. se ache em outras Pharmacopeas receitas milhores; porem pella carencia de Enxundias q.

7

Aqua Rosae destillem no barbiguy de
 Lago de arca como a de flor; ajuntar a sa-
 da a Ess. de Berg de S. Pedro, Ho. em
 emysa da agua fontana Ho. de sa-
 gior Carlosy de S. Pedro de S. Lourenço
 de S. Milha

et. g. de Moxe de Fary destillem como
 a de Berg.

et. g. de S. Corisoneiral - Destillem em
 fogo aberto no fabrico de S. Pedro de
 S. Pedro, e de S. Pedro de S. Pedro
 de vinte e quatro Horas. e de S. Pedro
 de S. Pedro de S. Pedro Ho. de S. Pedro
 de S. Pedro de S. Pedro de S. Pedro
 de S. Pedro de S. Pedro de S. Pedro

Aqua de flor de S. Pedro. Destillem
 como a de S. Pedro

Aq. de flor de Peonia - Como a de S. Pedro

Aq. de S. Pedro de S. Pedro - Como a de S. Pedro

Aq. de S. Pedro de S. Pedro - Como a de S. Pedro

Aq. de S. Pedro de S. Pedro - Como a de S. Pedro

pedem; se pode seguir o da Pharmacopea Matritense, que tam-
 bem traz.

Terminá o Memorial com uma longa lista de xaropes em que estão
 indicados as Farmacopeias que seguiam para a sua preparação, incluindo
 anotações especiais a respeito de alguns deles.

Da leitura destas páginas, amarelecidas pelos anos e gastas pelo uso, fica-nos uma impressão complexa em que ao respeito pela figura do ignorado boticário que as escreveu, se junta uma espécie de estranheza por essa época difícil da Farmácia em que por toda a parte polulavam Farmacopeias e as fórmulas e receitas não resultavam apenas do conhecimento empírico das virtudes dos simples, mas traduziam toda a casta de superstições bizarras que parecia abafarem a misteriosa intuição que, desde as primeiras idades, sempre guiou o Homem em busca de agentes naturais de cura, no combate contra a doença e o sofrimento físico.

Se hoje, numa época talvez não menos desequilibrada, o Farmacêutico se vê em apuros para conhecer e ter na sua farmácia essa infundável série de produtos especializados que a industrialização crescente cada vez faz aumentar mais, dois séculos atrás, encontrava-se diante do problema das Farmacopeias que de todo lado surgiam e do número imenso de receitas cujas virtudes maravilhosas os autores tão desmedidamente exaltavam.

As páginas deste modesto Memorial são bem o espelho disso, e para que se tenha melhor noção da situação da Farmácia nessa época, fizemos um balanço das preparações que se encontram inscritas no Memorial, ordenadas pelas Farmacopeias seguidas, o que não só nos permitirá fazer ideia das obras com maior voga em Portugal nos meados do século XVIII, como das preparações mais correntemente formuladas, pois essa deve ter sido a razão da sua inclusão nesse manuscrito.

A Farmacopeia Luzitana (a Reformada) é a obra mais vezes mencionada no «Memorial» subindo a mais de 50 as preparações que eram feitas por essa Farmacopeia. Logo depois vem a Farmacopeia Tubalense com 27, a Matritense com 26, «Palestra farmacêutica» de D. Félix Palacios, mencionada 16 vezes, a Farmacopeia Universal, de Lemery 6, a Ba-teana 2, a Augustana 3, a Londinense 2, a Ulissiponense 1.

Sem querer diminuir os méritos da Farmacopeia Luzitana, que no espaço de vinte e poucos anos teve 3 edições, o que já por si é significativo, não podemos deixar de considerar que o facto de D. Caetano de Sto. António ter sido Boticário do Mosteiro de Sta. Cruz de Coimbra pode ter influído para que nessa mesma Botica se tenha seguido sempre a sua Farmacopeia, embora a passagem de D. Caetano pelo Mosteiro seja muito anterior, pois já na 2.ª edição dessa obra datada de 1711, menciona a qualidade de Boticário do Real Mosteiro de S. Vicente de Fora, em Lisboa.

REVISÕES DE CONJUNTO

A CONTRIBUIÇÃO DO FARMACÊUTICO NA HIGIENE DAS ÁGUAS DE ABASTECIMENTO (*)

EDUARDO PAQUETE

Dos Serviços Técnicos da Direcção Geral de Saúde

De há muito, e podemos mesmo dizer, desde sempre, a higiene das águas de abastecimento, também ditas de consumo ou de alimentação, foi objecto de cuidados e especiais atenções dos povos.

Assim os Egípcios e Assírios, Gregos e Romanos, deixaram bem vinçada essa preocupação, sobretudo no transporte da água, utilizando os primeiros os canais a céu descoberto, modificados pelos Gregos para os canais subterrâneos e depois pelos Romanos, que foram mestres na arte de construir aquedutos, tão perfeitamente que resistiram à prova dos tempos.

Na península Ibérica são sobejamente conhecidas as obras dos Romanos (os famosos aquedutos), para não falar de outras, que atestam de uma maneira insofismável a importância já então dedicada às águas de abastecimento.

O paralelismo existente entre o grau de civilização de um povo e o seu consumo de água é uma verdade que se tem confirmado através dos séculos, constituindo hoje necessidade permanente, não havendo progresso sem serem satisfeitas essas exigências em matéria de água.

Salientando esse facto, o Dr. CARLOS RUIVO DE CARVALHO, afirma (**):

«É indiscutível a importância que tem para a definição de um nível do estado sanitário, e mesmo da vida de uma determinada população, a quantidade de água gasta pela mesma.

Sem dúvida que são fenómenos directa e positivamente correlacionados.

O facto apontado, que preocupa sociólogos e higienistas de todo o mundo, preocupa igualmente os governos dos povos».

Água em quantidade, água em qualidade, eis o problema que sempre preocupou a humanidade.

A evolução neste capítulo da higiene, sofreu sucessivas modificações, não só no campo técnico, como também no campo analítico, donde novos conceitos sanitários, ou por outras palavras, do empirismo (instintivo, mas sábio, digamos de passagem), passou-se ao conhecimento qualitativo dos componentes de uma água, quer sob o ponto de vista químico e bacteriológico, rasgando-se assim novos horizontes na epidemiologia das doenças veiculadas pela água (ditas de origem hídrica), quer nos de as purificar.

(*) Tema oficial apresentado no III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia — Agosto, 1954 — Santiago de Compostela — Espanha.

(**) *In-Estudos* N.º 20 do Instituto Nacional da Estatística. 1950.

As crescentes necessidades de mais água, acarretaram como consequência imediata a sua «inferior qualidade», na maioria dos casos.

Assim a aldeia, o simples aglomerado populacional, que até então se abastecia suficientemente de um nascente, isolado de princípio, apercebeu-se da insuficiência da água para as suas necessidades, daí resultando o alargamento desse manancial ou mesmo o aproveitamento de outras origens.

Mas a aldeia cresceu e essas necessidades já não podem ser satisfeitas com os primitivos recursos, não só pela inexistência de protecção sanitária, à captação propriamente dita, como à bacia de alimentação.

As nascentes, minas e poços — mais ou menos profundos — represas naturais, ribeiros, etc., começaram a ser insuficientes para abastecer os centros populacionais, que exigiam maiores quantidades de água, para satisfazer não só as necessidades inerentes ao bem estar da população — (hábitos higiénicos, fontes artisticas, jardins, etc.) como segurança (serviço de incêndios), — higiene colectiva (serviços públicos), desenvolvimento industrial, etc., donde a necessidade de se procurarem novos mananciais que fornecessem as quantidades exigidas.

Consoante as crescentes necessidades, assim se foram ampliando os recursos primitivos, começando por se agruparem os poços, melhorando as nascentes ou fontes, aprofundando as galerias das minas ou procedendo ao alargamento de novas áreas de drenagem, ou realizando ainda novos «furos» para encontrar novas camadas aquíferas, sendo quase todos esses esforços não só insuficientes para as quantidades exigidas, como também ainda pela dificuldade em defender sanitariamente essas zonas.

Lógicamente se foram captar águas em áreas distantes da primitiva «aldeia», hoje já considerada «vila», e assim se procurou eliminar o perigo da sua contaminação.

Mas a «vila» continuou o seu desenvolvimento e maiores quantidades de água foram necessárias; novas pesquisas, novos esforços, até que nessa localidade não se encontraram os caudais suficientes para as exigências da actual «cidade»; o único recurso foi procurar a «quantidade» exigida, não em águas subterrâneas mas sim nas águas de superfície.

Mas muitas vezes as coisas não tomaram este caminho, continuando a ser de muita importância os mananciais de águas subterrâneas que além de constituírem o exclusivo abastecimento dos meios rurais, ainda hoje abastecem alguns centros urbanos.

No entanto por razões de ordem económica e sobretudo porque as quantidades exigidas cresciam rapidamente, a solução presente e futura encontra-se no inesgotável recurso das águas superficiais, sobretudo em vista às grandes cidades.

E assim somos chegados à verificação dos factos actuais, que nos apresentam a necessidade das Estações de Tratamento ou Correcção, classificadas segundo a correcção em vista, ou sejam de ordem física, química ou bacteriológica, interessando muito em especial as de correcção bacteriológica, nomeadamente as de cloragem.

Nas grandes cidades o problema não oferece grandes dificuldades quanto à assistência técnica dessas estações, dada naturalmente a facilidade em se adquirirem ou educarem técnicos para esse fim, dada a existência de empresas ou companhias, particulares ou municipais, que podem suportar esses encargos.

Nas pequenas cidades e outros centros, já o mesmo não se verifica, isto é, faltam os técnicos e as condições económicas para o seu exclusivo emprego nessas instalações.

Mas a verdade é que esses agregados populacionais necessitam dessas instalações, donde se criaram sérias dificuldades quanto à sua assistência técnica local.

* * *

Quase se pode afirmar que não existem aglomerados populacionais com sistema de abastecimento de águas, por mais simples ou rudimentar que seja, onde não funcione uma ou mais farmácias. A existência destas, implicitamente representa a presença de um farmacêutico e consequentemente a possibilidade de ser viável a assistência técnica indispensável para o bom funcionamento e garantia sanitária dessas instalações de águas, muito especialmente naquelas em que se procedam a correcções.

Se bem que ao farmacêutico muito se tenha negado quanto às suas atribuições, neste campo de acção não existem dúvidas.

«À priori», podemos afirmar, desde já, que a sua formação técnica é mais do que suficiente para prestar uma directa assistência ou colaboração a essas empresas, quer pelos seus conhecimentos no ramo das ciências físico-químicas e bacteriológicas, quer pela sua preparação laboratorial.

O campo de acção dos farmacêuticos actuais, como é sobejamente conhecido, não se limita hoje apenas à «clássica botica», devendo vencer-se a inércia que ainda possa existir para a conquista dos lugares que lhes pertencem sob a garantia de um diploma universitário que lhes confere a competência profissional para desempenho das suas funções técnicas, nomeadamente nos diferentes ramos analíticos e suas aplicações laboratoriais.

Sobre este aspecto não queremos deixar de mencionar as palavras do Professor FABRE, da Faculdade de Farmácia de Paris: (*)

«É necessário reconhecer que uma evolução profunda, consequência inevitável do desenvolvimento social e científico, se deu na profissão farmacêutica desde o começo do século XIX e alargou consideravelmente o domínio da sua actividade».

No campo da higiene das águas de abastecimento, muito em especial no campo restrito do «controle» das estações de tratamento, inclusivé nas de cloragem, há ainda que contar e não poucas vezes, com a falta de compreensão das entidades que têm a seu cargo a distribuição de águas; é assunto fora do âmbito deste tema, no entanto a considerar como factor importante no desenvolvimento deste conceito sanitário e consequentemente «na pouca necessidade» que essas entidades julgam, para que existam esses lugares e respectivos técnicos.

O principal intuito, ao versar este tema, reside nos factos já apontados e que se resumem na possibilidade do farmacêutico prestar o seu competente auxilio técnico aos serviços de águas, especialmente quando nestes existam estações de tratamento.

(*) In *Journées de la Pharmacie* — «Le rôle social e scientifique du pharmacien», *Maroc Medical*, N.º 304, Set. 1950.

Seria fastidiosa e desnecessária a enumeração dos diferentes processos de correção empregados nas águas de abastecimento, assim como os respectivos métodos analíticos, material e demais técnicas em uso, mesmo corrente em trabalho de rotina.

Deseja-se salientar que esses conhecimentos são de fácil aquisição, quer pelos Serviços de Saúde que dispõem de manuais e outras instruções, quer ainda por uma grande série de artigos publicados por especialistas na matéria, afora naturalmente os livros de texto sobre o assunto.

Se bem que a formação teórica de técnicos sanitários especializados, requeira um estágio e uma aprendizagem dirigida nesse sentido, já o mesmo não é exigido para satisfazer um simples trabalho de rotina, bastando apenas os conhecimentos gerais que já fazem parte da preparação do curso de farmácia, completados com algumas aquisições suplementares, restando apenas a aplicação prática dos seus conhecimentos da técnica laboratorial, repetimos, mais do que suficiente para o fim em vista.

Alguns exemplos, dos mais comuns, poderão melhor esclarecer e concretizar o assunto:

Assim adentro das *correções físicas*, temos a considerar o trabalho analítico no «contrôle» dos processos da clarificação e arejamento.

No primeiro caso e na mais simples das hipóteses, isto é, clarificação com sedimentação por gravidade, esse «contrôle» limita-se a uma determinação de turvação, já que são raros os casos das águas coradas.

A moderna técnica baseada na densidade óptica e aplicada no turbidímetro Paterson simplificou ao mínimo as técnicas até então usadas; a expressão dos resultados é dada em graus de sílica ou partes por milhão (p.p.m.) (*).

Se a *clarificação* já requiere *colagem* e *filtração*, as determinações já têm de ser mais complexas, exigindo para tal fim não só a determinação mínima do agente químico «colante» (sulfato de alumínio ou sais de ferro) necessário para um maior rendimento do processo, com boa formação dos denominados flocos, como também a posterior pesquisa dos iões, alumínio e ferro, na água tratada.

A improvisação de pequenos agitadores resolve o problema, sendo a segunda parte satisfatoriamente solucionada com o emprego de reagentes específicos, tais como o «aluminon», «ferron», etc., que dão reacções coradas de fácil comparação colorimétrica.

No que respeita aos filtros, encarados só no seu aspecto de clarificadores (filtros rápidos), as operações repetem-se, com determinações da turvação e da eventual pesquisa dos iões colantes.

O processo do *arejamento*, utilizado não só para a eliminação de cheiros e gostos desagradáveis, como também para a precipitação de compostos de ferro e manganésio, envolve uma série de pequenas determinações organolépticas e para os metais, pesquisas colorimétricas em trabalho de rotina.

Nas *correções de ordem química*, temos a considerar duas vias, se bem que conduzidas para a mesma finalidade, isto é, corrigir certos cons-

(*) «Public Health Service Drinking Water Standards» — 1946.

tituintes químicos de uma água, existentes por «excesso» ou por «diferença».

Temos assim a «via química» e a «via permutiônica», utilizando na primeira os produtos químicos, denominados «correctivos», e na segunda os permutadores de iões ou permutiões.

Seja por uma via, seja por outra, isto é, sejam operadas essas correcções por fenómenos de natureza química, resultante de reacções química, ou de natureza fisico-química, resultante da permuta e adsorção de iões, o que interessa para o fim em vista são os exemplos dos tipos de correcção a efectuar, mencionando somente aqueles que têm uso mais corrente e generalizado.

Assim temos a considerar nesses casos a «descalcificação» («descalcificação» ou «abrandamento»), a «desferrização», a «fluorização» e a correcção da acidez.

A correcção de outros componentes, como os sulfatos, cloretos, sílica e mesmo certos gases, têm mais interesse para as águas industriais, não fazendo parte dos exemplos de uso corrente que pretendemos apontar.

Na «descalcificação», quer conduzida pelo processo químico, quer pelo processo permutiônico, apenas requiere no «contrôle» analítico a determinação da dureza de uma água, encarada nos seus três aspectos, isto é, dureza total, permanente e temporária.

Trata-se de determinações analíticas sobejamente conhecidas, apenas chamando atenção para os modernos métodos volumétricos que vieram simplificar e dar mais rigor a estas análises.

Na «desferrização», ou seja, na beneficiação das águas férreas que revelam mais de 1 p.p.m. em ferro, o «controle» pode ser cómodo e facilmente conduzido com o emprego de reagentes específicos ou outras técnicas, que conduzam a um ensaio colorimétrico, com resultados que satisfazem a prática da rotina diária de uma instalação de águas deste tipo.

Os mesmos princípios se aplicam para o «controle» do ião manganésio, que muitas vezes acompanha o ião ferro.

O importante e actual problema dos fluoretos existentes numa água de abastecimento, tem, sobretudo na última década, despertado grande interesse médico-sanitário, sendo assunto de investigação laboratorial e observação clínica, não sendo ainda fixada em definitivo as doses julgadas como óptimas num serviço público de águas.

O que interessa salientar, de momento, é que essas alterações verificadas sobretudo no período da formação dos dentes, pode ser devida à presença do fluor por excesso ou por diferença.

Interessa sobretudo a beneficiação «por diferença», isto é, quando não existam fluoretos ou a sua presença seja apenas de 0,1 a 0,3 p.p.m., procedendo-se neste caso à adição de sais de fluor, como o fluoreto de sódio ($F Na$) ou o fluossilicato de sódio ($F_6 Si Na_2$).

O «controle» analítico, na expressão mais simples, é feito por reacções coradas e comparação colorimétrica.

Para a correcção da acidez, nas águas ditas «agressivas», interessa, em trabalho de rotina, a determinação do valor do expoente hidrogeniônico (pH), que resolve o «contrôle» da correcção em curso e mesmo o denominado «ensaio do marmóre» que orienta o valor do chamado «pH de saturação».

A vulgarização dos aparelhos portáteis existentes no mercado e a simplicidade do seu manejo, dispensam quaisquer esclarecimentos.

No capítulo das *correções de ordem bacteriológica*, que merecem em todo o mundo um elevado conceito sanitário, podem ser levadas a efeito, num trabalho de «controle» laboratorial sob via reduzida, no entanto com valor inestimável para a boa regularização do posto e da segurança sanitária que é de exigir para essas estações de tratamento.

Quer na fiscalização de uma estação de cloração, quer numa estação de filtros ou simultaneamente nas duas, é indispensável a *numeração total de germes*, que dá indicações acerca da eficiência do filtro e das doses (permilagens) de cloro, e em qualquer dos casos revelando qualquer anomalia proveniente de deficiências não verificadas no decorrer das operações que constituem o processo em curso (*).

Outra determinação não menos importante é a *pesquisa dos germes «tests»* de contaminação fecal, muito em especial dos bacilos coliformes.

Para a diagnose ulterior deste grupo de bacilos, assim como para a pesquisa de outros grupos, como o «*Streptococcus faecalis*» e o «*Clostridium perfringens*» («*Cl. Welchii*», dos ingleses), se bem que de muita importância higiênico-sanitária, não são de exigir num trabalho de rotina e adentro do âmbito que temos vindo a tratar neste tema, em que apenas se pretende evidenciar um mínimo, mas indispensável «contrôle» laboratorial, pois de contrário cairíamos no campo da especialização.

Em face do exposto, não constitui novidade para o farmacêutico uma sementeira em meio sólido gelosado com subsequente *contagem do número de colónias por cm*; igualmente é de fácil execução a sementeira num meio líquido, no caso presente num caldo lactosado, verificando às 24 e 48 horas, após incubação a 37° c., os volumes de água semeada que fermentaram a lactose com desenvolvimento gasoso (*colimetria*).

Nos Serviços de Águas onde se procede à clorodepuração, só têm interesse as *determinações colimétricas* expressas em volumes de 100 cm³ da amostra submetida à análise.

Temos ainda a considerar a *análise micrográfica* de extraordinário interesse sanitário, que nos presta relevantes indicativos quanto à microfauna e microflora existente numa água e assim uma apreciação não só directa do nascente propriamente dito, como quanto à sua protecção e possíveis infiltrações.

A presença de ovos e embriões de vermes, de bactérias do género «*Leptothrix*» e «*Crenothrix*», «*Cladothrix*» ou da «*Beggiatoa alba*», ou ainda de infusórios ou rizópodos, são índices de poluição que requerem imediatas providências.

Um microscópio e um bom atlas da especialidade, prestam relevantes serviços.

(*) Num âmbito mais largo, esta determinação é imprescindível para se medir o grau de protecção de uma camada aquífera, sobretudo quando repetida com intervalos alongados e em seguida a circunstâncias meteorológicas especiais, tais como após chuvas abundantes ou períodos de seca prolongada, susceptíveis de modificar o estado da camada aquífera sendo igualmente de grande valor para avaliar da maior ou menor permeabilidade das diferentes camadas geológicas.

Pròpriamente no que diz respeito à *cloragem*, interessa não só fiscalizar as diferentes fases do processo, como também determinar analiticamente a «carência de cloro» ou «índice de cloro» da água a tratar, o título do soluto clorado e os resíduos de cloro, quer na cloragem simples, quer na cloragem com pré-amoniação.

A «carência de cloro» determina-se fácilmente por intermédio do denominado «test» *gama de cloro* e que na sua essência, consiste, como se sabe, em adicionar a volumes conhecidos de «água bruta», doses crescentes de um soluto clorado e de força determinada, deixando contactar por um tempo x e pesquisando depois o frasco que primeiro acusa cloro residual (*).

Este é um método seguro e rápido, a maioria das vezes indicando doses superiores às necessárias, devendo controlar-se posteriormente com a análise bacteriológica, afim de reduzir, se necessário, a *permilagem* de cloro.

Quanto à *titulação do soluto clorodepurador*, quer preparado a partir de um produto sólido — como a cal clorada, ou líquido — como a Água de Javel, ou mesmo gás cloro, qualquer método analítico, iodométrico ou arsenométrico, resolve o problema sem dificuldade.

Para a *deteccção ou pesquisa do cloro residual (total)*, é uso corrente e universal, o emprego do reagente ortotolidina; a presença de cloro manifesta-se por uma coloração amarelo-esverdeada, fazendo-se a sua apreciação, em p.p.m., nos simples e portáteis colorímetros, denominados *cloroscópios*.

Através dos exemplos citados, das técnicas e métodos exigidos no «contrôle» analítico das estações de tratamento das águas de abastecimento, demonstra-se assim «à posteriori» a competência profissional do farmacêutico e a utilidade que o mesmo pode ter nessa fiscalização.

Esta é pois a contribuição que o farmacêutico pode e deve dar à higiene das águas destinadas ao consumo das populações, não só dignificando o seu papel social e profissional, como também contribuindo para um melhor nível da vida dos povos (**).

da Ordem dos Farmacêuticos

(*) O volume de «água bruta» é constante — 500 cm³; a força do soluto clorado é de 1 g. de cloro por mil (a cada gota normal corresponde portanto 0,05 mg. de cloro), e o tempo de contacto, geralmente, é de meia hora; a deteccção do cloro residual faz-se pela simples adição de um soluto de iodeto de potássio amidonado em meio ácido, que na presença do iodo libertado forma uma coloração azul.

(**) Apresentadas à Reunião Final das Mesas do Congresso as respectivas conclusões e proposições deste Tema Oficial, em sessão de 29-8-54, foi dado o seguinte parecer lavrado no livro das Actas:

«Solicitar que se aproveite o máximo da competência do farmacêutico no «contrôle» analítico das águas de abastecimento aos centros urbanos e rurais».

BIBLIOGRAFIA (*)

Guia de ensaios normativos de análise química das águas potáveis — R. C. Lopez, C. Cândido Coutinho, R. Guedes Campos e L. V. Fungairiño, (1944), Lisboa, 1946 (**).

Índice de agressividade para o calcário — C. Cândido Coutinho e J. J. Antunes Gonçalves — «Notícias Farmacêuticas», Ano XV, N.º 1-2, 1948.

Elementos de apreciação sanitária das águas de abastecimento e normas a seguir na sua purificação — Bernardino de Pinho — Direcção Geral de Saúde. Ministério do Interior. Imprensa Nacional de Lisboa, 1941.

Conceito da água potável — Bernardino de Pinho, Direcção Geral de Saúde, Lisboa, 1947.

A cloragem das águas de abastecimento — Bernardino de Pinho — «Notícias Farmacêuticas», 1942.

The examination of waters and water supplies — E. W. Taylor, 1949.

Laboratory control of water purification — C. R. Cox, 1946.

Water supply and treatment — C. P. Hoover, 1952.

Standard methods for the examination of water and sewage — American Public Health Assoc., V. S. A., 1946.

Os sais de amónio na correcção da cloragem das águas de abastecimento — Bernardino de Pinho, Direcção Geral de Saúde, 1932.

Novos aspectos da cloragem no tratamento das águas de abastecimento — Processo de Break-Point — Eduardo Paquete — «Revista Portuguesa de Farmácia», Vol. I, N.º 3, 1951.

Relatório do Serviço Técnico de Higiene da Alimentação e Bromatologia — Bernardino de Pinho, Direcção Geral de Saúde, 1949.

L'Analyse bacteriologique des eaux de consommation — R. Buttiaux, Paris, 1951. (Edit. Médicales Flammarion).

Manual elementar de Hidráulica, Biblioteca de Inst. Profissional. Liv. Bertrand. Lisboa.

da Ordem dos Farmacêuticos

(*) Apenas se incluem as publicações julgadas básicas e de mais fácil consulta.

(**) Segundo comunicação pessoal do Dr. C. Coutinho, projecta-se para breve uma nova edição, revista e ampliada.

«SOBRE A NECESSIDADE DE UNIFORMIZAÇÃO DA NOMENCLATURA EM FARMÁCIA GALÉNICA» (*)

por LUÍS DA SILVA CARVALHO

«Sobre a necessidade de uniformização da nomenclatura em Farmácia Galénica» foi a designação do tema oficial que houve a amabilidade de nos ser distribuído para ser tratado neste congresso.

Com o crescente desenvolvimento verificado na Ciência, na Técnica e na Arte, correspondentemente se arreigou e se impôs a necessidade de uma uniformização de terminologia que garantisse toda a precisão das ideias e dos conceitos que se pretendessem transmitir ou expressar. Nasceu uma linguagem digamos técnico-científica, que tem de expressar ideias e conceitos por termos de significado rigidamente preciso.

Tem sido tão formal e tão premente esta circunstância que as línguas tendem a enriquecer-se de termos técnicos verdadeiramente internacionais ou internacionalizados. A necessidade de uma escrita e linguagem plenas de precisão ao serviço da exposição científica é tão imperiosa que reuniões internacionais se têm realizado exclusivamente para estudar e estabelecer essa precisão terminológica respeitante a alguns sectores do conhecimento humano.

Trata-se, pois, de um assunto que tem pleno cabimento a ser debatido e reveste-se de certa importância num Congresso de Farmácia.

Se constitui tese universalmente aceite que é básica e primária a necessidade de, em qualquer ciência ou técnica, se utilizarem termos a que se atribuam significados precisos, poder-se-á afirmar que suceda, exactamente assim, em Farmácia Galénica? Não, como alguns exemplos que pasaremos a citar o mostram.

Não representa objectivo desta, necessariamente, breve exposição sistematizar todos os exemplos de divergência de nomenclatura em Farmácia Galénica carecendo de uniformização, nem tão pouco — finalidade fora do seu escopo — estabelecer os arranjos uniformizantes que pessoalmente nos possam parecer recomendáveis. Fundamentalmente, destina-se a chamar a atenção para um problema que urge remediar e requiere que se procure dar-lhe solução. Quando muito, poder-se-á apontar as viáveis normas de organização que se julguem susceptíveis de criarem as condições de se iniciar o estudo do problema.

*
*
*

Várias razões poderão ser aludidas para salientar as vantagens, se

(*) 2.º Tema oficial, da 6.ª Secção, do 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Santiago de Compostela, Agosto de 1954).

não a necessidade, de se uniformizar a terminologia a usar em Farmácia Galénica.

Se não se tomarem disposições que possam criar as medidas oficiais que levem a estabelecer designações precisas para cada forma galénica, cada vez mais se improvizarão termos caprichosos para designar as diferentes formas farmacêuticas que as novas exigências da terapêutica sucessivamente vão criando.

O alargamento, progressivamente crescente e já enorme, do comércio de drogas medicamentosas, contribui, principalmente naqueles países, como em Portugal, em que a aquisição de matéria prima para confecção dos preparados galénicos é na quase totalidade de proveniência externa, para a desuniformização da nomenclatura galénica.

Os produtores e os fornecedores de substâncias medicamentosas assediavam a Indústria Farmacêutica com o fornecimento de literaturas e monografias respeitantes às novas drogas que continuamente são criadas para uso na terapêutica. Esses esclarecimentos, quando não na lingua original mas já em traduções, por, em regra, elaboradas por individuos sem perfeito conhecimento da terminologia farmacêutica, prestam-se a difundir formas novas de designar correspondendo, em regra, a traduções inconscientes e demasiadamente à letra. A nomenclatura usada em Farmácia Galénica, por que nesses folhetos se faz menção das formas farmacêuticas sob as quais as novas drogas se podem administrar, sofre, por vezes, temíveis maus tratos com essas traduções despreocupadas.

É tão manifesta esta influência nefasta que, por vezes, um ou outro laboratório chega a deixar transparecer, nas literaturas respeitantes a manipulados seus obtidos com tal matéria prima, a incorrecta e abusiva terminologia usada pelos fornecedores!

Não é só o comércio internacional de drogas que exerce esta acção deletéria sobre o rigorismo da terminologia galénica, de um modo geral farmacêutica. A avalanche de especialidades que, na quase totalidade desnecessariamente, nos vem de fora, difunde nas suas literaturas, regra geral, uma terminologia pecaminosa. Nas literaturas e rótulos dessas especialidades estrangeiras, em traduções à letra praticadas por depositários, muitas vezes completamente ignorantes da nomenclatura farmacêutica, deparam-se, por vezes, com traduções verdadeiramente bizarras, encontram-se termos que não têm qualquer consagração no país importador. Por exemplo, já vimos referido **Triturações** — tradução de *Triturations*, de emprego em terras de lingua inglesa — por «Pó composto ao décimo» ou simplesmente «Pó ao décimo», designações que naturalmente se deverão usar em Portugal, semelhantemente à nomeação de «Pó ao centésimo» que os franceses usam para pós de alcalóides e glicosidos, em tal diluição, a serem utilizados na preparação de grânulos.

É correntíssimo os depositários de pomadas preparadas em laboratórios ingleses ou americanos apresentarem-nas com a designação de **Unguentos** tradução apressada de *Ointments*. Ora em rigor, em Portugal (tal como em França e Espanha), os unguentos representam, apenas, um subgrupo especial e muito restrito das pomadas.

Em Portugal, vendem-se umas Pastilhas de aureomicina a que o depositário, sem qualquer hesitação, apelidou de *Faringetas*, designação destituída de qualquer precedente uso, e, aliás, de emprego inteiramente injustificado, antes de mais, desnecessário.

Em abono da verdade, porém, devemos confessar que não são só os depositários de especialidades estrangeiras e representantes de firmas produtoras de matéria prima que nos atiram com designações estranhas.

Numa revista farmacêutica portuguesa, lemos esta coisa inédita e estravagante: *Losangos*, em vez de Pastilhas, tradução desastrada de *Losenges*, ainda da farmácia anglo-norte-americana. Parece que a tendência para designações de formas geométricas tem certa responsabilidade na bizarraria de dados termos. Assim, além de «Losangos», já vimos escrito — talvez por influência dos discos voadores — a forma *Discoïdes*, em vez de simples e pura designação de comprimidos.

Para não nos alongarmos, não citaremos mais casos, que se poderiam, no entanto, acumular.

Outras vezes, a disparidade de terminologia não resulta própria de uma tradução inconsciente. É consequência de se adoptarem e aceitarem termos diferentes para designar uma e a mesma coisa.

Um exemplo: Ouve-se e vê-se escrito: um dado medicamento com ou de «base» de... (*); suponhamos, supositórios de base de óleo de cacau, uma pomada com base de vaselina. Ingleses e norte-americanos chamam precisamente *base* a um ingrediente desempenhando-se dessa função. Realmente, tal componente do preparado assume a função básica, não no sentido de base medicamentosa, dada a substância ou substâncias activas a que o medicamento fica a dever a sua acção terapêutica, mas como ingrediente estrutural, edificante, de base.

Mas a isto que uns chamam «base», apelidam outros de «excipiente» (correspondente a *excipient* que usam os autores franceses e ingleses). Uns terceiros, porém, segundo a classificação do autor português SACADURA BOTTE, designam o mesmo por «intermédio». E para a variabilidade ser mais completa, ainda há quem a uma droga desempenhando-se de uma tal função chame «veículo» — que, na verdade, veicula as substâncias propriamente medicamentosas.

Outro exemplo: à mesma forma medicamentosa chamam-se coisas tão diferentes como «Granjeias» e «Drágeas».

Os casos de divergências poder-se-iam multiplicar.

Um tal estado de coisas é notoriamente confuso e mesmo — em abono da verdade — desprestigiante.

Não é só a uma mesma forma farmacêutica que se dão nomes diferentes; a mesma designação é por vezes utilizada para nomear diferentes formas galénicas. Assim, alguns chamam, e bem a nosso ver, Pastilhas à forma farmacêutica que outros designam por Pastas (Pastas da classificação de SACADURA BOTTE e influência de livros franceses, de *Pâtes*).

Mas além disto, completando, há também «Pastas» subgrupo especial das Pomadas (as chamadas «Pastas dérmicas»), que nada têm que

(*) Por vezes, até, abusivamente, se ouve e vê escrito, antes o galicismo «à base de».

ver com aqueles medicamentos e são, antes, pomadas de composição e características particulares.

Por outro lado, ainda, o termo Pastilha não serve somente apenas para designar o que outros nomeiam de Pastas. Há, também, quem dê a designação de «Pastilhas» a simples comprimidos destinados a dissolver na boca.

Já que aludimos a comprimidos, pergunta-se: não será imprópria, atendendo ao modo clássico por que são preparadas, a designação de «comprimidos hipodérmicos», dada às pastilhas (ou até trociscos) — que é o que antes são esses medicamentos sólidos, hidrossolúveis — destinadas a rápida preparação, extemporânea, de uma solução injectável?

Este estado de confusão vai assinalando os seus efeitos. Há tempos, uma farmacêutica dirigiu-se à secção de «Perguntas e Respostas» da Revista Portuguesa de Farmácia inquirindo se a um «Pó composto» se poderia chamar «Mistura». Evidente confusão reinava no espírito da consulente, pois trata-se de formas galénicas bem distintas, uma sólida e outra líquida, já que correntemente em Portugal se dispensa a «Mistura» o mesmo conceito que os povos de língua inglesa a *Mixtures*. Aliás, alguns não adoptam a designação de Misturas para estas preparações galénicas, chamando-lhe, antes, Suspensões.

Certas divergências (refiro-me a Portugal) verificam-se, mesmo, entre as escolas que adoptam, uma ou outra vez, termos desiguais para designar o mesmo.

Se ponderarmos o enriquecimento verdadeiramente notável verificado nos últimos anos respeitantes a drogas utilizáveis e usadas como intermédios (excipientes ou veículos, se preferirem) de várias formas galénicas, resultando medicamentos de propriedades peculiares que levam, pelo menos, à necessidade de se criar subdivisões nas clássicas classificações medicamentosas, teremos bem a medida da necessidade de se assentar em classificação uniforme e criteriosa de certas formas galénicas cuja evolução estrutural tem sido bem acentuada. Basta pensar-se na variabilidade de composição, por exemplo, das Pomadas (Cremes e Cosméticos) e das Suspensões para se ter bem patenteada a necessidade desse arrumo de nomenclatura.

Aliás, toda a farmácia galénica evoluiu em tal grau e está sofrendo uma tão acentuada modificação que se põe, mesmo, o problema de introdução de termos correspondentes a formas farmacêuticas novas.

Ora tais novas designações devem ser criteriosamente escolhidas e deve-se-lhe emprestar, se possível, um cunho oficial para serem aceites por todos, evitando-se divergências nas designações respectivas.

Não há dúvidas, pois, que razões existem capazes de explicarem a vantagem de se apresentar e considerar o problema da uniformização da nomenclatura da Farmácia Galénica, de um modo geral das diversas ciências farmacêuticas.

Não é só o prestígio do nome farmacêutico que o exige. Várias outras circunstâncias impõem a sua necessidade.

Aceite, pois, a tese, compete-nos salientar uma característica que, necessariamente, não deve deixar de informar essa desejável uniformização de nomenclatura: deve ser ela valorizada por um cunho informante universal; deve presidir à sua elaboração um espírito arejado e construtivo.

Na realidade, embora haja que respeitar a tradição e a consagração nacionais, não se deve esquecer a necessidade, crescente, de tal uniformização ter de ser o mais possível encarada num plano internacional.

Não se devem perder de vista factos como os seguintes:

— A difusão hoje verificada, em muitíssimo maior escala que ontem, de grande número de revistas profissionais, da mais diversa proveniência, recomenda e contribui — pode-se dizer exige — que uma tentativa verdadeiramente eficiente de uniformização de terminologia procure aceitar termos que, tanto quanto possível, disponham de consagração universal, isto é, adopte termos internacionalmente divulgados.

Um outro facto que impõe esta recomendação é a circunstância das facilidades crescentes de comunicações entre os diversos países levarem naturalmente a cada vez mais aparecerem receitas a aviar formuladas por médicos estrangeiros.

Ora o aparecimento de receituário prescrito por clínicos de outra nacionalidade pode, mercê de certas divergências de nomenclatura, acarretar dificuldades de interpretação, quando não mesmo proporcionar certos enganos.

Conhecemos um colega que tem farmácia em Lisboa na qual é frequente entrarem receitas prescritas por médicos britânicos. Ora estes, além de não utilizarem o sistema métrico, mas antes o sistema de pesos e medidas tradicionais, fazem largo uso nas suas prescrições (é curioso, eles que não são latinos) da língua latina que usam, em grande parte, em abreviaturas. Este nosso colega refere ter já encontrado, por vezes, as suas dificuldades interpretativas.

Entre parêntesis, devemos até confessar que nos parecia de utilidade dedicar 2 ou 3 aulas na cadeira de Farmácia Galénica ou no curso de Estudo Comparativo de Farmacopeias à apreciação de prescrições firmadas por clínicos de nacionalidades estrangeiras, habilitando assim os futuros farmacêuticos a mais facilmente vencerem ulteriores dificuldades de interpretação do receituário estrangeiro que, porventura, venha a entrar nas suas futuras farmácias.

O eco de dificuldades, até de outra indole, criadas pelo alargamento de receituário estrangeiro noutro país, chegam-nos daqui e dali.

Ainda há bem pouco, o fascículo de Maio da revista norte-americana *American Professional Pharmacist* (Am. Prof. Pharm., 20, 421 (1954)) inseria, na sua secção de consultas, o pedido de um assinante que solicitava lhe fosse indicado onde poderia encontrar à venda, nos Estados Unidos da América, a polígala amarga (*Polygala amara* Linn.), para preparar a respectiva tintura e poder elaborar uma prescrição de proveniência alemã que incluía 4 componentes, um dos quais precisamente aquela tintura — preparação figurando em formulário e receituário europeus, mas sem uso na América, onde, aliás, a Polígala não é indígena.

A verdadeira difusão dos povos nesta época regida pelo avião como meio de transporte surge como mais um factor, além dos já aludidos, a criar, pelo crescente alargamento de receituário estrangeiro que naturalmente aparece em farmácias nacionais, a necessidade de que a uniformização terminológica que preconizamos se faça com um cunho internacional.

A criação da Farmacopeia Internacional apresenta-se como mais um factor a impor tal característica.

Era a determinante de um verdadeiro espírito de uniformização no plano internacional, não só da actividade e composição dos medicamentos, mas também da terminologia farmacêutica galénica que vinha ditando, há muito, a necessidade de codificação de uma farmacopeia internacional.

O fermento de uma tal elaboração vem já do século passado, podemos dizer visível a partir de 1874, nas várias tentativas da publicação de um tal livro. Foi, porém, na 2.^a Conferência Internacional de Bruxelas em 1926 que se assentou que fosse criado um organismo internacional para unificação das farmacopeias, sob a égide administrativa da, então, Sociedade das Nações.

O primeiro volume da Farmacopeia Internacional está publicado, facto que em si constitui mais um factor premente de uniformização da nomenclatura farmacêutica.

No mês de Agosto de 1950, a Terceira Assembleia Mundial de Saúde, recomendava aos Estados membros que inscrevessem nas suas farmacopeias nacionais as disposições da Farmacopeia Internacional, cuja publicação essa mesma Assembleia acabava de formalmente aprovar.

Como se vê, a imposição de uniformizar, em plano internacional, tudo o que se relaciona com os medicamentos, e que importa pelas diversas circunstâncias atrás aludidas, tem mesmo a chancela e até a própria recomendação da Organização Mundial de Saúde.

Há, pois, que uniformizar a nomenclatura da Farmácia Galénica, mas há que fazê-lo num plano entre nações.

Aliás, o estabelecimento da própria nomenclatura farmacêutica tem que ter em conta que a Farmácia sofre o embate e a influência de nomenclaturas precisas firmadas por outros ramos da ciência. O facto é extraordinariamente saliente no caso das químicas, mas pode apontar-se em muitos outros essa influência, desde a da indústria dos cosméticos até à das essências, desde a do vidro até à dos corantes.

Só um exemplo, por demais conhecido. Julgamos não fazer sentido que a alunos de Farmácia, nas cadeiras preparatórias de química de ensino ministrado na Faculdade de Ciências, se lhe indique que «soluto» é a substância que se dissolve, resultando a solução do conjunto dissolvente-substância soluta, enquanto que a Farmacopeia Portuguesa empregue, para designar a mesma solução, o termo Solutio, a que se atribui na nomenclatura química diferente significado, como se referiu.

Submetendo-nos à limitação imposta pela designação dada ao nosso tema, apenas citei divergências verificadas em termos propriamente de Farmácia Galénica. Diferenças, porém, se poderiam aludir respeitantes a outras matérias das ciências farmacêuticas, desde simples divergências de prosódia na designação de certos vocábulos (num sitio diz-se Farmacognózia, que julgamos não representar a forma mais correcta, em vez de Farmacognosia aceite noutros) até certas diferenças perigosas, como sucede com a designação de «mercúrio doce» da F. P., que é diferente de «calomelanos» pelo vapor, e que constitui facto não verificável em mais nenhuma farmacopeia.

Assim, para as farmacopeias venezuelana (1942, p. 413), holandesa (1951, p. 97), finlandesa (1940, p. 310), francesa (1949, p. 484), italiana (1952, p. 233), chilena (1941, p. 427), mercúrio doce é expressamente sinónimo de calomelanos.

Por outro lado, a designação de «precipitado branco», conferida pela F. P. como sinónimo de «cloreto de mercúrio precipitado», é utilizada, por diversas farmacopeias de língua anglo-saxónica como sinónimo de cloreto mercúrico amoniacal.

O facto presta-se a prejudiciais confusões não só no comércio de drogas, visto que de além fronteiras nos pode chegar calomelanos rotulados de mercúrio doce, quando esta designação na F. P. se atribui a outro produto, bem como no aviamento de receituário de médicos estrangeiros.

Se numa farmácia portuguesa entrar para aviar uma prescrição assinada, por exemplo, por um médico francês, indicando mercúrio doce em papéis ou hóstias, o produto medicamentoso que o clínico tem em vista prescrever é diferente do nomeado com tal designação pela F. P. — o código que, em princípio, os farmacêuticos devem respeitar.

Se uma outra receita, por exemplo, rubricada por um médico inglês, pedir precipitado branco, ela requer a entrega de um produto diferente daquele a que a F. P. atribui aquela designação.

Transtornos, prejuízos e até perigos multiplicam-se por certas farmacopeias estrangeiras, de cujos países, aliás, importamos matéria prima, designarem dado composto por um nome que é adoptado com outra significação pelo codex nacional. É o caso, por exemplo, também, do sulfato ou cloreto neutros de quinino que nos chegam de Inglaterra e que são produtos correspondentes ao sulfato ou cloreto básicos de quinino de F. P., enquanto as designações de sais ácidos são dadas aos que a F. P. chama sais neutros.

Não desejando alongarmo-nos mais, supomos, no entanto, termos patentado, embora em linhas sumárias, que: a) circunstâncias diversas evidenciam a vantagem, senão a necessidade, de se uniformizar a nomenclatura usada em Farmácia Galénica (de modo geral, em todas as ciências farmacêuticas); b) razões óbvias, e que foram em parte apontadas, recomendam, se não impõem, que essa uniformização seja presidida pelo critério de se aceitar, o mais possível, termos que disfrutem da maior consagração universal.

Concluimos, recomendando ao presente Congresso:

1) que proponha a criação de uma comissão luso-espanhola (se possível assistida por delegado brasileiro ou, mais genericamente, por delegados sul-americanos) encarregada do estudo da uniformização da nomenclatura usada em Farmácia Galénica;

2) que, se se julgar conveniente em matéria de tanta importância, se organize um conclave expressamente destinado à apreciação e subsequente aprovação das resoluções preconizadas pela comissão de estudo;

3) que essa comissão, elaborado o seu estudo e aprovadas as suas conclusões na reunião supracitada, pretendendo promover a maior divulgação, aceitação e oficialização das suas propostas, dê conhecimento destas às Faculdades de Farmácia, as recomende às Comissões Nacionais portuguesa e espanhola de Revisão de Farmacopeia e solicite à Indústria Farmacêutica em geral (possivelmente através de organismos oficiais) que nas suas literaturas e rótulos se adoptem, exclusivamente, designações de acordo com a terminologia aprovada.

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

NOVO MÉTODO VOLUMÉTRICO PARA O DOSEAMENTO DO ÁCIDO ASCÓRBICO

FRANCHI, G.: *Il Farmaco, Ed. Sci.*, 9, 95-9 (1954)

Quase todos os métodos químicos de doseamento do ácido ascórbico se baseiam no forte poder reductor desta substância.

Assim, nos diversos métodos colorimétricos aplicados sobretudo a doseamentos do ácido ascórbico nos tecidos e líquidos biológicos animais e vegetais, aproveita-se esta acção reductora, que actuando sobre substâncias corantes as transforma no seu leuco-derivado.

O doseamento nos produtos farmacêuticos, tal como é seguido por várias farmacopeias, é baseado na oxidação com soluto titulado de iodo. Este método, que dá bons resultados no doseamento do ácido ascórbico puro, não pode ser empregado directamente quando em presença de outras substâncias correntemente associadas a ela, como, por exemplo, as vitaminas B₁ e B₆. Neste caso é necessário separar o ácido ascórbico das substâncias que o acompanham, o que apresenta inconvenientes pela sua fácil oxidabilidade.

No intuito de encontrar um método que permitisse fazer o doseamento directo do ácido ascórbico, o A. ensaiou um reagente de acção oxidante selectiva e adoptou o ácido selenioso.

Experimentalmente estabeleceu que este oxidante, mesmo a frio, reage quantitativamente com o ácido ascórbico e, nestas condições, o ácido selenioso não oxida a maior parte das substâncias que normalmente se lhe associam nas preparações farmacêuticas, como vitamina B₁, vitamina B₆, B₆, PP., P, sais ferrosos, ácido pantoténico, quinina, ácido acetilsalicílico, excipientes açucarados habituais, etc.

Cada molécula de ácido selenioso reage com duas moléculas de ácido ascórbico.

Emprega-se um excesso de soluto M/40 de ácido selenioso e o excesso determina-se titulando com hipossulfito de sódio o iodo libertado pela adição de soluto de iodeto de potássio e soluto de ácido sulfúrico.

Cada ml de ácido selenioso M/40 reduzido $\langle \rangle$ 0,008803 gr. de ácido ascórbico.

O A. descreve também a técnica aplicada a vários produtos farmacêuticos contendo outras substâncias associadas ao ácido ascórbico, em cujos ensaios obteve valores muito próximos de 100 %.

Conclue afirmando que este método, por poder ser oficialmente adoptado para determinações semi-micro-analíticas, pela simplicidade de execução, constância dos resultados e possibilidade de ser usado em presença de muitas substâncias estranhas, poderá ter um vasto campo de aplicação.

FARMÁCIA GALÉNICA

ENSAIO, *IN VIVO*, UTILIZANDO O RATO BRANCO, PARA APRECIÇÃO DE REVESTIMENTOS ENTÉRICOSHAMMERNESS F. C. e WALDON C. H.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43, 357 (1954)

Os AA. estabeleceram um método de avaliação de revestimentos de desintegração no intestino, baseado sobre a desintegração no tracto gastrintestinal do rato branco, em animais mantidos em dieta normal.

O método, que mostrou produzir um meio fácil de avaliar a eficácia de novos revestimentos para desintegração entérica, consiste numa prova *in vivo*, assim conduzida: Administrar pilulas ou comprimidos contendo um corante conveniente, cloreto de fenilazodiaminopiridino (5 mg em cada) e anotar o tempo médio de excreção, isto é, o tempo que demora a aparecer o corante na urina.

Três dias depois de estabelecido este valor (o tempo suficiente para completa excreção do corante), administrar aos mesmos animais idênticas pilulas ou comprimidos (com igual quantidade de corante) providos agora da camada de revestimento entérico em ensaio.

Por diferença entre o lapso de tempo necessário para o aparecimento do corante na urina neste último caso (administração de pilulas ou comprimidos revestidos) e no caso anterior, pode estabelecer-se qual foi o tempo após o qual a pilula ou comprimido se desintegrou e, como tal, se a desintegração ocorreu no estômago ou no intestino.

L. S. C.

FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

A REACÇÃO DE FORTELLI-JAFFE NA ANÁLISE DA MANTEIGA

CERUZZI G.: *Ann. sper. agrar. (Roma)*, 8, 747-50 (1954) e *C. A.*, 48, 12336 (1954)

Para distinguir a manteiga pura da manteiga adulterada aqueça a gordura a 65°C e filtre.

Coloque 5 cm³ do filtrado em proveta com rolha esmerilhada, junte 10 cm³ de CHCl₃ e 1 cm³ de ácido acético glacial depois, sem agitar, junte 2,5 cm³ de soluto a 10% de bromo em clorofórmio, agite e observe a cor: imediatamente, passada uma hora e passadas 12 horas a manteiga pura é amarela nas 3 leituras; a gordura de peixe hidrogenada é verde amarelada na primeira leitura e verde nas restantes.

J. O.

BIBLIOGRAFIA

THE NATIONAL FORMULARY — 1955

Formulário nacional inglês editado pela Associação Médica Britânica e pela Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha

Graças à gentileza da Pharmaceutical Presse registámos a entrada na nossa Biblioteca da 3.^a edição deste formulário de pequenas dimensões, que insere nas suas 210 páginas muitas informações úteis e de aplicação frequente para médicos e farmacêuticos.

Fundamentalmente orientado pelo mesmo critério seguido na edição de 1952, contem:

- I — Notas para receituário: tratamento de urgência de envenenamentos; drogas analgésicas, anti-ácidos, anti-helmínticos, anti-bióticos, anti-histamínicos, enemas, hemáticos, hormonas, hipnóticos, purgativos, sulfonamidas, tónicos e vitaminas.
- II — Drogas perigosas.
- III — Classificação farmacológica.
- IV — Formulário.
- V — Secção infantil.
- VI — Apêndice.

Notámos, especialmente, na IV Secção — Formulário — o uso do latim em primeiro lugar, o que origina uma ordem diferente para algumas fórmulas, contudo rapidamente localizáveis pela consulta do índice.

Nesta edição foram eliminadas algumas fórmulas de uso já muito reduzido, modificadas as composições, títulos e doses de outras e incluídas novas fórmulas e novos produtos que vão tendo aplicação mais corrente.

A secção infantil, em papel azul, aparece, assim bem destacada.

Esta obra resultante do trabalho de uma comissão constituída por 38 membros, ainda auxiliada por outras comissões e outras individualidades e com a alta cooperação do Ministério da Saúde, reflete nitidamente o alto nível em que são considerados o exercício da medicina e da farmácia e em geral a saúde pública.

Enquanto nos vão chegando às mãos frequentes edições revistas e actualizadas desta e de outras obras de inestimável interesse e necessidade, verificamos a falta de revisão e actualização da Farmacopeia Portuguesa para a qual persiste a falta de uma comissão oficial permanente.

Centro de Documentação Farmacêutica

M. LOPES

FORMULÁRIO NACIONAL BELGA da Ordem dos Farmacêuticos

(3.^a Ed.) Bruxelas 1954)

Com óptima apresentação tipográfica, acaba de ser editado pela Associação Farmacêutica Belga este trabalho, agora oferecido à nossa Biblioteca e que pode ser adquirido ao preço de 400 frs. belgas.

O volume que comporta mais de 250 páginas consta do seguinte:

- I — o formulário propriamente dito (mais ou menos 80 pág.).
- II — lista de sinónimos.
- III — quadro das doses usuais e máximas.
- IV — reagentes (para algumas análises clínicas).

O conjunto de fórmulas seleccionadas, antigas e modernas, destina-se sobretudo às farmácias, pois praticamente não se incluem fórmulas de injectáveis e comprimidos — o que até certo ponto foi pena pois, valorizariam muito este formulário, sem dúvida um complemento útil da Farmacopeia Belga e mais um elemento de consulta que os farmacêuticos portugueses têm à disposição na Biblioteca da Soc. Farm. Lusitana.

A. MARQUES LEAL

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

SOBRE A INTERPRETAÇÃO DO DECRETO N.º 39.633

A presente falta de espaço não consente que nos alonguemos nas considerações que nos propomos fazer ainda a respeito do parágrafo 2.º do Artigo 1.º do Decreto n.º 39.633. A situação criada aos farmacêuticos que se traduz no impedimento de prepararem medicamentos especializados, reside evidentemente no problema da sua interpretação.

Esta interpretação que oficialmente será dada e que será portanto válida desde a data de publicação desse decreto — 5 de Maio de 1954 — foi solicitada em requerimento pelo Sindicato e não mereceu ainda — já lá vai tanto tempo — qualquer resposta.

A pesar disso podemos tecer em volta do assunto algumas considerações que não deixam de ter o seu interesse e que à data em que escrevemos são oportunas.

Como é sempre bom ter presente o parágrafo em questão, vamos repeti-lo liberto das partes que nada significam.

Art. 1.º parágrafo 2.º:

«Não é abrangida pelo condicionamento a preparação dos produtos... 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...».

Damos agora as duas interpretações mais correntes e que dividem em dois grupos aqueles que se dão ao trabalho de o querer interpretar:

1.º interpretação geralmente aceite:

Só não são abrangidos pelo condicionamento os produtos que as farmácias vinham já preparando, isto é, os produtos que as farmácias tinham já lançados no mercado antes da publicação deste decreto.

Todos os outros produtos a lançar de futuro pelas farmácias e pelos laboratórios terão que obedecer ao condicionamento previsto no art. 26.º.

2.º interpretação:

Não é abrangida pelo condicionamento a preparação dos produtos destinados à venda directa ao público e as farmácias podem continuar a colocar no mercado aqueles produtos que vinham já preparando e só estes. De futuro nem com condicionamento nem sem ele.

Éis as duas interpretações.

A primeira que pretende que as farmácias continuem a fabricar medicamentos especializados desde que estes se sujeitem ao condicionamento, estará dentro da sua doutrina que o Sindicato foi o primeiro a solicitar ao Governo, e em completo acordo com o parágrafo primeiro do mesmo artigo que diz:

«O exercício da profissão farmacêutica ou de arte de farmácia continua a reger-se pelas disposições legais em vigor».

A segunda constitui um absurdo. Como se pode conceber que seja retirado ao próprio técnico preparador de medicamentos, diplomado pelas Universidades do País, o direito de preparar esses medicamentos em locais que estão superiormente aprovados para isso?

É esta, contudo, a actual interpretação da Comissão Reguladora de que resulta tão lamentável situação económica e moral para os farmacêuticos e que se fundamenta num simples parecer do seu contencioso, parecer que não foi, queremos acreditá-lo, apreciado pela 1.ª Secção daquela Comissão de que faz parte um representante da Direcção-Geral de Saúde.

Senão, vejamos:

Imediatamente após a publicação deste decreto, a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, suspendeu as autorizações de lançamento no mercado de novos medicamentos especializados às Farmácias e aos Laboratórios, até que o Regulamento fosse publicado. Se esta atitude não foi absolutamente legal foi, pelo menos, um facto sem contestação. Daí a pouco tempo a Comissão Reguladora talvez porque aquela suspensão não fosse, como dissemos, perfeitamente legal, e o Regulamento demorasse, terminou com ela.

Parece que deste modo tanto as Farmácias como Laboratórios — se a 1.ª interpretação é a exacta — deveriam passar a ter os seus produtos aprovados.

Assim não succedeu.

Só os laboratórios usufruíram essa regalia o que parece demonstrar que é a 2.ª interpretação que está a vigorar, isto é, que às farmácias foi retirado pelo decreto o direito de preparar mais medicamentos especializados.

Ora se a interpretação da Comissão Reguladora é hoje esta — e é esta de facto porque os farmacêuticos não obtêm aprovação aos seus produtos — como se compreende que o Regulamento a publicar venha a conter a interpretação contrária que aliás está prometida pela própria Comissão?

E ainda mais.

Se a interpretação que foi dada à lei pelo Regulamento a publicar, voltar a dar aos farmacêuticos e legítimo direito de prepararem medicamentos nas suas farmácias, direito que sempre tiveram e que nenhum país do Mundo ainda lhes ousou retirar, isto significa que o parágrafo a que nos vimos referindo *teve sempre* essa interpretação pois nunca poderá ter duas — uma até à publicação do Regulamento e outra dessa data em diante.

Se assim é, como explicar a diferença de tratamento dado presentemente às farmácias em manifesto benefício dos laboratórios nacionais e dos farmacêuticos estrangeiros?

Se assim é quem toma a responsabilidade dos prejuízos que os farmacêuticos estão a suportar pela recusa, nesta hipótese nitidamente ilegal, da aprovação dos seus produtos?

No entanto não queremos terminar estas considerações sem afirmar que o que os farmacêuticos pretendem acima de tudo é a publicação do Regulamento, mesmo que para isso se torne necessário sofrer durante mais algum tempo os prejuízos a que fizemos referência.

MOZ TEIXEIRA

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

135 Pergunta — A face da Lei, um farmacêutico que desempenha a função de químico-analista num laboratório de uma corporação administrativa ou do Estado, pode cumulativamente ser proprietário e director técnico de uma farmácia aberta ao público, semelhantemente ao médico director do mesmo laboratório, e que tem consultório e laboratório ao serviço dos particulares? — A. S.

Resposta — Pode, desde que outro farmacêutico assuma também a direcção técnica dessa farmácia de modo a substituir o primeiro nos seus impedimentos ocasionados pelas funções que exerce de químico-analista noutro laboratório. — M. T.

136) Pergunta — O prazo estipulado para a troca de medicamentos especializados, nacionais e estrangeiros, com limite de validade marcado — 30 e 60 dias, respectivamente, antes de expirado aquele limite — para as Ilhas adjacentes é o mesmo que para o continente? — A. S.

Resposta — Sim. O prazo é o mesmo. — M. T.

137) Pergunta — É legal a situação de dois farmacêuticos, proprietários e directores técnicos de suas duas farmácias, que se associaram *única e exclusivamente* para a exploração de uma terceira farmácia, gerida *in nomine*, por outro diplomado, sócio com uma quota mínima nesta última farmácia? (Estes farmacêuticos são apenas sócios na 3.ª farmácia; nas outras duas não há sociedade, cada um trabalha em separado). — A. S.

Resposta — Se foi constituída, de facto, depois de 1933, uma sociedade nas condições apontadas é ilegal. (Art. 3.º do Decreto-Lei n.º 23 422). — M. T.

138) Pergunta — Na cidade onde exerço a profissão estão ultimamente a verificar-se muitas irregularidades no exercício farmacêutico. Por exemplo: — certas farmácias, de avultado movimento, na ânsia desenfreada de adquirirem mais clientes, abrem as embalagens de origem de um grande número de especialidades e vendem avulso produtos como: *tablettes* de «Brooklax», pastilhas digestivas «Rennie», comprimidos purgativos vegetais «Sanitas», comprimidos de bicarbonato de sódio composto «Sanitas», empolas de transpneumol «Normal», etc., etc.... e, o que é mais grave, dispensam, por simples pedido verbal — *estupefacientes, hipnóticos* e outros medicamentos cuja venda está depen-

dente de receita médica: empolas «Demerol»; de «Spasmalgine», de «Pituitrina», comprimidos de «Dicodid», etc.

Visto tratar-se de uma questão deontológica e legal, eu desejaria — antes de tomar qualquer atitude — ouvir a opinião de V. Ex.^a sobre a forma de evitar a continuação dos meus prejuízos económicos, — pois como é evidente, os clientes fogem-me para aquelas farmácias — e, até, prejuízos morais, por ficar com a fama de *pessoa esquesital*...

Devo:

— Proceder como essas farmácias transgressoras? (não digo farmacêuticos transgressores, porque, na maioria dos casos, estes só aparecem no fim de cada mês, para receberem o ordenado, como directores técnicos!!!...).

— Dar parte às autoridades sanitárias dos factos que ocorrem e sujeitar-me ao odioso de delator?

— Ou continuar a perder os clientes, cumprindo sempre a Lei e as obrigações profissionais? — A. S.

Resposta — As práticas que aponta são contrárias ao disposto no Art. 7.º do Decreto-Lei n.º 30 356, quanto à violação das embalagens e venda avulso do seu conteúdo, e Decreto n.º 12 210, quanto à venda de estupefacientes.

Somos de parecer que não deve proceder de nenhuma das maneiras que sugere.

Deve queixar-se. Queixa não é o mesmo que delação. — M. T.

139) Pergunta: É frequente aparecerem fórmulas magistrais pedindo *Alcatrão de Uilha bem lavado*. Muito agradeço o favor de me dizerem em que consiste o tratamento deste alcatrão e como se efectua na prática. — R. M. N.

Resposta: Além dos inúmeros componentes do alcatrão de hulha, este contém ainda, por vezes, amoníaco livre, sais amoniacais e outras substâncias alcalinas irritantes para a pele, pelo que ao ser utilizado em preparações farmacêuticas, há toda a conveniência em privá-lo daquelas bases, tornando-o tão neutro quanto possível.

Remington (4.ª edição) aconselha lavá-lo com cinco vezes o seu volume de água, repetindo esta operação as vezes necessárias até que as águas de lavagem sejam neutras ao tornasol. Seguidamente manda evaporar a água retida por aquecimento a B. M.

A *Farm. Britânica* (1953) inclui somente o alcatrão de hulha preparado que se obtém a partir do produto comercial por aquecimento em cápsula durante 1 hora e a 50º com agitação constante.

Hager (Tratado de Farmácia Prática, ed. 1942) diz que para fins farmacêuticos, se deve aquecer e passar por tamiz de malha apertada.

Finalmente o *Formulário Espanhol de Farmácia Militar* (Ed. 1948) indica que se o produto não for neutro, se deve lavar até que as águas de lavagem não azulem o papel de tornasol.

Pelo que fica dito, se conclui que na prática se pode usar o processo descrito em *Remington* conjugado com o da *Farmacopeia Britânica*.

Assim, teremos:

a) Agitar o alcatrão com 5 vezes o seu volume de água destilada, repetindo a operação até que as águas de lavagem não azulem o papel de tornasol;

b) Evaporar a água retida por aquecimento a B. M. durante 1 hora e a 50º agitando frequentemente. — A. M.

N. B. — A resposta à pergunta n.º 133, publicada no nosso último número veio assinada por M. T. quando deveria ser assinada por A. M. L., lapso pelo qual pedimos desculpa ao autor da resposta e aos nossos leitores.

A REDACÇÃO

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

CONTRIBUIÇÃO PARA OS SINDICATOS NACIONAIS

Para os devidos efeitos se comunica que, por despacho de 4 de Novembro de 1954, foi confirmada a doutrina do despacho de 19-X-940 que determinou que tratando-se de pais, cônjuges, filhos ou irmãos que não sejam empregados ou assalariados mas que vivam em regime de economia familiar com os patrões não há que considerá-los na situa-

ção de trabalhadores remunerados mas de colaboradores naturais e íntimos não sendo, por isso, obrigados a contribuir para os Sindicatos Nacionais. Evita-se, assim, que as relações entre os membros da família tomem o aspecto restricto de meras relações de empregado para patrão.

(Circ. n.º 222 do I. N. T. P., de 3-1-1955)

IV — NOTICIÁRIO

PROF. DOUTOR CORREIA DA SILVA

A Revista Portuguesa de Farmácia tem o grande prazer de dar publicidade à notícia de eleição para Membro Correspondente Estrangeiro da «Académie de Pharmacie» francesa, do Senhor Professor Doutor Albrto Carlos Correia da Silva, da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

O Professor Correia da Silva que foi eleito por unanimidade na sessão daquela Academia de 1 de Dezembro último, honra assim os farmacêuticos portugueses e esta Revista que o conta entre o número dos seus mais distintos colaboradores.

Os seus trabalhos sobre a *Lobelia Urens*, *Nulula mulupale*, *Cochlospermum angulense* e muitos outros em que patenteia os seus vastos conhecimentos no campo tão variado das ciências farmacêuticas, além de várias conferências, discursos e diversa colaboração literária publicada em muitas revistas e jornais da especialidade, levaram aquela prestigiosa Academia a conferir-lhe a nomeação de Membro Correspondente Estrangeiro que lhe foi comunicada pelo Secretário Geral, Doutor René Fabré.

Não são de todos os dias tais honras recebidas pelos farmacêuticos portugueses e por isso a Revista Portuguesa de Farmácia dá o devido relevo ao facto, apresentando ao Senhor Professor Correia da Silva as suas felicitações e agradecendo-lhe a contribuição que deste modo ele dá ao prestígio e bom nome dos farmacêuticos portugueses além fronteiras.

A REDACÇÃO

CONCURSOS CIENTÍFICOS

No Instituto de Espanha — Real Academia de Farmácia — estão abertos concursos científicos para a apresentação de trabalhos, podendo concorrer farmacêuticos dos países de língua espanhola e portuguesa. Os trabalhos recebem-se na sede daquela Academia — Compoamor n.º 18 — Madrid — até 30 de Setembro de 1955. As condições estão patentes na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, em Lisboa.

CONGRESSOS INTERNACIONAIS

ASSEMBLEIA GERAL DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA — Vai realizar-se em Londres, de 19 a 23 de Setembro deste ano, à 16.ª Assembleia Geral da Federação Internacional Farmacêutica, cujos trabalhos estarão a cargo da Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha.

O programa compreende: discussão de temas científicos, de assuntos relacionados com cada uma das respectivas secções, visitas às fábricas de produtos farmacêuticos e divertimentos.

Devido à grandeza do acto, foi escolhida a Universidade de Londres, como centro principal dessas reuniões, que devem comportar cerca de mil pessoas.

Por isso a Organização desta Assembleia pede, àqueles que nela queiram tomar parte, que o comuniquem com a maior brevidade possível, para melhor orientação dos serviços

Das sessões científicas destacamos:

1) — *Farmácia do sangue, seus produtos e sucedâneos incluindo*: a) — Mecanismo da coagulação; b) — Produtos do sangue; c) — Grandeza das partículas dos sucedâneos do plasma.

2) — *Progressos Recentes da Análise Farmacêutica*: a) — Espectroscopia infra-vermelha; b) — Progressos recentes da cromatografia; c) — Titulação electrométrica.

3) — *Transposições iónicas*: a) — Aplicações clínicas; b) — Aplicações analíticas; c) — Outras aplicações técnicas.

4) — *Tests de Esterilidade das Preparações Farmacêuticas*: a) — Estatística da natureza dos tests e sua interpretação; b) — Escolha do meio de cultura; c) — Antagonistas e inactivadores.

Haverá ainda reuniões organizadas para directores dos laboratórios de verificação, farmacêuticos dos hospitais, farmacêuticos militares, directores de publicações farmacêuticas, secretários das comissões da farmacopeia, farmacognosia e para a União Mundial da da História da Farmácia.

Paralelamente, funcionará um serviço de tradução simultânea para inglês, francês e alemão.

O preço do cartão de admissão no Congresso é de sete libras esterlinas por pessoa, englobando: Banquete, Baile, Excursão, Recepção e *soirée* no Festival Hall. Para as pessoas que não assistam ao Banquete nem ao Baile, o preço é de cinco libras.

Estão previstas visitas diárias às fábricas de produtos farmacêuticos, bem como uma Exposição organizada pela Associação da Indústria Farmacêutica Britânica, cuja finalidade será pôr em evidência a contribuição da indústria farmacêutica para a medicina.

Entre os passeios contam-se: uma viagem pelo Tamisa, visitas à Escola Real da Marinha e ao Museu marítimo nacional.

As Agências de Viagens *Thomas Cook and Son* e *Wagons-Lits*, encarregam-se oficialmente, das viagens referentes ao Congresso. Para isso é necessário preencher um formulário e enviá-lo à sucursal de uma das Agências. As Agências encarregam-se de reservar aposentos nos hotéis, aos delegados que os pedirem. Seguidamente publicamos o Programa e Preços de viagem e estadia que as Agências *Wagons-Lits/Cook* nos facultaram:

Setembro, 16 — LISBOA — Partida de manhã no «Sud-Express». — Almoço e jantar na carruagem-restaurante.

17 — Pequeno almoço na carruagem-restaurante.

HENDAYE — Chegada e mudança de comboio. — Os Srs. Congressistas utilizando a 3.ª classe em França, almoçarão nesta e partirão à tarde. Os restantes partirão aproximadamente uma hora após a chegada e almoçarão na carruagem-restaurante.

PARIS — Chegada à tarde para os Srs. Congressistas que viajem em 1.ª ou 2.ª classes. Os restantes chegarão à tarde.

18 — PARIS — Partida de manhã. — Almoço na carruagem-restaurante.

LONDRES — Chegada à tarde.

19 a 25 — EM LONDRES — Estadia e Congresso.

26 — LONDRES — Partida de manhã. — Almoço na carruagem-restaurante. PARIS — Chegada à tarde.

27 e 28 — EM PARIS — Visita da cidade e excursão de meio-dia a Versalhes.

29 — PARIS — Partida de manhã. — Almoço na carruagem-restaurante.

IRUN — Chegada à tarde. — Mudança de comboio e partida no «Sud-Express». — Jantar na carruagem-restaurante.

30 — Pequeno almoço e almoço na carruagem-restaurante

LISBOA — Chegada à tarde.

PREÇOS POR PESSOA (para um mínimo de 15 pessoas)

Bilhete de Caminho de Ferro e reserva de lugar no percurso Lisboa-Paris-Londres e volta utilizando 1.ª classe no percurso português e espanhol e 2.ª classe no restante	Esc. 2.540\$00
ou utilizando 2.ª classe nos percursos português e espanhol e 3.ª classe no restante	Esc. 1.886\$80
Refeições em viagem... ..	Esc. 655\$20

Suplementos para lugares-camas nos percursos Lisboa-Hendaya e Irun-	
-Lisboa (Bilhete de Caminho de Ferro de 1. ^a classe necessário):	
Em compartimento individual	Esc. 465\$00
Em compartimento de 2 pessoas	Esc. 934\$80
Estadia em Paris, na base de quarto de 2 camas, sem banho e pequeno almoço:	
Em Hotel de 1. ^a categoria... ..	Esc. 465\$00
Em Hotel de 2. ^a categoria... ..	Esc. 306\$00
(Todas as taxas incluídas)	
Estadia em Londres, na base de quarto de 2 camas, sem banho, com pequeno almoço:	
Em Hotel de 1. ^a categoria... ..	Esc. 1.493\$00
Em Hotel de 2. ^a categoria... ..	Esc. 1.140\$00
Excursões em autocarro acompanhadas de um guia competente:	
Dois meios dias de visita da cidade e meio dia de visita a Versalhes	Esc. 216\$00
Passagem de avião Lisboa-Londres e volta:	
Classe turística	Esc. 4.772\$10
Em 1. ^a classe	Esc. 5.587\$90
(Taxas incluídas)	
Passagem de barco de Lisboa-Londres (Tilbury) e volta:	
Em 1. ^a classe	Esc. 4.120\$00
Em 3. ^a classe	Esc. 1.820\$00
e Lisboa-Southampton e volta:	
Em 1. ^a classe	Esc. 4.902\$00
Em 2. ^a classe	Esc. 2.966\$00
Em 3. ^a classe	Esc. 1.890\$00
(Taxas incluídas)	

XIV CONGRESSO INTERNACIONAL DE MEDICINA E FARMÁCIA MILITARES — Realizou-se no Luxemburgo, de 7 a 13 de Novembro de 1954, o XIV Congresso Internacional de Medicina e Farmácia Militares, sob a presidência do major médico Felten.

Trinta e sete países enviaram delegados enquanto que a Alemanha e o Japão se limitaram a enviar observadores.

A Federação Internacional Farmacêutica representou todos os organismos nela filiados, entre os quais se conta o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos de Portugal.

Neste Congresso deu-se o merecido relevo à persistente actividade desenvolvida pelo Luxemburgo, no sentido de universalizar os esforços da Medicina para bem da Humanidade, mesmo em tempo de guerra, como resultado da intensa colaboração entre médicos civis e militares.

Destacaremos algumas conclusões do referido Congresso:

- 1.^a — A medicina militar é considerada uma especialidade.
- 2.^a — É necessário unificar a protecção de civis e combatentes.
- 3.^a — É oportuna e vantajosa a sistematização dos métodos terapêuticos que consiste em encadear os vários serviços médico-terapêuticos, estabelecendo normas a seguir.
- 4.^a — Continua em primeiro plano a necessidade duma intervenção urgente, mesmo atendendo às mais recentes conquistas em matéria de medicamentos e ao método da hibernação artificial, por exemplo.

Salienta-se que os antibióticos não devem levar o médico a retardar sistematicamente a intervenção cirúrgica. Discutiram-se também os processos de socorro em caso de ataque termo-nuclear.

A secção farmacêutica decidiu deixar para a discussão, num próximo congresso, o seguinte tema: «Atribuições e actividades dos farmacêuticos militares em tempo de paz e em tempo de guerra, em todas as Forças Armadas», partindo do principio que o Comité fornecerá as informações necessárias aos relatores indicados. A este respeito, o delegado argentino esclareceu, durante a sessão de encerramento, que o Governo do seu país oferecia o convite para o XV Congresso, destinando-o a 1956.

Da secção farmacêutica, ficaram para estudo, a continuar no XV Congresso, os problemas da Organização e atribuições dos corpos farmacêuticos militares, assim como a instrução do pessoal de reserva. Serão relatores o Brasil e a Argentina.

TERCEIRO CONGRESSO INTERNACIONAL DE BIOQUÍMICA — De 1 a 6 de Agosto de 1955 realizar-se-á em Bruxelas o Terceiro Congresso Internacional de Bioquímica que incluirá *relatórios, comunicações e conferências* versando os seguintes temas:

Química orgânica das substâncias de interesse biológico; Química e físico-química das proteínas e polipéptidos; Química e físico-química das nucleoproteínas e ácidos nucleicos; Enzimologia; Metabolismo intermediário; Oxidações celulares e fosforilações oxidantes; Factores bioquímicos; Bioquímica celular; Bioquímica do músculo e do sistema nervoso central; Microbiologia química; Botânica química e bioquímica dos solos; zoologia química; Nutrição; Patologia química; Farmacodinâmica química; Química clínica e Bioquímica industrial.

A Farmacodinâmica química refere-se à Bioquímica da anestesia e a Química clínica refere-se à análise das hormonas esteróides do plasma e da urina.

Em principio, o Congresso aceita a participação de qualquer pesquisador interessado pela Bioquímica, no seu sentido mais vasto. Admitido nesta qualidade, como *membro efectivo*, o congressista pode, também, inscrever a esposa ou outra pessoa de família, como *membro associado*.

Por ser limitado o número de aposentos disponíveis nos hotéis de Bruxelas, os organizadores do Congresso agradecem, por esse facto, a inscrição imediata dos interessados, podendo para isso dirigir-se ao representante de *American Express*, para a inscrição, até 31 de Maio de 1955.

Representa esta organização em Lisboa: Turismo Portugal, Ltd., na rua de S. Nicolau, 71-73.

O direito de inscrição é de 600 francos belgas (cerca de 12 dólares) para os membros efectivos e 100 francos belgas (cerca de 2 dólares) para os membros associados.

Os membros efectivos receberão o programa, a edição das comunicações e a dos relatórios, mesmo que não tenham podido assistir ao Congresso, por qualquer motivo.

SEXTO CONGRESSO LATINO-AMERICANO DE QUÍMICA, EM CARACAS — Realiza-se de 12 a 19 de Maio do corrente ano, em Caracas, Venezuela, o Sexto Congresso Latino-Americano de Química, incluindo as seguintes secções: Físico-Química, Geo-Química e Electroquímica; Química Orgânica, pura e aplicada; Química inorgânica pura e aplicada; Química analítica; Tecnologia química; Química farmacêutica; Bioquímica; Hidrologia e Mineralogia; Química Bromatológica; Petróleo, Carvão; Fitoquímica e Química agrícola; Engenharia química; História e Ensino da Química; Legislação e Deontologia da profissão química.

Os trabalhos apresentados deverão ser inéditos, podendo tratar de assuntos técnicos ou científicos relacionados com a Química, integrados nas secções indicadas e redigidas em português espanhol ou francês.

Cada membro apresentará apenas um trabalho escrito à máquina, em triplicado, sem ultrapassar quinze páginas, com dois espaços e margem de três centímetros.

FALECIMENTOS

PROF. DOUTOR JOSÉ CIPRIANO RODRIGUES DINIS

Em Coimbra, onde residia, faleceu no dia 2 de Janeiro do ano corrente, o Sr. Prof. Doutor José Cipriano Rodrigues Dinis, antigo director da Escola Superior de Farmácia de Coimbra. Era natural desta cidade, onde nasceu em 8 de Agosto de 1876.

Formou-se em Medicina em 1902 e no mesmo ano concluiu com distinção o curso de Farmácia. Depois de exercer clinica nos Hospitais da Universidade, concorreu em 1903 ao magistério superior, com a dissertação *Solanáceas medicamentosas portuguesas, Meimendros*, sendo provido no lugar de professor da Escola Superior de Farmácia da Universidade de Coimbra em 21 de Abril de 1904. Em 1929 foi nomeado director do mesmo estabelecimento de ensino, então com a categoria de Faculdade, dirigindo-o até 1946. Regeu, ail, as cadeiras de Química Farmacêutica, Química Inorgânica, Toxicologia, Hidrologia, Microbiologia, Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica. Dirigiu os laboratórios de Química Farmacêutica e Farmacognósia da mesma Faculdade, da qual também

foi bibliotecário durante alguns anos. Exerceu o cargo de delegado da Faculdade de Farmácia ao Senado Universitário, mesmo antes de ser nomeado seu director.

Em 1924, no acto da abertura solene da Universidade foi o Prof. Rodrigues Dinis o escolhido para proferir a oração de sapiência, que teve por tema: *Influência da Farmácia no desenvolvimento da Química. A Farmácia em Portugal*. Publicou, ainda, os seguintes trabalhos:

Estudo químico dos cafés; Ensino Farmacêutico na Universidade de Coimbra — sua evolução desde 1902 até à reforma de 1932; Exposição enviada a S. Ex.^o o Ministro das Colónias preconizando a organização de um curso colonial para farmacêuticos e a instituição de bolsas de estudo; Exposição ao Ex.^{mo} Reitor da Universidade sobre assuntos profissionais; Relatório sobre actividade escolar do ano 1939-40; Idem do ano 1941-42; A actividade pedagógica e científica do Prof. Fernandes Costa.

Sob a sua direcção instituíram-se na Escola de Farmácia de Coimbra os Cursos de Férias e os Ciclos anuais de Lições de interesse colonial. Colaborou no «Noticias Farmacêuticas» e no «Boletim da Escola de Farmácia», que dirigiu.

Era sócio de várias colectividades, entre as quais: Sociedade Farmacêutica Lusitana, O Instituto, Associação dos Médicos de Portugal, Ordem dos Médicos, Sociedade de Geografia, etc.

Sentindo a perda do ilustre Professor, apresentamos ao director da Escola de Farmácia de Coimbra, Sr. Prof. Barros e Cunha, bem como à família enlutada, os nossos mais sentidos pêsames.

Também ocorreu, ultimamente, o falecimento dos seguintes sócios do Sindicato:

Agostinho de Mora Fêria — S. Brás de Alportel
 Alberto Herculano Lamas de Oliveira — Lisboa
 António Bento Coelho de Jesus — Lisboa
 Armando de Campos Palermo — V. N. Caxela
 Carlos Elias Quintans — Lisboa
 Emílio de Franco e Figueiredo — Vimieiro
 Joaquim de Jesus Cardoso e Sousa — Maiorca
 Joaquim José da Costa — Cerva
 José Augusto Ventura — Lisboa
 Magna Máxima Múrias Moutinho — Carrazeda de Ansiães
 Saul Alirio Pereira da Conceição — Porto

As famílias enlutadas apresentamos sentidos pêsames.

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.

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACEUTICOS

CONTAS DO EXERCICIO DE 1954

BALANÇO GERAL

ACTIVO

Caixa:

Em Cofre		
Em Depósito		29.636\$70

Papéis de Crédito:

Valor antes do apuramento	13.570\$00	
Flutuação (—)	<u>370\$00</u>	13.200\$00

Imóveis		200.000\$00
---------------	--	-------------

Móveis e Utensílios:

Valor antes do apuramento	34.851\$60	
Depreciação (—)	<u>3.485\$20</u>	31.366\$40

Biblioteca:

Valor antes do apuramento	36.579\$70	
Depreciação (—)	<u>3.658\$00</u>	32.921\$70

Museu		2.120\$00
-------------	--	-----------

Valores a Cobrar:

Quotas	14.700\$00	
Publicidade	<u>2.781\$90</u>	17.481\$90
		<u>326.726\$70</u>

PASSIVO

Valores Emitidos:

Quotas	14.700\$00	
Publicidade	<u>2.781\$90</u>	17.481\$90

Fundo Social:

No início do Exercício	315.361\$20	
Saldo do Exercício (—)	<u>6.116\$40</u>	309.244\$80
		<u>326.726\$70</u>

CONTA DO EXERCÍCIO

RECEITA

Quotização:

De sócios	187.960\$00	
De contribuintes	940\$00	
Da secção do Porto	3.490\$00	192.390\$00

Juros:

De Depósitos	288\$40	
De Papéis de Crédito	455\$40	744\$80

Receitas Diversas		55.627\$40
-------------------------	--	------------

Saldo do Exercício		248.762\$20
--------------------------	--	-------------

		6.116\$40
--	--	-----------

		<u>254.878\$60</u>
--	--	--------------------

DESPESA

Administração		144.421\$40
Representação profissional		33.756\$40
Educação e Assistência		69.187\$60

Depreciações:

Móveis e Utensílios	3.485\$20	
Biblioteca	3.658\$00	7.143\$20

Flutuação de Papéis de Crédito		370\$00
--------------------------------------	--	---------

		<u>254.878\$60</u>
--	--	--------------------

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

AUTOS LEVANTADOS

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou os seguintes estabelecimentos:

- Drogaria (Manuel Rosado Lopes) — Moscavide, 22-1-955.
- Drogaria (António Antunes Ribeiro) — Lisboa, 22-1-955.
- Drogaria (António Joaquim Ribeiro) — Moscavide, 22-1-955.
- Drogaria (Virgílio da Silva Leitão) — Moscavide, 22-1-955.
- Drogaria (Artur Aniceto) — Caldas da Rainha, 28-1-955.
- Mercearia (José Machado da Silva) — Fanadia (Caldas da Rainha), 29-1-955.
- Drogaria (José Contente dos Santos) — Coruche, 29-1-955.
- Merceria (Francisco da Silva) — Caldas da Rainha, 29-1-955.
- Drogaria (António Germano de Oliveira) — Coruche, 29-1-955.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Por transmissão da propriedade das Farmácias abaixo indicadas, assumiram a sua direcção técnica os seguintes colegas:

Nomes	Farmácias	Localidades
Maria Flávia Garcia Ramos	Moderna	Oeiras
Maria do Rosário Madeira Costa	Europa	Lisboa
Maria Helena R. Fonseca Mendonça	Mendes	Vilgateira
José António Leite Machado	Gramaxo	Moreira (Maia)
Cnãdido A. Silva e Maria H. Osswald	Henriques, Lda.	Porto
Armando C. R. Vasconcelos	Vale de Prazeres	Vale de Prazeres
Maria da Paz Camacho P. Mendes	Camacho	Ribeira Brava
Maria da Encarnação F. Mendes	Aprigio Neves	Almada
Manuel Iglésias Esteves	Probidade	Lisboa
Alberto Pereira da Cruz	Freltas	Vieira do Minho
Georgina Coelho de Brito	Almeida	Faro
Joaquim A. Gomes S. Janeiro	Janeyro	Mourisca (Vouga)
Ricardina da Assunção António	Nunes	Alcochete
Fausto Figueiredo Xavier de Sá	Andrade	Sátão
Maria José Fonseca Mourão	Fernandes, Suc.	S. Cosmado
Maria Otilia Pinto Tavares	Teles	Lourosa
Maria Herculana G. N. Pereira	Cruz	Vilamar
Manuel A. Pereira Ferraz	Nunes	Lisboa
Anibal Neves de Carvalho	Providência	Portimão
Maria José S. Nunes	Cosme, Suc.	Porto
Maria V. Coelho Gomes	Higiene	Venda Nova (Montalegre)
Maria R. Garcia Mendonça	Fénix	Lisboa
Maria J. Monteiro S. Teixeira	Teixeira	Guarda
Maria Amélia T. Alegre	Ideal	Paialvo
Deolinda S. Paixão	Gardunha	Louriçal do Campo
Maria Amélia Ferreira Magina	Vieira Marques	Cinfães
Carlos Machado de Beires	Cardoso	Povoa Varzim
Francisco dos Santos Gonçalves	Popular	Melres
Iolanda Jesus de Brito	Confiança	Barros
Maria Helena Dias Nogueira	Moderna	Paredes
Maria Gabriela Santos Nogueira	Salus	Lisboa
Maria Georgina Carreira Landeiro	Central	Tremez
Maria Luiza Paour Monteiro	Pinto	Alqueidão
Fernando Alberto dos S. Verissimo	Americana	Lisboa
António Bruno Afonso	Dois Amigos	Funchal
Maria Eugénia Brazão Santos	Avenida	Barreiro
José Martins da Costa	Central	Lugar das Cavadas
Mário Augusto Barroso	Rego	Chão de Couce
Flávia Barreto Ferreira	Miranda	Coimbra
Maria José de Macedo Diniz	Teixeira	Santa Cruz
Maria Alberta dos Santos Lima	Coimbrões	Coimbrões (Vila Nova de Gaia)
Carlos Alberto Alvão Serra	Modelar	Covilhã
Alda Pires R. S. de Oliveira Fernandes	Rosado e Silva	Elvas
Maria do Carmo Rua	Lopes	Penedono
Maria Clarinda de Oliveira Melo Pais de Figueiredo	Bom Despacho	Maia
Maria Helena de Paiva V. Rebordão	Nova Luz	Lisboa
Ema Várzea Nobre	Pinharenses	Pinheiro de Loures
Maria Bárbara de Maia Júlio	Central	Odemira

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção Geral de Saúde, foram licenciadas as seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e localidade	Director técnico e proprietário
664 (26- 8-954)	Furtado — Alenquer	Josefa C. Oliveira Furtado
665 (26- 8-954)	Oliveira Carrasco — Serpa	Ana Rita O. Carrasco Saião
666 (17-11-954)	Campo Alegre — Porto	Maria E. F. Oliveira Alves
667 (17-11-954)	Assis Rei — Bustos	Assis F. Rei
668 (17-11-954)	De Monte dos Burgos — Porto	Maria C. P. Maciel Barbosa
669 (17-11-954)	Bunheiro — Bunheiro	Maria M. Botelho de Castro
670 (25-11-954)	Do Restelo — Lisboa	Luís de Sousa Dias
671 (20-12-954)	Godinho — Santana da Serra ...	António Jesus Cardita
672 (6- 1-955)	Gomes de Pinho — Arouca	José Dias Ferreira
673 (7- 2-955)	Fânzeres — Fânzeres	António Gomes de Campos
675 (9- 3-955)	Moderna — Sangalhos	Fernando J. P. Miranda

NOVA DENOMINAÇÃO DE FARMÁCIAS

- A Farmácia Novil, de Lisboa, passou a denominar-se *Farmácia Ronil* (22-12-954).
- A Farmácia Campos, de Ponte de Lima, passou a denominar-se *Farmácia de S. João* (3-3-1955).
- A Farmácia Gomes, de Aldeia de S. Bento, passou a denominar-se *Farmácia S. Bento* (10-3-1955).
- A Farmácia Oliveira, de Odemira, passou a denominar-se *Farmácia Central* (18-3-1955).

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Horário do Expediente:

TODOS OS DIAS ÚTEIS

- das 9 às 12 horas.
- das 14 às 17 horas.
- das 21 às 23,30 horas.

Aos sábados, à noite, o Sindicato está encerrado.

VENDE-SE

Um microscópio, uma estufa de ar quente e uma centrífuga eléctrica. Resp. à Farmácia Branco — Av. Duque de Loulé, 63 — Lisboa.

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. 4 1433 — LISBOA

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BAUTAZAR; 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. V ★ 1955

ABRIL-JUNHO ★ N.º 2

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDO COMPARATIVO DE ALGUNS MÉTODOS DE ANÁLISE BACTERIOLÓGICA DAS ÁGUAS DE ABASTECIMENTO

CARLOS CÂNDIDO COUTINHO

JUDITE SERPA CASTELO RODRIGUES

Cap. Ten. Farmacêutico Naval

Farmacêutica

Chefe dos Laboratórios da Companhia das Águas de Lisboa

Analista do Laboratório de Bacteriologia da Companhia das Águas de Lisboa

A água para se considerar potável deve ter qualidades físico-químicas e bacteriológicas tais, que não possam prejudicar a saúde do homem.

A verificação da potabilidade compreende portanto a análise físico-química, o exame micrográfico do sedimento e a análise bacteriológica.

A finalidade da análise bacteriológica é verificar a presença ou ausência de inquinação, por matérias de origem fecal.

São várias as dificuldades para se encontrar as espécies patogénicas que possam existir na água. Técnicas trabalhosas, a fraca percentagem em geral e ainda o desaparecimento dos gérmes da água. Este desaparecimento é tanto mais rápido quanto mais inquinada ela está, porque estes gérmes resistem pouco à concorrência vital de numerosas espécies saprófitas, e ainda porque a incubação da febre tifóide ou paratifóide num doente coincide geralmente com o desaparecimento dos gérmes na água; contudo, chega-se a encontrá-los quando as contaminações são repetidas ⁽¹⁾.

A presença de bacteriófagos é igualmente um factor que inibe a cultura dos gérmes patogénicos ⁽¹⁾.

Por estas razões, para verificar se a água está inquinada, pesquisam-se então outras bactérias saprófitas que normalmente existem nas fezes. Essas bactérias pertencem a um grupo que se chama coliforme, sendo a principal o *Escherichia coli*. A pesquisa e contagem deste germen constitui a base do exame bacteriológico, mas a sua ausência não permite, só por si, eliminar toda a possibilidade de contaminação.

O *Escherichia coli* era considerado como originário das fezes, com exclusão das outras espécies, pensando-se que estas eram provenientes do solo e dos vegetais, e portanto de origem extra-fecal, sem interesse sob o ponto de vista da Higiene.

Ora, actualmente esta opinião tem sido contestada, pois que, juntamente com o *Esch. coli*, tem-se encontrado, nas fezes dos adultos, 3 variedades de coliformes, não constantes, mas frequentes.

O *Citrobacter* e os *Aerobacteres* encontram-se no intestino do homem e em determinados animais, e igualmente na urina (1).

A pesquisa do *Esch. coli* deve ser, portanto, acompanhada da dos outros coliformes, espécies mais resistentes, persistindo por mais largo tempo na água. A presença destas bactérias, com exclusão do *Esch. coli*, torna-a suspeita, e deve-se completar a análise com a pesquisa do *Clostridium perfringens*, do *Streptococcus fecalis* e, finalmente, dos bacteriófagos, devendo estas pesquisas serem repetidas por várias vezes (2).

Na água potável não se deve encontrar coli em qualquer volume, e a sua presença não admite dúvidas de contaminação fecal.

Se forem encontrados coliformes, a água pode ou não ser perigosa; é uma água em que há ou houve matérias fecais, que tanto podem provir de um individuo ou animal são como de um doente (3).

As fezes humanas contêm, além do *Esch. coli*, o *Esch. intermedium*, o *Aerobacter cloacae*, o *Streptococcus fecalis* e ainda o *Clostridium perfringens*, etc.

Alguns destes gérmes podem não ser de origem fecal, e se não são constantes são pelo menos frequentes. BRISSON e MAGROU encontraram os 3 primeiros em 40% de fezes e urinas. BUTTIAUX diz-nos que nas fezes das crianças de mama e nas dos adolescentes a quantidade de *Esch. intermedium* e *Aerobacter* ultrapassa a do *Esch. coli*, e os trabalhos de KAUFFMANN e seus discípulos demonstraram que a classificação antigénica dos *Escherichias* não é comparável à sua classificação bioquímica.

Alguns dos *Esch. coli* comportam-se como os *Esch. intermedium* e *Aerobacter* quando em presença dos antigénios, devendo então admitir-se com certa reserva que os coliformes podem ser, como o *Esch. coli*, prova de contaminação fecal.

Se a presença do *Esch. coli* na água é duma interpretação higiênica fácil, no entanto, a presença dos gérmes chamados coliformes tem um sentido mais discutível, e por isso a interpretação dos resultados das análises bacteriológicas é algumas vezes difícil, sendo necessário experiência.

BUTTIAUX chegou às seguintes conclusões:

1.º — Nas águas javelizadas tratadas pelo cloro ou cloraminas, a presença do *Esch. intermedium*, do *Aerobacter* ou do *Paracolibacterium* é indício de insuficiência de tratamento, pois que o *Esch. coli* é, com efeito, mais sensível ao cloro do que os outros coliformes.

2.º — Em águas não tratadas, a presença de alguns coliformes com ausência do *Esch. coli* indica contaminação antiga. Estas águas são suspeitas; exames sucessivos mostram algumas vezes o aparecimento brusco do *Esch. coli*, o que vem confirmar a existência de inquinação intermitente da água, e por isso a pesquisa dos coliformes tem grande importância para o higienista.

3.º — Os coliformes podem provir também do pouco cuidado com as bombas, condutas, reservatórios, etc.

É preciso, pois, reconhecer que, nos casos de ausência do *Esch. coli*, a presença do *Esch. intermedium*, do *Aerobacter* e do *Paracolobactrum* não permite afirmar a existência duma contaminação fecal, mas deve-a deixar suspeitar.

A presença destes gérmes é frequente nos reservatórios cujo esvaziamento não é total, isto é, naqueles em que a água entra por baixo, deixando sempre uma camada superior não renovada, que é sede de poluições microbianas. Estas poluições são particularmente intensas nos reservatórios fechados, em que se faz por algum tempo a armazenagem da água submetida a um insuficiente tratamento e contendo um teor relativamente elevado de matéria orgânica. Principalmente na época de Verão é frequente verificar-se o desenvolvimento, nestas condições de *Esch. intermedium* e algumas vezes de *Esch. coli* que escapou ao tratamento.

É então indispensável completar a colimetria pela pesquisa doutros testes de contaminação fecal. Uma análise bacteriológica da água limitada à colimetria é incompleta.

Infelizmente, não se podem fixar normas absolutas para todas as águas, mas, no entanto, é possível fixar-se uma para cada água, desde que se pratiquem exames repetidos nas várias épocas do ano, que nos indicarão o ritmo da variação normal e, assim, chegaremos a familiarizar-nos com o carácter bacteriológico da água; um desvio da normalidade leva-nos a considerá-la imediatamente como suspeita.

Pode ser difícil dar opinião segura sobre uma água que se examina pela primeira vez e para a qual não temos padrões absolutos.

A análise bacteriológica dá indicações da sua pureza ou poluição, podendo revelar uma inquinação que pelos métodos químicos somos incapazes de descobrir, mas é necessário repetir-se periodicamente, no Verão, no Inverno, antes e depois dum período de chuvas.

Hoje aconselha-se a seguinte pesquisa sistemática das bactérias que se encontram, por assim dizer, em todas as matérias fecais, humanas e de animais:

- a) Pesquisa e determinação do número de *Esch. coli* e dos coliformes designada geralmente por colimetria;
- b) Pesquisa e determinação do número de *Enterococcus* ou *Streptococcus fecalis*;
- c) Pesquisa e determinação do número de *Clostridium perfringens*;
- d) Numeração dos gérmes aeróbios;
- e) Pesquisa de bacteriófagos do *Dysenteria*, do *Salmonella typhi*, do *S. paratyphi* A e B e do *Esch. coli*.

Nas contaminações intermitentes, pode pôr-se em evidência a contaminação fecal quando se encontra um só bacteriófago, coli ou desentérico, com exclusão dos outros testes (1).

HISTÓRIA

Foi MIQUEL (+) (1880-1881) o primeiro bacteriologista que aplicou à análise bacteriológica da água o método das diluições sucessivas, método que já tinha ensaiado para a análise do ar.

Consistia este método em diluir a água a analisar em caldo de cultura, tomar uma parte alíquota desta diluição e misturá-la novamente em caldo, e assim sucessivamente, de modo que a última porção tivesse um só germen. Este processo tinha por fim obter uma cultura pura.

O processo era maçador, pois chegava a empregar 50 a 100 balões ou tubos, de forma que era necessário abundante material e grandes instalações.

Mais tarde, para obter o isolamento das bactérias, empregou placas de gelatina, as quais deixava à temperatura do laboratório durante 15 dias. Muitas vezes o meio liquefazia-se por acção proteolítica das bactérias, e por este motivo passou a empregar a gelose, incubando-a a 37° C. (método de Koch).

RODET observou que o *Escherichia coli*, bem como a *Salmonella typhi*, continuavam a vegetar nos meios de cultura quando incubados a 45° C., ao passo que outras bactérias existentes nas águas não se desenvolviam a essa temperatura, aproveitando esta particularidade para pesquisar as duas espécies bacterianas.

CHANTEMESSE e VIDAL verificaram que os bacilos do grupo coli (coliformes) tinham uma resistência relativa ao fenol e determinada acção sobre alguns corantes.

VINCENT, em 1890, associou os dois métodos fazendo intervir o fenol e a temperatura, instituindo assim um processo de grande comodidade de aplicação e de valor prático real.

Em 1893, BLACHETEIN diluiu 1 cm³ de água a analisar em 10 cm³ de caldo de cultura e, decorridas 48 horas de incubação a 37° C, injectava 1 a 2 cm³ da mistura na veia marginal da orelha do coelho, 0,5 cm³ no peritônio do cobaio e 0,2 cm³ sob a pele do rato.

Em 1897, POUCHET e BONJEAN modificaram este método. Diluíam 30 cm³ da água a analisar com 10 cm³ de caldo peptonado e, depois de 8 dias de incubação, injectavam no peritônio do cobaio 0,3 a 0,5 cm³ da cultura, por cada 100 gramas de animal.

A observação recaía principalmente sobre a temperatura do animal. Se este morria decorridas 24 a 36 horas após a injeção, faziam a autópsia e seguidamente culturas do sangue e do suco dos órgãos.

Em 1904, EIJKMANN aconselha o uso de um meio de peptona glucosado, baseando-se no facto de que o *Esch. coli*, originário das fezes dos animais de sangue quente, poder fermentar a glucose quando o meio era incubado à temperatura de 46° C.

A presença de gás demonstra a existência de *Esch. coli* e ao menor volume de água no qual havia coli chamou-lhe *titulo coli*.

VINCENT, em 1905, também atribuía importância especial à determinação do número de colibacilos, e por isso empregava quantidades crescentes de água, partindo de uma gota, chegando a atingir 200 cm³ e mesmo mais.

No mesmo ano chama a atenção para as pesquisas das bactérias anaeróbias e GUILHENARD observa a relação entre o número dessas bactérias e das aeróbias, a que Vincent, em 1907, chamou *índice anaeróbio*.

MIQUEL passou a empregar também o caldo fenicado e diluições crescentes de água. A rapidez do aparecimento de turvação estava em relação com a riqueza em coli. Assim, se havia turvação decorridas 16 horas após a incubação, esse facto indicava forte contaminação, considerando a água tanto melhor, quanto mais tarde essa turvação aparecesse, até ao limite de 36 horas, o que indicava a existência de pequena quantidade de coli.

Para o isolar fazia passagens para caldo fenicado e, para o diagnóstico, a prova da fermentação da lactose e a da formação de indol.

MACÊ, em 1913, aconselhava também fazer a cultura em caldo fenicado, em placas de gelatina, pesquisar os vibriões e pesquisar e contar as bactérias anaeróbias. Diluia 1 cm³ da água em 10 cm³ de caldo e, decorridas 24 horas de incubação a 37° C., inoculava um cobaio.

Do caldo fenicado isolava o coli e fazia principalmente a reacção do indol.

BROW empregava o caldo com vermelho neutro, que mais tarde é também aconselhado por BESSON (5).

Eis a traços largos um resumo histórico dos métodos até agora usados e alguns dos quais, como veremos, ainda hoje em uso em certos países, embora com modificações.

Os métodos de análise bacteriológica da água indicados nos tratados clássicos variam com os autores; as técnicas de pesquisa e enumeração de coliformes são diferentes na Alemanha, na América, na França e na Inglaterra.

Em face desta diversidade, fizemos o estudo de alguns métodos de análise para a determinação qualitativa e quantitativa dos coliformes, comparando os resultados obtidos e verificando qual o melhor, pela sua rapidez, especificidade, simplicidade de técnica, facilidade em pôr em evidência todos os coliformes existentes numa amostra e ainda pelo seu valor económico.

Assim, o nosso estudo incidiu principalmente sobre o método de VINCENT, colimetria directa e membranas filtrantes, servindo de padrão o método americano (6), modificado pelo DR. FIRMINO SANT'ANA e adoptado pela IV Farmacopeia Portuguesa, 2.ª edição, 1946 (7).

Método de Vincent (4)

Como dissemos, RODET observou que o *Esch. coli* assim como a *Salmonella typhi* continuavam a vegetar quando incubados a 45° C., enquanto que outras bactérias existentes na água não se desenvolviam a essa temperatura, CHANTEMESSE e VIDAL verificaram que os mesmos gérmens tinham uma resistência relativa ao fenol.

VINCENT teve a feliz ideia de associar os dois métodos fazendo intervir o fenol e o calor, instituindo um processo de pesquisa muito vantajoso.

No Instituto Pasteur de Lille, R. BUTTIAUX (2) afirma que tem feito inúmeras análises de águas empregando o método de VINCENT com óptimos resultados, desde que se adicione o fenol (0,85 ‰) ao meio de cultura momentos antes da sementeira e incubando a 41,5° - 42° C. e diz que não sabe a razão por que não é empregado nos países estrangeiros. Este meio

incubado a 41,5° - 42° C. tem um poder inibidor quase constante, não permitindo na maioria dos casos cultivar as variedades de coliformes, desenvolvendo-se portanto quase exclusivamente o *Esch. coli*.

SIRGEANT diz-nos que não se desenvolvem neste meio os Citrobacteres e os Aerobacteres. Deve empregar-se uma peptona tripsica rica em triptofano, tendo-se verificado que é o meio de cultura mais simples para pôr em evidência rápida o *Esch. coli* nas águas de consumo.

Modificámos o meio, juntando triptofano para maior segurança, conseguindo-se obter resultados muito semelhantes aos obtidos com o caldo lactosado com bilis (6).

Temos usado 2 fórmulas, meio simples e meio concentrado consoante se trate de sementeira de pequenas ou grandes quantidades de água.

MEIO DE VINCENT MODIFICADO

Meio simples

Peptona	10 grs.
Triptofana	0,1 grs.
Cloreto de sódio	5 grs.
Água destilada q. b. para	1000 cm ³

Dissolver, ajustar o pH — 7,0 - 7,2 e esterilizar a 110° C. durante 20 minutos. Filtrar e esterilizar novamente.

Adicionar, quando frio e na ocasião do emprego, 20 cm³ de soluto de fenol a 45 ‰ preparado com água destilada esterilizada. Dividir em tubos esterilizados (10 cm³ em cada).

Meio concentrado

Peptona	50 grs.
Triptofana	0,5 grs.
Cloreto de sódio	25 grs.
Água destilada q. b. para	150 cm ³

Dissolver, ajustar o pH — 7,0 - 7,2 e seguir a técnica indicada para o meio simples.

Adicionar igual volume de soluto de fenol a 45 ‰.

A técnica empregada foi a seguinte:

A cada tubo contendo 10 cm³ do meio simples adicionámos 0,05 - 0,1, 0,25 - 0,5 e 1 cm³ da água a analisar e incubou-se a 41,5° - 42° C.

Para maiores quantidades de água a tabela seguinte dá as indicações:

Água a analisar	5 cm ³	10 cm ³	25 cm ³	50 cm ³	100 cm ³
Meio concentrado	0,2 cm ³	0,4 cm ³	1 cm ³	2 cm ³	4 cm ³

Decorrido o período de incubação, em geral 24 horas, pesquisámos o indol.

A maior parte das vezes pode-se caracterizar a presença de indol às 18 horas. Faz-se a pesquisa numa parte alíquota e, no caso de ser negativa, continua-se a incubação até 48 horas.

Neste meio cultivam-se o *B. subtilis*, o *B. mesentericus*, o *Proteus vulgaris*, etc., e, segundo LEY, impõe-se a caracterização do *Esch. coli*. O autor pratica-a no meio líquido, passando para água de peptona fenicada a 0,85 ‰, incubando novamente a 41,5° durante 4 a 6 horas somente e pesquisando o indol decorrido este tempo.

QUADRO COMPARATIVO DO TÍTULO COLIBACILAR DETERMINADO PELO MÉTODO USUAL E O DE VINCENT

QUADRO A

Amostra N.º	Meio lactosado c/ bilis	Meio de Vincent	Amostra N.º	Meio lactosado c/ bilis	Meio de Vincent
1	0,01	0,01	15	5	3
2	0,001	0,01	16	0,5	0,5
3	0,5	0,5	17	0,5	0,5
4	0,5	0,5	18	0,1	0,1
5	0,5	0,1	19	0,1	0,1
6	0,01	0,01	20	0,1	0,1
7	0,01	0,01	21	10,0	10,0
8	0,0001	0,0001	22	1	1
9	0,001	0,01	23	3	3
10	0,001	0,001	24	1	1
11	0,01	0,01	25	3	3
12	0,1	0,01	26	0,1	0,1
13	0,1	0,1	27	0,1	0,1
14	1,0	1,0	28	3,0	3,0
			29	Sup. 100	Sup. 100

Verificamos que este método é aplicável para análises bacteriológicas de amostras de água cujo transporte é difícil, quer pelas distâncias a percorrer, quer no Verão pelo aumento de temperatura. Faz-se a sementeira *in loco*.

Os resultados obtidos com uma água semeada e incubada imediatamente são muito semelhantes aos obtidos com a mesma água semeada e incubada 15 dias depois, quer se tenha conservado a diluição à temperatura do ambiente, cerca de 15° C., quer se guarde na geleira.

Fizemos a seguinte experiência:

Semeámos 4 séries de 2 tubos, correspondendo cada série a 6 diluições, com águas não tratadas e determinámos o título colibacilar às 24 horas em duas diluições usando o caldo lactosado com bilis e o meio de VINCENT.

Guardámos uma série na geleira e outra à temperatura ambiente, cerca de 15° C. Decorridos 18 dias, incubámos as 2 séries a 41,5° - 42° C. e 24 horas depois pesquisámos o indol. Os resultados obtidos constam dos quadros B e C. Foi sempre caracterizado o *Esch. coli*.

QUADRO B

Meio empregado	Quantidade de água semeada em cm ³					
	0,5	0,4	0,3	0,2	0,1	0,05
Caldo lactesado c/ bilis	+	+	+	+	+	-
	+	+	+	+	-	-
Vincent	+	+	+	+	-	-
	+	+	+	+	-	-
Vincent, na geleira cerca de 18 dias	+	+	+	+	+	-
	+	+	+	+	+	-
Vincent, à temperatura ambiente cerca de 18 dias	+	+	+	+	+	-
	+	+	+	+	-	-

Repetindo a experiência, obtivemos:

QUADRO C

Meio empregado	Quantidade de água semeada cm ³			
	0,5	0,1	0,05	0,01
Caldo lactosado c/ bilis	+	+	+	-
	+	+	+	-
Vincent	+	+	+	-
	+	+	+	-
Vincent, na geleira cerca de 7 dias	+	+	+	-
	+	+	-	-
Vincent, à temperatura ambiente cerca de 7 dias	+	+	+	-
	+	+	+	-

Colimetria directa

Um dos problemas da bacteriologia das águas é o estudo de técnicas rápidas e precisas para o isolamento e contagem dos coliformes.

Essa contagem poder-se-á fazer por sementeira directa da água em meios selectivos sólidos, não se tendo difundido este processo apesar de ter grandes vantagens, pois há menos causas de erro do que quando se pratica diluições sucessivas em meios líquidos e obtendo-se resultados muito mais rapidamente.

Os resultados dos estudos feitos permitem então antever uma redução apreciável de tempo, maior exactidão e economia.

Parece ter sido MARMANN⁽⁸⁾ o primeiro bacteriologista que tentou a colimetria directa, cuja técnica era a seguinte: para uma caixa de Petri contendo 10 cm³ de gelose de ENDO solidificada, vertia determinado volume de água, espalhando-a pela superfície e com um aparelho especial insuflava ar esterilizado para provocar a sua evaporação e incubava a 46° C. Decorridas 24 - 48 horas procedia à contagem das colónias características.

TONNEY e NOBLE, em 1930, aconselhavam o uso de um meio sólido agar-citratado-ferrocianeto que pensavam ser selectivo. Este meio foi experimentado por diversos bacteriologistas, sem êxito.

No nosso trabalho empregámos meios selectivos para o isolamento dos coliformes: meio de LEVINE, LEVINE-TEAQUE, MAC-CONKEY, ENDO e finalmente um meio preconizado por FERRAMOLA e HUERIN⁽⁹⁾.

A técnica usada consistiu em medir a água para uma caixa de PETRI, adicionar cerca de 15 cm³ do meio fundido e arrefecido a 40° - 42° C., misturar, deixar solidificar e incubar a 37° C.

Outra técnica foi seguida: adicionou-se à superfície do meio solidificado, contido na caixa de PETRI, um pequeno volume de água a analisar, espalhando-a, colocando-se as caixas ligeiramente abertas na estufa a 37° C. durante 2 horas para evaporar alguma água que não foi absorvida pelo meio, em seguida fecharam-se e incubámos a 37° C.

Decorridas 24 a 48 horas, fez-se a contagem das colónias características dos coliformes.

Obtivemos resultados sempre concordantes quando usámos o meio de ENDO, que deve ser preparado na ocasião, isto é, a adição, à gelosa fundida, da lactose, fucsina e sulfito de sódio deve fazer-se momentos antes de se proceder à sementeira.

A colimetria directa não pode ser usada logo que se trate de águas relativamente puras, pois seria necessária muita quantidade de meio e caixas de PETRI grandes.

Como se verificasse que por vezes se desenvolviam grandes quantidades de bactérias saprófitas no próprio meio de ENDO, adicionámos com algum êxito 0,1 % de sulfanilamida, tendo-se verificado que nesta dose não inibe o desenvolvimento dos coliformes, mas atrasa-o, devendo fazer-se neste caso a contagem decorridas 48 horas de incubação. A adição da sulfanilamida impediu que 56 a 85 % de outras bactérias se cultivassem.

Com a adição de penicilina ou de sulfato de sódio e de laurilo não obtivemos resultados satisfatórios.

QUADRO D

SEMENTEIRA POR INCORPORAÇÃO NO MEIO DE ENDO

Comparação do número de colónias e título colibacilar correspondente com o emprego do caldo lactosado c/ bilis depois de caracterizados os coliformes

Número de ordem	Meio de ENDO		Caldo lactosado com bilis	
	Número de colónias	Título colibacilar correspondente	colibacilar Título	Coli %
1	1.437	0,07	0,10	1.000
2	6.500	0,015	0,01	10.000
3	9.300	0,010	0,01	10.000
4	250	0,40	0,50	200
5	500	0,20	0,50	200
6	433	0,23	0,50	200
7	5.312	0,018	0,01	10.000
8	12.166	0,008	0,01	10.000
9	6.000	0,016	0,01	10.000
10	20.000	0,005	0,001	100.000
11	10.666	0,009	0,001	100.000
12	4.650	0,021	0,01	10.000
13	700	0,14	0,10	1.000
14	600	0,16	0,10	1.000
15	200	0,50	0,50	200
16	25	4,00	5,00	20
17	506	0,019	0,50	200
18	4.940	0,002	0,01	10.000

QUADRO E

SEMENTEIRA DIRECTA DA ÁGUA NO MEIO DE ENDO

Comparação com o número mais provável

Número da amostra	Água semeada cm	Número de colónias de coli	Número de colónias em 100 cm ³	Número mais provável em 100 cm ³
1	0,25	8	3.200	4.600
	0,5	18	3.600	—
2	0,5	5	1.000	—
	1,0	11	1.100	930
	1,5	14	933	—
3	0,1	1	100	—
	1,0	12	125	130
	2,0 (c)	—	—	—

(a) Cultivaram-se muitas bactérias que dificultaram o desenvolvimento dos coliformes.

QUADRO F

Resultados obtidos com a sementeira, por incorporação e em superfície de 0,1 cm² (1) de água fortemente inquinada, em diversos meios sólidos.
(Sementeiras feitas em duplicado)

	A		B		C		D		E		F		Números mais prováveis em 100 cm ²
	Superfície	Incorporação	Superfície	Incorporação	Superfície	Incorporação	Superfície	Incorporação	Superfície	Incorporação	Superfície	Incorporação	
Número de colónias...	10 16	10 10	9 14	12 10	8 9	10 9	10 11	10 10	10 9	12 8	10 10	12 9	11.000 11.000
Média	13	10	11,5	11	8,5	9,5	10,5	10	9,5	10	10	10,5	11.000
Coli. %	13.000	10.000	11.500	11.000	8.500	9.500	10.500	10.000	9.500	10.000	10.000	10.500	11.000

Meios empregados:

- A — Meio de Endo
- B — Meio de Endo com fosfato e taurocolato
- C — Meio de Endo com fosfato e bilis
- D — Meio de Levine
- E — Meio de Levine com fosfato e taurocolato
- F — Meio de Levine com fosfato e bilis

(1) 1 cm² de água diluída a 1 : 10.

Praticando a sementeira directa no meio de ENDO, verificámos que, decorridas 7 - 8 horas de incubação a 37° C., já é possível, com o auxilio de uma lupa, cujo aumento seja cerca de 20 vezes, observar pequenas colónias vermelhas de coliformes.

FERRAMOLA aconselha usar o meio de LEVINE adicionado de fosfato e taurocolato semeando em superficie.

Fizemos um estudo comparativo adicionando também ao meio de ENDO fosfato e taurocolato, substituindo o taurocolato pela bilis, e semeando em superficie e por incorporação.

Como se verifica pelo quadro F, são muito semelhantes os resultados obtidos.

Membranas filtrantes

Os filtros de membranas de colódio foram estudados por SAMARELLI há mais de 60 anos. De então para cá interessaram-se pelo assunto vários cientistas e entre eles H. BECHOLD (estudo sistemático de várias membranas), ZSIGMONDY (1916-1918), ELFORD (1930), GRAHAM (1930), etc.

O uso e aperfeiçoamento das membranas de nitrato e acetato de cellulose teve grande incremento, durante a última guerra mundial, por parte dos alemães e, após ela, no Instituto de Tecnologia da Califórnia, ALEXANDRE GOETZ fez estudos que levaram cerca de 3 anos (10 e 41).

As membranas não são filtros de adsorção, mas sim verdadeiros crivos que deixam passar o liquido, retendo todas as impurezas por mais pequenas que sejam.

A filtração é rápida e as bactérias ficam retidas, o que já tivemos ocasião de verificar em 1938, pois filtrando águas inquinadas por membranas com poros de 0,75 micra obtivemos sempre água isenta de bactérias.

NEUMANN (12) diz que com o emprego das membranas há confiança na pesquisa, por ser completa a retenção das bactérias e haver condições óptimas de crescimento.

Uma vantagem do método é a facilidade com que se podem obter subculturas, redução de tempo e trabalho. Pode-se passar o filtro para os meios de diferenciação e facilmente associar-se com outras técnicas.

É prejudicial a presença de matérias em suspensão quando a água tem baixa densidade de coliformes.

A aplicação das membranas à bacteriologia baseia-se na combinação de dois factos simples e já conhecidos:

a) Várias substâncias polimeras, como a cellulose e alguns dos seus esteres, formarem membranas uniformes, coerentes e porosas que permitem a difusão de liquidos aquosos;

b) Os microrganismos, quando depositados na superficie duma membrana porosa, muito pouco espessa, poderem através dos seus poros utilizar uma substância nutritiva, logo que a outra superficie da mesma membrana seja posta em contacto com esta.

As bactérias são retidas à superficie das membranas porque estas têm poros de tamanho uniforme e uniformemente distribuidos; estes poros são tubulares, paralelos e o seu diâmetro ligeiramente menor na face superior.

Todas as células depositadas na superficie superior podem ser então antigidas pela substância nutritiva, desenvolvendo-se portanto numa coló-

nia visível, dando-se a difusão do líquido nutritivo e seleccionador através dos poros pela face inferior da membrana.

O crescimento uniforme das bactérias depende então da retenção à sua superfície e não dentro dos poros, e do contacto uniforme do meio de cultura com cada célula retida. O meio líquido sobe através do filtro.

O tamanho das colónias é uniforme para cada tipo de organismos, a não ser quando haja justaposição.

Quando há retenção de vários organismos o tamanho das colónias é diferente, mas idêntico para cada espécie.

O mecanismo pelo qual a substância alimentadora atinge os organismos ainda não está explicado e a capilaridade não é suficiente para o fazer, tendo grande importância a natureza química da constituição da membrana e o seu carácter hidrófilo.

Empregam-se funis especiais, metálicos, fáceis de esterilizar (aço inoxidável). A membrana fica assente sobre uma placa de vidro poroso e com a superfície de poros mais apertados voltados para cima.

Esterilizado o filtro metálico por flamejamento ou outro qualquer método, excepto evidentemente por antissépticos, coloca-se a membrana, com o auxílio duma pinça, sobre a camada de vidro poroso e apertam-se os flanges.

As membranas podem ser esterilizadas pelo óxido de etileno ou raios ultra-violetas. Têm-nas esterilizado por fervura em água destilada; após 15 minutos de ebulição a água é rejeitada e adicionada nova água fervendo-se novamente, repetindo-se a operação mais uma vez.

Após a filtração, que é auxiliada por sucção, e depois de restabelecida a pressão atmosférica, retira-se a membrana com o auxílio de uma pinça e coloca-se sobre o meio de cultura desejado, de forma a não ficar ar entre o meio e a membrana.

A membrana filtrante tanto pode ser empregada para águas muito poluídas como para águas puras; é questão da quantidade a empregar.

Com águas poluídas poderemos empregar 0,1 a 1 cm³ ou mesmo mais e com águas puras 250 - 500 cm³ — 1 litro ou qualquer outro volume maior.

Quando se trate de pequenas quantidades de água, a fim de se obterem colónias de coliformes distribuídas por toda a membrana, é de aconselhar medir a quantidade de água desejada e vertê-la para o funil contendo 5 a 10 cm³ de água destilada esterilizada.

No caso de águas fortemente inquinadas não há inconveniente de que a água seja turva, pois que se filtram pequenas quantidades; mas quando se trata de águas com pequena densidade bacteriana pode também empregar-se a membrana logo que ela seja límpida e não deixe resíduo.

Para águas turvas e com pequena densidade bacteriana não é de aconselhar o uso da membrana, pois as substâncias que nela se depositam não permitem que se vejam as colónias ou mesmo que se desenvolvam e, neste último caso, pode usar-se só como meio de enriquecimento, substituindo com vantagem o arrastamento das bactérias pelo hidróxido de alumínio, introduzindo-se depois as membranas em caldo lactosado ou em outro meio líquido e seguir então a técnica já conhecida para a caracterização dos coliformes.

Assim, numa água de abastecimento que em geral contém ferro e manganésio em suspensão, embora à vista pareça límpida, procedemos à

filtração por membrana, tendo ficado à sua superfície uma camada de hidróxido de ferro que não deixou ver ou mesmo cultivar as bactérias.

Introduzindo as membranas em caldo lactosado e seguindo a técnica conhecida, verificámos a presença de *Esch. coli* em 2.000 e 2.500 cm³ da água e ausência em 500 e 1.000 cm³.

Com águas clarificadas com sulfato de alumínio verificámos também caso semelhante. Assim, filtrando 3 litros da água depositou-se à superfície da membrana uma camada mucilaginosa incolor de hidróxido de alumínio, o que tornou impossível o aparecimento de colónias coliformes. Nestas águas o teor em alumínio estava compreendido entre 0,1 e 0,4 mg por litro.

Mas empregando menor quantidade, 2 litros por exemplo, já verificámos a existência de 20 colónias vermelhas, o que corresponde a 1 colónia em 100 cm³. Determinado o título colibacilar pelo método por nós usado (método americano modificado), este era de 100.

Fizemos a filtração por membranas, de água inquinada e colocámo-las sobre o meio de ENDO, LEVINE e LEVINE-TEAQUE. Os resultados obtidos constam do quadro G e estão relacionados com os números obtidos pela determinação do título colibacilar.

QUADRO G

Estudo comparativo do desenvolvimento de colónias de coliformes em alguns meios sólidos

Número da amostra	Número de cm ³ de água semeada	Número de colónias em Endo	Número de colónias em Levine	Número de colónias em Levine-Teaque	Título colibacilar correspondente ao Endo	Título colibacilar correspondente ao Levine	Título colibacilar correspondente ao Levine-Teaque	Título colibacilar em caldo lactosado c/ bilis
1	5	19	12	13	0,26	0,4	0,38	0,5
2	5	40	33	7	0,12	0,15	0,71	0,5
3	0,1	28	45	38	0,003	0,002	0,002	0,001
4	0,1	28	25	30	0,003	0,004	0,003	0,005
5	2	30	52	55	0,025	0,038	0,036	0,01
6	4	2	5	5	0,05	0,33	0,33	0,1
7	5	5	3	4	1,0	1,6	1,25	1,0

Com a gelose de ENDO obtivemos melhores resultados, pois podem-se contar as colónias nas membranas com maior facilidade, pela retaguarda, por não se desenvolverem outras bactérias, devido ao meio ser mais selectivo do que os outros meios empregados.

Em vez dos meios sólidos podem empregar-se meios líquidos usando-se discos de papel de filtro grosso (mataborrão), liso com o mesmo diâmetro da membrana, que se chamam «tampões alimentadores». A sua capacidade líquida deve ser de 2,0 a 2,5 cm³.

Introduz-se o tampão seco e esterilizado numa placa de PETRI e verte-se sobre ele o meio nutritivo e seleccionador que deve ser absorvido por completo; coloca-se a membrana sobre o tampão tendo o cuidado de não deixar bolhas de ar, e incuba-se à temperatura desejada em atmosfera húmida.

Os meios líquidos usados foram o de ENDO modificado (E. H. C.) e um meio peptonado rico em triptofana. PAUL KABLER diz que o maior problema da aplicação do método à contagem (colimetria directa) está na escolha dum meio selectivo. Depois de vários ensaios considera satisfatório o emprego dum meio semelhante ao de ENDO, mas sem gelose, portanto um meio líquido.

O mesmo autor diz que há vantagem em proceder primeiramente, durante 2 horas, a uma incubação da membrana em meio triplo de peptona ou de peptona e lactose antes da incubação no meio de ENDO líquido ou sólido, por este meio de cultura ser ligeiramente tóxico mesmo para os coliformes.

Segundo o quadro H, verifica-se que há um aumento de colónias de *Esch. coli* quando se emprega primeiramente o caldo lactosado.

QUADRO H

Número da amostra	Número de cm ³ semeados	Caldo triplo	Caldo lactosado	Meio de ENDO	Título colibacilar	Título colibacilar determinado por caldo lactosado c/ bilis
1	5	209 a)	230 b)	Sólido	0,024 a) 0,025 b)	0,01
	5	195 c)	218 d)	Líquido	0,021 c) 0,022 d)	0,01
2	1	13	14	Sólido	0,07 0,07	0,10
3	0,5	15	16	Sólido	0,03 0,03	0,01
4	0,5	43	45	Sólido	0,01-0,01	0,01

Ao fim de 16-18 horas de incubação poder-se-á já contar as colónias de coliformes fazendo incidir um feixe de luz sobre a membrana.

As colónias escuras de brilho metálico são colónias de coliformes e as róseas ou incolores são gérmenes não coliformes.

Todas as colónias de *Esch. coli* e a maior parte do *Aerobacter-aerogenes* e *Esch. intermedium* apresentam brilho metálico.

Havendo muitas colónias de bactérias coliformes, a contagem não é certa e é difícil por se unirem formando uma massa.

Para evitar o desenvolvimento de outras colónias que não sejam as dos coliformes, adicionámos ao meio sulfanilamida na dose de 0,1 %, obtendo-se bons resultados.

Depois de 18 horas de incubação passámos várias colónias de aspecto metálico, quer das membranas colocadas sobre o meio de ENDO sólido, quer no meio de ENDO líquido, e mesmo das colónias obtidas no ENDO por sementeira directa da água, para o meio de triptofana, caldo lactosado, caldo lactosado com verde brilhante, citrato de sódio e vermelho neutro.

Verificou-se, decorridas 5 - 6 horas de incubação, formação de indol, início de fermentação nos caldos lactosados com bilis e com verde brilhante, ligeira fluorescência no vermelho neutro e ausência de turvação no meio de citrato. Com o *Esch. freundii* já havia início de turvação neste último meio.

GOETZ e outros (13), num estudo recente, aconselham o uso dum disco de papel fino poroso, embebido no meio estimulante e colocado sobre outro disco de papel grosso impregnado com o meio selectivo, secos e ligados entre si para formar uma unidade.

Na ocasião do emprego, vertem para uma caixa de PETRI cerca de 3 c. c. de água destilada esterilizada e colocam os discos, ficando voltado para cima o de papel fino e finalmente a membrana. A função dos dois discos é vantajosa, pois diminui o número de operações, sendo necessário menos material.

Se em vez de collocarmos as membranas nos meios de ENDO usarmos um meio rico em triptofana, verificamos que depois de 18 horas de incubação se podem corar as colónias, tanto pelo reagente de ERLICH como pelo de KOVACS, coloração devida à formação de indol, podendo-se proceder à contagem destas.

Para comparação fizeram-se sementeiras das mesmas águas em ENDO e no meio VINCENT, empregando as membranas.

QUADRO I

Número da amostra	Água semeada cm ³	Endo directo	Membrana em Endo sólido	Membrana em Endo líquido	Membrana em triptofana (a)	Membrana em triptofana (b)
1	2	23	20	21	23	21
	2	21	22	23	21	20
2	2	39 c)	—	—	40	44
	2	45 d)	—	—	45	43
3	5	171	—	—	—	187

a) Uso do reagente de Erlich.

b) Uso do reagente de Kovacs.

c) As 18 horas.

d) As 48 horas.

Não tem interesse o meio de gelosa com triptofana, mas somente um meio líquido também.

Obtêm-se assim resultados mais rápidos com o emprego das membranas; podem contar-se e confirmar-se a presença de coliformes às 24 horas, enquanto que com os antigos processos seriam necessárias 96 horas para uma caracterização completa.

Pelos métodos usuais raramente se empregam quantidades superiores a 100 cm³. Com o uso das membranas podemos empregar quantidades muito maiores de água pouco poluída, fazendo-se a concentração à sua superfície e com a vantagem de ficarem isoladas do meio primitivo, isto é,

de quaisquer enzimas ou outras substâncias inibidoras que esta possa ter, o que é particularmente vantajoso quando houver bacteriófagos.

O uso das membranas para a contagem de colónias não nos deu resultados.

Clostridium perfringens

Empregámos as membranas na pesquisa do *Clostridium perfringens*, obtendo bons resultados, podendo-se empregar maior volume de água e técnica mais simples do que a seguida até há pouco.

Empregámos a gelosa a 30 ‰, adicionada de glucose a 20 ‰ ajustando pH 7,5.

Na ocasião do emprego funde-se a gelosa e adiciona-se-lhe 2 cm³ de soluto de sulfito de sódio a 20 ‰ e 4 gotas de soluto de alúmen de ferro a 5 ‰.

Aquece-se, a 75 - 80° C. durante 15 minutos, um determinado volume de água a analisar. Deixa-se esfriar e filtra-se por membrana filtrante.

Numa caixa de PETRI verte-se a gelosa de ferro, deixa-se arrefecer, coloca-se a membrana e adiciona-se nova camada de gelosa de alúmen de ferro.

Incuba-se a 37° C. Às 18 horas já é possível contar as colónias negras desenvolvidas sobre a membrana.

A pesquisa do *Clostridium perfringens* como índice de contaminação fecal tem sido motivo de discussão.

Os americanos não preconizam a sua investigação sistemática.

A sua presença pode testemunhar uma contaminação fecal e pode encontrar-se em águas isentas de coli, o que, neste caso, indica tratar-se duma poluição antiga ou de lixiviação de terrenos estrumados.

Sendo uma bactéria esporulada, é mais resistente do que o *Esch. coli*; pode sobreviver à dose de desinfectante necessária para eliminar as bactérias causadoras de enfermidades hídricas, não denotando desinfecção deficiente, portanto, a sua presença numa água.

O quadro seguinte mostra os resultados obtidos.

QUADRO I da Ordem dos Farmacêuticos

Número de amostras	Volume de água semeada cm ³	Colónias negras de <i>Clostridium perfringens</i> (a)	Título colibacilar determinado (b)
1	20	12	0,01
2	10	6	0,01
3	20	13	0,01
4	1.500 (c)	1	Sup. 100
5	1.800 (c)	4	Sup. 100
6	2.000 (c)	17	Sup. 100

(a) Fez-se a caracterização e pesquisou-se o esporovírio, sendo negativo o resultado.

(b) Caldo lactosado com bilis.

(c) Águas tratadas.

CONCLUSÕES

Método de Vincent

Verificámos ser um método dum grande comodidade e dum valor prático real, podendo obter-se resultados muito satisfatórios às 18 horas. As 24 horas são sempre certos.

Confirmámos, ainda, que se pode fazer a sementeira *in loco* e remetê-la ao laboratório, sem as precauções que são necessárias para o envio das amostras de água.

É óbvio que, com o caldo lactosado, não se pode usar a mesma técnica, pois haveria desenvolvimento gasoso proveniente da fermentação do açúcar.

Colimetria directa

No meio de ENDO (sementeira directa) isolam-se com relativa facilidade os coliformes, mas somente quando em presença de águas inquinadas. Porém, para águas bacteriológicamente puras, torna-se impraticável, pois apresenta o inconveniente de necessitar muita quantidade de meio e grandes placas de PETRI.

Podem adicionar-se sulfanilamida para evitar a proliferação de bactérias saprófitas, o que facilita a contagem dos coliformes e assegura um método ainda mais praticável.

Os meios de LEVINE, LEVINE-TEAQUE e MAC-CONKEY não nos deram resultados satisfatórios para sementeira directa, embora sejam meios óptimos para o isolamento.

Membranas filtrantes

O uso das membranas tem a vantagem de assegurar uma técnica rápida e precisa para o isolamento, identificação e contagem dos coliformes. Apresenta, entre outras, as seguintes vantagens:

- 1.º — Permite a contagem e caracterização dos coliformes às 18 horas.
- 2.º — Assegura uma diferenciação de bactérias melhor e mais rápida.
- 3.º — É útil para sementeiras de grandes volumes de águas relativamente límpidas, com alta ou baixa densidade bacteriana. Mesmo para águas turvas, com poucas bactérias, é muito aplicável como meio de enriquecimento, substituindo com vantagem a precipitação pelo hidróxido de alumínio, podendo aplicar-se a qualquer meio de cultura.
- 4.º — É um método simples, não necessitando de técnicas complicadas, e assegura uma economia de reagentes e de equipamento.
- 5.º — Verificou-se que, para isolamento e contagem do *Clostridium perfringens*, dá melhores resultados do que os métodos até há pouco seguidos.
- 6.º — Para a contagem directa das bactérias na água verificámos não ser aplicável, porquanto se obtiveram resultados inferiores aos obtidos com sementeira directa em gelosa ou gelatina.

RÉSUMÉ

Une fois vérifiée l'existence d'une grande diversité de méthodes pour la détermination qualitative et quantitative des coliformes dans l'eau, l'étude comparative des méthodes de Vincent, de Colimétrie Directe et des Membranes Filtrantes nous apporte les conclusions suivantes:

Méthode de Vincent

C'est, selon nous, une méthode très aisée, d'une valeur pratique incontestable, qui nous permet d'obtenir des résultats très nets après 18 heures, toujours exacts après les 24 heures.

Nous constatons encore la possibilité de faire l'ensemencement «in loco», l'envoyant au Laboratoire, sans pour cela prendre les soins qui concernent l'envoi des échantillons d'eau.

Toutefois, en travaillant avec le bouillon lactosé, on ne peut pas employer la même technique car, il y aurait dégagement gazeux, provenant de la fermentation du sucre.

Colimétrie directe

Avec le milieu d'ENDO (ensemencement direct) on sépare sans difficulté les coliformes, mais seulement dans les eaux souillées. Car, en opérant sur des eaux bactériologiquement pures, cette méthode devient impraticable, une fois qu'il faut, pour son exécution, de très grandes portions du milieu ci-dessus indiqué et des plaques de PÉTRI d'assez grandes dimensions.

On doit faire l'addition de lactose, de fuchsine et de sulfite de sodium, peu de temps avant l'ensemencement.

Pour empêcher la prolifération des bactéries saprophytes, on peut ajouter au milieu 0,1 % de sulfanilamide, ce qui permet un comptage plus facile des coliformes et nous offre une méthode encore plus praticable.

La sulfanilamide n'empêche pas la croissance des coliformes mais gêne beaucoup sa prolifération.

Dans ce cas, on doit faire le comptage seulement après 48 heures.

L'addition de pénicilline et de sulfate de sodium et lauryle ne nous a pas permis d'obtenir des résultats satisfaisants.

Les milieux de LEVINE, LEVINE-TEAQUE et MAC-CONKEY ne nous offrant pas de bons résultats pour l'ensemencement direct, nous constatons, toutefois, qu'ils sont très bons pour la séparation des bactéries.

Membranes filtrantes

L'emploi des membranes filtrantes offre l'avantage d'une technique rapide et sûre pour la séparation, l'identification et le comptage des germes.

Cette méthode présente, entre autres, les avantages suivants:

- 1.°) Elle permet le comptage et l'identification des coliformes après les 18 heures.
- 2.°) Elle assure une bonne différenciation des bactéries, dans un bref délai.

3.º) Elle convient pour l'ensemencement de grandes quantités d'eaux assez limpides, très, ou très peu, souillées. Même pour les eaux troubles, peu souillées, cette méthode est praticable, comme procédé d'enrichissement, qui remplace aisément le procédé de précipitation, à l'aide de l'hydroxyde d'aluminium.

4.º) Cette méthode est valable pour tous les milieux de culture, permettant d'obtenir des résultats assez satisfaisants.

5.º) Elle est simple, n'implique pas l'emploi de techniques difficiles et permet, en outre, d'épargner du temps, aussi bien que les réactifs et l'équipement.

6.º) On a aussi constaté que, pour l'isolement et le comptage du *Clostridium perfringens*, cette méthode apporte des résultats plus sûrs que les autres méthodes suivies jusqu'à présent.

7.º) En ce qui concerne le comptage direct des bactéries présentes dans l'eau, la méthode — nous l'avons vérifiée — n'est pas très praticable, car les résultats qu'elle nous offre sont inférieurs à ceux qu'on obtient par ensemencement direct sur gélose ou gélatine.

SUMMARY

Having verified the existence of a great diversity of methods of analysis for the qualitative and quantitative determination of coliforms existing in water, we made a comparative study between the methods of VINCENT, direct Colimetry and filtering Membranes.

We have drawn the following conclusions of the various tests made:

Method of Vincent

We have verified that this method is of a great convenience and of a really practicable value, allowing to obtain very satisfactory results after 18 hours. After 24 hours, they are always positive.

Besides, we confirm that the sowing can be made «in loco» and sent to the Laboratory without the care which is necessary for the sending of water samples. It is obvious that with the culture broth with lactose the same technic cannot be employed because the fermentation of the sugar would cause gaseous development.

Direct colimetry

With the culture as per ENDO (direct sowing) the coliforms are isolated with relative facility, but only in infected waters. However, in waters of bacteriological purity it is impracticable because it shows the inconvenience of requiring a great quantity of culture and of great plates of PETRI.

The culture as per ENDO should be prepared on the occasion, that is the addition of lactose, of fucsin and of sodium sulphite should be made just before the sowing.

In order to avoid the exuberance of saprophyte bacteria, an addition of 0,1 % of sulphonamid can be made, which facilitates the counting of the coliforms and guarantees a still more practicable method. The sulpho-

namid does not prevent the growth of the coliforms, but delays their development.

The counting should be made in this case only after 48 hours. The addition of Penicillin, of sodium sulphate and lauryl did not give us satisfactory results.

The cultures as per LEVINE, LEVINE-TEAQUE and MAC-CONKEY have not given us good results for direct sowing, although we did verify that they are first-rate for the isolation.

Filter membranes

The use of filter membranes has the advantage of securing a quick and precise technic for the isolation, identification and counting of the germs. It shows, among others, the following advantages:

- 1) It allows the counting and characterization of the coliforms after 18 hours.
- 2) It guarantees a better and quicker discrimination of the bacteria.
- 3) It is useful for the sowing of big volumes of water relatively limpid with high and low bacteriological density. Even for turbid waters with few bacteria it is very applicable, substituting with advantage the precipitation by the aluminium hydroxide.
- 4) It can be applied to any kind of culture and very satisfactory results will be obtained.
- 5) It is a very simple method which does not require any complicated technics, but guarantees an economy of reagents, equipment and time.
- 6) It has been verified that for the isolation and counting of *Clostridium perfringens* it gives better results than the methods used until recently.
- 7) For the direct counting of bacteria existing in the water we have verified that it is not very practicable, because the results were inferior to those obtained with direct sowing in agar-agar or gelatine.

ZUSAMMENFASSUNG

Da es eine grosse Vielfalt von Analyse-Methoden zur qualitativen und quantitativen Feststellung der im Wasser vorhandenen Coliformen gibt, haben wir ein Vergleichsstudium zwischen den Hauptmethoden von VINCENT, direkter Colimetrie und Filtermembranen gemacht.

Aus den verschiedenen Analysen entnehmen wir nachstehende Schlussfolgerungen:

Methode von Vincent

Es wurde festgestellt, dass diese Methode äusserst einfach und von praktischem Wert ist; ausreichende Resultate können schon nach 18 Stunden erreicht werden, nach 24 Stunden geben sie die Garantie ihrer Richtigkeit.

Man kann ferner die Saat «in loco» machen, sie ohne weiteres dem Laboratorium einschicken, ohne die Umstände, die sonst mit dem Einsenden von Wassermustern verbunden sind.

Es ist einleuchtend, dass man bei der Nährboullion m. Milchzucker nicht die gleich Technik anwenden kann, denn das würde Gas-Entwicklung hervorrufen auf Grund der Zuckergärung.

Direkte colimetrie

Bei der Kultur nach ENDO (direkte Aussaat) trennt man mit verhältnismässiger Einfachheit die Coliformen, allerdings nur in verseuchtem Wasser. In bakteriologisch reinem Wasser jedoch erweist es sich als unausführbar, da es den Nachteil hat, sehr grosse Mengen von Kultur und grosse Platten von PETRI zu benötigen.

Die Kultur nach ENDO muss jeweils hergestellt werden, d.h. der Zusatz von Milchzucker, von Fuscin und Natriumsulfit darf nur wenige Momente vor der Aussaat vorgenommen werden.

Man kann noch 0,1 % von Sulphonsäureamid zusetzen, um die Vermehrung der Soprophyt Bakterien zu verhindern, was die Zählung der Coliformen vereinfacht und eine noch leichter durchführbare Methode gewährleistet.

Das Sulphonsäureamid unterbindet nicht das Wachstum der Coliformen, verzögert aber ihre Entwicklung.

Die Zählung darfman in diesem Falle erst nach 48 Stunden vornehmen.

Der Zusatz von Penizillin, Glaubersalz und von Lauryl ergab keine befriedigenden Resultate.

Die Kulturen nach LEVINE, LEVINE-TEAQUE und MAC-CONKEY ergaben keine günstigen Resultate bei der direkten Aussaat, obwohl wir feststellten, dass sie erstklassig bei der Isolierung sind.

Filter-membrane

Der Gebrauch der Filter-Membrane hat den Vorteil, eine schnelle und genaue Technik zu gewährleisten bei der Isolierung, Identifizierung und Zählung der Keime.

Er weist unter anderem die folgenden Vorzüge auf:

1.° Erlaubt die Zählung und die Charakterisierung der Coliformen nach 18 Stunden.

2.° Gewährleistet eine bessere und schnellere Differenzierung von Bakterien.

3.° Ist nützlich bei Aussaat im grossen Stil, bei relativ sauberem Wasser mit hoher und niedriger bakteriologischen Dichtigkeit. Selbst bei trübem Wasser mit wenig Bakterien ist es sehr verwendbar als Kultur der Bereicherung, wobei es bevorteilend die Ausfällung durch das Aluminiumhydroxyd ersetzt.

4.° Man kann sie bei irgend einer Kultur anwenden, wobei man sehr befriedigende Resultate erhält.

5.° Es ist eine einfache Methode, die keine komplizierten Techniken benötigt und somit eine Ersparung an Reagensen, an Ausrüstung und an Zeit darstellt.

6.° Man hat festgestellt, dass sie zur Trennung und Zählung des «clostridium perfringens» bessere Resultate ergibt, als die bisherigen.

7.° Zur direkten Zählung der im Wasser vorhandenen Bakterien haben wir festgestellt, dass sie nicht sehr sehr anwendbar ist, da man auf diese Weise geringere Resultate erzielte als solche mit direkter Aussaat in Agar-Agar oder Gelatine.

(Trabalho executado nos Laboratórios da
Companhia das Águas de Lisboa).

BIBLIOGRAFIA

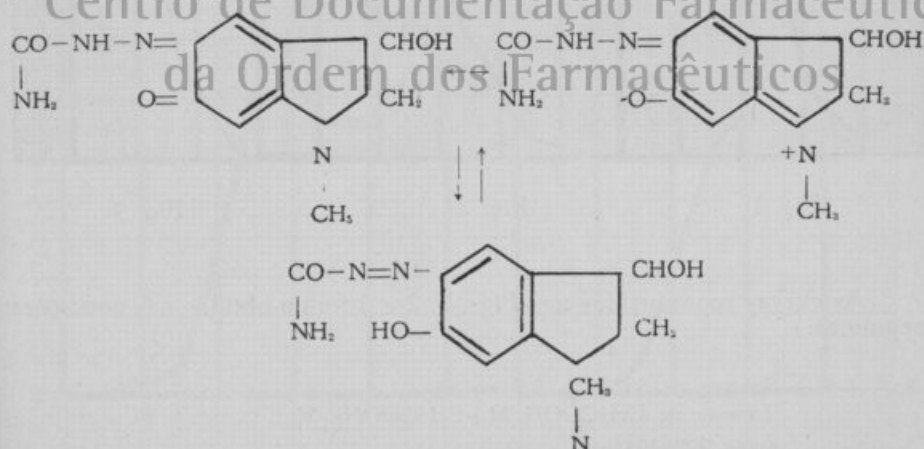
- (¹) GASTON SIRJEAN: *Analyse bacteriologique des eaux de consommation*, Ed. Sirjean — Paris (16), 1952.
- (²) R. BUTTIAUX: *L'analyse bacteriologique des eaux de consommation*, Ed. Medicales Flammarion — Paris 6^e, 1951.
- (³) PAUL HANDUROY: *Technique bacteriologique elementaire*, Ed. Roth e C^e — Lausanne, 1941.
- (⁴) E. MACÉ: *Traité pratique de bacteriologie*, Lib. Bailliere et Fils — Paris, 1912.
- (⁵) ALBERT BESSON: *Technique Microbiologie*, Lib. Bailliere et Fils — Paris, 1928.
- (⁶) *Standard Methods for examination of water and sewage*, (1933), 1936-1946.
- (⁷) *Farmacopeia Portuguesa*, 1946.
- (⁸) E. IMBEAUX: *Qualités de l'eau et moyens de correction*, 1935.
- (⁹) FERRAMOLA e HUERIN: *Nuevo medio sólido para la determinación de bacterias coliformes por siembra directa* — *Revista de Obras Sanitarias de la Nación*, 16, 149 (1952).
- (¹⁰) GOETZ e TOUNHEISHI: *Application of the Bacteriological Analysis of Water* — *J. Am. W. W. Assoc.*, Dez. (1951).
- (¹¹) P. W. KABLER e H. F. CLAR: *The use of diferencial Media With the Membrane Filter* — *Am. J. Pub. Health*, 42, 390 (1952).
- (¹²) H. NEUMANN: *Possibilities of newer Bacteriological Technique* — *J. Am. W. W. Assoc.*, Jan., (1950).
- (¹³) ALEXANDER GOETZ, GILMAN e RAWN: *Application of Molecular Filter Membranes to Specific Problems in Water Analysis* — *J. Am. W. W. Assoc.*, 44, 471 (1952).

ESTUDO POLAROGRÁFICO DA SEMI-CARBAZONA DO ADRENOCROMO (*)

J. VALE SERRANO e A. CORREIA ALVES
 Prof. da Fac. Farm. do Porto 1.º Assistente da Fac. de Farm. do Porto

A semicarbazona do adrenocromo (semicarbazona do N-metil-3-hidroxi-2:3-dihidroindol-5:6-quinona) foi já objecto de alguns trabalhos publicados por um de nós (^{1, 2, 3}).

O estudo das suas propriedades, particularmente do seu espectro de absorção, leva a admitir que esta substância, em solução aquosa, existe, pelo menos em grande parte, sob a forma de um derivado azoico:



(*) Comunicação apresentada ao III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Santiago de Compostela, Agosto de 1954).

O exame destas fórmulas sugere imediatamente a possibilidade de a semicarbazona do adrenocromo originar uma onda de redução no cátodo de gotas de mercúrio, susceptível de permitir o seu doseamento polarográfico.

O comportamento desta substância em distintas soluções de fundo e as condições da sua determinação quantitativa são o objecto do presente trabalho.

Utilizámos para o efeito um circuito polarográfico improvisado, construindo as curvas em papel milimetrado com as leituras feitas num galvanómetro Cambridge (light spot galvanometer), com uma sensibilidade de 6×10^{-9} A/mm. Como ânodo, recorremos ao eléctrodo de calomelanos saturado, estabelecendo o contacto com a solução a polarografar por meio de uma ponte de ClK saturado. Trabalhámos em célula electrolítica aberta, eliminando o oxigénio por dissolução de SO_3Na_2 , excepto nas experiências realizadas em meio ácido.

Começámos por polarografar 3 soluções da semicarbazona do adrenocromo (S.C.A.) em meio neutro (ClK M), meio ácido (tampão de acetato de sódio e ácido acético, pH=4,75) e meio alcalino (cloreto de amónio e amónia, pH=9,2).

Em meio ácido observa-se uma só onda, enquanto que em meio neutro e em meio amoniacal observámos duas ondas distintas. Em meio neutro, nota-se um pequeno máximo que facilmente se elimina com gelatina ou vermelho de metilo.

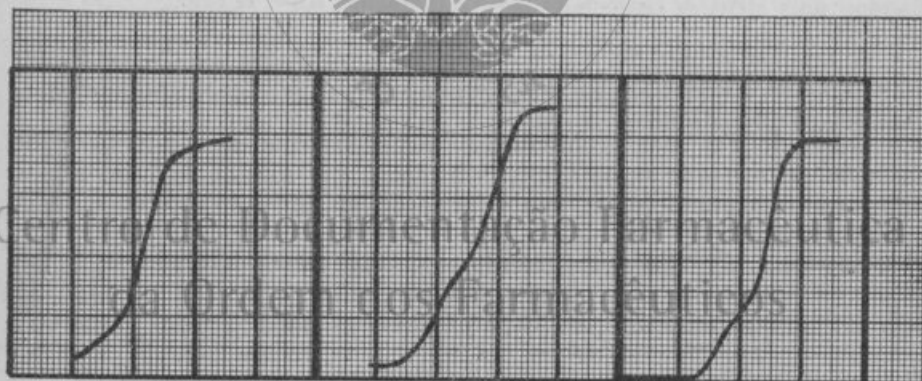


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

As curvas reproduzidas nas Figs. 1, 2 e 3 foram obtidas nas condições seguintes:

1 — Solução de S.C.A. a 0,5 mg/ml	3 ml
Tampão de CH_3COOH M + CH_3COONa M	10 »
Água destilada	7 »

Sensibilidade: 1/10

Abcissa na origem: $-0.1V$

2 — Solução de S.C.A. a 0,5 mg/ml	3 ml
Soluto de ClK 2M	10 »
Sol. alcoólico sat. de verm. de metilo	III gotas
SO ₃ Na ₂ seco	0,1 g
Água destilada	7 ml

Sensibilidade: 1/10

Abcissa na origem: -0,4V

3 — Solução de S.C.A. a 0,5 mg/ml	3 ml
Tampão de AmOH M + ClAm M	10 »
SO ₃ Na ₂ seco	0,1 g
Água destilada	7 ml

Sensibilidade: 1/10

Abcissa na origem: -0,3V

Os potenciais de semi-onda são, sensivelmente, os seguintes:

Meio ácido: $E_{1/2} = -0,22$ VMeio neutro: $E_{1/2} = -0,51$ V $E'_{1/2} = -0,60$ VMeio alcalino: $E_{1/2} = -0,47$ V $E'_{1/2} = -0,55$ V

Na solução de fundo de ClK M, as duas ondas são aproximadamente iguais, mas a sua relação não se mantém constante quando varia a concentração, embora a soma das alturas das duas ondas lhe seja proporcional.

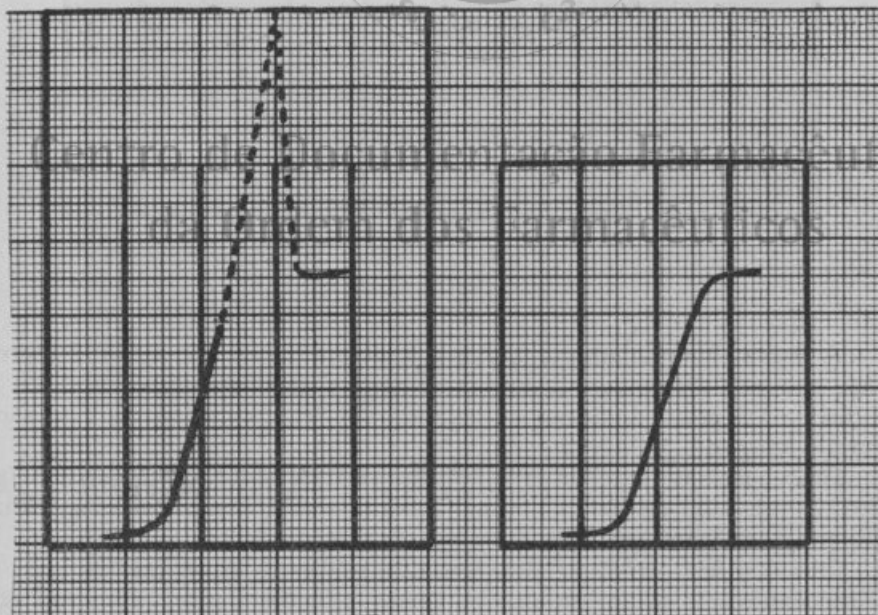


Fig. 4

Fig. 5

Na solução de fundo amoniacal, a primeira onda é nitidamente menor que a segunda, não se tendo encontrado uma relação significativa entre as duas.

As circunstâncias que acabamos de referir e a impossibilidade de eliminar o oxigênio por simples dissolução de sulfito, quando se opera em meio ácido, levaram-nos a tentar outras soluções de fundo.

Entre as que experimentámos, deu-nos resultados plenamente satisfatórios a de NaOH 0,5 M, em que se observa uma única onda muito bem definida, embora com um máximo bastante pronunciado, mas que o vermelho de metilo permite eliminar sem dificuldade.

Reproduzimos nas Figs. 4 e 5 duas ondas obtidas em condições idênticas de concentração e sensibilidade, a primeira sem supressor do máximo, a segunda depois de adição de vermelho de metilo.

Ao ensaiar a eliminação do máximo com gelatina, notámos que não só a corrente de difusão é menor, o que é perfeitamente natural, mas que a onda se torna muito mais inclinada, com deslocamento sensível do potencial de semi-onda:

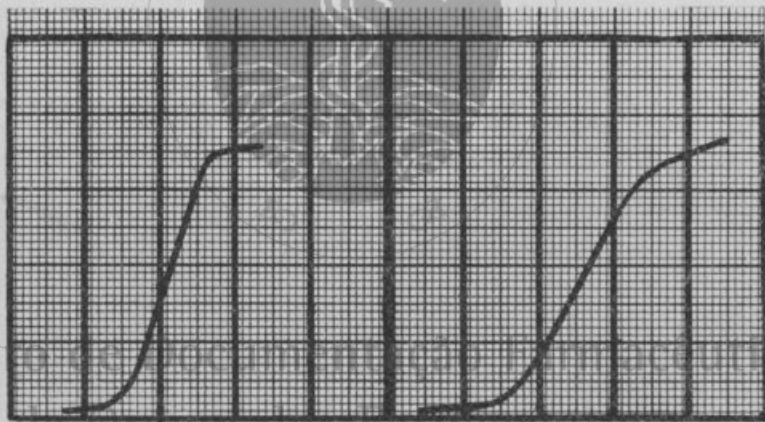


Fig. 6

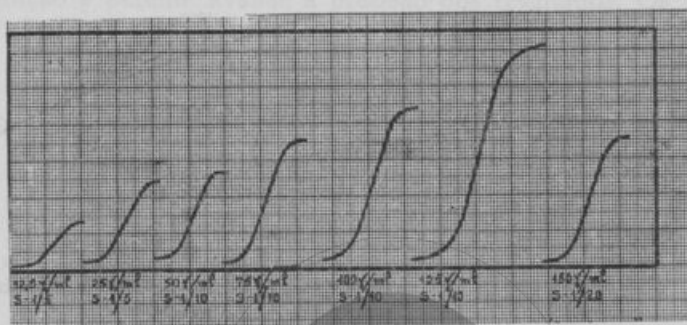
Fig. 7

A curva representada na Fig. 6 é a mesma da Fig. 5; a Fig. 7 representa a curva obtida com a mesma solução e igual sensibilidade, após a adição de IV gotas de soluto de gelatina a 1%. Os valores de $E_{1/2}$ são, respectivamente, $-0,71$ V e $-0,76$ V.

Deve, portanto, excluir-se o uso da gelatina como supressor do máximo. O vermelho de metilo é, como antes dissemos, completamente eficaz, pelo que adoptámos este corante nas nossas determinações.

Para verificar se existe proporcionalidade entre as alturas de onda e as concentrações, polarografámos diversas soluções desde 12,5 γ /ml até 150 γ /ml. A solução de fundo foi sempre NaOH 0,5 M com 0,5% de SO_3Na_2 e vermelho de metilo, entre I e V gotas de soluto alcoólico satu-

rado para 20 ml da solução. Reproduzimos as curvas obtidas, indicando, para cada uma, a concentração e a sensibilidade do galvanômetro. Em todas elas partimos de — 0,6 volts, ou, se necessário, um pouco antes.



(Escala 1:2)

Fig. 8

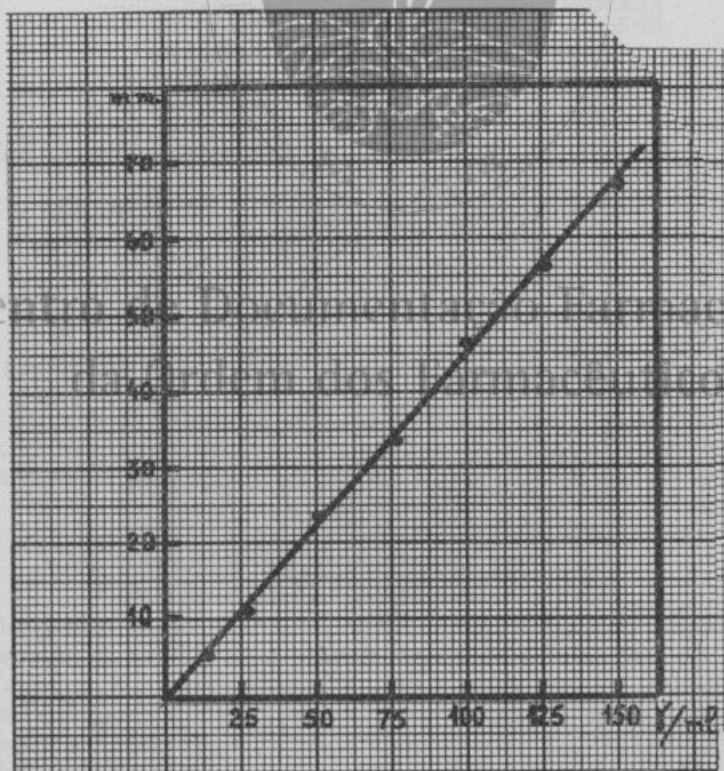


Fig. 9

Referindo todas as alturas à mesma sensibilidade (1/10), obtivemos o seguinte quadro:

Concentração	Altura de onda
γ/ml	mm
12,5	5,5
25	11
50	23
75	34
100	46
125	56,5
150	68

Com estes elementos construímos o gráfico altura/concentração, no qual pode observar-se a proporcionalidade existente entre as duas variáveis.

Pelo exame dos diversos polarogramas da Fig. 8, pode notar-se a constância do potencial de semi-onda ($E_{1/2} = -0,71 V$). Para o estabelecer com maior confiança, polarografámos uma solução de S.C.A. adicionada de cloreto taloso, calculando $E_{1/2}$ referido ao valor $-0,47 V$ para o Tl^{+} (Fig. 10). Com o mesmo fim, representámos graficamente, com os

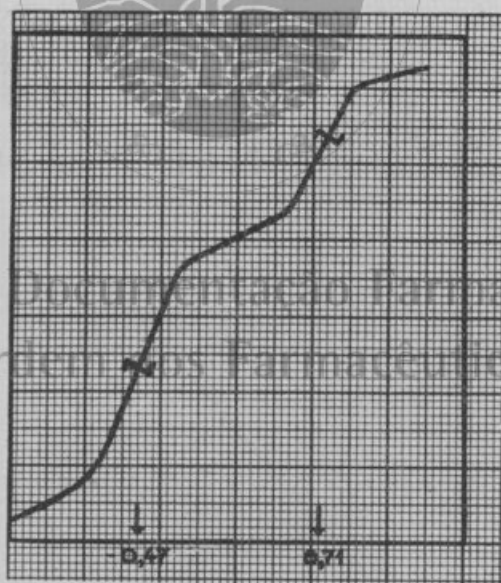


Fig. 10

dados relativos a diversas curvas, a equação $E = E_{1/2} - \frac{0,06}{n} \cdot \log \frac{i}{i_d - i}$, lendo o valor de E correspondente ao ponto de ordenada nula. Um exemplo pode ver-se na Fig. 11.

Em todos os processos a concordância é plenamente satisfatória e conduz ao valor antes citado: $E_{1/2} = -0,71$ V.

A análise estatística dos resultados mostra, mais convincentemente que o gráfico da Fig. 9, a proporcionalidade entre a altura de onda e a concentração e permite avaliar a precisão dos resultados. Os valores calculados são:

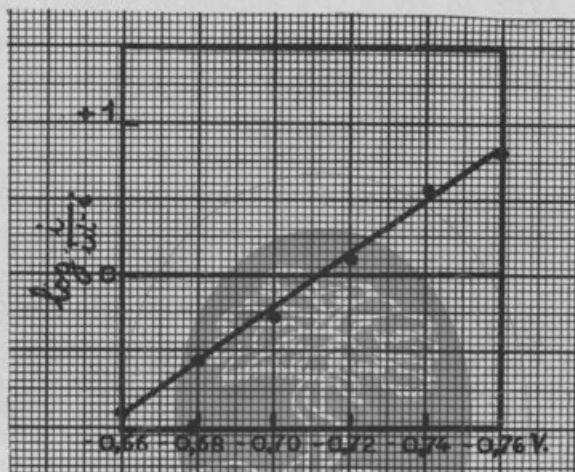


Fig. 11

Coefficiente de correlação: $r = 0,9997$

Recta de regressão: $C = 2,21 \times h - 0,55$

(C — concentração em γ/ml ;

h — altura de onda em mm, para a sensibilidade de 1/10).

Afastamento padrão: $\sigma = 0,9 \gamma/ml$

É evidente que, quer a recta de regressão, quer o gráfico altura/concentração, têm de ser estabelecidos para as condições especiais de trabalho (características do capilar, sensibilidade do galvanómetro, temperatura, etc.).

*
* *
*

Fica assim demonstrada a aplicabilidade do método polarográfico à determinação quantitativa da semicarbazona do adrenocromo.

Variando convenientemente a sensibilidade do galvanómetro, pode fazer-se a polarografia de soluções muito diluídas e de soluções relativamente concentradas (da ordem da concentração dos solutos injectáveis), vantagem sobre os métodos fotométricos que obrigam a trabalhar com grandes diluições, aumentando conseqüentemente os erros experimentais.

RESUMO

Estudou-se o comportamento polarográfico da semicarbazona do adrenocromo em diversas soluções de fundo.

Obtiveram-se ondas muito bem definidas em NaOH 0,5 M, usando o vermelho de metilo como supressor do máximo. Nestas condições, o potencial de semi-onda é — 0,71 volts, referido ao eléctrodo de calomelanos saturado.

Os A.A. verificaram a proporcionalidade existente entre a altura de onda e a concentração, o que permite efectuar determinações quantitativas.

RÉSUMÉ

On a étudié l'allure polarographique de la semi-carbazone du adrénochrome, dans plusieurs solutions de fond.

On a obtenu des ondes très bien définies en NaOH 0,5 M, avec l'emploi du rouge de méthyle pour la suppression du maximum. Dans ces conditions, le potentiel de demi-onda est — 0,71 volts raccordé à l'électrode de calomel saturé.

L'existence d'une proportionnalité entre la hauteur de l'onde et la concentration, constatée par les auteurs, permet d'effectuer des déterminations quantitatives.

SUMMARY

The reduction of adrenochrome semicarbazone at the dropping mercury electrode has been studied in some supporting electrolytes.

In 0,5 M NaOH added of methyl red as maximum suppressor, the A.A. obtained very well defined waves, the height of which is proportional to the concentration.

The half-wave potential is — 0,71 volts vs. the S. C. E.

ZUSAMMENFASSUNG

Das polarografische Verhalten von Semikarbazon des Adrenochroms in verschiedenen Grundlösungen hat man untersucht.

Man erhielt sehr deutliche Wellen in NaOH 0,5 M, beim Gebrauch von Metylrot als Suppressor des Maximums. Unter diesen Bedingungen ist das Potential der Semiwelle — 0,71 volts, auf die Elektrode des gesättigten Kalomels bezogen.

Die A.A. haben die Bezüglichkeit zwischen der Wellenhöhe und der Konzentration festgestellt, was quantitative Bestimmungen zu machen erlaubt.

(Trabalho do Laboratório de Análises Físico-Químicas da Faculdade de Farmácia do Porto).

BIBLIOGRAFIA

- (¹) CORREIA ALVES, A.: *An. Fac. Farm. (Porto)*, 14, 37 (1954).
 (²) CORREIA ALVES, A.: *An. Fac. Farm. (Porto)*, 14, 53 (1954).
 (³) CORREIA ALVES, A.: *An. Fac. Farm. (Porto)*, 14, 79 (1954).

SEPARAÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DAS PRINCIPAIS VITAMINAS DO COMPLEXO B POR CROMATOGRAFIA-PAPEL, EM PRODUTOS FARMACÊUTICOS (*)

L. DUARTE RODRIGUES e J. ALVES DA SILVA

Licenciados em Farmácia

O isolamento e subsequente caracterização das vitaminas do complexo B nos preparados farmacêuticos, hoje tão largamente usados, constitui uma necessidade que se impõe com frequência, sempre que se pretenda verificar tais produtos.

Os processos de separação destes compostos, baseados nas características de solubilidade, não podem ser eficientemente utilizados, dado que a maioria das vitaminas deste grupo — hidrossolúveis — possuem coeficientes de solubilidade aproximados nos solventes mais usuais.

Ultimamente, vários autores, lançando mão da cromatografia-papel, têm conseguido separar e identificar algumas vitaminas deste grupo.

O método cromatográfico permite, de facto, com relativa facilidade, diferenciar os componentes de misturas mais ou menos complexas, partindo de quantidades mínimas da ordem dos microgramas. Além disso, fornece resultados muito evidentes, embora utilizando uma aparelhagem económica, não se verificando, durante o ensaio, modificações na estrutura dos compostos em análise.

Todos estes factos mostram a enorme vantagem deste método de análise sobre os que até agora têm sido utilizados, tais como a destilação, sublimação, cristalização fraccionada, separação química, etc. (20).

Dentre os trabalhos consultados, merecem referência especial os de HAIS e PEČÁKOVÁ (1) com a riboflavina, BERAN e SICHŮ (1) com a tiamina, KODICEK, REDDI (12) e HUEBNER (11) com os derivados da piridina, WOLLISH, SCHMALL e SCHAFER (20) com ácido nicotínico e nicotinamida e, mais posteriormente, os de RANSY (19), BROWN e MARSH (4) em 1952 e HEYNDRICKX (10) em 1953, que trabalharam com misturas de vitaminas do complexo B.

No entanto, nos citados trabalhos, as técnicas utilizadas divergem bastante e o método seguido para a identificação das vitaminas (espectrofotometria) não pode, pela sua complexidade e pelo elevado custo da aparelhagem, servir como método de rotina. Acresce ainda, que o número de vitaminas nas misturas ensaiadas, está longe de atingir a sua totalidade neste complexo.

No presente trabalho, dedicámo-nos ao estudo deste problema e, recorrendo às técnicas da cromatografia-papel, procurámos separar e identificar as cinco principais vitaminas do complexo B, que se encontram presentes na maioria dos produtos especializados deste tipo, quer nacionais, quer estrangeiros.

(*) Comunicação apresentada ao 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, Santiago de Compostela, Agosto de 1954.

Escolhemos para os nossos ensaios a técnica da cromatografia mono-dimensional descendente, primeiramente descrita por CONSDEN, GORDON e MARTIN (*), por ser aquela que melhor se adaptava à câmara cromatográfica que improvisámos e por nos parecer a mais simples de realizar.

Iniciámos o nosso trabalho pela escolha de um solvente que permitisse uma separação tão perfeita quanto possível das vitaminas B₁, B₂, B₆, Nicotinamida e Pantotenato de cálcio, contidas numa mistura previamente preparada. A par do solvente mais vulgarmente utilizado em trabalhos deste género (butanol + ácido acético + água), experimentámos o álcool etílico em diversas graduações (95°, 80° e 70°), o álcool propílico e isopropílico, a piridina, a acetona, álcool butílico e isobutílico, e várias misturas, como o álcool a 80° adicionado de 20 % de clorofórmio, 20 % de acetona ou 20 % de álcool isobutílico, etc.

De todos os solventes experimentados, foi o álcool etílico a 80° aquele que considerámos como fornecendo os melhores resultados, não só pela individualização das vitaminas, como pela configuração mais regular das manchas no cromatograma.

Durante as experiências com os variados solventes, observámos alguns resultados curiosos que a seguir mencionamos, sem a preocupação de os pretendermos explicar.

Assim, com as misturas de butanol, ácido acético e água, a fluorescência da vitamina B₂ era consideravelmente diminuída, sendo bastante difícil fazer a sua identificação e a mancha correspondente à vitamina B₁ revelava também, quando tratada pelo ferricianeto de potássio, em meio alcalino, uma diminuta fluorescência à luz ultra-violeta. Além disso, a separação das vitaminas era pouco evidente, o que não se verificava com o álcool etílico a 80°.

Utilizando o álcool a 80° adicionado de 20 % de álcool isobutílico, a mancha da vitamina B₂ era também dificilmente visível e a referente à vitamina B₆ muito pouco nítida depois de revelada.

Usando o álcool a 95°, a separação era menos evidente; as manchas apresentavam-se mais estratificadas, enquanto que com o álcool a 70°, embora se obtivesse uma melhor separação, as manchas eram muito alongadas e de bordos bastante irregulares.

Com todos os outros solventes, os resultados foram sempre pouco satisfatórios, quer pela difícil separação dos compostos, quer ainda pela obtenção de manchas pouco concentradas, tornando imprecisa a caracterização e deficiente a determinação dos *R_f*.

Escolhido o solvente, procedemos à separação e identificação das 5 vitaminas mencionadas, em solutos preparados por nós e também em vários produtos farmacêuticos especializados, adquiridos no mercado.

Dispensámos especial atenção aos solutos injectáveis, deixando para mais tarde o estudo destas misturas noutras formas farmacêuticas.

Descrevemos, a seguir, em pormenor, a técnica e a aparelhagem utilizada.

Câmara cromatográfica

A câmara que usámos nestes ensaios era constituída por uma campânula de vidro, semelhante às vulgarmente usadas no enchimento de ampolas, com as medidas aproximadas de 50 cm de altura, por 40 cm de

diâmetro. O rebordo inferior, esmerilhado, assentava numa placa de vidro, depois de untado com vaselina ou lanolina, para se obter uma vedação perfeita.

Na parte superior da campânula, existia um orifício, tapado com uma rolha de borracha, o qual nos permitia a introdução do solvente na respectiva tina. No interior da campânula tínhamos colocado um suporte metálico, destinado a suspender a tina, onde era lançado o solvente (fase móvel) e mergulhada a tira de papel de filtro.

Nos desenhos juntos, mostra-se o aspecto geral da câmara utilizada e da disposição das tiras de papel em relação à tina. (Figs. 1 e 2).

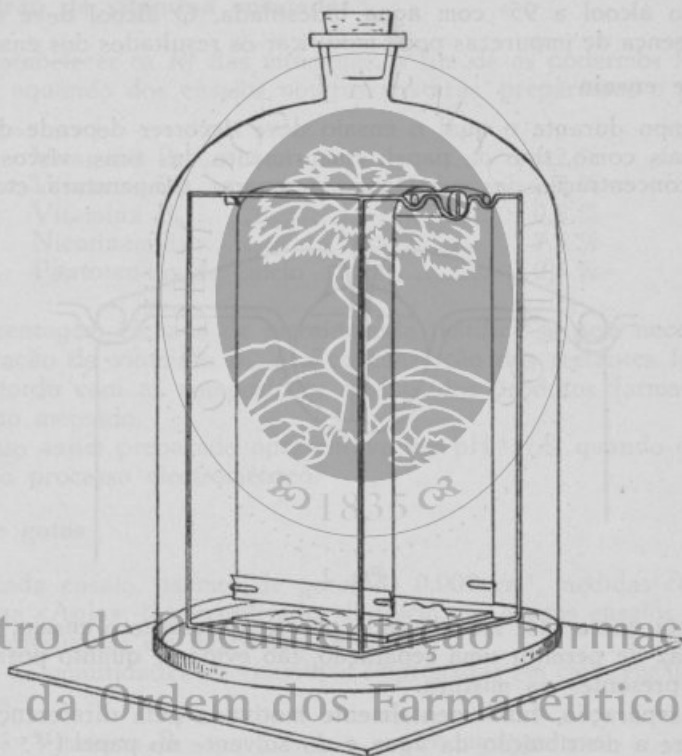


Fig. 1

A fim de saturarmos o ambiente da campânula, foi colocado no interior da câmara um pequeno tabuleiro de alumínio cheio com solvente — fase estacionária — uma hora antes de iniciarmos a prova, e mantido durante o decorrer do ensaio. O grau de humidade do papel, como está demonstrado (24), tem uma influência no valor dos R_f , semelhante à que se obtém aumentando a percentagem da água na fase móvel.

Papel

O papel utilizado tem grande influência nos resultados, especialmente se atendermos às propriedades físicas, dimensões, forma das tiras, impurezas e humidade (18).

Empregámos o papel de filtro Whatman N.º 1, por ser o mais aconselhável em trabalhos deste género, como o demonstraram KOWKABANY e CASSIDY (13). As folhas foram previamente cortadas em tiras de 43 cm de comprimento por 18 cm de largura, dimensões estas sempre fixas e que foram condicionadas à altura da campânula e comprimento da tina do solvente.

Solvente

Como já referimos, experimentámos vários solventes nos ensaios preliminares, tendo escolhido, dentro todos, o álcool etílico a 80º, obtido por diluição do álcool a 95º com água bidestilada. O álcool deve ser puro, pois a presença de impurezas pode modificar os resultados dos ensaios (10).

Tempo de ensaio

O tempo durante o qual o ensaio deve decorrer depende de muitos factores, tais como, tipo de papel, comprimento das tiras, viscosidade do solvente, concentração das substâncias a separar, temperatura, etc. (3).



Fig. 2

Importa que a fase móvel usada percorra, durante o ensaio, uma distância capaz de permitir uma separação, tão evidente quanto possível, das vitaminas presentes na mistura.

Esta separação, fundamentalmente motivada pela diferença de relações entre a distribuição da água e do solvente no papel (24 e 2) (coeficiente de partilha das duas fases), causará uma individualização tanto mais acentuada quanto maior for a distância percorrida; contudo, não devemos esquecer que percursos excessivamente longos provocam geralmente uma deformação das manchas, inconveniente este sempre a evitar.

Há, porém, alguns autores (2) como JONES, BOTH SMITH e SYNCE que dizem ser essa distribuição também influenciada pela diferente absorção das substâncias pelo papel, facto este demonstrado por BURMA e BANERJEE (2) para os açúcares e amino-ácidos e que não deve, de maneira alguma, deixar de ser considerado a par de outros de menor importância, não referidos (26).

Nos ensaios realizados, trabalhando à temperatura ambiente (15º a 20º), o solvente, ao fim de 8 horas, tinha percorrido a maior parte da tira do papel, e as vitaminas encontravam-se em condições de poderem ser identificadas.

Temperatura

Os ensaios decorreram sempre à temperatura ambiente, sendo as tiras de papel colocadas na câmara, cerca das 10 horas da manhã, e retiradas às 18 horas. Controlámos as temperaturas em cada ensaio, nunca se tendo verificado oscilações superiores a 1 grau.

Foi-nos dado observar que a distância percorrida pelo solvente era variável com a temperatura e, por tal motivo, indicamos sempre, a par dos resultados, a temperatura a que o ensaio decorreu.

Soluto padrão de vitamina ensaiada

Para estabelecer os *Rf* das vitaminas, a fim de as podermos localizar e comparar aquando dos ensaios noutras misturas, preparámos o seguinte soluto:

Vitamina B ₁	1,2 %
Vitamina B ₂	0,3 %
Vitamina B ₆	0,5 %
Nicotinamida	7,5 %
Pantotenato de cálcio	0,5 %

A percentagem elevada de nicotinamida justifica-se pela necessidade de solubilização da vitamina B₂, e a concentração das restantes foi escolhida de acordo com as composições médias dos produtos farmacêuticos existentes no mercado.

O soluto assim preparado apresentava um pH=4,8, quando determinado pelo processo electrométrico.

Volume de gotas

Para cada ensaio, usámos de gotas de 0,002 cm³, medidas com uma micro-seringa «Agla», tendo utilizado, de início, em alguns ensaios, pipetas de 0,1 cm³ graduadas em milésimos de cm³.

Assim, as quantidades de vitaminas empregadas em cada ensaio foram as seguintes:

Vitamina B ₁	24 microgramas
Vitamina B ₂	6 microgramas
Vitamina B ₆	10 microgramas
Nicotinamida	150 microgramas
Pantotenato de cálcio	10 microgramas

Merece especial cuidado a maneira como as gotas são colocadas sobre o papel de filtro. Da quantidade de soluto usado, mas sobretudo do modo como esta operação for executada, podemos afirmar que depende, em grande parte, o sucesso ou insucesso do ensaio.

As gotas devem ser aplicadas por meio de pipeta com a extremidade biselada, ou agulha da micro-seringa.

Quando inicialmente depositarmos a gota no papel, é imprescindível que a superfície impregnada seja o mais reduzida possível. Se o liquido a ensaiar contiver uma diminuta quantidade da substância que pretendemos

identificar, é de aconselhar que sejam colocadas sucessivas pequenas gotas, deixando de cada vez secar a gota anterior, a fim de evitar que a acumulação de líquido alargue a área impregnada.

Recomendamos e insistimos para que a deposição das gotas seja feita com os maiores cuidados, pois é, porventura, a mais importante das diversas operações a executar no ensaio cromatográfico.

Nos nossos ensaios as gotas impregnaram no papel uma zona circular com 6 a 7 mm de diâmetro.

Técnica de ensaio

A distância de 2 cm da extremidade superior da tira de papel de filtro, fizemos uma dobra, destinada a permitir que uma lâmina de vidro de comprimento igual à largura da tira, pelo seu peso, fixasse contra o fundo da tina, por compressão, a folha de papel.

A partir desta dobra e à distância de 8 cm, como aconselham DINI e SAVOIA⁽⁸⁾, marcámos, a lápis, uma linha sobre a qual depusemos as gotas do soluto a ensaiar, afastadas entre si 3,5 cm. Em cada tira, colocámos, portanto, 5 gotas de 0,002 cm³ do soluto, que deixámos secar à temperatura ambiente. Depois de secas, foram as tiras colocadas dentro da câmara e fixadas na tina, como deixámos exposto.

Para cada ensaio, utilizámos sempre duas tiras de papel, colocadas uma de cada lado do suporte.

Fechada a câmara, deixámos decorrer uma hora a fim de se dar a saturação do ambiente da campânula pelo solvente. Em seguida, com o auxílio de uma pipeta, enchemos a tina com a fase móvel através do orifício superior da campânula.

Vedado este orifício, tomámos nota da hora e deixámos decorrer o ensaio durante 8 horas. Findo este espaço de tempo, retirámos a campânula e marcámos imediatamente o limite atingido pela fase móvel. Após a secagem das folhas ao ar, marcámos, com uma linha, o limite atingido pelo solvente e dividimos cada folha em 5 tiras, correspondendo cada uma das 5 gotas. Como o número de vitaminas correspondia ao número de tiras, ensaiámos cada vitamina em sua tira.

Pulverizadores

Das vitaminas ensaiadas, somente a vitamina B₂ é susceptível de ser identificada por si só, quer pela sua cor amarela, quer pela fluorescência intensa à luz de Wood. Para a identificação de todas as outras, foi necessário proceder à revelação dos cromatogramas, com reagentes, de preferência, específicos e, ao mesmo tempo, de grande sensibilidade, que permitissem, pela coloração ou fluorescência à luz ultravioleta, localizar as manchas dos compostos.

A aplicação dos reagentes sobre o papel requer também os seus cuidados e pode ser feita com o auxílio de pulverizadores de vidro, como os descritos por WINGO⁽²⁷⁾ ou MORRIS⁽¹⁶⁾. Nós utilizámos um tipo de pulverizador semelhante ao desenho (Fig. 3).

A haste inferior A do pulverizador mergulhava no reagente e pela haste superior B soprávamos, a fim de obter uma corrente de ar suficiente

para dispersar regularmente as gotículas de reagente sobre o papel. A quantidade de reagente a aplicar depende naturalmente da reacção e terá de subordinar-se à técnica mais aconselhável, a fim de obter manchas de fácil caracterização.

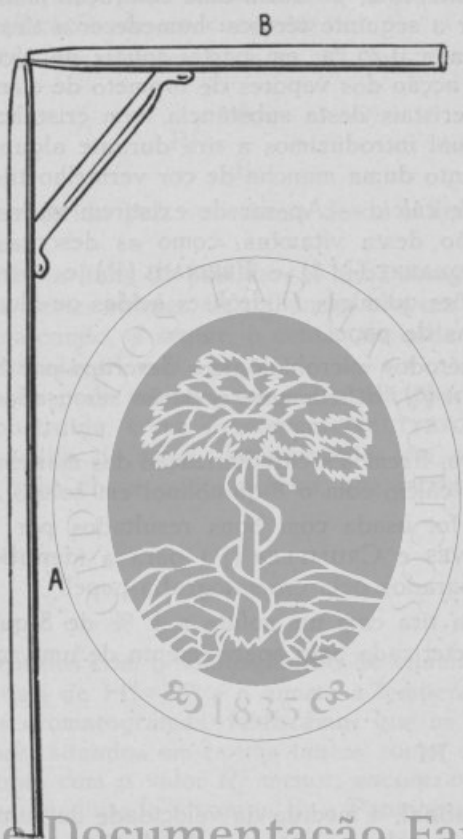


Fig. 3

Caracterização das manchas

Vitamina B_1 — Pulverizámos a tira de papel com um soluto recente a 5 % de ferricianeto de potássio em soda cáustica 2N⁽¹⁰⁾.

A localização da mancha desta vitamina é indicada pelo aparecimento de uma fluorescência azul intensa, à luz ultravioleta, devido ao tiocromo formado. A reacção é sensível com 0,5 micrograma de cloridrato de tiamina.

Vitamina B_2 — As manchas desta vitamina são visíveis por si só à luz ultravioleta, devido à sua intensa fluorescência amarelada⁽²¹⁾. Na concentração usada, esta mancha é, até perfeitamente visível pela observação directa à luz natural.

Vitamina B_6 — Pulverizámos a tira de papel com um soluto alcoólico a 0,1 % de 2,6 dicloroquinona-cloroimida e com amónia a 10 %. Imediatamente aparece uma mancha de cor azul intensa, fugaz. Nalguns cromatogramas, esta vitamina pode ser identificada pela sua fluorescência azul à luz ultravioleta.

Nicotinamida — Para a identificação desta vitamina, começámos por adoptar a reacção corada de KÖNIG, como foi descrita por HUEBNER (11) e KODICEK (12), mas verificámos que a aplicação dos reagentes sobre o papel, por ordem diferente, produzia uma coloração mais intensa, pelo que passámos a utilizar a seguinte técnica: humedecer a tira de papel com um soluto de benzidina a 0,25 % em partes iguais de álcool e água, e, em seguida, expô-la à acção dos vapores de brometo de cianogénio. Para isso, colocámos alguns cristais desta substância num cristalizador de vidro tapado, dentro do qual introduzimos a tira durante alguns minutos. Verificámos o aparecimento duma mancha de cor vermelho tijolo, muito intensa.

Pantotenato de cálcio — Apesar de existirem várias reacções coradas para a identificação desta vitamina, como as descritas por WOLLISH e SCHMALL (28), CROKAERT (7 e 6) e FREDIANI (25) e outras, elas implicam, no entanto, operações químicas (hidrólises ácidas ou alcalinas) impossíveis de realizar nas tiras de papel.

Também os métodos microbiológicos descritos por SKEGGS (23), MORRIS (17) e HARRISON (9), dificilmente poderão ser usados em trabalhos de rotina.

Por este motivo, fizemos a caracterização das manchas deste composto, identificando o ião cálcio com o 8-quinolinol em soluto alcoólico.

Esta reacção foi usada com bons resultados por LASKOWSKI e MC CRONE (15) e REEVES e CRUMPLER (21) para a identificação do cálcio e de outros iões, separados pela cromatografia-papel.

Pulverizando a tira com um soluto a 1 % de 8-quinolinol em álcool a 70°, o ião é caracterizado pelo aparecimento de uma mancha de fluorescência azulada.

Determinação dos Rf

O Rf, que é, afinal, a medida da velocidade de migração de um composto, é representado pelo cociente entre a distância percorrida pela substância e a que o solvente percorre no mesmo espaço de tempo.

Esta constante está sujeita a muitas variações, provocadas por vários factores, como temperatura, concentração da substância no soluto em ensaio, homogeneidade do papel, impurezas do solvente e do papel, e outras ainda não consideradas.

Nos ensaios efectuados, os valores obtidos para uma mesma substância estão longe de atingir aquela constância apontada por alguns autores (26) e que os leva a afirmar ser este valor suficiente para a identificação de um composto.

No princípio dos nossos ensaios, atribuímos as variações observadas a mudanças de temperatura, mas depois fomos levados a concluir que esse facto não era suficiente para a justificação de certas anomalias, como, por exemplo, diferenças verificadas para uma mesma substância em ensaios efectuados nas mesmas condições.

Chegámos, até, a verificar essas diferenças em cromatogramas efectuados simultaneamente dentro da mesma câmara.

O *pH* dos solutos em ensaio é também responsável por certas variações no valor dos *Rf*, facto já observado para alguns catiões e aniões por LACOURT, SOMMEREYNS, WANTIER, etc. (14).

Parece-nos, pois, que o valor desta constante, por si só, não será suficiente para a identificação de um composto.

As determinações dos valores para os *Rf* foram efectuados do seguinte modo:

$$Rf = \frac{A}{B}$$

A = distância percorrida pela substância desde a linha de partida até ao centro da mancha.

B = distância entre a linha de partida e a linha atingida pelo solvente.

Para a obtenção destes valores, desenhámos, com um lápis, as manchas no cromatograma, marcando, a seguir, o centro de cada uma delas e medimos, então, as distâncias *A* e *B*.

Esta determinação pode também ser efectuada por meio de uma escala previamente construída, como descrevem NELTETON MEFFERD (19), quando haja necessidade de fazer determinações em série. CRAMER (5) inclui, no seu livro, uma chave muito prática, que facilita a obtenção dos valores *Rf*.

Resultados

Efectuámos 4 ensaios com o soluto-padrão de vitaminas, tendo decorrido três à temperatura de 14° - 15° e o quarto à temperatura de 17° - 18°.

Em todos estes cromatogramas, verificámos que as vitaminas se distribuíam em 3 grupos, situados em outras tantas zonas distintas.

Na primeira zona, com o valor *Rf* menor, encontrava-se localizada a vitamina B₂, na zona imediata, a vitamina B₁ e Pantotenato de cálcio, e na última, a nicotinamida e vitamina B₆.

Encontram-se no quadro a seguir os valores obtidos para as diferentes vitaminas em cada um dos ensaios efectuados com o soluto-padrão, correspondendo os valores da última coluna aos *Rf* das vitaminas puras quando ensaiadas isoladamente uma em cada gota.

TEMPERATURAS (C°)	Rf				
	14/15	14/15	14/15	17/18	14/15
Vitamina B ₁	0,61	0,61	0,59	0,62	0,61
Vitamina B ₂	0,23	0,23	0,22	0,23	0,22
Vitamina B ₆	0,71	0,73	0,74	0,74	0,68
Nicotinamida	0,68	0,68	0,7	0,72	0,7
Pantotenato de cálcio	0,56	0,56	0,56	0,53	0,62

Estes resultados permitem já concluir que a simples associação das vitaminas provoca uma diferente distribuição das manchas no cromatograma, pois verifica-se, por exemplo, que, enquanto isoladamente, as vitaminas B₁ e B₆ têm, respectivamente, valores de *Rf* superiores ao Pantotenato de cálcio e Nicotinamida, quando, na mistura, estes valores modificam-se, provocando, por assim dizer, uma inversão. Este facto pode ser atribuído, em parte, aos valores de pH dos solutos, pois que as vitaminas, em soluto isolado, têm pH muito diferente de 4,8, que é o pH do soluto da mistura das vitaminas.

Além disso, a variação de temperatura, embora justifique certas diferenças nos *Rf*, deixa por explicar outras, observadas em ensaios que decorreram à mesma temperatura.

Há, portanto, outros factores que provocam essas diferenças e que não foram ainda considerados.

Depois de efectuados os ensaios com o soluto padrão, procedemos à análise, pelo mesmo processo, de 13 amostras de complexo B de origens diversas, colhidas no mercado.

Os produtos que indicamos com números de 1 a 13, tinham inscritas nas embalagens as seguintes fórmulas quantitativas, expressas em gramas por cento.

PRODUTOS N.º	Vitamina B ₁	Vitamina B ₂	Vitamina B ₆	Nicotinamida	Pantotenato de Cálcio	Pantotenato de Sódio	Pantenol	pH
1	2,5	0,5	1	15	1			4,8
2	1	0,2	0,1	10	0,1			3,5
3	1	0,2	0,1	10			0,1	3,5
4	1	0,5	0,5	5	0,5			5
5	0,2	0,05	0,1	0,5				5
6	1	0,2	0,2	2				5,3
7	0,5	0,2	0,1	2,5			0,25	4,6
8	0,5	0,2	0,2	2			0,3	5,4
9	0,5	0,2	0,1	2	0,2			6,3
10	0,5	0,2	0,5	7,5		0,25		4,8
11	1,25	0,5	0,25	5	0,5			6,35
12	1	0,05	1	0,1	0,5			4,7
13	1,25	0,25	0,25	5	0,25			5,1

Damos a seguir, num quadro, os valores *Rf* obtidos para cada uma das vitaminas, indicando-se a temperatura a que decorreram os ensaios.

	PRODUTOS N. ^{os}	TEMPERATURAS (C°)	Vitamina B ₁	Vitamina B ₂	Vitamina B ₆	Nicotinamida	Pantotenato de Cálcio
Rf	1	14/15	0,57	0,25	0,73	0,69	0,56
	2	14/15	0,56	0,23	0,71	0,65	0,55
	3	14/15	0,59	0,23	0,72	0,64	
	4	14/15	0,65	0,24	0,73	0,68	
	5	13/14	0,58	0,21	0,75	0,70	
	5A	15/16	0,67	0,24	0,77	0,73	
	6	13/14	0,56	0,22	0,75	0,68	
	7	13/14	0,58	0,10	0,73	0,68	
	7A	15/16	0,64	0,12	0,76	0,72	
	8	14/15	0,65	0,23	0,74	0,70	
	9	14/15	0,60	0,10	0,73	0,70	0,47
	10	14/15	0,60	0,23	0,73	0,68	
	11	14/15	0,64	0,15	0,71	0,72	0,60
12	14/15	0,61	0,23	0,70	0,66	0,55	
13	15/16	0,65	0,24	0,72	0,68	0,56	

CONCLUSÕES

1) Pela técnica da cromatografia descendente, usando, como solvente, o álcool etílico a 80°, é possível separar as vitaminas B₁, B₂, B₆, nicotinamida e pantotenato de cálcio.

2) A identificação destas vitaminas é de uma grande simplicidade, utilizando, para umas, a luz ultravioleta e, para outras, reacções coradas.

3) A temperatura ambiente (15° a 20°), o ensaio pode considerar-se terminado ao fim de 8 horas.

4) Os Rf são valores muito susceptíveis de variações, e bastante influenciados pelas variações de temperatura e pelo pH dos solutos em análise.

5) Em todos os produtos analisados, colhidos no mercado, encontram-se as vitaminas indicadas nas respectivas fórmulas.

6) O aumento de pH dos solutos faz diminuir consideravelmente o Rf da vitamina B₂, como se verifica nos produtos 9 e 11.

7) Os Rf das vitaminas, quando isoladas, são diferentes dos que se obtêm quando as vitaminas se encontram juntas.

8) As reacções indicadas para cada uma das vitaminas são muito sensíveis e susceptíveis de identificar quantidades da ordem dos microgramas.

9) O aumento de temperatura traz, como consequência, maiores valores para os Rf, conforme observámos nos ensaios dos produtos 5 e 7.

RÉSUMÉ

- 1) — On peut séparer les vitamines B₁, B₂, B₆, nicotylamide et panthénate de calcium, au moyen de la technique chromatographique descendante, en employant comme solvant l'alcool éthylique, à 80°.
- 2) — L'identification de ces vitamines s'atteint sans difficulté, employant pour les unes la lumière ultra-violette et, pour les autres, des réactions colorées.
- 3) — En opérant à la température de l'air ambiant (15 à 20°) l'épreuve est terminée après 8 heures.
- 4) — Les valeurs des Rf offrent des variations assez appréciables, suivant le changement de la température et du pH des solutions pour l'analyse.
- 5) — Dans tous les produits analysés, acquis dans le marché, on trouve les vitamines indiqués, d'après les formules en question.
- 6) — L'accroissement du pH des solutions apporte une baisse considérable du Rf de la vitamine B₂, selon les conclusions permises par les produits 9 et 11.
- 7) — Les Rf des vitamines, une fois, séparées, diffèrent beaucoup de ceux qu'on obtient quand on groupe ces vitamines.
- 8) — Chaque vitamine a ses réactions, si sensibles qu'on peut identifier des quantités de l'ordre du microgramme.
- 9) — L'accroissement de la température amène, par conséquent, des valeurs plus hauts des Rf, selon notre observation avec les produits 5 et 7.

SUMMARY

- 1) By means of the technic of the descendig chromatography, using as solvents ethilic alcohol at 80° it is possible to separate the vitamins B₁, B₂, B₆, nicotinamide and calcium pantothenate.
- 2) The identification of these vitamins is very simple using, for some of them, ultra-violet rays and for others coloured reactions.
- 3) At normal temperatures (15 to 20°) the test can be considered as terminated at the end of 8 hours.
- 4) The Rf. are values very susceptible to variations, and sufficiently influenced by variations of temperature and by the pH. of the solutions in analysis.
- 5) In all the analysed produts gathered on this market, we find the vitamins indicated in the respective formulae.
- 6) The increase of pH. of the solutions causes a considerable diminution in Rf. of vitamin B₂, as verified with products 9 and 11.
- 7) The Rf. of the vitamins when isolated are different from those obtained when the vitamins are together.
- 8) The reactions indicated for every one of the vitamins are very sensible and susceptible to identify quantities of the order of micrograms.
- 9) The increase of temperature has as a consequence greater values for the Rf. as has been observed with the tests of products 5 and 7.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Durch die fortgeschrittene chromatografische Technik unter Anwendung von Methylalkohol von 80° als Lösemittel, ist es möglich, die Vitamine B₁, B₂, B₆, Nicotinamide und Calciumpantotenate einzeln zu trennen.

2) Die Identifizierung der einzelnen Vitamine ist sehr einfach, wenn man für die einen ultraviolette Strahlen und für die anderen Farbreaktionen verwendet.

3) Bei Normaltemperaturen (15°-20°) kann man den Versuch nach 8 Stunden als beendet betrachten.

4) Die Rf sind Veränderungen sehr zugängliche Werte und von Temperaturschwankungen und den pH der analysierten Lösungen ziemlich beeinflusst.

5) Wir finden in allen analysierten auf dem Markt befindlichen Produkten die angegebenen Vitamine in den respektiven Formeln.

6) Die Erhöhung von pH der Lösungen ergibt ein bemerkenswertes Abnehmen von Rf der Vitamine B₆, wie man bei den Produkten 9 und 11 feststellen kann.

7) Die Rf der Vitamine, wenn getrennt sind verschieden von denen, die man erhält, wenn die Vitamine sich vereint befinden.

8) Die angegebenen Reaktionen für jedes einzelne Vitamin sind sehr empfindlich und fähig, die Mengen in Mikrogramm zu identifizieren.

9) Die Temperaturerhöhung bringt erhöhte Rf Werte mit sich, laut Analyse der Produkte 5 und 7.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) BROWN, J. A. E MARSH, M. M. — «Paper chromatographic separation and determination of some water-soluble vitamins», *Anal. Chemi.*, **24**, 1952 (1952).
- (²) BURMA, D. P. — «Partition mechanism of paper chromatography», *Anal. Chemi.*, **25**, 549 (1953).
- (³) COSDEN, R. — «Practical aspects of paper chromatography», *Brit. Med. Bull.*, **10**, 177 (1954).
- (⁴) COSDEN, R., GORDON, A. H. E MARTIN, A. J. P. — «Quantitative analysis of proteins a partition chromatographic method using paper», *Biochem. J.*, **38**, 224 (1944).
- (⁵) CRAMER, Dr. F. — «Paper chromatography», 1954 2.^a edição, pág. 4.
- (⁶) CROKAERT, R. — «A color reaction of pantothenic acid with sodium β — naphthoquinone-4-sulphonate», *Arch. intern. physiol.*, **56**, 189, apud *Chem. Abst.*, **43**, 4317 (1949).
- (⁷) CROKAERT, R. — «Du dosage chimique de l'acide pantothénique», *Bull. soc. chim. biol.*, **31**, 903 (1949).
- (⁸) DINI, G., E SAVOIA, F. — «Semplice apparecchio per analisi cromatografica monodimensionale discendente», *Il Farmaco*, **7**, 78 (1952).
- (⁹) HARRISON, J. S. — «The microbiological assay of grow factors after separation by paper chromatography», *Analyst*, **76**, 77 (1951).
- (¹⁰) HEYNDRICKX, A. — «Paper chromatography of choline and the vitamins B₁, B₂, Niacin and Niacinamide», *J. Am. Pharm. Assoc.*, **42**, 680 (1953).
- (¹¹) HUEBNER, H. — «Paper chromatography of pyridine derivatives», *Nature*, **167**, 119 (1951).
- (¹²) KODICEK, E. E REDDI, K. K. — «Paper chromatography of nicotinic acid derivatives», *Nature*, **168**, 475 (1951).
- (¹³) KOWKABANY, G. N. E CASSADI, H. G. — «Investigation of paper strip chromatography», *Anal. Chemi.*, **22**, 817 (1950).

- (14) LACOURT, A., SOMMERYNS, GH. E WANTIER, G. — «Quantitative inorganic paper chromatography», *Analyst*, **77**, 945 (1952).
- (15) LASKOWSKI, D. E. e MC CRONE W. C. — «Filter paper chromatography of inorganic cations with 8-quinolinol», *Anal. Chem.*, **23**, 1579 (1951).
- (16) MORRIS, R. T. — «Improved atomizer for use in certain chromatographic analysis procedures», *Anal. Chem.*, **24**, 1528 (1952).
- (17) MORRIS, S. E JONES A. — «A plate-assay technique for biotin, nicotinic acid and pantothenic acid», *Analyst*, **78**, 15 (1953).
- (18) MÜLLER, R. H. E GLEGG, D. — «Paper chromatography. Instruments and techniques», *Anal. Chem.*, **23**, 396 (1951).
- (19) NETTLETON, R. M. E MEFFERD, R. B. — «Scale for rapid determination of chromatographic Rf», *Anal. Chem.*, **24**, 1687 (1952).
- (20) PARTRIDGE, M. W. — «Chromatography and its applications in pharmacy», *J. Pharm. Pharmacol.*, **4**, 223 (1952).
- (21) RANSY, J. — «Résolution chromatographique et spectrophotométrie ultra-violette d'associations vitaminiques du groupe B», *J. pharm. Belg.*, **7**, 224 (1954).
- (22) REEVES, W. A. E CRÜMLER, T. B. — «Paper partition chromatography of cations», *Anal. Chem.*, **23**, 1576 (1951).
- (23) SKEGGS, H. R. E WRIGHT, L. D. — «The use of lactobacillus arabinosus in the microbiological determination of pantothenic acid», *J. Biol. Chem.*, **156**, 21 (1944).
- (24) STARK, J. B., GOODBAN, A. E. E OWENS H. S. — «Paper chromatography of organic acids», *Anal. Chem.*, **23**, 413 (1951).
- (25) SZALKOWSKI, C. R., MADER, W. J. E FREDIANI H. A. — «Chemical determination of calcium pantothenate», *Cereal Chem.*, **20**, 218 (1951). apud Chem. Abst., **45**, 7263 (1951).
- (26) WHALLEY, H. C. S., ALBON, N. E GROSS, D. — «Applications of paper chromatographic methods in the sugar and allied industries», *Analyst*, **76**, 290 (1951).
- (27) WINGO, W J. — «Glass atomizer for use in chromatography», *Anal. Chem.*, **25**, 1939 (1953).
- (28) WOLLISH, E. G. E SCHMALL, M. — «Colorimetric determination of panthenol and pantothenates», *Anal. Chem.*, **22**, 1033 (1950).
- (29) WOLLISH, E. G. E SCHMALL, M. E SHAFER E. G. E. — «Determination of small quantities of Niacin in presence of Niacinamide», *Anal. Chem.*, **23**, 768-769 (1951).

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

NOVO ANTIBIÓTICO: OXAMICINA OU CICLOSERINA

KUEHL, T. A. e Colab.; STAMMER, C. H. e Colab.; HIDHY, P. H. e Colab.:
J. Am. Chem. Soc., **77**, 2344 a 2346 (1955)

A descoberta deste novo antibiótico foi comunicada quase simultaneamente pelos investigadores de dois laboratórios americanos, Merck e Commercial Solvents (Lilly). Tanto uns como outros indicam que o novo antibiótico é a D-4-amino-3-isoxazolidona.

Trata-se dum antibiótico de largo espectro microbiano, pertencente ao grupo até agora desconhecido das 3-isoxazolidonas.

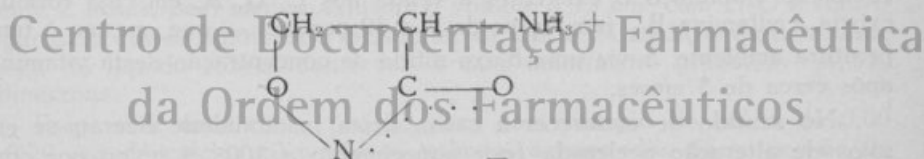
A *Cicloserina*, administrada oralmente, produziu notáveis melhoras em casos graves de tuberculose pulmonar e bons resultados em infecções renitentes do tracto urogenital.

KUEHL e colab., investigadores da Merck, referem na sua comunicação que o produto, a que deram o nome de *Oxamicina*, é elaborado por uma nova espécie de *Streptomyces* e foi extraído do caldo de cultura por absorção em Amberlite.

Apresenta-se em cristais incolores de p. f. 154-155°; $[\alpha]_D^{25} + 116$ (1,17 em água); $\lambda_{\text{max}}^{\text{agua}}$ 226 m; $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 402.

O espectro de absorção no infra-vermelho é característico de um ião dipolar. É relativamente estável nos alcalis. Por hidrólise ácida dá facilmente hidroxilamina e serina.

Apresentam a seguinte fórmula de estrutura:

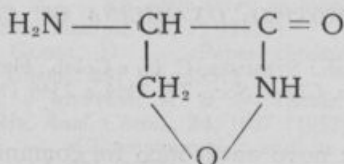


STAMMER e colab., também da Merck, descrevem a síntese da *Oxamicina*. Partem da D.L.-serina e, passando por vários compostos intermédios, obtêm a D.L.-amino-3-isoxazolidona de p. f. 138-141°. Este racemato da *Oxamicina* foi tratado com o ácido D-tartárico e o produto obtido convertido pela Amberlite IR 120 em D-4-amino-3-isoxazolidona.

HIDHY e colab., investigadores da Commercial Solvents (Lilly), referem na sua comunicação que o produto, a que deram o nome de *Cicloserina*, é elaborado pelo *Streptomyces orchidaceus*. O isolamento das culturas foi feito por absorção em resinas permutadoras de iões. O produto, cristalizado do álcool água em finas agulhas brancas, tem p. f. 156° (dec.); $[\alpha]_D^{25} + 112^\circ$ (C 5 em OHNa 2N). A titulação potenciométrica indica que a *Cicloserina* existe na solução aquosa como um ião dipolar. Isto e o es-

pectro de absorção no infra-vermelho levaram à estrutura D-4-amino-3-isoxazolidona.

Indicam a seguinte fórmula:



Descrevem a preparação de vários derivados e indicam as suas características.

Referem que a fórmula de estrutura por eles estabelecida foi confirmada por duas sínteses que seriam relatadas mais tarde.

A. P. T.

FARMÁCIA GALÉNICA

A INSTABILIDADE DA VITAMINA B₁₂ EM PRESENÇA DA TIAMINA E NIACINAMIDA

BLITZ, M. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)*, 43, 651 (1954)

Os AA. começaram por verificar — em preparados injectáveis de complexo vitamínico B existentes à venda nos E. U. A. em cuja fórmula existia a vitamina B₁₂ (em doses de 5 a 30 por *ml*) — que mesmo à temperatura ambiente, havia uma baixa nítida de concentração desta vitamina, após cerca de 3 meses.

No sentido de esclarecer a causa desta instabilidade fizeram-se ensaios de alteração acelerada (por aquecimento a 100°, 4 h. ou por conservação a 45° durante vários dias) pondo em presença da cianocobalamina cada uma das vitaminas da fórmula e os conservadores e estabilizantes utilizados.

Os resultados destes ensaios mostraram que a presença conjunta da tiamina e niacinamida eram os factores que causavam a baixa da vitamina B₁₂, muito embora a presença isolada daquelas duas vitaminas do grupo B não produzisse praticamente alterações da B₁₂, sobretudo nas experiências efectuadas a 45°.

Tal alteração da vitamina B₁₂ não parece ser devida a um fenómeno de oxidação e é proporcional às quantidades de tiamina e niacinamida existentes na solução.

A. M. L.

FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

DETERMINAÇÃO DO CÁLCIO NO SORO SANGUÍNO

Edit. Lab. Digest., 18, N.º 4 (1954) e Laboratório, 10, 141 (1955)

O Autor supõe que a diminuição de cor de uma solução de ácido cloranílico resulta de uma parte de esse ácido ser precipitado sob a forma de sais de cálcio.

Reagentes — Dissolver 1 g de ácido cloranílico em 500 cm³ de H₂O destilada, aquecendo aproximadamente a 50° para abreviar a dissolução. Depois de frio transferir para balão graduado de 1000 cm³ e completar até à marca com água destilada, filtrar.

Suspensão de oxalato de cálcio: Suspender 0,3646 grs de oxalato de cálcio monohidratado finamente pulverizado e pro-analise em um litro de H₂O destilada. Esta suspensão mãe contém 0,1 mg de cálcio por cm³. Diluir 20 cm³ desta suspensão mãe até 100 cm³ com H₂O destilada (1 cm³ = 0,02 mg Ca).

Técnica — Precipitar o cálcio do soro misturando 0,5 cm³ (ou 1 cm³) de soro, clarificado por centrifugação, com 1 cm³ de H₂O destilada e 0,5 cm³ de soluto saturado de oxalato de amônio em tubo graduado de centrifuga de 15 cm³. Tapar o tubo e deixar uma noite em repouso à temperatura ambiente; ou manter o tubo a 60° C. 15 minutos para precipitação completa do cálcio. Aglomerar o oxalato de cálcio precipitado por centrifugação e verter o líquido sobrenadante. Deixar escorrer bem o líquido. Agitar o precipitado com 2 a 3 cm³ de água, com esguicho, centrifugar e decantar como anteriormente. Agitar de novo o precipitado com, aproximadamente, 5 cm³ de H₂O. Juntar 2 cm³ de solução de ácido cloranílico, misturar por inversão do tubo e abandoná-lo à temperatura ambiente 2 horas, pelo menos. Ajustar o volume a 15 cm³ com H₂O e centrifugar para que se aglomere o cloranilato de cálcio. A medição da densidade óptica do líquido sobrenadante faz-se num colorímetro graduado em 540 milimicrons.

Prepara-se uma curva padrão para concentração de cálcio de 0,00 a 0,20 mg de cálcio utilizando os volumes apropriados da suspensão de oxalato de cálcio juntando 2 cm³ de sol. de ácido cloranílico. O autor diz que os resultados obtidos com este método se aproximam dos que se obtêm com o método corrente de Clark-Collik.

J. O.

Novo medicamento criado e estudado em Portugal

A «Revista Portuguesa de Farmácia» regista com agrado nas suas páginas o facto altamente honroso para a Farmácia e Medicina Portuguesas, da criação de um novo medicamento, mercê dos trabalhos de uma equipa de investigadores portugueses.

Trata-se do «*Visnagano*», um princípio isolado da *Amni Visnaga*, quimicamente diferente da *Quelina* (tem um núcleo da α -benzopirona enquanto que a *Quelina* tem o da γ -benzopirona), altamente eficaz no tratamento da angina de peito e praticamente desprovido de toxicidade. O estudo farmacodinâmico mostrou uma acção vaso-dilatadora sobre os vasos coronários seis vezes maior que a da *Quelina* e que 12 g/Kg administrados a ratos por via gástrica não provocaram a morte dos animais (a determinação da DL 50 da *Quelina* — método de KARBBER — em grupos de ratos perfeitamente comparáveis, tem o valor de 103 mg/Kg). No homem o produto foi perfeitamente tolerado.

O isolamento em quantidades apreciáveis e o estudo químico foi feito, entre nós, pelo nosso camarada de redacção Prof. Dr. Alberto Ralha, investigador do Laboratório Normal, de Lisboa e o estudo farmacológico (acerca do qual apenas havia publicadas ligeiras referências) pelo Dr. F. Peres Gomes, também investigador do Laboratório Normal. O estudo clínico inteiramente inédito foi feito pelo Prof. Dr. J. Moniz de Bettencourt e Dr. H. Prista Monteiro.

Os resultados destes estudos foram apresentados pelos autores no II Ciclo de Estudos Clínicos organizado pelo «Jornal do Médico» e pelo «Sociedade Médica dos Hospitais Cívicos» para atribuição dos prémios «Alberto Mac-Bride» e «Imprensa Médica», tendo obtido, dentre 26 trabalhos, o 2.º prémio.

Estão pois de parabens os autores, a Farmácia e a Medicina Portuguesas.

A. P. T.

Centro de Documentação Farmacéutica

da Ordem dos Farmacêuticos
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Horário do Expediente e Serviço da Biblioteca :

TODOS OS DIAS ÚTEIS

— das 9 às 12 horas

— das 14 às 17 horas

— das 21 às 23,30 horas

- Aos sábados, à noite, o Sindicato está encerrado.
- Durante o mês de Agosto o Sindicato também está encerrado à noite.

BIBLIOGRAFIA

FARMACOPEIA FRANCESA — (VIII Ed.) — 1.º Suplemento (1954)

A Comissão Permanente do Codex — da qual fazem parte mais de 30 membros titulares e mais de 70 membros correspondentes — acaba de publicar o 1.º aditamento à Farmacopeia Francesa de 1949, constituído por três partes distintas: novos medicamentos; modificações a artigos da edição de 1949; um anexo sobre fito-farmácia.

Na 1.ª parte incluíram-se 20 monografias (entre as quais citamos por exemplo o PAS sódico, isoniazida, aureomicina, cloranfenicol, vitamina B₁₂, ao lado de medicamentos que entre nós já quase caíram em desuso, como a tioacetazona, dicumarol) — na sua maioria já publicadas com fins de apreciação crítica na revista «Annales Pharm. Françaises».

Completando esta parte do suplemento do Codex incluem-se vários reagentes, quadros de posologia (para adultos e crianças) e sobretudo uma valiosa lista de nomes genéricos internacionais de medicamentos novos (muitos dos quais ainda na sua fase experimental, com as respectivas designações químicas equivalentes) de medicamentos.

Na 2.ª parte, aparecem correcções de certas propriedades ou ensaios de medicamentos do Codex de 1949, por vezes com substituição integral da monografia (ortofórmio, DDT «cat-guts», etc).

A 3.ª parte consta da definição e linhas gerais de regulamentação de fitofarmácia — uma secção já incluída com algumas fórmulas, na última edição do Codex, e à qual os farmacêuticos franceses tem dado contribuição especial.

Ao fazer-se esta resumida apreciação do conteúdo das cento e vinte e tal páginas do 1.º Suplemento da Farm. Franc. (VII ed.) que atesta bem a vitalidade da Farmácia Francesa, resta-nos agradecer à Masson & C.ª a gentileza da oferta à Biblioteca da Soc. Farm. Lusitana.

A. MARQUES LEAL

FORMULÁRIO MÉDICO-FARMACÊUTICO BRASILEIRO

Oferecido pelo seu Autor, o Prof. Virgílio Lucas, recebemos um exemplar deste formulário. Segundo se lê no prefácio do livro, a primitiva intenção era a de fazer um formulário nacional, tipo descritivo, à semelhança dos existentes nos Estados Unidos e Inglaterra, estando para isso nomeada uma comissão de que fazia parte o Autor. Verificadas as habituais dificuldades para uma edição daquele género que, para ser verdadeiramente útil, deve ser actualizada anualmente, tomou o Autor sob os seus ombros a elaboração dum formulário do tipo clássico. Aparece-nos então uma colectânea de fórmulas devidamente actualizada, no género do nosso formulário Veiga, com 494 páginas de fórmulas e um apêndice com as indicações práticas mais úteis para a laboração diária. Todos conhecemos bem a utilidade destes livros que condensam em si uma infinidade de fórmulas e indicações compiladas de dezenas de livros e revistas e igualmente avaliamos o esforço que é necessário dispender para levar a cabo uma obra deste género. Com os agradecimentos pela valiosa contribuição que o ilustre Autor vem trazer aos povos de língua portuguesa preenchendo uma lacuna que há muito se fazia sentir, aqui ficam consignadas as nossas modestas felicitações pelo valor da obra.

C. SILVEIRA

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOCTRINA

A MISSÃO ACTUAL DO FARMACÊUTICO

CONFERÊNCIA PRONUNCIADA DURANTE O «CONVIVIUM» REALIZADO PELA JUVENTUDE UNIVERSITÁRIA CATÓLICA E PELA ASSOCIAÇÃO DOS ESTUDANTES DA FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO

Pelo Prof. Doutor A. C. CORREIA DA SILVA

N. da R. — *A J. U. C., juntamente com a J. U. C. F. e de colaboração com a Associação dos Estudantes da Faculdade de Farmácia do Porto tomaram a feliz iniciativa de levar a cabo a primeira tentativa para uma mais estreita convivência entre Professores e alunos universitários.*

Quiseram ainda que uma tal aproximação não ficasse circunscrita a cada Faculdade mas se estendesse de molde a criar um intercâmbio entre os diferentes estabelecimentos universitários, pelo menos entre aqueles cujas finalidades mais se aproximam.

Louvável iniciativa cujos intuítos merecem, em nossa opinião, ser acarinhados e fomentados, tanto mais que não é vulgar entre nós esta convivência, e que seria tão proveitosa não só para os alunos mas até para os Professores. Quanto seria para desejar e quanto seria eficiente na formação profissional dos estudantes que se estabelecesse um estreito intercâmbio entre Professores de Medicina e Professores de Farmácia!

Foi sob esta orientação, que o Reitor da Universidade do Porto também soube compreender e acarinhar, que no passado mês de Maio se realizou no salão nobre da Faculdade de Farmácia do Porto uma série de conferências, umas realizadas já por Professores de Medicina, outras por Professores de Farmácia, a que os organizadores designaram, com muita propriedade, por «Convivium».

Na realidade, principia a estabelecer-se e a cultivar-se o convívio entre alunos e mestres, entre futuros médicos e futuros farmacêuticos, entre as Faculdades de Medicina e de Farmácia.

Lógica convivência porque ambas, as Faculdades, podemos dizer, têm a mesma finalidade, que não é outra senão criarem profissionais cujas actividades convergem no mesmo objectivo. E, se assim é, não podemos deixar de considerar como incompreensível e ilógica a falta de convivência, de intercâmbio que tão evidente se verifica entre nós.

Foi dentro desta iniciativa, «Convivium», que o Prof. Correia da Silva realizou no dia 18 de Março a sua conferência sob o tema «A Missão Actual do Farmacêutico», que a «Revista Portuguesa de Farmácia» não quer e nem poderia deixar de publicar, dada a sua importância, directamente ligada a uma melhor compreensão da nossa formação e da Farmácia em Portugal.

★

Confesso que foi com certo cepticismo que recebi do grupo de alunos que há tempos me procurou o amável convite de vir aqui fazer esta palestra. Deu-me vontade de os dissuadir dos seus propósitos. Para que vale, pensei eu, falar, no nosso país, da missão do farmacêutico...

Mas a vontade deles era mais poderosa do que o meu cepticismo e a sua juventude e o seu entusiasmo triunfaram. Levantou-se então diante de mim um problema. Certamente que os amáveis alunos que me vieram convidar queriam ouvir da minha boca palavras de esperança, palavras de bom conselho, palavras que definissem e orientassem. E que

podia eu dizer-lhes que se parecesse com isso? Que palavras de esperança poderia eu trazer-lhes? Que palavras de orientação lhes poderia dar? A missão do farmacêutico!...

Eu tinha naturalmente de me situar em Portugal e na nossa época. Não me era lícito fazer uma longa incursão tanto no espaço como no tempo. O exemplo dos outros é-nos útil, como é útil a lição do passado, mas o que se me pedia era que falasse do presente e que idele tirasse alguma promessa para o futuro. Teria de falar de coisas reais quando o que eu sentia era vontade de abrir largamente as asas azuis do sonho, a imaginar o que devia ser, o que poderia ser a função do farmacêutico... Não se diz que o homem sonha o que não pode realizar?...

Por mais que quisesse dar às minhas palavras o tom amável da esperança, logo a luz crua da realidade me traspassava os olhos e o que eu via não era um caminho tapetado de flores, mas uma íngreme ladeira, entre penedias agrestes, que não sabia sequer onde iria terminar. E como poderia eu vir aqui pintar panoramas ideais se vou falar de uma profissão que vive à mercê da Providência e não é ajudada nem protegida, nem respeitada, nem quase até reconhecida?

E, no entanto, a solução dos problemas da Farmácia está longe de ser um assunto sem interesse nacional. A função da Farmácia na Sociedade, a função social da Farmácia, nem pode ser ignorada, nem pode ser minimizada pelos Poderes Públicos. Quando se trata de interesse nacional, não há problemas desprezíveis, porque o simples facto do interesse nacional leva a encarar com atenção e cuidado todos os problemas, mesmo tratando-se de problemas farmacêuticos que no nosso País sempre foram olhados com relativo desprezo.

Constituímos de facto uma classe pouco favorecida pela sorte e não é de nenhum modo brilhante ser farmacêutico nesta terra, onde só o que é grande, ou parece sê-lo, tem lugar de relevo.

Há modestas profissões que concorreram no decurso dos séculos com algumas contribuições para a Ciência e para o bem-estar humano, mas nunca lograram, pelo menos duma parte importante da Sociedade, uma manifestação compensadora de reconhecimento e de respeito. A profissão farmacêutica está nesse caso. Na modesta oficina dos boticários de tempos idos, mesmo não falando da dedicada actividade em proveito da saúde e da vida humana, fizeram-se algumas descobertas que a Ciência não desdenhou. E hoje mesmo não vejo por que o farmacêutico tenha de sentir-se inferiorizado em face de outras actividades e de outras profissões tão altamente cotadas na Sociedade, já que a sua obra, sem aparatos nem cintilações de grandeza, é no entanto suficientemente firme, suficientemente útil, suficientemente prestante para merecer da parte da Sociedade e do Estado aquele mínimo de consideração que tão injustamente lhe tem sido negado.

Dizia Goethe, em 1822: «Na Alemanha o farmacêutico disfruta de uma posição altamente estimada na Sociedade. Os farmacêuticos alemães cultivam a Ciência. Têm a noção da sua importância e procuram utilizá-la na farmácia prática».

Mas isso foi Goethe e em 1822. É certo que poderíamos juntar a esta algumas outras citações e alguns outros juízos igualmente consoladores para quem sente a injustiça dum conceito desfavorável que nenhuma razão justifica, mas campeia no nosso país, onde ainda existe, a respeito de profissões, um certo espírito de casta. Creio porém que não é preciso referir-me com mais pormenor a um facto, a uma situação, a um lamentável complexo de circunstâncias, que, constituindo para nós uma posição desfavorável, o tempo — estou certo — há-de encarregar-se de corrigir a nosso favor. Porque é impossível que, mais dia, menos dia, os homens não se tornem mais justos nos seus juízos e os Poderes Públicos se não apercebam da importância do problema farmacêutico no nosso ou em qualquer país que queira ordenar e disciplinar os seus dispositivos de defesa da saúde pública.

Eu não poderia, nesta singela palestra que vou fazer, encarar em toda a amplitude a multiplicidade de aspectos que o problema farmacêutico nos oferece. Falta-me mesmo a necessária informação sobre alguns desses aspectos, e por isso me limitarei a encarar o assunto sob várias incidências, mas devo acrescentar, para não iludir por mais tempo os que tiveram a boa vontade de aqui vir, que as minhas considerações serão apenas resumidas e sintéticas, pelo que me sinto na obrigação de lhes pedir que me desculpem se derem por mal empregado o tempo que gastarem em ouvir-me.

Minhas Senhoras e meus Senhores:

Ao procurar definir qual é a missão actual do farmacêutico, quero começar por evocar a figura do farmacêutico sem mais nada, do modesto boticário de todos os tempos, que, no seu laboratório, na sua oficina de Farmácia, resistiu heróicamente a todas as

injustiças, a todas as incompreensões, para ficar como um símbolo do profissional dedicado, do servidor ignorado do interesse público.

Sem dúvida, a missão do farmacêutico é complexa e desdobra-se em múltiplos aspectos, mas não se pode negar que é aí que o farmacêutico encontra o seu natural enquadramento, o seu mais adequado pano de fundo, não já no ambiente cenográfico do laboratório do alquimista, mas no ambiente recolhido da oficina de Farmácia, tal como a conheceram os mossos pais e ainda se encontra num ou noutro sítio, com relativa frequência. Sei-o pela experiência de toda a minha vida vivida nesse ambiente, pelo alto exemplo de dedicação e de probidade profissional que recebi de quem foi meu mestre não apenas na arte da Farmácia, mas soube também ensinar-me a amar esta profissão, à qual, por muitas razões, me sinto preso como a nenhuma outra. É sei também por essa experiência pessoal quanto pode a dedicação, a probidade, a competência, na conquista da consideração e do prestígio social, se no seu íntimo o farmacêutico se não satisfizer com a consciência do dever cumprido, de um dever todo posto ao serviço da saúde e do bem-estar dos seus semelhantes.

Por muitos escolhos que o exercício da profissão farmacêutica possa ter, por muitos equívocos, por muitas limitações, por muitas interferências de que hoje padece, ser farmacêutico na sua farmácia e sabe-lo ser é ainda um título de glória porque, na vida, quantas vezes as coisas grandes são pequenas e as pequenas são grandes!...

É por isso que, quando sinto entre as gerações de estudantes uma certa tendência para preferir outros aspectos da actividade farmacêutica, não posso esconder o meu desgosto. E haverá realmente razão para essa fuga? A Farmácia está hoje limitada pela industrialização crescente do medicamento, invadida por intrusos que a exploram ou deformam, mas para quem a quer exercer com dignidade, com dedicação, com competência, ainda se encontram muitas condições de o fazer com elevação. E não é essa a maneira de o farmacêutico cumprir mais fielmente a sua missão? No dia a dia da prática farmacêutica, nas suas dificuldades, nas suas cansaças, nas muitas coisas pequenas que arrelham e nas raras coisas grandes que consolam, a missão do farmacêutico é sempre elevada e nobre quando ele se coloca ao serviço do seu semelhante. Que essa ideia o ampare quando o desânimo o vencer, que ele se dê plenamente à sua missão e não seja apenas um gerente ou um fiscal das actividades do pessoal técnico, mas ele próprio intervenha na preparação dos medicamentos, antepondo-se a todos aqueles que procuram usurpar-lhe essa nobre função.

Por um conjunto de circunstâncias que importa analisar, umas reais, outras apenas aparentes, estabeleceu-se no espírito do público — e também no de muitas pessoas responsáveis que deviam ver melhor ou, pelo menos, fazer um esforço para o conseguir — que a função do farmacêutico já não é hoje a de preparar medicamentos, quase se limitando a uma actividade puramente comercial.

Em primeiro lugar, isso não é verdade. O farmacêutico continua hoje, embora em escala mais limitada, a manipular medicamentos na sua farmácia e depende até da sua própria iniciativa, do seu brio profissional, do seu instinto de defesa e de sobrevivência, fazê-lo em maior proporção ainda, estabelecendo uma resistência, que ninguém pode deixar de considerar natural, à penetração e difusão dos medicamentos industrializados.

É costume dizer-se que a vaga crescente das especialidades farmacêuticas corresponde a uma evolução da terapêutica e à circunstância de não ser possível que o farmacêutico, na sua farmácia, prepare esses produtos de elaboração complexa e difícil. Esta afirmação contém apenas uma verdade parcial. Não há dúvida que, se compararmos a terapêutica do século passado ou mesmo dos primórdios deste século com a terapêutica actual, logo verificamos que um elevado número de medicamentos que hoje se oferecem ao clínico são de preparação difícil, exigindo dispendiosas montagens, conhecimentos técnicos especializados, não se apresentando mesmo economicamente compensadores quando preparados em pequena escala. Estão neste caso muitos produtos opoterápicos, as vacinas e os soros, os antibióticos, etc., e também certas formas farmacêuticas que exigem aparelhagem e cuidados técnicos especiais. Mas, a par destes casos, há muitos outros que não têm razão de ser e creio não errar se disser que um número elevado de especialidades farmacêuticas são produtos correntíssimos que só uma propaganda insistente e dispendiosa creditou no espírito do público. Pode mesmo dizer-se que, em grande parte, não são especialidades farmacêuticas e a sua existência constitui um abuso lamentavelmente tolerado pelas autoridades sanitárias do nosso País, que permitem que tudo se lance no

mercado, mesmo com manifesto prejuizo para o público e para os farmacêuticos, mutuamente lesados por essa tolerância (*).

Não deixando de reconhecer a importância relativa das razões atrás mencionadas e que dizem respeito à evolução da terapêutica, penso que o facto tem outras causas muito importantes. É, por um lado, um fenómeno puramente económico que levou as grandes empresas de indústria química a dedicarem-se à produção de medicamentos e — no nosso país, em escala muito mais limitada, é claro — os capitalistas a encararem a indústria farmacêutica como meio de aplicação dos seus capitais, com a certeza antecipada de que lhes não faltam compradores para os produtos. Por outro lado, a atitude dos médicos que aceitaram de bom grado, talvez por razões de comodismo, essa nova situação, devendo acrescentar-se, sem melindre para ninguém, que, com tal abdição, os médicos desaprenderam de formular e raro é o clínico que hoje saiba encontrar solução diferente de prescrever o nome de uma especialidade. Tal hábito não é apenas prejudicial para o doente, por razões económicas e até médicas, mas para o próprio clínico, que, com sérios inconvenientes, tem sido substituído pelo anúncio do jornal ou da rádio, ou pelo artigo de divulgação médica, verdadeira praga mundial que não serve para esclarecer o público, como se pretende, mas para o desorientar ou para lhe dar uma falsa e perigosa ilusão de saber de coisas médicas.

O problema da industrialização progressiva da farmácia e o do número sempre crescente das especialidades apresentam, do ponto de vista geral do interesse da Nação e da saúde, como do ponto de vista médico e farmacêutico, uma importância tão grande que as duas profissões deviam colaborar numa frente comum contra essa pululação de falsas especialidades que inundam o mercado e denunciam apenas a ânsia incontida de conquistar lucros, iludindo a boa fé dos doentes e, em muitos casos, a dos próprios médicos.

Pois o problema tomou agora maior actualidade ainda.

Os farmacêuticos, a quem a lei, primeiro do que a ninguém, reconhece o direito exclusivo de preparar medicamentos, direito que representa uma espécie de compromisso tomado pelo próprio Estado ao criar e dar validade ao diploma de farmacêutico, estarão de futuro privados de preparar especialidades nas suas farmácias. Quer dizer: qualquer capitalista endinheirado, negociante de gado ou industrial de moagem, podem montar um laboratório e inundar o mercado com os seus miríficos específicos: ao farmacêutico, na sua farmácia, será proibido lançar uma só especialidade que seja. Não se trata de uma injustiça: trata-se de uma violência sem qualquer justificação possível e que virá agravar ainda mais os males existentes.

Em muitos sentidos pode enunciar-se o principio de que a industrialização crescente mata a Farmácia. Ora a Farmácia é necessária à Nação — não apenas porque é útil ao bem-estar das populações e aos próprios objectivos da saúde pública, mas porque é o modo de actividade de uma profissão com direitos que até hoje lhe não foram legalmente negados.

Distribuídos pelo país e existindo até em muitos recantos longínquos da nossa provincia, os farmacêuticos, nas suas farmácias, constituem elementos eminentemente úteis na defesa da saúde pública. Criar-lhes condições de vida e de desenvolvimento, regulamentar a sua actividade e protegê-la não é um favor do Estado para com uma profissão, mas uma sábia medida que se impõe aos governantes de todas as nações.

Que se não veja nas palavras que atrás ficam uma condenação da Farmácia industrializada, porque, reconhecendo-se os méritos, podia até apontar benefícios e progressos que dela advieram, mas antes a condenação de certa indústria farmacêutica que não tem virtudes nem vantagens e devia ser urgentemente regulamentada. Na realidade, a indústria farmacêutica no nosso país constitui justo orgulho para os farmacêuticos e a prova formal da sua competência e do seu valor técnico. Trata-se, além disso de um tipo de actividade que não pode deixar de ser referido ao tratar da missão do farmacêutico e que exige da sua parte um conjunto de qualidades naturais e uma grande preparação científica e técnica. Não se imagina, em regra, o número de dificuldades que tal trabalho apresenta, já que, no laboratório de indústria, o farmacêutico não se limita a manipular um medica-

(*) A presente afirmação não significa que o autor não reconheça os louváveis esforços realizados pela Direcção Geral de Saúde no sentido de estabelecer um regulamento eficiente das especialidades farmacêuticas e que, oxalá, venha a ser um facto dentro de pouco.

mento, ao *fecit secundum artem* do passado, mas ele próprio compõe o medicamento, substituindo-se assim ao médico, que antigamente detinha nas suas mãos essa prerrogativa. Terá portanto de entrar em linha de conta com os mais recentes dados terapêuticos, associações medicamentosas, correcção de actividade ou de gosto, vias e condições de absorção, possíveis incompatibilidades, problemas técnicos relacionados com a obtenção das respectivas formas farmacêuticas, acondicionamento e conservação do produto, etc. E poderia acrescentar alguns problemas não menos importantes e complexos, como sejam processos de síntese química, muitas vezes em causa na obtenção de produtos de preparação laboratorial, *contrôle* químico de substâncias, ensaios biológicos de verificação de actividade, conhecimento perfeito da moderna aparelhagem e maquinaria utilizada na indústria farmacêutica, etc., etc., incluindo todos os imprevistos problemas que surgem e têm de ser resolvidos prontamente. Por tais razões, a missão do farmacêutico na indústria é altamente importante e só é pena que essa posição seja muitas vezes difícil em face de administrações que só têm diante de si um objectivo: o lucro material. Alguns lamentáveis casos conheço eu que bem podiam levar-se à conta de puro charlatanismo e que resultam apenas do desejo de lançar no mercado produtos sensacionais, quando nenhuma base científica de confiança ou segura experiência clínica os justifica. O facto de alguns desses produtos terem largo consumo poderia levar-nos a interessantes considerações, mas a única que desejo fazer é a de que o farmacêutico nunca deve pôr de parte a sua consciência profissional, mesmo contra os seus interesses materiais. Na sua actividade, embora procurando novos horizontes e novos caminhos, deve proceder sempre com rigorosa probidade científica, não transigindo com razões comerciais, muitas vezes prementes, é certo, aceitáveis para produtos de outra natureza, mas nunca para medicamentos que outras razões mais elevadas devem condicionar e justificar. Pena é que, no nosso País, lançar um medicamento novo dependa apenas de autorizações de carácter económico e não de razões puramente sanitárias, e portanto científicas. Na França, na Inglaterra, nos Estados Unidos, na Alemanha, na Itália, em Espanha e em muitos outros países a preparação de novas especialidades exige uma aprovação superior que só é dada depois de estudada a sua fórmula e feitos os necessários ensaios químicos e fisiológicos. Quando se trata de substâncias introduzidas de novo na terapêutica, o processo é então mais complicado e implica provas muito mais severas, realizadas em absoluto segredo, como se faz na Inglaterra, por exemplo, para que os preparadores não possam fazer quaisquer interferências.

No nosso País nada disso é preciso. Quase no dia seguinte ao das primeiras referências aparecidas na imprensa sensacionalista europeia já os nossos laboratórios apresentavam preparações de hidrazida do ácido lisonicotínico, isto quando não havia provas seguras da sua eficácia e pairavam ainda no ar muitas interrogações.

A substância era tão escassa nessa altura que dois congressistas espanhóis que vieram ao Porto assistir ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, me pediram para lhes conseguir uma pequena porção do produto, que um farmacêutico de Lisboa, também aqui presente, se prontificou em mandar-lhes para a realização de alguns ensaios químicos no laboratório. Pois em Portugal já se encontrava lançado no mercado. E ainda se diz que Portugal não é um país de liberdade!

da Ordem dos Farmacêuticos

*
* *
*

O farmacêutico estabelecido na sua farmácia e o farmacêutico ao serviço da indústria constituem, na verdade, dois exemplos, dos mais significativos, de actividade profissional. Não quero, porém, deixar de referir, embora rapidamente, uma outra forma de actividade farmacêutica muito importante e que, pelas suas características especiais, merece atenção: a Farmácia hospitalar. No nosso País, em que as coisas da saúde pública só agora começam a sair da sua fase embrionária, tal lugar não tem merecido a atenção devida. Em França, por exemplo, a Farmácia hospitalar tem uma grande tradição e, pelo seu desenvolvimento, presta enormes serviços à Medicina e à saúde pública. Grandes nomes da Farmácia francesa têm desempenhado o cargo de farmacêutico dos hospitais. Marc Tiffeneau, por exemplo, que foi professor de Farmacologia na Faculdade de Medicina de Paris e depois seu Director, foi farmacêutico dos hospitais, assim como o seu sucessor, o Prof. René Hazard, grande nome da Farmácia e da Medicina francesa actual.

A Farmácia hospitalar tem, na realidade, uma importância que se não pode ignorar e põe ao serviço do corpo clínico, quando bem orientado e desempenhado por farma-

cêutico à altura da sua missão, um instrumento magnífico de investigação e de progresso no campo da terapêutica e também do diagnóstico. A colaboração do farmacêutico com o médico num serviço hospitalar pode ser, na realidade, altamente proveitosa, pois o médico, na sua prática de enfermaria, está a todo o momento em face de casos diferentes e, se não se limita a instituir tratamentos de rotina, mas é dominado por um estímulo de outra natureza, necessita de ensaiar novos métodos terapêuticos, estudando novos medicamentos e novas formas da sua aplicação. Nas páginas do romance da terapêutica, tão longo e atractivo, quantas vezes se viu o médico socorrer-se do auxílio do farmacêutico hospitalar para uma nova tentativa de vencer a doença. Lembro-me de ter lido que o Prof. Egas Moniz, ao procurar meios de contraste para as suas primeiras experiências de angiografia cerebral, várias vezes procurou o falecido farmacêutico Tebar de Oliveira para com ele estudar soluções para certos problemas com que deparava. Conheço alguns exemplos de farmacêuticos portugueses que no exercício da Farmácia hospitalar têm prestado excelentes serviços ao corpo clínico e são por isso altamente apreciados. Tudo depende do farmacêutico e também dos médicos, porque muitas vezes, infelizmente, o farmacêutico não precisa de ser bom...

Colaborando portanto com o corpo clínico na resolução de casos especiais ou preparando os medicamentos de rotina, abastecendo as enfermarias e as salas de operação, superintendendo na esterilização do material cirúrgico e pensos, trabalhando nos laboratórios de análises, o farmacêutico hospitalar tem uma missão importante que é necessário compreender e considerar.

Passamos os olhos, numa visão rápida, por dois dos mais importantes ramos da actividade profissional do farmacêutico, mas é preciso considerar que este, embora recebendo uma preparação dirigida principalmente no sentido da manipulação dos medicamentos, não deixa de possuir uma formação mais vasta, notável sobretudo no campo das análises químicas e biológicas. Exactamente por esse motivo o diploma de licenciado em Farmácia devia abrir ao farmacêutico outros campos de actividade.

Quero referir-me em primeiro lugar à actividade laboratorial de analista, não apenas de produtos químicos e farmacêuticos, mas nas análises toxicológicas, nas análises chamadas clínicas ou médicas e ainda nas análises bromatológicas.

Não me parece que seja necessário dispendir muita força de argumentos para provar a competência do farmacêutico para as primeiras, já que, no respeitante às análises toxicológicas, por exemplo, o curso de Farmácia é o único que inclui uma cadeira de Toxicologia e Análises Toxicológicas. Creio porém que algumas considerações merece a afirmação, aliás legal, da competência do farmacêutico para as análises aplicadas à clínica.

Tem-se ultimamente contestado, talvez com demasiada clareza e insistência, a competência do farmacêutico para esse género de análises. Tal maneira de pensar, à falta de justificação, tem uma explicação simples: o mundo moderno não conseguiu criar uma harmonia de interesses entre as profissões, tornando-as antes mais agudas e mais ameaçadores.

Os problemas internos, aquilo que habitualmente se chama crise e se transformou num estado permanente, já a necessidade cada vez mais instantânea de ganhar a vida, levam cada classe, cada profissão a procurar novas áreas de actividade, garantindo para si um exclusivismo confortável.

Mesmo num Estado corporativo como o nosso, talvez porque nunca se chegaram a criar esses grandes órgãos reguladores que deviam ser as corporações, o facto verifica-se com mais frequência do que seria para desejar. Ora o problema que se põe para aqueles que contestam a nossa competência, é o de conquistar novas posições. O facto tem, pois, uma explicação, nunca uma justificação.

No capítulo das análises, os farmacêuticos não reivindicam um exclusivo: defendem um direito, e isto tem uma justificação, sem necessitar de uma explicação.

Pela sua formação, o farmacêutico é um analista e um técnico de laboratório. As técnicas químicas, fisico-químicas, biológicas são-lhe familiares e mais de dois terços da sua preparação são consagrados à análise. Também não lhe faltam conhecimentos de bioquímica, bacteriologia e serologia, considerados indispensáveis para as análises biológicas. Não é pois de admirar que se sinta, pela sua formação, melhor preparado para tais actividades do que aqueles que lhe contestam o direito, e não só não é legal como não seria justo negar-lho. Não pretende o farmacêutico exercer o que, nesse capítulo, transcende a sua preparação, reconhecendo, por exemplo, não serem das suas atribuições as análises histo-patológicas, mas considera que a prática das análises de aplicação à

clínica está dentro da sua competência. E, neste capítulo ainda, a existência de pequenos laboratórios de análises clínicas nas farmácias rurais, pondo ao serviço do médico melhores meios de diagnóstico, não pode considerar-se de utilidade pública? E quantos casos destes não existem no nosso País em que, mesmo sem uma organização em que se enquadre e regule a sua actividade, os farmacêuticos prestam desse modo o seu concurso ao médico.

Em França, onde os problemas da saúde pública não são descurados e cuja Medicina atingiu o alto nível que todos conhecem, as análises clínicas foram regulamentadas pelo Estado, reconhecendo ao médico e ao farmacêutico o direito de as exercer em pé de igualdade — com exclusão das análises histo-patológicas, que só são permitidas aos doutores em Medicina — e apenas com obrigação de uma especialização tanto a uns como a outros.

Mas não é apenas na prática das análises clínicas ou toxicológicas que o farmacêutico pode exercer uma valiosa actividade analítica. No *contrôle* dos alimentos e das águas destinadas à alimentação, a sua competência técnica posta ao serviço das populações pode ser enormemente útil. É esta a opinião do Prof. Charro Arias, que, referindo-se à fiscalização sanitária nos meios rurais, diz: «Ninguém melhor do que o farmacêutico que ali exerce a sua profissão pode levar a cabo tal missão com plena garantia de êxito». No nosso País, cuja organização sanitária tão deficiente se mostra, o farmacêutico podia ser aproveitado para esse fim, atendendo à sua preparação no campo das análises bromatológicas, toxicológicas e clínicas e ainda à circunstância de as farmácias oferecerem condições particularmente favoráveis à criação de pequenos laboratórios rurais, constituindo assim elementos prestantíssimos num vasto plano de higiene e de luta contra a doença. E esse papel pode exercê-lo não apenas como analista, mas como conselheiro que, conhecendo o meio rural, elucida, esclarece, ensina, ajudando a difundir ideias e a ensinar práticas que seria desejável ver cada vez mais largamente espalhadas e respeitadas.

Com os progressos de uma agricultura cientificamente dirigida, que nos últimos anos desenvolveu ao mais alto grau, e por razões técnicas bem compreensíveis, os processos de luta contra os inimigos das culturas, surgiu um novo campo para a actividade do farmacêutico.

Nessa luta têm sido utilizadas substâncias várias, insecticidas e fungicidas, algumas das quais extremamente tóxicas, o que trouxe como consequência, em virtude duma utilização desordenada e descuidada, numerosos casos de intoxicação humana. Tais factos chegaram a levar a Academia de Medicina de Paris a emitir o voto de que se fizesse uma fiscalização eficiente por parte da Inspecção Farmacêutica. Estas razões e ainda o facto de a preparação e distribuição de produtos deste tipo constituírem um novo capítulo da Farmácia, denominado «Fito-farmácia», em tudo idêntico à preparação dos remédios destinados aos animais e ao homem, levaram os farmacêuticos franceses, através da sua Ordem e da Academia de Farmácia, a reivindicar o direito a essa nova modalidade de actividade que é a Fito-farmácia. Neste sentido foram instituídos nas Faculdades cursos complementares de especialização, dando-se ao mesmo tempo maior desenvolvimento a essas matérias em cadeiras do curso de Farmácia, como sejam a Criptonamia, Botânica, Bacteriologia, Zoologia e parasitologia, Química farmacêutica e Toxicologia, criando-se também o diploma de estudos fito-farmacêuticos.

Os farmacêuticos rurais encontram assim um novo e importante campo de acção na vigilância do uso dos venenos empregados na luta contra os parasitas, aconselhando as populações e pondo-as de sobreaviso em face dos perigos que tais substâncias oferecem, ensinando mesmo a maneira da sua aplicação mais conveniente. No nosso País também neste capítulo o farmacêutico podia desempenhar prestante contribuição, tanto mais que, como disse o Prof. Laroze Rocha num dos temas oficiais do II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, produtos deste tipo, muitos deles extremamente tóxicos, «se encontram à disposição do público sem haver quem, em contacto com esse mesmo público, saiba aconselhar, orientar e chamar a atenção para os seus perigos». Tais razões justificavam um voto final do mesmo Congresso — voto puramente formal porque nunca se lhe deu realização, embora isso dependesse apenas de nós — de que, em face dos progressos recentes da Fito-farmácia, se desse tanto em Portugal como em Espanha o maior incremento ao estudo destes problemas nos programas do curso de Farmácia e se definisse o papel do farmacêutico em tal matéria.

Pena é que, seguindo o exemplo dos nossos colegas franceses e a resolução tomada no último congresso internacional de Fitofarmácia, em que, com a aprovação dos próprios

agrónomos, foi considerado atributo do farmacêutico tudo o que se relaciona com a preparação e venda dos produtos, assim como a orientação dos que têm de os utilizar, não tomássemos já a nossa posição nesta questão, abrindo assim ao farmacêutico dos meios rurais um importante e útil campo de actividade.

Não desejaria limitar estas considerações sobre a missão do farmacêutico às várias modalidades de actividade profissional que acabo de mencionar.

Uma longa tradição histórica — e que brilhantemente se traduz no facto de, entre os grandes vultos da Ciência de todos os tempos, figurarem alguns farmacêuticos — liga o farmacêutico à investigação científica, seguindo nessa nobre actividade as figuras eminentes de Berthelot, Liebig, Wenzel, Scheel, Monreu, Fourneau e tantos outros, cuja obra e exemplo nos enche de entusiasmo e de orgulho.

Sem sombra de exagero se pode afirmar que, assim como no passado a contribuição dos farmacêuticos para os progressos científicos foi extraordinária, a actividade científica dos farmacêuticos contemporâneos, expressas nas numerosas revistas científicas farmacêuticas que se publicam em todo o mundo, é a todos os títulos notável.

Nos domínios da investigação química, físico-química, botânica, farmacologia e farmacotécnica, o farmacêutico pode prestar assinalados serviços.

Na modéstia das nossas possibilidades, talvez melhor, a despeito de todas as limitações que nos são impostas, os farmacêuticos portugueses têm desenvolvido uma actividade científica que, longe de nos envérgonhar, nos coloca em honrosa posição. Mas muito mais se poderia fazer se os meios exíguos de que dispomos fossem aumentados.

Os últimos Congressos Luso-Espanhóis de Farmácia, cuja efectivação é a prova da nossa capacidade realizadora, revelaram que, sem alardes, na modéstia que caracteriza a nossa actividade, alguma coisa se vai fazendo.

Um imenso campo de investigação, altamente proveitoso e útil para a Nação, se abre diante de nós ao considerarmos os imensos recursos em drogas vegetais do ultramar português. Esse estudo, ainda por fazer, está perfeitamente dentro da missão do farmacêutico e podia ser altamente proveitoso para a saúde pública e para a economia nacional. Mas, além das drogas conhecidas e cujo uso terapêutico é corrente, as quais poderíamos aproveitar para a extracção de princípios activos, por exemplo, temos a considerar o campo inesgotável do estudo das plantas medicinais de uso indígena, muitas das quais extremamente prometedoras nas propriedades que lhes são atribuídas. O estudo químico, botânico e farmacodinâmico de tais plantas, que compete naturalmente ao farmacêutico, é assunto de tal importância que justificava plenamente o interesse do Estado na sua realização.

Nisto podiam prestar inestimáveis serviços os farmacêuticos do Ultramar, que, procedendo ao inventário das espécies usadas pela Medicina indígena, colhendo exemplares para classificação botânica e para estudo farmacológico, em estreita ligação com os Institutos de investigação científica farmacêutica, como a Faculdade e Escolas de Farmácia, criariam desse modo condições para se realizar uma obra não apenas do maior interesse nacional e científico, mas que se torna necessário levar a efeito quanto antes pelo prestígio que daí adviria para a Farmácia portuguesa.

De igual modo, a investigação nos domínios da Farmácia Galénica, da Química farmacêutica, da Bioquímica poderia ser frutuosa não só no aspecto científico puro como no aperfeiçoamento dos métodos de trabalho em Farmácia e nos processos de *contrôle* analítico. O mesmo se podia dizer dos assuntos bromatológicos cujo estudo, tão pouco desenvolvido entre nós, apresenta incontestável interesse económico e social.

Minhas Senhoras e meus Senhores:

Procurei, o melhor que pude, definir nas suas linhas gerais a missão do farmacêutico e os vários aspectos que pode revestir o seu exercício profissional. Também procurei fazer ressaltar através das minhas palavras a importância social desta missão e de como ela se projecta na vida da Nação.

Seja-me permitida agora esta pergunta: tem-se feito o que é necessário para que o farmacêutico esteja à altura da importante missão social que se lhe exige? Não creio trazer surpresa para ninguém ao responder negativamente a esta pergunta, mas julgo que será útil dizer a tal respeito alguma coisa mais.

Para isso deveria referir-me a dois problemas, diferentes nos seus aspectos, mas intimamente relacionados na sua essência: o ensino de Farmácia e o seu exercício profissional.

Embora sabendo desde já que não poderei consagrar ao segundo mais do que esta referência, mercê da sua posição e da sua importância, parece conveniente fazer a respeito do primeiro algumas breves considerações.

*
* *
*

Creio traduzir a realidade da situação presente dizendo que o ensino de Farmácia no nosso País assenta num equívoco. Por motivos inexplicáveis, que nem mesmo o conhecimento dos factos históricos plenamente justifica, o ensino de Farmácia sofreu um rude golpe com a instituição da dualidade de cursos. Se, passados vinte e três anos, nos debruçarmos sobre as razões alegadas no diploma que instituiu a mencionada reforma de ensino, não as compreenderemos. A experiência destes anos permite-nos concluir que a instituição dos dois cursos foi altamente prejudicial para a Farmácia no nosso País e a persistência desta situação só virá agravar os males causados e que cada dia se apresentam maiores. Impõe-se por isso uma reforma do ensino de Farmácia que, acabando com a dualidade de cursos, permitisse uma melhor e mais harmónica distribuição de cadeiras e, ao mesmo tempo, um maior desenvolvimento de determinadas matérias que as exigências de certas formas de exercício farmacêutico inteiramente justificam.

Já atrás aludi ao conceito corrente de que o curso de Farmácia, pelo facto de se venderem mais especialidades e se manipular menos, não tem razão para ser tão desenvolvido.

Quase estamos tentados a dizer, ressaltando o absurdo está bem de ver, que, em face do número e eficiência crescente dos antibióticos, que curam, mesmo quando o médico não diagnostica, é capaz de aparecer alguém que proponha a simplificação do curso de Medicina. Tais razões são absurdas, como absurdas são as que se apresentam em relação ao curso de Farmácia. Esquecem-se, em primeiro lugar, os que assim pensam de que as especialidades farmacêuticas não são de criação espontânea e que, longe de se colherem duma frondosa árvore, já embrulhadas em papel celofane e tudo, quem as prepara são afinal os farmacêuticos.

Direi até que, ao contrário do que antigamente acontecia, em que o farmacêutico era sobretudo um manipulador de medicamentos, o farmacêutico actual é um criador de medicamentos e, como tal, necessita de conhecimentos mais vastos e mais profundos. A moderna indústria farmacêutica tem exigências incompatíveis com uma preparação superficial e, a menos que os produtos sejam do tipo «misture e mande», muitos problemas, alguns dos quais extremamente complexos, se deparam ao farmacêutico que trabalha num laboratório de indústria, como já atrás tive ocasião de referir.

Outra alegação que por vezes se faz é de que os produtos farmacêuticos nacionais nada têm de original e que em regra os laboratórios se limitam a imitar produtos já conhecidos noutros países. E por ventura, noutras indústrias nacionais que também fabricam em Portugal o que já se faz lá fora, se prescindiu de técnicos competentes? Dissemos nós que não necessitávamos de engenheiros bem preparados só porque a nossa indústria se limita muitas vezes a produzir sob patentes compradas no estrangeiro?

A verdade é esta: temos que preparar melhor os farmacêuticos para que eles cumpram ainda melhor a sua missão. Embora, com a sua produção actual a Farmácia portuguesa economize à Nação somas avultadíssimas, que doutro modo se escoariam para o estrangeiro, é preciso mais e melhor e muitos produtos químicos e farmacêuticos que importamos poderiam ser preparados em Portugal, se os nossos farmacêuticos tivessem melhor preparação. O único caminho é portanto elevar o nível do ensino e melhorar as condições em que esse ensino é feito.

Sobre o primeiro ponto, parece-me que, numa futura reforma do ensino de Farmácia, se devia encarar a necessidade de uma melhor preparação biológica, considerando que os farmacêuticos, — hoje verdadeiros criadores de medicamentos, necessitam de uma preparação que os habilite a tornar os medicamentos mais perfeitos e mais de acordo com as realidades biológicas do organismo humano. Essa razão, e a necessidade cada vez maior de utilizar técnicas biológicas de ensaio dos medicamentos, parecem suficientemente justificativas para que, embora com desenvolvimento menor, o farmacêutico receba uma preparação qualitativamente idêntica ao do aluno de Medicina, no início do curso criando-se uma cadeira em que se estudassem elementos de anatomia, histologia e fisiologia animal como se faz em França, Espanha e vários outros países.

Melhor preparação química, orientada sobretudo no sentido da síntese orgânica, já que a indústria farmacêutica nacional é uma indústria pobre e não pode, nem se justificaria, recorrer a engenheiros químicos especializados, podendo o farmacêutico, com vantagem, exercer tais funções.

Melhor preparação matemática, já que esses conhecimentos se tornam cada vez mais necessários em face da importância crescente da física e da físico-química em Farmácia e também porque os cálculos estatísticos tomaram hoje importância capital em várias técnicas, como nos ensaios biológicos dos medicamentos, por exemplo.

Outros pontos importantes deverão ser considerados numa futura reforma de ensino, como sejam os que se relacionam com a necessidade de um estágio post-escolar, como aliás hoje se faz em muitas carreiras, nomeadamente em Engenharia, Medicina, etc., e a criação de cursos de especialização, uma em análises químico-biológicas, compreendendo bioquímica, bromatologia, toxicologia e bacteriologia, outra de farmacotécnica industrial, abrangendo química orgânica, particularmente sínteses orgânicas, indústria farmacêutica e ensaios biológicos de medicamentos.

Quanto ao segundo ponto, isto é, às condições em que o ensino é feito, porque só sei pronunciar palavras de verdade — linguagem que sempre falei em alguns anos de actividade política — e não me parece que esta seja a melhor oportunidade para o fazer embora o desejasse, direi apenas, e no que diz respeito a esta Faculdade, que se torna imperioso que as instâncias competentes aumentem substancialmente as dotações e os quadros, sobretudo de pessoal auxiliar, sem o que o ensino não comprometerá apenas — apesar de todos os devotamentos e de todos os sacrifícios — a Escola e os professores, mas o próprio Estado.

Sinto porém que, a respeito de condições de ensino, não disse tudo. Eu estou sinceramente convencido que, com meios tão exíguos como aqueles de que dispomos não se poderia fazer muito mais no que diz respeito à preparação técnica dos nossos alunos, mas teremos nós feito tudo o que é possível no sentido de os prepararmos para cumprir a sua missão? Teremos sabido inculcar-lhe o sentido de uma verdadeira ética profissional, preparando-os para as surpresas da vida prática e para o bom desempenho da sua missão? Teremos procurado desenvolver, na medida do possível, é claro, a sua cultura geral, que é base para toda a elevação profissional e humana? Teremos procurado fazer com que cada aluno que aqui se formou saiba o que vai fazer, tenha consciência das obrigações morais que sobre si pesam?

Sinto amargamente ter que responder de modo negativo!

Apesar de todas as circunstâncias desfavoráveis e do abandono a que esta Faculdade está votada, é preciso que as nossas vontades — dos professores e dos alunos — se congreguem para vencer a inércia e sair deste marasmo.

Temos que cuidar melhor da preparação dos nossos alunos num plano que não seja apenas o da ciência ou da técnica e, mesmo nesse, progredir, progredir sempre.

Temos que manter contacto com os sucessivos cursos que por aqui vão passando e continuar a sentir a sua presença, mesmo já na vida profissional. Não podemos ficar paralizados na torre de marfim do nosso isolamento, indiferentes aos problemas profissionais, indiferentes às vitórias ou derrotas da nossa profissão ou ao seu destino. Temos que estabelecer e manter um contacto com o mundo, com as realidades da nossa profissão que não será apenas proveitoso para os profissionais, mas para nós próprios.

Ainda há dias, ao ouvir ao Prof. Luis de Pina esse belo juramento farmacêutico que ele escreveu, num acto cheio de amabilidade que não podemos deixar de lhe agradecer, eu pensava como seria belo que no fim de cada curso, quando a palavra dos mestres se calou, em acto solene que ficasse marcado na memória de cada um, os futuros farmacêuticos recebessem, uma folha de pergaminho, como dádiva final, como palavra última, como orientação e como conselho para a vida, esse juramento que cada um em sua consciência devia prometer respeitar e cumprir.

Mesmo neste mundo tão positivo e frio, em que já quase não têm sentido os grandes gestos, os grandes vitrais, actos como esse têm o seu significado e o seu imponderável valor. Não se termina um curso superior e se inicia uma carreira, com o simples acto burocrático de requerer uma carta. Tanta frieza arrepia!

Uma Universidade, uma Faculdade, não é uma repartição pública que confere, aos que cumprem certas formalidades, um diploma de curso. Não é isso uma Faculdade, como ensinar não é cumprir regulamentos. Ensinar é modelar, é esculpir, é comunicar àqueles a quem ensinamos um pouco de nós próprios, das faculdades que Deus nos concedeu, da nossa experiência, do nosso entusiasmo. Ensinar é uma obra de inteligência e de coração e como tal nunca se pode estar satisfeito de si próprio, nunca se pode parar, nunca se pode deixar de sentir que para lá do caminho que percorremos há um caminho muito maior a percorrer ainda!

*
* *
*

No exercício, tão cheio de dificuldades e sacrifícios, da profissão farmacêutica, na oficina de farmácia como no laboratório de indústria ou de análises e nos caminhos difíceis da investigação científica, seguindo uma tradição que é preciso manter e honrar, o farmacêutico poderá ser útil ao grande ideal que o anima e que o coloca ao serviço da saúde e do bem estar humano. Outra não é, na realidade, a missão do farmacêutico. Embora sem o dramatismo da acção do médico, que trava a todo o instante combate com a morte, o farmacêutico, na serenidade do seu laboratório, tempera as armas com que a Medicina conquista a vitória.

Em Setembro de 1954, durante o Congresso Internacional de História da Farmácia, reunido em Roma para comemorar 525 anos da instituição dos Colégios de farmacêuticos pelo Papa Martinho V, S. Santidade Pio XII, dirigindo-se aos congressistas, pronunciou um discurso donde extraió estas palavras, que revelam profunda compreensão pela missão do farmacêutico. «Grave responsabilidade a que contraístes. Pesa sobre vós uma continua preocupação. Infunde temor o que de vós se exige. A vossa laboriosa profissão perde-se no silêncio, longe da vista e do aplauso das pessoas, desenrolando-se no recolhimento dum laboratório, testemunha mudo do vosso intenso labor. Ainda por cima vós não disfruitais aquela compensação que muitas vezes suaviza o trabalho dos médicos e dos enfermeiros, ao ver que o seu esforço conforta os enfermos no seu sofrimento».

Esquecidos muitas vezes do verdadeiro significado dos nossos actos, esquecidos da nossa verdadeira missão, não nos lembramos das obrigações morais que contraímos ao abraçar uma carreira de tão transcendente significado humano. Colaborando com a Medicina na nobilíssima missão de atenuar a dor e de defender a vida, o farmacêutico tem que compenetrar-se no seu íntimo das pesadas obrigações morais que sobre si pesam, mas ao mesmo tempo, no desempenho dessa missão, pode consolar-se com a ideia de que é útil ao seu semelhante e de que, do seu esforço, pode nascer o bálsamo salutar que suaviza o sofrimento e a dor.

Por isso, os alunos que tomaram a louvável iniciativa deste «Convívium», e me deram o título para esta palestra, escolheram a palavra própria: a missão do farmacêutico. De outras profissões se diria que desempenham um papel na Sociedade. Da Farmácia, como da Medicina, sua irmã mais velha, se diz que desempenham uma missão. Missão na verdade de profundo sentido humano que nos impõe obrigações morais que não podemos ignorar nem desprezar e que deviam estar sempre presentes no espírito dos farmacêuticos.

E porque estas palavras se destinam a vós, alunos da minha Faculdade, cuja juventude e cujo entusiasmo são chamadas que se elevam alto no horizonte da nossa profissão, quero afirmar-vos que na vida só é grande o que vem tocado pelo espírito e reflecte um grande e nobre ideal.

Não bastam as regras deontológicas nas profissões, como não bastam as leis nas Sociedades. É preciso que alguma coisa mais alta ilumine os nossos espíritos e toque os nossos corações e essa alguma coisa vem de Deus.

Se o mundo moderno se iluminasse mais com a luz da fé do que com a luz da Ciência, estaríamos mais confiantes nos destinos humanos e na sorte do Mundo, mas, ao homem, cegou-o a própria obra e a Ciência, já não é uma promessa, mas uma ameaça.

Que aqueles que crêem levantem alto a luz da fé e rasguem a noite da vida humana, para que outros vejam o único caminho que se lhes oferece.

II PERGUNTAS E RESPOSTAS

140) Pergunta — a) Pode um profissional que durante largo tempo tenha desempenhado a função de «farmacêutico responsável» de uma especialidade fabricada por um laboratório estrangeiro, vir, mais tarde, e depois de ter deixado de assumir aquela responsabilidade, a preparar num laboratório nacional da sua Direcção Técnica, um medicamento cuja fórmula é precisamente igual à daquele produto estrangeiro?

b) Em caso negativo, qual a pena em que incorre e quais as disposições legais desrespeitadas? — *A. M.*

Resposta — Não vemos na nossa legislação e cremos que nenhuma outra o conterà, nada que impeça um farmacêutico de proceder como o consulente expõe. Pensamos mesmo que esse procedimento será dificilmente criticável até sob o aspecto deontológico. — *M. T.*

141) Pergunta — Muito agradeço informar o que devo dar quando aparece para aviar uma receita, cuja assinatura do médico é ilegível, em que se pede: *Pasta de zinco mole com amphoserina*. — *M. F. J.*

Resposta — O Form. Farm. «Dehydag» insere a seguinte fórmula da *Pasta de óxido de zinco, mole, «Amphocerin»*:

Zinci oxydati crudi	25, g
Cetioli	15, »
Amphocerin P.	10, »
Aquae destillatae	ad 100, »

L. S. D.

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

PRÊMIO MARQUES DE CARVALHO

Portaria n.º 15 311

Manda o Governo da República Portuguesa, pelo Ministro da Educação Nacional, aprovar o Regulamento do Prémio Marques de Carvalho, que baixa assinado pelo director-geral do Ensino Superior e das Belas-Artes.

Ministério da Educação Nacional, 23 de Março de 1955. — Pelo Ministro da Educação Nacional, *Henrique Veiga de Macedo*, Subsecretário de Estado da Educação Nacional.

REGULAMENTO DO PRÊMIO MARQUES DE CARVALHO

Artigo 1.º O Prémio Marques de Carvalho será atribuído anualmente ao aluno do 1.º ano da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto que obtiver mais elevada média nas classificações finais das cadeiras de Farmacognosia, 1.ª parte, e de Farmacofísica.

§ único. Em caso de igualdade de média, o prémio será adjudicado ao aluno que tiver condições económicas menos favoráveis.

Art. 2.º O prémio será constituído pelo rendimento anual da importância de 50.000\$ destinada à sua instituição, que vai ser convertida em certificado de renda perpétua assentado à Faculdade.

Art. 3.º O conselho escolar da Faculdade reunirá todos os anos depois de terminados os exames académicos da segunda época e designará o aluno a quem o prémio deve ser atribuído.

Direcção-Geral do Ensino Superior e das Belas-Artes, 23 de Março de 1955. — O Director-Geral, *João Alexandre Ferreira de Almeida*.

CONDICIONAMENTO DA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA

Da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos recebeu o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, o ofício N.º 2 367, de 21-5-1955, do teor seguinte:

«Para conhecimento de V. Ex.ª, venho informar que esta Comissão Reguladora, atendendo a que o § 2.º do artigo 1.º do Decreto n.º 39 633, de 5 de Maio de 1954, não é claro na sua redacção e na sua interpretação se chegou à conclusão de ser possível continuar este Organismo a dar a sua aprovação aos preços dos novos medicamentos produzidos nas farmácias, já começou, com autorização superior, desde 4 do corrente, a dar despacho aos requerimentos das farmácias, colocando assim estas entidades no mesmo pé de igualdade dos importadores e dos industriais de especialidades farmacêuticas».

IV — NOTICIÁRIO

PROF. DOUTOR GUILHERME DE BARROS E CUNHA

Convidado pelo Prof. Mesnard, da Faculdade de Farmácia de Bordeus, a fim de tomar parte no Congresso das Associações Farmacêuticas do Sul do Loire — a que assistem representantes de várias Universidades estrangeiras — deslocou-se àquela cidade o Senhor Prof. Doutor Guilherme de Barros e Cunha, em representação da Universidade de Coimbra.

DOUTOR ALBERTO DE ATAYDE MALAFAIA BAPTISTA

Foi aprovado por unanimidade, no seu concurso para professor da Faculdade de Medicina, do Porto, o Sr. Dr. Alberto de Atayde Malafaia Baptista, farmacêutico e médico, que tirou os respectivos cursos em 1926 e 1928 com altas distinções.

O Dr. Malafaia Baptista era assistente de Farmacologia na Faculdade de Medicina desde 1929.; dirigiu o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Militar do Porto e, a partir de 1933, dirigiu tècnicamente a Secção do Norte do Instituto Pasteur de Lisboa.

Tem publicados 24 trabalhos de investigação, dos quais são de destacar aqueles que tratam da inactivação da adrenalina no organismo.

CURSO DE FARMÁCIA DE 1935 (LISBOA)

Comemoram este ano o 20.º aniversário da sua formatura os farmacêuticos que terminaram o seu curso no ano de 1935, na então Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

No primeiro acto foi prestada homenagem à memória dos professores e condiscípulos falecidos para o que foi mandada celebrar uma Missa na Igreja dos Mártires.

Efectuou-se depois uma visita à Escola durante a qual os visitantes foram gentilmente recebidos pelo seu Director Dr. Mendes Ribeiro que lhes mostrou as novas dependências e as modificações efectuadas nas antigas instalações, o que deixou em todos a melhor impressão.

Na noite de 11 de Abril realizou-se, por fim, no Restaurante Alvalade um jantar de confraternização para o qual foram convidados os antigos Mestres. O repasto que decorreu com grande animação serviu de pretexto para se trocarem amistosos brindes e para fortalecer ainda mais os laços de sã camaradagem que continuam a unir os antigos condiscípulos entre si sem esquecer os professores que continuam a venerar e a dedicar sólida amizade.

Honraram com a sua presença a este jantar os professores:

Dr.ª Judith Gonçalves e Elvira Magro, e Drs. Mendes Ribeiro, Raul de Carvalho, Pinheiro Nunes e Manuel Machado.

Estiveram presentes os seguintes farmacêuticos:

Auzenda de Lima Quintão, Fernanda Henriques Moreira, Irene Licinia Nunes da Graça, Lucilia de Lima Brito, Maria Augusta Borges, Maria do Castelo Mendes Correia, Maria José Alves Dias, Maria José Vargas Pinto, Marie Louise Elisabeth Dartout, Ruth Correia Ferreira, António Augusto Moz Teixeira, Bartolomeu Bana Martins, Eduardo de Oliveira, José Avelar de Almeida Ribeiro e Samuel Duarte Ferreira.

Deste curso fazem ainda parte os seguintes colegas que não compareceram por se encontrarem ausentes:

Drs. Gabriel Varela Fradinho, Fernando Cavique dos Santos, Lourivaldo Baptista Correia, Carlos Mendes da Silva e Rogério Mendes Rodrigues.

I EXPOSIÇÃO DE ACTIVIDADE ARTÍSTICA NA FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO

Dissemos já que os alunos da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto haviam tomado a feliz iniciativa de organizar — e com tanto brilho realizaram — uma série de conferências durante o corrente ano.

Agora não queremos deixar de nos referir à exposição das actividades artísticas que a Associação dos Estudantes de Farmácia do Porto organizou e constituiu um dos números da Festa da Queima das Fitas.

Professores, assistentes e alunos colaboraram com os seus trabalhos nesta exposição, que fora inaugurada pelo Ex.^{mo} Senhor Reitor da Universidade do Porto e se manteve aberta ao público durante o curto espaço de três dias.

Foi a primeira tentativa, mas, sem sombra de dúvida, deverá ser continuada no futuro como documentário das manifestações artísticas dos Professores e alunos de Farmácia.

Os mesmos aplausos que nos mereceu a organização do «Convívium», as mesmas palavras de incitamento igualmente as dirigimos aos alunos da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, para que continuem o propósito de se elevarem, de aperfeiçoarem a sua educação, que não deverá ficar confinada simplesmente à sua formação científica, alheia e divorciada de todas as outras manifestações do espírito.



Esta exposição compreendia as secções seguintes: *Fotografia*, na qual expuseram trabalhos: os Professores Correia da Silva e Vale Serrano, Dr. Joaquim de Oliveira, Jaime Barros, Francisco José Carvalho Guerra, Rui Manuel Ramos Morgado, Maria José Sampaio de Oliveira Bastos, Maria Virginia Rebocho Pais; *Desenho*, com a colaboração de: Maria José Sampaio de Oliveira Bastos, Arlette Pinto de Carvalho, Maria Laura Tavares Rezende e Fernando Salvador; *Pintura e Aguarela*: expuseram nesta secção os Professores Laroze Rocha e Correia da Silva; *Óleo*: com os trabalhos de Maria Luisa Peixeiro.

CURSO DE FARMÁCIA DE 1950 (COIMBRA)

O Curso de Farmácia de 1947-1950 da Universidade de Coimbra reuniu-se naquela cidade nos dias 21, 22 e 23 de Maio do corrente ano. Realizou-se um almoço de confraternização no Hotel Mondego presidido pelo Sr. Prof. Barros e Cunha, tendo, aos brindes, alguns dos componentes do referido curso proferido afirmações plenas de brio profissional. O Sr. Prof. Barros e Cunha também proferiu uma formosa oração, com palavras de encorajamento aos jovens farmacêuticos, sentindo-se igualmente uma ponta de saudade pelo convívio académico terminado já há cinco anos.

UNIÃO DOS FARMACÊUTICOS DE PORTUGAL

Realizou-se, recentemente, a assembleia geral da União dos Farmacêuticos de Portugal, S. C. A. R. L., que aprovou o relatório e contas da gerência de 1954. Trata-se de um elucidativo documento que apresenta, na sua «conta de resultados» o saldo positivo de 410.234\$60 + 23.868\$80 (que transitaram do ano de 1953). Segundo o relatório, estas importâncias tiveram a seguinte aplicação:

Para reforço do «Fundo de Reserva Legal» — a) do Art.º 22.º	150.000\$00
Para reforço do «Fundo Especial para Reembolso de Títulos» — b) do A. 22.º	60.000\$00
Para reforço do «Fundo para Instalações Próprias»	200.000\$00
Para conta nova	24.103\$40

Analisando o mapa do «balanço» efectuado em 31 de Dezembro de 1954, verifica-se que o activo acusava o total de 6.445.801\$99, assim distribuído: Caixa e Depósitos, 531.208\$35; Fcrnecimentos, contas a receber e mercadorias em armazém, 5.546.106\$95; Instalações, Móveis, etc., 368.486\$69. No passivo — exigível — figura tão somente a verba global de 1.708.693\$30. Isto demonstra que a situação da U. F. P. é próspera e sólida.

Apraz-nos registar o facto, tanto mais que se trata de uma Cooperativa dirigida e administrada por farmacêuticos.

NOTAS DIVERSAS

★ A Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos exprimiu, por telegrama, o seu apoio ao Deputado Sr. Dr. Baltazar Rebelo de Sousa, que se propõe tratar, na Assembleia Nacional, dos problemas da actualização da «Farmacopeia Portuguesa», fiscalização dos medicamentos, etc.

★ A fim de tratar de assuntos relacionados com o regulamento da indústria farmacêutica, a Direcção do Sindicato avistou-se com o Sr. Subsecretário de Estado do Comércio e Indústria no dia 19 de Abril e com o Sr. Presidente da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos no dia 18 de Maio do corrente ano.

★ Dois directores do Sindicato também se avistaram no dia 19 de Maio com o Sr. Secretário do Instituto para a Alta Cultura, com quem trataram de assuntos relacionados com a nossa representação na XVI Assembleia Geral da Federação Internacional Farmacêutica, que se realiza em Londres de 19 a 23 de Setembro próximo.

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos, a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou: Sociedade Portuguesa de Drogas (António Ferreira) Lisboa, 2-4-955.

Pela brigada da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos foram também levantados em Março último, autos de transgressão às firmas: Drogaria Rafael & Saraiva, Lda. — Porto, Drogaria Lourenço — Porto.

NOVA DENOMINAÇÃO DE FARMÁCIAS

A Farmácia Gosil, de Lisboa, passou a denominar-se: *Farmácia Eusil*.

A Farmácia Suefi, de Amoreira (Alcabideche), passou a denominar-se: *Farmácia Efil*.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
(MEMBRO EPECTIVO 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. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. V ✱ 1955

JULHO - SETEMBRO ✱ N.º 3

TRABALHOS ORIGINAIS

SOBRE A INACTIVAÇÃO E ESTABILIZAÇÃO DA BENZILPENICILINA EM SUPOSITÓRIOS COM INTERMÉDIO DE POLIETILENOGLICOIS(*)

L. SILVA CARVALHO e MARIA LUÍSA PAIS DA SILVA

A utilização da via rectal como forma de administração medicamentosa de efeitos gerais tem-se estado a alargar acentuadamente nos últimos anos, mostrando-se aliás grandemente valiosa em muitos casos.

Por outro lado, novas substâncias utilizáveis como intermédios da forma galénica supositórios têm sido ultimamente introduzidas na prática farmacêutica, favorecendo certas exigências a respeitar por uma forma medicamentosa perfeita de administração geral pelo recto.

Como é compreensível, pode esta via, porém, apresentar-se como inusável, por duas ordens de circunstâncias: a) por irremovível incompatibilidade química entre o intermédio e a substância ou substâncias medicamentosas, com decomposição total ou parcial destas últimas, comprometendo, concomitantemente, no todo ou em parte, a actividade terapêutica; b) por certas circunstâncias alterarem, inactivando-o, o agente medicamentoso, no meio rectal, ou não ocorrer a sua absorção através da mucosa em quantidades que permitam adequada eficiência terapêutica.

Em rigor e respeitando justo critério, jamais se deveria administrar novas drogas medicamentosas pela via rectal sem se praticar o prévio estudo, perfeito e aturado, da compatibilidade da nova substância com o

(*) Trabalho apresentado ao 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Santiago de Compostela, Agosto de 1954).

intermédio a usar, e sem se apreciar, devidamente, a viabilidade e eficiência da administração de tal composto através da mucosa do recto.

No nosso laboratório, o problema tem sido estudado, no seu duplo aspecto, para várias substâncias.

Entre nós, a administração rectal das penicilinas, tende a alargar-se. Um primeiro problema que se põe ao técnico farmacêutico consiste em conhecer o grau de estabilidade que esse antibiótico revela sob a forma de supositório, utilizando os diferentes intermédios preconizáveis.

Dadas as vantagens assinaláveis para os polietilenoglicóis como substâncias intermédias desta forma farmacêutica, mostrou-se-nos necessário, na nossa actividade profissional, esclarecer o problema da conservação de diferentes penicilinas nestes intermédios.

Numa série de ensaios em tempos realizados⁽³⁹⁾ para apreciação de compatibilidade entre diversas drogas medicamentosas (entre as quais algumas penicilinas) e os polietilenoglicóis como intermédios de supositórios, havíamos reconhecido que a penicilina G potássica sofria decréscimo e subsequente perda total de actividade bacteriostática, quando incorporada num intermédio constituído por uma mistura de polietilenoglicóis 300, 1500 e 6000.

O facto levou-nos a procurar estudar mais pormenorizadamente esta inactivação (que ocorre num lapso de tempo relativamente breve, pelo menos incompatível com a preparação industrial de tais supositórios), tentando estabelecer, ao mesmo tempo, alguns factores susceptíveis de ampliarem o tempo de manutenção da actividade daquela penicilina nas referidas condições.

Aliás, os dados bibliográficos de que se dispõe sobre a compatibilidade da benzilpenicilina com os polietilenoglicóis são um tanto contraditórios e imprecisos. Assim:

MOHS⁽²⁹⁾, estudando a estabilidade da penicilina em pomadas preparadas com vários intermédios, revela que o ritmo de inactivação do antibiótico nas pomadas preparadas com «Carbowax» (ou «Carbowax»+«Aquaphor»), quando conservadas na geleira, é idêntico ao encontrado para a solução de penicilina, embora mais lento do que com outros intermédios experimentados («Aquaphor» isolada, lanolina hidratada, «Hydrosorb»). isto é, mantinham 11 por cento após 17 dias no frigorífico.

ABURAYA e HISAO⁽³⁾, avaliando a conservação da penicilina G potássica cristalina em pomadas preparadas com alguns diferentes intermédios, entre eles o polietilenoglicol, verificaram que a estabilidade do antibiótico neste último não era inteiramente perdida ao fim de 34 dias após a preparação, à temperatura ambiente e não havia sofrido alteração decorridos 35 dias, na geleira (temp. 8 ± 2).

GONZÁLES DIEZ⁽³⁸⁾ verificou que os «Carbowax» produzem considerável inibição sobre a penicilina, em soluções, pomadas e geleias, sendo o facto determinado pela natureza ácida daquele intermédio e evitável por ajustamento a pH 6,6.

SHERWOOD e MATTOCKS⁽³⁶⁾ observaram, também, um poderoso efeito inactivante dos polietilenoglicóis 1000 e 600, em solução aquosa, sobre a penicilina G sódica cristalina. Os seus resultados, não muito convincentes, teriam mostrado que o ajustamento do pH a valor 6-6,5 protegeria a penicilina em solução da rápida destruição. Não encontrou, porém, qualquer efeito benéfico pela adição de álcali aos polietilenoglicóis quando estes eram empregues em proporções de obter consistência de pomada.

FERLAUTO e CLYMER⁽¹⁷⁾ publicaram uma nota sobre a actividade penicilínica sódica em «Carbowax» 1500 a 3 diferentes temperaturas, mas as observações não vão além de um período de 19 dias, sendo variável com os sais usados.

ANDREWS⁽¹⁸⁾ preparou pomadas com polietilenoglicóis que conservavam, ainda, grande parte da actividade depois de 3 meses de conservação a +10°.

MACEK *et al.*⁽¹⁹⁾ referiu perdas de 50 por cento após períodos de conservação variáveis (de 10 dias a 6 meses).

Como se nota, o estudo da compatibilidade da benzilpenicilina com os polietilenoglicóis não é suficientemente elucidativo.

Aliás, os ensaios de conservação praticados dizem respeito a formas farmacêuticas (particularmente pomadas) em que as constituições do intermédio ou a incorporação nele são distintas das condições verificadas nos supositórios.

Ao retomarmos, agora, o estudo apreciativo da conservação da penicilina G potássica incorporada em polietilenglicóis que havíamos, como indicámos, verificado, em ensaio prévio, perder a sua actividade antimicrobiana num lapso de tempo relativamente breve, fomos movidos pela tentativa de esclarecer duas ordens de problemas:

a) Apreciar, por um estudo mais sistematizado, a velocidade e o grau de alteração daquela penicilina, quando veiculada em supositórios preparados com o citado intermédio;

b) Procurar reconhecer os factores determinantes dessas alterações, de forma a se estabelecer condições que favorecessem a conservação, bem como estudar o efeito, porventura benéfico, de certas substâncias que pudessem ser utilizáveis como conservadores da actividade antibiótica destes supositórios.

PARTE EXPERIMENTAL

Disposições gerais

As normas gerais que a seguir se discriminam foram respeitadas em todas as determinações, durante o decorrer do trabalho.

a) Todas as drogas utilizadas (incluso os lotes de penicilina usados) foram previamente analisadas. Além da verificação de outras exigências analíticas, todas essas substâncias satisfaziam as determinações de pureza impostas pela F. P. ou outros códigos.

A actividade das amostras de penicilina G potássica usada foi determinada pela técnica estabelecida pela F. D. A. (Washington) e nunca foi inferior a 1600 UI/mg.

O citrato de sódio utilizado era no estado de diidrato.

A água empregue era destilada e foi levada à ebulição durante 10 minutos e arrefecida imediatamente antes do emprego.

b) Os supositórios foram sempre preparados pelo método de fusão, a b.m., em cápsula de porcelana, a uma temperatura à volta de 85°; nas fórmulas contendo água, que foi sempre destilada e fervida, a sua junção foi praticada sempre após fusão dos componentes do intermédio (polietilenoglicóis), a fim de evitar a sua evaporação total ou parcial durante o aquecimento para os intermédios sólidos fundirem (fusão que é um tanto demorada). A junção da penicilina foi praticada por fim, seguindo-se agi-

tação e trituração suficientes para se assegurar a sua parcial dissolução e distribuição uniforme — agitação que se manteve durante o período em que a massa era vertida nos moldes.

As substâncias utilizadas para estudo do seu efeito estabilizante sobre a penicilina foram sempre incorporadas do seguinte modo: nas fórmulas sem água, antecedendo a introdução do antibiótico, para se assegurar a possibilidade de uma perfeita homogeneização por trituração na massa fundida do intermédio, evitando-se assim o prolongamento, desnecessário, do tempo de aquecimento da penicilina; nas fórmulas com água, em dissolução na respectiva quantidade de água e após a perfeita incorporação prévia da penicilina, assegurando-se neste caso, pelo estado dissolutivo, uma perfeita e rápida distribuição das substâncias conservadoras.

A quantidade preparada para cada fórmula foi de 50 supositórios, de cada vez.

Os supositórios foram sempre de igual conformação (em forma de torpedo), obtidos em moldes não lubrificadas e apresentando o peso médio de 2,30 g.

A preparação dos supositórios foi executada sem respeito por normas de técnica a-séptica; apenas, nas fórmulas que continham água destilada, esta foi prévia e imediatamente submetida a uma ebulição durante 10 minutos, como já se referiu anteriormente.

c) Todas as avaliações da actividade penicilínica executadas neste trabalho foram de natureza microbiológica, pois o método de dosagem química, iodométrico, revelou-se inusável.

O método de dosagem seguido foi o estabelecido pela F. D. A. (Washington): método de placas com cilindros, usando como organismo de ensaio o *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* (usámos a estirpe P. C. I. 209-P).

Em todas as dosagens praticadas, teve-se o cuidado de utilizar uma mistura de razuras obtidas a partir de 6 supositórios, de forma a assegurar-se que o resultado correspondesse à actividade mediana de todos os supositórios, pretendendo-se evitar qualquer possível pequena diferença de concentração penicilínica entre eles, embora a homogeneidade da massa estivesse, tanto quanto possível, assegurada por agitação uniformizante antecedendo o ser vertida nos moldes.

d) — Os supositórios foram mantidos, após a preparação, em 3 condições diferentes de temperatura: no frigorífico ($+ 2^{\circ} \pm 6^{\circ}$), à temperatura ambiente ($24^{\circ} \pm 8^{\circ}$) e na estufa a 37° .

As dosagens, microbiológicas, foram praticadas decorridos 15 dias e, em seguida, mensalmente, após a sua preparação.

Simultaneamente com a preparação dos diferentes supositórios destinados a avaliar o efeito sobre a manutenção da actividade penicilínica, durante a conservação, pela junção de substâncias diversas, preparam-se outros usando o mesmo lote de polietilenoglicóis.

Tornou-se imprescindível proceder desta forma de modo a se excluírem diferenças de temperatura ambiente a que os supositórios isentos de substâncias conservadoras e servindo de padrão houvessem sido subme-

tidos, já que, como tivemos ocasião de observar, a influência da temperatura de conservação sobre o ritmo da alteração antibiótica dos supositórios é muito marcada.

Por outro lado, empregando-se o mesmo lote de polietilenoglicóis para os supositórios padrão, sem substância conservadora em estudo que para os supositórios contendo tais substâncias, excluiu-se a possibilidade de variação de outro factor influente, também por forma acentuada, sobre o ritmo da perda de actividade antibiótica. Reportamo-nos ao valor de pH apresentado por estes intermédios de supositórios e que pode ser bastante variável. Além deste factor, que poderia fazer variar por forma muito sensível os resultados, haveria, mesmo, que ter em mente também a possibilidade da eventual presença de alguma impureza interferente com a actividade penicilínica, como metais, nalgum lote dos polietilenoglicóis.

Só mantendo absolutamente nas mesmas condições os 2 factores marcadamente interferentes sobre a conservação da actividade penicilínica — temperatura e valor de pH — seria possível ajuizar do efeito real resultante da inclusão de supostos agentes conservadores em estudo.

Seleção da fórmula

Ao gizar-se, inicialmente, o programa de trabalho, pensou-se em apreciar desigualdades de conservação penicilínica relacionadas com variações de composição da fórmula do intermédio. Nesse sentido, começou por se estudar o estabelecimento de fórmulas adequadas do intermédio, sob o ponto de vista da consistência, a fim de se seleccionarem as mais convenientes e com elas se prepararem supositórios de penicilina a ensaiar.

Prepararam-se, então, supositórios com as seguintes fórmulas:

- | | |
|-----------------------------|-------|
| 1) — Polietilenoglicol 4000 | |
| 2) — Polietilenoglicol 4000 | 90 p. |
| Água destilada | 10 p. |
| 3) — Polietilenoglicol 6000 | |
| 4) — Polietilenoglicol 6000 | 90 p. |
| Água destilada | 10 p. |
| 5) — Polietilenoglicol 4000 | 75 p. |
| «Carbowax» 1500 (*) | 25 p. |
| 6) — Polietilenoglicol 4000 | 40 p. |
| Polietilenoglicol 6000 | 50 p. |
| 7) — Polietilenoglicol 4000 | 40 p. |
| Polietilenoglicol 6000 | 50 p. |
| Água destilada | 10 p. |
| 8) — «Carbowax» 1500 (*) | 15 p. |
| Polietilenoglicol 6000 | 75 p. |
| 9) — «Carbowax» 1500 (*) | 15 p. |
| Polietilenoglicol 6000 | 75 p. |
| Água destilada | 10 p. |

Como a fórmula 5) não permitiu obter supositórios com consistência apropriada, preparou-se a seguinte outra, em que se aumentou a proporção do polietilenoglicol de ponto de fusão mais elevado para o de consistência pastosa.

10) — Polietilenoglicol	4000	85 p.
«Carbowax»	1500 (*)	...	15 p.
Água destilada		10 p.

Esta última fórmula não permitiu igualmente obter supositórios com consistência conveniente.

Apresentaram-se-nos como fórmulas favoráveis a serem experimentadas — consistência firme, sem quebras ou linhas de fractura, supositórios facilmente retiráveis dos moldes — as fórmulas 8) e 9), ou seja a mesma isenta e com água, o que nos permitiria estudar a influência sobre a conservação da penicilina da variação do factor presença ou ausência de água na fórmula.

Restava-nos confirmar que a inclusão da droga activa nestas fórmulas permitia manter as qualidades que as levaram a seleccionar, já que propriamente a compatibilidade desta penicilina com os polietilenoglicóis havia por nós sido reconhecida anteriormente.

Prepararam-se, segundo a técnica preparatória anteriormente descrita, supositórios contendo 100.000 U.I. de benzilpenicilina potássica e correspondentes às duas fórmulas de intermédios:

Fórmula A

Polietilenoglicol	6000	75 p.
«Carbowax»	1500 (*)		15 p.

Fórmula B

Polietilenoglicol	6000	75 p.
«Carbowax»	1500 (*)		15 p.
Água destilada esterilizada			10 p.

As preparações obtidas continuaram a satisfazer quanto ao aspecto apresentado.

*
* *
*

A priori e teoricamente, podem-se suspeitar de diversos factos que, isolada ou, antes, concomitantemente, serão susceptíveis de actuar alterando a benzilpenicilina potássica.

(*) «Carbowax» é a marca registada dos polietilenoglicóis de peso molecular igual ou superior a 1000 da *Carbide and Carbon Chemicals Company*, Nova Iorque. O «Carbowax 1500» é uma mistura de polietilenoglicol de p. m. 300 e de polietilenoglicol de p. m. 1500, em proporções aproximadamente iguais.

- a) O valor de pH;
- b) A presença de metais;
- c) A presença de bactérias penicilinasoprodutoras.

As 3 naturezas de factores foram consideradas e tidas presentes ao seleccionarem-se modos e agentes a submeter a estudo sobre a sua capacidade conservadora da penicilina.

Como se sabe, geralmente, a inactivação penicilínica corresponde ao desenrolar de um fenómeno hidrolítico, conduzindo à formação de compostos antibióticamente inactivos ou de reduzida actividade.

A destruição por nós assinalada poderia ser determinada por hidrólise ácida, uma vez que os polietilenoglicóis apresentam, normalmente, uma reacção ácida, hidrólise ainda favorecida pelo aquecimento sofrido durante a fusão preparatória dos supositórios.

Nesta reacção, ocorre um reagrupamento intramolecular que se traduz na rotura do anel β -lactâmico seguida de ciclização, originando-se um novo anel, pentagonal, no lugar do tetragonal da estrutura β -lactâmica, característica da penicilina⁽³⁷⁾. Resulta, assim, um ácido penicilínico, isómero da penicilina, destituído de actividade antibiótica.

Variadíssimos autores^(1, 4, 20, 24, 30) deixaram assinalado, no caso de soluções de um sal hidrossolúvel de benzilpenicilina (sódico, particularmente), que a sua inactivação se acentuava por uma forma nítida e marcada, em condições de manutenção de igualdade dos outros factores interferentes, como temperatura, etc., quando o pH dessas soluções descia para valores sucessivamente mais baixos.

No nosso livro *Penicilina*⁽³⁷⁾, registámos os vários resultados numéricos de redução de actividade, apontados por diversos experimentadores, pelos diferentes valores de pH das soluções.

O conhecimento destes fenómenos inactivantes da benzilpenicilina levou-nos a ensaiar medidas de conservação fazendo variar diferentes factores:

a) Avaliar o efeito da variação do valor de pH (a tamponização a valor de pH próximo de 7 deveria limitar o efeito catalítico hidrolítico dos hidrogeniões);

b) Estudar o efeito da presença ou ausência de água nas fórmulas (envolvendo este tipo de inactivação uma hidrólise, a penicilina deveria mostrar-se mais estável nas fórmulas não incluindo água);

c) Apreciar o efeito de temperaturas diferentes sobre a conservação (a manutenção a mais baixas temperaturas deveria tender a retardar a acção hidrolítica).

O estudo do efeito das variações de pH do meio, ou seja, noutros termos, o eventual benefício resultante da tamponização dos supositórios a valor de pH conveniente, será apresentado em publicação ulterior.

No presente trabalho trataremos de apreciar o efeito, sobre a actividade penicilínica, da presença ou ausência de água na fórmula dos supositórios, da temperatura da sua conservação e da inclusão de certas substâncias tidas como possíveis agentes de estabilização penicilínica.

I — ESTUDO DO EFEITO DA PRESENÇA DE AGUA NA FÓRMULA E DA TEMPERATURA DE CONSERVAÇÃO

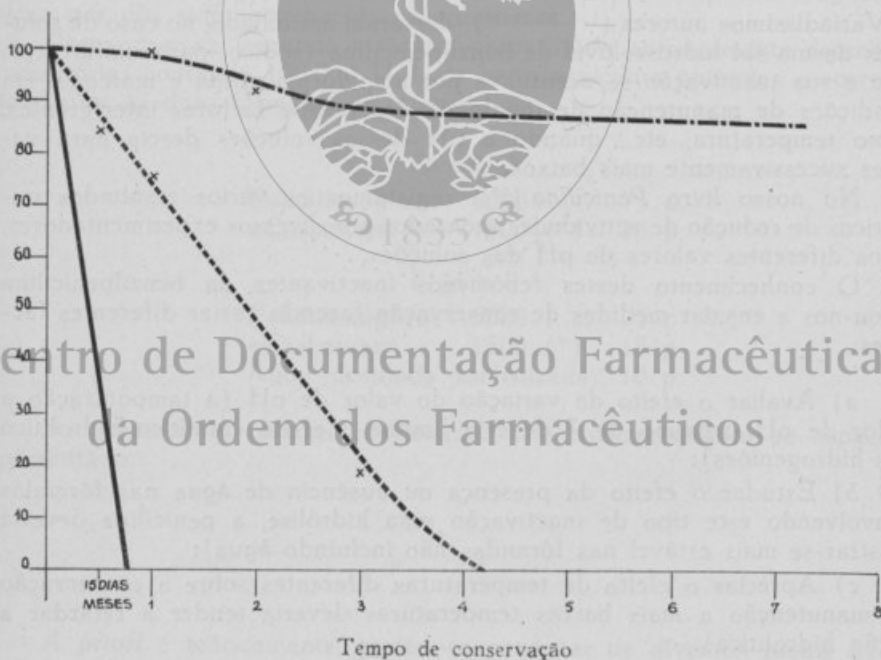
Preparados supositórios correspondentes às fórmulas A e B, anteriormente anotadas, e contendo 100.000 U.I. de sal potássico da benzilpenicilina, foram conservados, logo após a sua preparação, nas 3 condições diferentes

GRÁFICO I

EFEITO DA TEMPERATURA DE CONSERVAÇÃO SOBRE A PERDA DE ACTIVIDADE

(Supositórios de 100.000 U.I. de penicilina G potássica + 7,5 p. de polietilenoglicol 300 + 7,5 p. de pol. 1500 + 75 p. de pol. 6000)

% de actividade



Legenda:

- Conservação na estufa, a 37°
- Conservação à temperatura ambiente
- Conservação na estufa, a 37°

de temperatura citadas: no frigorífico, à temperatura ambiente e na estufa a 37°.

Titulou-se, em seguida, a sua actividade antibiótica, biologicamente, após períodos regulares pós-preparação: decorridos 15 dias e depois mensalmente.

Os resultados das dosagens, praticadas durante vários meses, encontram-se inseridos no Quadro I e representados no Gráfico I.

Numa 2.^a parte estudámos a acção de agentes estabilizadores.

II — ESTUDO DO EFEITO DE VÁRIAS SUBSTÂNCIAS ESTABILIZANTES DA PENICILINA

Como não há praticamente nenhum trabalho sobre qualquer tentativa de estabilização penicilínica em polietilenaglicóis, procurámos seleccionar os produtos a ensaiar como agentes estabilizantes que têm sido descritos como capazes de mais ou menos protegerem a penicilina de rápida alteração noutras condições, muito particularmente quando em solução aquosa.

Poderemos agrupar as substâncias utilizadas em 3 tipos de agentes actuantes:

- a) — Substâncias capazes de modificarem o valor de pH do meio e/ou tamponizarem-no;
- b) — Drogas anti-sépticas;
- c) — Compostos fixadores de iões metálicos.

A ACÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUSCEPTÍVEIS DE SEREM CONSIDERADAS COMO TAMPONIZANTES

Como já tivemos ocasião de aludir, a estabilização da penicilina G pode exercer-se por um simples ajustamento do meio a valor de pH conveniente. O emprego de substâncias tamponizantes para o efeito seria vantajoso por, obstando a uma fácil variação de pH, impedir que os produtos ácidos de degradação penicilínica determinassem uma progressiva e acentuada alteração.

Embora seja exacta esta interpretação do mecanismo conservador da penicilina por parte de produtos tamponizantes, a verdade é que estes poderiam actuar, também, independentemente da sua acção amortecedora da natural descida de pH que tenderia a ocorrer, por uma acção devida à sua própria molécula.

Este facto verificar-se-ia, por exemplo, para os fosfatos e citratos.

Embora esta acção se revele independente do valor de pH, não se apresentaria, porém, como sendo específica de dado exclusivo ião⁽¹⁶⁾.

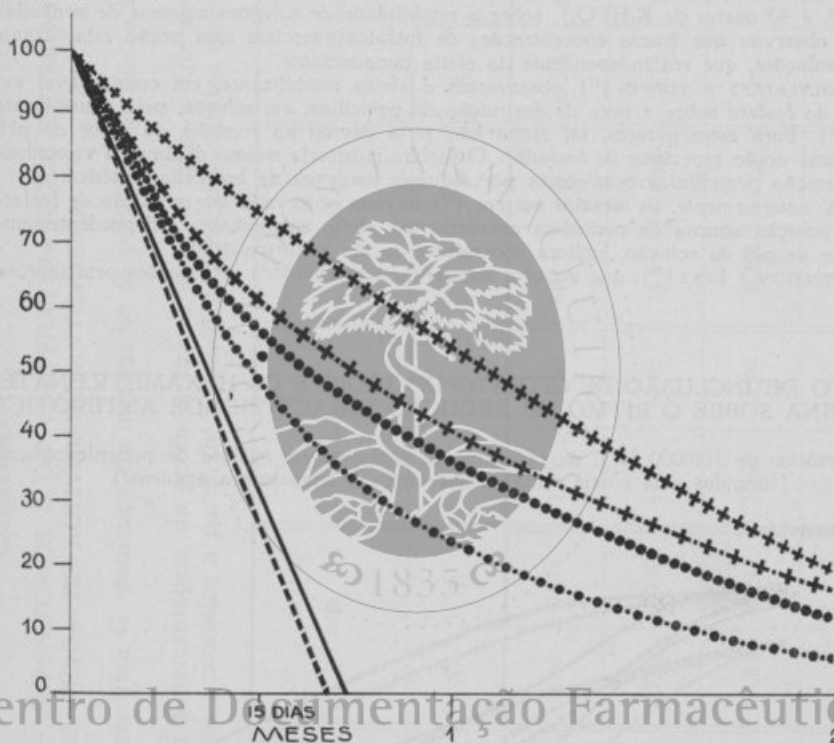
O mecanismo actuante, não perfeitamente esclarecido, poderia provavelmente ser devido a uma esterificação de parte da molécula penicilínica, com um consequente bloqueamento de um sistema enzimático intervindo nos processos de destruição.

GRÁFICO III

EFEITO DA INCLUSÃO DE CITRATO DE SÓDIO E DE HEXAMETILENATE-TRAMINA SOBRE O RITMO DE REDUÇÃO DA ACTIVIDADE ANTIBIÓTICA

(Supositórios de 100.000 U.I. de penicilina G potássica em mistura de polietilenoglicóis [fórmulas com e sem água] conservados na estufa, a 37°)

% de actividade



Legenda:

—	} Supositórios sem conservador	} Fórmula B } Fórmula A
- - - - -		
+ + + + +	} Supositórios com 5 % de citrato de sódio (em relação à penicilina)	} Fórmula B } Fórmula A
+ · + · + · + · + · + · + · + ·		
● ● ● ● ●	} Supositórios com 10 % de hexametilentramina (em relação à penicilina)	} Fórmula B } Fórmula A
● · ● · ● · ● · ● · ● · ● · ● ·		

verificaram um prolongamento da manutenção da sua actividade, quando a água das soluções foi substituída por uma solução tampão de fosfatos mono e dipotássicos.

MACEK e associados⁽²⁷⁾ reconheceram, igualmente, o efeito estabilizante do tampão de fosfatos sobre soluções de penicilina G sódica.

BJERGAARD e TONNESEN⁽¹⁾, estudando a conservação da penicilina G sódica em solução estéril tamponizada com fosfato de sódio a valor de pH óptimo, 6,5, anotaram que o melhor efeito conservador se obtinha quando se verificava determinada relação penicilínica para os fosfatos.

ULLEX⁽⁴⁴⁾ também observou o efeito estabilizante do tampão de fosfatos (pH 6,1) sobre a estabilidade da benzilpenicilina sódica em solução aquosa.

O divulgado conhecimento do efeito estabilizante dos fosfatos sobre a penicilina G em solução levou mesmo ao estabelecimento de patentes em que se explorava o efeito de tal tampão (47, 50).

Pelo que fica aludido, pareceu-nos indicado experimentar se algum efeito conservador se observaria sobre a penicilina G potássica pela inclusão de um fosfato na fórmula dos supositórios.

Utilizou-se o fosfato monopotássico e em duas concentrações, a 20 % e 40 % em relação ao teor penicilínico. Esta substância foi incorporada, nas fórmulas anídrica e com água, consoante as regras apontadas nas *Disposições gerais* — técnicas, aliás, seguidas na incorporação de todas as outras substâncias ensaiadas como agentes estabilizadores da actividade penicilínica.

Os valores obtidos nas dosagens microbiológicas praticadas nos diferentes supositórios (fórmulas com e sem água e proporções diferentes de fosfato monopotássico), depois de períodos regulares de tempo após a preparação dos mesmos, encontram-se referidos nos Quadros II, III e IV.

Estudo do efeito conservador do citrato

HAHN (21) reconheceu que o citrato de sódio exercia um marcado efeito estabilizador sobre a penicilina G sódica em solução fisiológica de cloreto de sódio, e que era superior ao referido por PULVERTAFT e YUDKIN para o fosfato (*).

Estes ensaios foram praticados com soluções penicilínicas muito diluídas, mas, pouco depois, em nova publicação (22), HAHN confirma o superior efeito estabilizante do citrato de sódio sobre o obtido na tamponização pelos fosfatos, a diversas temperaturas, em soluções mais concentradas.

CLAPHAM (23) reconheceu que soluções de penicilina G potássica cristalina, contendo 100.000 e 200.000 u/ml, conservavam-se, em igualdade de condições, muitíssimo mais quando tamponizadas com 4,5 % de citrato de sódio anídrico do que as soluções não tamponizadas.

LEVIN (24) observou, também, o efeito estabilizante do citrato de sódio (21 % de citrato de sódio anídrico) em dispersões aquosas contendo 300.000 u/ml de penicilina G procaínica.

Vários outros autores (8, 21, 23, 26, 27, 44, 45, 49) observaram o efeito estabilizante do citrato sobre a benzilpenicilina em solução aquosa.

Algumas patentes de técnica de estabilização de soluções penicilínicas o citaram (25).

Mostrou-se-nos, pois, recomendado experimentar o efeito conservador de um citrato, uma vez que sobre a benzilpenicilina em solução a acção benéfica é universalmente reconhecida.

Experimentou-se o citrato de sódio, usando-o em duas concentrações: a 5 % e a 25 %, em relação ao teor penicilínico.

Praticaram-se, também, ensaios usando citrato de sódio que havia sido previamente esterilizado por acção do calor.

Está descrito, em casos de soluções de penicilina, o efeito benéfico da esterilização daquele sal sobre a conservação das soluções, que se mantiveriam bastante melhor do que no caso do citrato, usado em igual quantidade, não haver sido esterilizado (44).

(*) Está reconhecido que a simples junção de citrato de sódio desenvolve um eficaz sistema tamponizante, uma vez que uma pequena quantidade se cinde (8, 10, 19).

Substâncias tamponizantes	Proporção dos tamponizantes em relação à penicilina	Percentagens da potência inicial							
		Após 15 dias		Após 1 mês		Após 2 meses		Após 3 meses	
		Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B
Sem substância tamponizante (**)		99,12	98,39	98,10	94,71	92,66	89,99	88,14	89,75
Fosfato monopotássico	20 por cento	98,79	97,34	98,42	94,61	96,22	93,43	92,76	82,74
	40 por cento	95,92	96,72	93,2	91,26	88,11	87,76	85,8	81,92
Citrato de sódio	5 por cento	93,22	94,75	94,26	96,74	93,2	96,94	91,59	94,8
	25 por cento	97,3	96,3	96,36	98,2	93,13	96,6	90,21	92,75
Hexametáfosfato de sódio	20 por cento	94,76	96,7	96,67	96,35	86,0	88,76	87,86	85,88
	40 por cento	93,82	99,9	94,17	93,74	84,57	88,71	84,34	87,2

(*) Os supositórios correspondentes haviam-se esgotado, pelo que não foi possível praticar

(**) Supositórios padrão preparados na mesma ocasião e com iguais lotes de polietilenoglicol

ONIZANTES NOS SUPOSITÓRIOS

frigorífico ($2^{\circ} \pm 6^{\circ}$)

1 por supositório de 2,30 g

mantidas por conservação, decorridos vários períodos pós-preparação

Após 4 meses		Após 6 meses		Após 8 meses		Após 10 meses		Após 11 meses		Após 12 meses		Após 14 meses	
Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B
87,78	88,10	84,1	80,5	73,71	62,5	64,37	53,14	64,7	52,36	*	48,30	*	41,61
90,34	72,8	80,85	70,83	74,85	67,7	66,3	*	61,56	*	*	*	*	*
85,76	84,88	83,66	73,71	80,76	64,2	70,9	54,7	*	48,63	*	41,53	*	23,74
88,32	89,88	85,86	87,43	76,7	89,3	70,1	84,9	70,38	*	*	*	*	*
93,3	90,5	91,89	90,25	81,9	90,4	*	89,54	*	88,16	*	87,89	*	*
84,8	87,86	84,86	70,71	70	63,87	65,97	43,79	64,3	44,38	61,98	30,78	*	24,02
84,82	85,0	76,78	79	50,3	62,41	46,93	55,87	42,18	*	45,31	*	*	*

dosagens nestas datas

Usámo-lo na quantidade de 25 por cento, em relação ao teor penicilínico.

Os resultados obtidos referem-se no Quadro V.

Estudo do efeito conservador do hexametáfosfato de sódio

SMITH (41) referiu o efeito conservador conferido pela presença do hexametáfosfato de sódio sobre soluções de penicilina, na proporção de 0,1 a 0,5 por cento.

Além da eventual acção benéfica por um mecanismo tamponizante, ao hexametáfosfato de sódio tem sido, também, atribuído o papel de sequestrante de metais pesados (42).

Experimentou-se, também, o emprego do hexametáfosfato de sódio como possível agente conservador da actividade penicilínica nos nossos supositórios. Utilizou-se em 2 concentrações: a 20 e 40 por cento em relação ao peso de penicilina e tanto na fórmula hidratada como na isenta de água.

Os respectivos resultados encontram-se inseridos nos Quadros II, III e IV.

A ACÇÃO DE DROGAS ANTI-SÉPTICAS

Como é conhecido, um certo número de bactérias, incluindo algumas existentes no meio ambiente, são capazes de produzirem, em presença da água, uma enzima — a penicilínase — que destrói rapidamente a benzilpenicilina. Daqui, a norma que se tem imposto de manter no estado a-séptico todas as preparações penicilínicas em que intervenha a água (soluções aquosas, algumas pastilhas, pomadas, óvulos e supositórios, etc.) — estado obtível por esterilização pelo calor ou por simples junção de uma substância anti-séptica adequada.

A degradação penicilínica sofrida por acção da penicilínase é idêntica à resultante da hidrólise alcalina, e que se traduz na formação de ácido penicilóico, devido à rotura do anel β -lactâmico, tetragonal, da estrutura penicilínica.

Vários agentes anti-sépticos têm sido ensaiados como estabilizantes das preparações galénicas de penicilina (fenol, fenoxetol, *p*-clorocresol, *p*-clorofenol, acridina amarela, clorobutanol, mertiolato, nipagina e nipasol, nitrato de fenilmercúrio, etc.).

Estes agentes actuam, em princípio, por reduzirem ou impedirem a produção de penicilínase.

Nem todos são compatíveis com a penicilina, alguns ocasionando a sua inactivação, como sucede com a acridina amarela e o mertiolato (44). A alteração provocada por esta última substância, que é bastante rápida, provavelmente será devida a uma ionização de suficiente quantidade de mercúrio para produzir o efeito prejudicial de metal pesado. Outros não têm revelado desempenharem efeito estabilizador.

Nos nossos ensaios, experimentámos o clorocresol, a nipagina e o brometo de β -fenoxietildimetildodecylamónio.

QUADRO III

EFEITO DA INCLUSÃO DE TAMPONIZANTES NOS SUPOSITÓRIOS

Conservação à temperatura ambiente ($23^{\circ} \pm 8^{\circ}$)

Potência inicial: 100.000 U. I. por supositório de 2,30 g

Percentagens da potência inicial mantidas por conservação, ocorridos vários períodos pós-preparação

Substâncias tamponizantes	Proporção dos tamponizantes em relação à penicilina	Após 15 dias		Após 1 mês		Após 2 meses		Após 3 meses		Após 4 meses		Após 5 meses		Após 6 meses		Após 8 meses	
		Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B
Sem substância tamponizante (*)		83,94	93,91	75,68	89,10	47,5	61,05	18,5	24,66	8,24	12,5	0	0				
Fosfato monopotássico	20 por cento	88,38	90,16	73,2	84,5	51,59	51,63	23,98	19,6	4,6	3,2	0	0				
	40 por cento	86,27	93,28	81,67	85,2	52,85	48,56	20,59	24,3	0	6,5	0	0				
	5 por cento	84,8	94,6	77,9	95,4	70,22	93,34	40,37	74,80	29,65	60,2	16,5	44,1	9,12	22,37	5,5	6,08
	25 por cento	85,2	98,3	79,63	97,4	72,50	95,93	52,45	74,10	46,3	61,39	21,76	47,66	19,21	26,07	6,1	6,2
Citrato de sódio	20 por cento	84,55	81,95	67,70	58,97	47,11	27,02	19,75	0	4,36	0	0					
	40 por cento	83,69	71,68	65,45	61,74	28,09	26,21	0	0	0	0						

(*) Supositórios padrão preparados na mesma ocasião e com iguais lotes de polietilenoglicóis.

QUADRO IV

EFEITO DA INCLUSÃO DE TAMPONIZANTES NOS SUPOSITÓRIOS

Conservação na estufa (a 37°)

Potência inicial: 100.000 U. I. por supositório de 2,30 g

Substâncias tamponizantes	Percentagens da potência inicial mantidas por conservação, decorridos vários períodos pós-preparação						
	Após 15 dias		Após 1 mês		Após 2 meses		
	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	Fórm. A	Fórm. B	
Sem substância tamponizante (*)	31,21	29,77	14,56	11,56	0	0	
Fosfato monopotássico	20 por cento	41,76	51,41	16,5	12,5	0	0
	40 por cento	52,85	37,63	26,8	9,08	0	0
Citrato de sódio	5 por cento	61,56	62,41	40,61	55,10	18,94	16,27
	25 por cento	80,11	93,04	45,70	49,75	10,6	5,4
Hexametáfosfato de sódio	20 por cento	38,90	18,95	14,66	6,17	0	0
	40 por cento	20,03	14,36	14,16	7,08	0	0

(*) Supositórios padrão preparados na mesma ocasião e com iguais lotes de polietileno-glicóis.

Evitámos ensaiar o fenol, apesar de vários autores recomendarem-no ou terem-no encontrado como eficiente conservador da penicilina em solução (8, 13, 14, 24), por poder exercer uma acção cáustica sobre a mucosa rectal.

Estudo do efeito conservador do clorocresol

DENSTON (14) e JOHNSON e LERRIGO (21) reconheceram exercer o clorocresol uma acentuada acção estabilizante sobre a penicilina em solução aquosa.

Usámos este anti-séptico na concentração de 0,1 % em relação ao peso de penicilina.

Os resultados obtidos encontram-se registados no Quadro VI.

Estudo do efeito conservador dos ésteres do ácido *p*-hidroxibenzóico

A presença proveitosa do éster metílico do ácido *p*-hidroxibenzóico em soluções penicilínicas foi reconhecida por vários (43, 44).

Experimentámos este anti-séptico na concentração de 0,1 % em relação ao peso de penicilina.

Os resultados encontrados estão referidos no Quadro VI.

Como se sabe, este anti-séptico utiliza-se muito correntemente em associação com o éster propílico do mesmo ácido, dispondo o conjunto de uma acção reforçada. Experimentámos a sua associação, encontrando-se citados os valores respeitantes no mesmo Quadro VI.

Estudo do efeito conservador do brometo de β -fenoxietildimetildodecilamónio

Este composto de amónio quaternário, também conhecido pelo nome de «Bradazol», é provido de uma alta actividade bacteriostática.

SWALLOW (42) havia experimentado o seu uso em soluções de penicilina G sódica cristalizada.

Esta substância foi utilizada por nós sob a forma de sal tetrasódico, na quantidade de 1 : 5000 em relação ao todo do supositório.

Os valores resultantes inserem-se no Quadro VI.

A ACÇÃO ESTABILIZANTE DE COMPOSTOS FIXADORES DE IÕES METÁLICOS

As acções alterantes da penicilina podem ser aceleradas por agentes catalizadores, tais como catiões metálicos. Desde que se começou a lidar com este antibiótico, se deu conta de que certos metais pesados o prejudicavam.

Já em 1942, ABRAHAM e CHAIN (1) revelavam que era inactivado pelo contacto com certos metais pesados, principalmente o cobre, o zinco e o cádmio.

Em referência ao zinco, EISNER e PORZECANSKI (26) confirmaram a acentuada inactivação da penicilina, utilizando o sulfato (o hidróxido não ocasionou inactivações, nas concentrações ensaiadas).

POLICHENCO e CORONATI (31') observaram o efeito deteriorante do cobre, chumbo e zinco sobre a actividade da penicilina em solução aquosa — o primeiro daqueles metais em mais alto grau.

Além dos citados metais, o níquel, o mercúrio e o urânio também inactivariam a penicilina. O ferro exerce também uma acção prejudicial sobre este antibiótico (28), inactivando o ferro ao máximo a penicilina, em solução, mais rapidamente do que o ferro ao mínimo (21).

De um modo geral, bastam vestígios daqueles metais para rapidamente levarem à destruição da penicilina, quando dissolvida (31, 40). É que esses vestígios metálicos são como que activadores potenciais das decomposições químicas da penicilina em solução.

A presença de vestígios de metais pesados numa preparação galénica penicilínica pode resultar de 2 proveniências: dos ingredientes que figuram na execução dessas preparações, a começar pela água destilada, até à própria penicilina. Apesar de a penicilina ser uma droga que tem de obedecer a certos padrões de pureza (entre nós não há verdadeira disposição legal que a tal obrigue, uma vez que a *F. P.* não é submetida a revisões ou simples acréscimo de suplementos!), a verdade é que, sendo este antibiótico um produto de biossíntese, podem verificar-se pequenas variações de lote para lote na sua produção. Estas pequenas variações são não só reportáveis a pigmentos e solventes como a vestígio de metais pesados — os quais podem influenciar a estabilidade dos preparados galénicos com ela obtidos.

Por todas estas circunstâncias, têm sido experimentados como estabilizantes da penicilina, em solução, certos compostos fixadores de metais, agentes sequestrantes de metais, removendo os seus vestígios das soluções do antibiótico.

Estudo do efeito do 2,3-dimercaptopropanol

Por CHAIN e PHILPOT (9) foi referido esta substância estabilizar a solução aquosa de penicilina G sódica, o que já se conseguia numa concentração de 0,00001 %.

Nas nossas experiências, empregámos esta substância na proporção de 1 : 100.000, em relação a totalidade do supositório.

Os resultados encontram-se referidos no Quadro VII.

da Ordem dos Farmacêuticos

Estudo do efeito do Etilenodiaminotetracetato tetrassódico

SHALLOW (42) verificou que este composto, na concentração de 1 : 500, exercia uma acção estabilizante sobre as soluções de penicilina cristalina (melhor quando em conjugação com citrato de sódio). LEVIN (26) confirmou que a adição deste sal reforçava o efeito estabilizador do citrato de sódio e cloreto de procainio em suspensões de penicilina G procainica, quando conservadas a 8° (mas já não se notando quando mantidas a 24°).

O ácido etilenodiaminotetracético, habitualmente utilizado sob a forma de sais de sódio, é também um sequestrante de iões metálicos di- e trivalentes, como o ferro, cobre, cálcio e magnésio e vendido pela *Glyco Products*, sob a designação genérica de «Tetrines». No mercado inglês é vendido com o nome de «Irgalon B. T.».

Utilizámos nas nossas experiências o sal tetrassódico, diidratado, e na proporção de 1 : 500 do total do supositório.

Os resultados encontram-se no Quadro VII.

EFEITO DA INCLUSÃO DE ANTI-SÉPTICO

Supositórios de 100.000 U. I. de penicilina G potássica em intermédio de

(Os valores apontados representam as percentagens da potência inicial)

Tempo decorrido, após a preparação, em que foi praticada a dosagem	1 mês		2 meses		3 meses		5 meses		7 meses	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B

Substâncias		Clorocresol a 0,1%									
Formas de conservação	No frigorífico	96,78	97,38	96,4	95,13	90,74	89,01	91,38	79,97	90,13	67,97
	Temp. ^a ambiente	70,71	85	34,87	42,93	12,16	17,44	10,36	0	0	0
	Na estufa, a 37°	6,07	8,24	0	0						

Substâncias		<i>p</i> - Hidroxibenzoato de me									
Formas de conservação	No frigorífico	99,57	95,8	94,5	93,03	91,26	91,64	90,96	72,7	89,51	67,83
	Temp. ^a ambiente	72,53	79	33,92	27,94	21,17	11,83	0	0		
	Na estufa, a 37°	12,5	14,36	0	0						

Substâncias		<i>p</i> - Hidroxibenzoato de metilo a 0,12% + <i>p</i> - hidro									
Formas de conservação	No frigorífico	—	95,75	—	92,4	—	87,68	—	88,42	—	77,7
	Temp. ^a ambiente	—	77,92	—	35,09	—	18,43	—	0		
	Na estufa, a 37°	—	14,02	—	0						

Substâncias		Brometo de β-fenoxietildimetilidol									
Formas de conservação	No frigorífico	—	98,97	—	94,4	—	84,11	—	81,71	—	70,71
	Temp. ^a ambiente	—	81,22	—	34,87	—	13,97	—	0		
	Na estufa, a 37°	—	10,7	—	0	—					

(*) Supositórios esgotados, não permitindo a continuação de dosagens ulteriores.

NA FÓRMULA DOS SUPOSITÓRIOS

etilenglicóis (a fórmula B inclui 10 por cento de água).

medidas após os diferentes períodos de conservação).

meses	10 meses		11 meses		12 meses		13 meses		14 meses		15 meses	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	

relação ao peso total dos supositórios)

53,43	74,84	51,7	64,29	*							

0,1% (em relação ao peso total dos supositórios)

51,97	84,67	*	71,7	*							

proato de proprilo a 0015% (em relação ao peso total dos supositórios)

75,37	—	72,61	—	71,6	—	67,96	—	65,34	—	64,70	—	57,42

ônio a 1:5.000 (em relação ao peso total dos supositórios)

61,22	—	57,48	—	55,1	—	52,63	—	50,76	—	50,64	—	47,30

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

QUADRO VII

EFEITO DA INCLUSÃO DE SEQUESTRANTES DE IÕES METÁLICOS NOS SUPOSITÓRIOS
 Supositórios de 100.000 U. I. de penicilina G potássica com intermédio de polietilenglicóis (Fórmula B)

Tempo decorrido após a preparação	15 dias														
	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	7 meses	9 meses	10 meses	11 meses	12 meses	13 meses	14 meses	15 meses		
Sem substância	No frigorífico	96,10	98,5	90,4	88,3	85,4	71,72	62,5	57,52	55,86	50,30	46,4	43,61	40,1	
	A temperatura ambiente	91,82	35,99	21,55	*										
	Na estufa, a 37°	29,1	0												
Com 2,3-dimer-captopropanol (1:100.000)	No frigorífico	84,7	79	71,59	*										
	A temperatura ambiente	84,60	35,86	14,56	0										
	Na estufa, a 37°	20,95	0												
Com etilenodiaminotetracetato tetra-sódico (1:500)	A temperatura ambiente	96,46	74,77	34,87	38,42	34,85									
	No frigorífico	—	97,5	92,08	90,1	89,45	85,18	76,21	66,71	61,72	55,69	53,59	49,86	44,74	
	A temperatura ambiente	—	8,24	0											
Com «Stabiline O» (1:5000)	Na estufa, a 37°	—	7,1	0											

(*) Supositórios esgotados, não permitindo a realização de mais dosagens.

Estudo do efeito da «Stabiline O»

A «Stabiline O», que quimicamente seria um tetraidroxiaminoundecanodicarboxilato dissódico, é outro sequestrante de metais pesados que actuaria por formação de compostos não ionizáveis com os iões metálicos, produzido pela *Fine Chemicals of Canada Limited*.

Utilizámo-lo na quantidade de 0,2 por mil em relação à totalidade do supositório.

Os resultados obtidos constam do Quadro VII.

ACÇÃO ESTABILIZANTE DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Para certas outras substâncias tem sido reconhecida uma certa acção estabilizante da penicilina em solução, sem, no entanto, se reconhecer o mecanismo actuante por que desempenham tal papel. É o caso da hexametilnatetramina, a que HOBBS e companheiros⁽²³⁾ reconheceram marcado poder estabilizador de soluções de penicilina G sódica.

Na realidade, não se conhece perfeitamente a forma como exerce tal actuação. Provavelmente, protegerá da rotura a parte mais vulnerável da molécula penicilínica, seja o anel β -lactâmico, o que poderá executar por diferentes mecanismos: ligação directa a este anel, ligação a outra parte da molécula da penicilina criando a necessária tensão electrónica para outra substância reagir com o citado anel, ou, ainda, reagindo com a penicilina considerada como um ácido, semelhantemente à possibilidade que a hexametilnatetramina tem revelado de reagir com certos ácidos (por exemplo, salicílico, benzóico e bórico) e certos sais metálicos (como o acetato de sódio).

Usámos a hexametilnatetramina nas concentrações de 10 % e 20 %, em relação à quantidade de penicilina.

Os resultados obtidos encontram-se inscritos no Quadro VIII.

Estudo sobre o efeito do Tioglicerol

O ano passado foi publicada uma patente para estabilizar soluções de antibióticos à custa de uma classe de agentes estabilizantes em que se inclui o tioglicerol, tiossorbitol e tioglucose⁽⁴⁸⁾.

Experimentámos o primeiro destes compostos, na proporção de 0,1 % em relação à totalidade dos supositórios.

Os resultados correspondentes encontram-se anotados no Quadro IX.

A fim de se confirmar o efeito alterante do tioglicerol, repetiram-se estes ensaios preparando novos supositórios em data diferente (uns preparados em 26 de Maio e outros em 10 de Dezembro) e com outro lote de polietilenoglicóis.

Como é óbvio, nestas condições, houve que preparar novos supositórios sem tioglicerol.

O efeito prejudicial desta substância reverificou-se.

EFEITO DA INCLUSÃO DE HEXAMETILENA

Supositórios de 100.000 U. I. de penicilina G potássica em interme

Tempo decorrido após a preparação em que foi praticada a dosagem		15 dias		1 mês		2 meses		3 meses		4 meses		
		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Fórmulas (Percentagens em relação à penicilina)		A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
Formas de conservação	No frigorífico	sem substância	99,12	98,38	98,10	94,71	92,66	89,99	88,14	89,75	87,78	88,14
		com hexametilena-tetramina a 10%	96,52	97,65	96,74	93,43	94,1	95,1	86,4	91,13	87,22	94,3
		com hexametilena-tetramina a 20%	95,83	95,66	97,3	97,5	89,67	99,1	84,48	88,87	85,1	95,4
	A temperatura ambiente	sem substância	83,94	93,91	75,68	89,10	47,5	61,05	18,5	24,66	8,24	12,5
		com hexametilena-tetramina a 10%	101,6	99,7	92,27	99,1	57,84	70,42	45,0	63,07	30,7	36,8
		com hexametilena-tetramina a 20%	89,15	90,27	90,97	87,55	66,16	70,84	41,41	58,81	28,92	31,8
Na estufa, a 37°	sem substância	31,21	26,77	14,56	11,56							
	com hexametilena-tetramina a 10%	49,31	52,13	23,65	40,93	5,44	11,5					
	com hexametilena-tetramina a 20%	40,42	41,37	29,94	30,88							

(*) Os supositórios esgotaram-se, pelo que não se puderam continuar as dosagens em data

QUADRO IX

EFEITO DA INCLUSÃO DE TIOLICEROL NOS SUPOSITÓRIOS

Supositórios de 100.000 U. I. de penicilina G potássica (Fórmula B)

Tempo decorrido após a preparação		15 dias	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses	8 meses	9 meses	10 meses	11 meses	12 meses
No frigorífico	Sem substância	99,4	98,4	95,2	94,71	93,82	88,93	86,36	87,92	85,3	84,51	75,87	69,74	67,35
	Com tioglicérol	92,1	86,1	73,07	65,2	59,3	51,59	45,54	45,31	42,5	39,9	27,17	25,95	24,83
A temperatura ambiente	Sem substância	93,1	84,11	32,09	11,7	0								
	Com tioglicérol	40,5	32,43	12,04	0									
Na estufa, a 37°	Sem substância	25,77	0											
	Com tioglicérol	0	0											

Formas de conservação

QUADRO X

EFEITO DA INCLUSÃO DE PRODUTOS ASSOCIADOS NA FÓRMULA DOS SUPOSITÓRIOS

Conservação à temperatura ambiente (Supositórios preparados em 13 de Abril)

Supositórios de 100.000 U.I. de penicilina G potássica em intermédio de polietilenoglicóis

Tempo decorrido após a preparação em que foi praticada a dosagem	2 meses		3 meses		4 meses		6 meses		8 meses	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
Fórmulas										
Sem substância	41,18	66,0	14,35	48,67	0	26,06	0	0	0	0
Citrato de sódio esterilizado (a 25%, em relação à penicilina) + Nipagina M. (0,12%, em relação ao total) + Nipazol. (0,015%, em relação ao total)	38,91	70,71	13,23	61,55	0	30,78	0	0	0	0
Citrato de sódio esterilizado (idem) + Stabilene O. (0,02%, em relação ao total)	46,65	33,45	14,36	0	0	0	0	0	0	0
Citrato de sódio esterilizado (idem) + Bradazol. (0,02%, em relação ao total)	40,05	79	18,18	57,44	0	50	0	19,48	0	0
Citrato de sódio esterilizado + Nipagina. (idem) + Nipazol. (idem) + Stabilene O. (idem)	54,34	76,84	33,45	40,34	18,95	24,66	0	0	0	0

Substâncias

ACÇÃO ESTABILIZANTE DE SUBSTÂNCIAS ASSOCIADAS

Vários autores puderam verificar, no estudo da conservação da penicilina em soluções aquosas, que a acção conjugada de mais de uma substância conservadora pode reforçar o efeito benéfico observado com elas quando utilizadas em separado.

Por esta razão, procedemos ao estudo do efeito de algumas substâncias utilizadas conjugadamente.

Assim experimentámos as seguintes associações:

Citrato de sódio estéril + «Nipagina» + «Nipazol»

Citrato de sódio estéril + «Bradazol»

Citrato de sódio estéril + «Stabiline»

Citrato de sódio estéril + «Nipagina» + «Nipazol» + Hexametilene-tramina

Os resultados respeitantes a estes ensaios encontram-se referidos no Quadro X.

DISCUSSÃO

— Como se sabe, a presença de água numa fórmula contendo uma penicilina hidrossolúvel acelera, acentuadamente, o decréscimo da actividade antibiótica já que é de natureza hidrolítica a reacção alterante.

Sucede, pois, que esperávamos observar que a inclusão de água na fórmula dos supositórios (10 por cento em relação ao total de intermédio) afectasse um tanto a velocidade de redução do poder antimicrobiano da penicilina. Os resultados, porém, por nós obtidos não confirmaram essa expectativa. A presença de água, naquela proporção na fórmula dos supositórios, não ocasionou redução de actividade antibiótica. Se houvésemos que supor algum efeito determinado pela sua inclusão, pareceria, mesmo, que favoreceria um pouco a conservação — facto para o qual não nos ocorreria explicação e que será apenas, porventura, aparente.

— A temperatura a que os supositórios foram conservados revelou-se como factor altamente influenciador sobre o ritmo de perda da sua actividade antibiótica.

A diferença de velocidade em que a queda de poder antimicrobiano decorre é flagrante. É de tal forma marcada a influência da temperatura que é fácil encontrarem-se divergências na manutenção da actividade entre supositórios preparados em estações diferentes do ano.

A própria lenta alteração penicilínica, ocorrida quando os supositórios são conservados em frigorífico que se abra algumas vezes por dia, sofre uma certa aceleração durante os meses de Verão.

É bem patente e mesmo muito marcada, pois, a influência da temperatura de conservação dos supositórios sobre a manutenção da sua actividade antibiótica.

— Os polietilenoglicóis, intermédios por nós usados nos supositórios em ensaio de penicilina G potássica, apresentam uma reacção ácida. Os diferentes produtores destes produtos apontam que a solução a 10 % pode

revelar um valor de pH indo de 4,5 (ou, mesmo, de 4,0) a 7,0. Como temos largamente verificado, o valor de pH desta solução é variável de lote para lote em produtos de um mesmo produtor.

Os «Carbowax» (polietilenoglicóis da *Carbide and Carbon Chemicals Corporation*) levam à obtenção de uma solução a 10 % com pH habitualmente entre 5,5 e 6,5. Mas polietilenoglicóis de outras proveniências temos encontrado (germânica, por exemplo) cujas soluções naquela concentração apresentam valores de pH bem mais baixos. Em resumo: embora com larga variação, os polietilenoglicóis possuem uma reacção ácida.

Ora, como se sabe, o meio ácido promove uma destruição da penicilina.

A influência do valor de pH sobre a benzilpenicilina tem sido particularmente apreciada com o antibiótico em solução aquosa.

A alteração que ocorre em solução aquosa estéril é de natureza hidrolítica, traduzindo-se, como já indicámos, na abertura do anel β -lactâmico, resultando ácido penicilínico.

BENEDICT e colaboradores⁽⁵⁾ mostraram que, representando gráficamente esta hidrólise, ela se apresenta como uma recta, tomando num dos eixos o tempo de conservação e no outro o logaritmo da actividade.

Vários autores deram conta nos seus trabalhos^(1, 4, 20, 24, 30) de que as soluções benzilpenicilínicas revelavam o máximo da sua estabilidade, mantendo constantes as outras condições interferentes, como temperatura, concentrações, etc., a um valor de pH próximo da neutralidade.

Em publicação ulterior, daremos conta do efeito observado sobre a conservação da actividade penicilínica dos supositórios preparados com polietilenoglicóis submetidos a ajustamento do pH a valor conveniente.

Desde já anotamos que esse ajustamento permite obter, por forma muito nítida, resultados benéficos.

Aliás, temos tido ocasião de verificar, por outro lado, que a conservação da actividade da benzilpenicilina potássica é diferentemente afectada, por forma apreciável, consoante o valor de pH do lote de polietilenoglicóis usado (solução a 10 %).

No presente trabalho, a inclusão nas fórmulas de fosfato monopotássico e de citrato poderia, sob o simples aspecto de modificação de pH do meio e eventual efeito tamponizante, acarretar certo benefício na conservação da actividade antimicrobiana da penicilina.

Os resultados obtidos, porém, parecem permitir dissociar completamente as consequências da inclusão destas substâncias do simples efeito de modificação de pH.

— O efeito benéfico resultante da presença de citrato de sódio nas fórmulas dos supositórios é reconhecido nos supositórios conservados nas três diferentes condições de temperatura: frigorífico, temperatura ambiente e estufa.

As fórmulas hidratadas mostram manter por maior lapso de tempo a actividade penicilínica do que as isentas de água.

Este fenómeno revelou-se como uma observação praticamente de ordem geral. Quando a substância incluída na fórmula do supositório era favorável à conservação da penicilina, nas preparações contendo água essa acção beneficiadora mostrou-se por forma mais acentuada; quando o composto adicionado desempenha uma acção prejudicial sobre a actividade

antibiótica, essa acção apresentou-se, também, mais marcada nas preparações inserindo água do que naquelas que não a continham.

Parece admissível interpretar o facto como devido à circunstância de a água, dissolvendo o agente adicionado, permitir-lhe, por um contacto mais íntimo, exercer mais fortemente o seu efeito sobre a conservação da penicilina, quer ele seja benéfico ou prejudicial.

RESULTADOS

— As avaliações da actividade antibiótica, determinada periódicamente após a preparação das 2 fórmulas de supositórios (uma contendo 10 % de água), e cujos valores numéricos foram registados no Quadro I, permitem reconhecer que a velocidade de alteração sofrida pela penicilina G potássica é altamente influenciada pela temperatura a que os supositórios são conservados.

Em condições de igualdade (em que particularmente assume importância a utilização do mesmo lote de intermédios, que, como se referiu, variam de valores de pH), a temperatura de conservação exerce uma influência enorme no ritmo de alteração.

Enquanto em supositórios mantidos à temperatura constante de 37°, a sua actividade havia decaído, no 15.º dia após a preparação, para pouco mais de $\frac{1}{4}$ da actividade inicial e se tornava nula decorrido 1 mês após a obtenção, esses mesmos supositórios haviam perdido apenas cerca de $\frac{1}{4}$ da actividade ao cabo de 1 mês, enquanto no frigorífico mantinham, ao fim de igual período, praticamente, a totalidade da potência. Decorridos 6 meses de conservação nestas condições, apresentavam ainda mais de $\frac{3}{4}$ do poder inibidor inicial.

— A inclusão de fosfato monopotássico nas fórmulas dos supositórios (nas proporções de 20 e 40 % em relação ao peso de penicilina) não acarretou qualquer benefício na conservação da actividade penicilínica. A junção de citrato de sódio (nas proporções de 5 e 25 % em referência ao peso de antibiótico) mostrou favorecer o prolongamento da manutenção da actividade antibiótica dos supositórios.

O efeito benéfico do citrato foi reconhecido ao cabo de 2 meses após a preparação dos supositórios, quando aqueles preparados sem citrato haviam atingido uma redução de actividade de cerca de $\frac{1}{2}$ da inicial e as fórmulas incluindo aquele composto ainda mantinham actividades marcadamente mais elevadas.

A acção beneficiadora foi ligeiramente mais acentuada para as fórmulas contendo a maior proporção de citrato, isto é, para os supositórios contendo 25 % (em relação ao teor penicilínico) em confronto com os que incluíam 5 %.

Ao cabo de 4 meses após a preparação dos supositórios, a melhoria de conservação conferida pela presença do citrato de sódio é patente e acentuada: enquanto os supositórios sem conservador e mantidos à temperatura ambiente (à temperatura ambiente mas à mesma temperatura, pois

preparados na mesma data e conservados em condições absolutamente idênticas) estavam quase privados de actividade, as fórmulas contendo citrato ainda revelavam cerca de 50 % da actividade inicial.

Nos supositórios mantidos na estufa a 37°, a diferença de actividade é igualmente flagrante entre os supositórios que contêm e os que não incluem citrato. Enquanto os que apresentam conservador possuíam uma actividade à volta de $\frac{1}{2}$ da original após 1 mês a 37°, os supositórios sem conservador mostravam apenas uma actividade antibiótica de cerca de $\frac{1}{10}$ da primitiva.

Nos supositórios mantidos no frigorífico, a acção benéfica ainda não é patente ao fim de meio ano, por os próprios supositórios não incluindo conservador manterem praticamente a totalidade da sua actividade; porém, ela é bem patente após um ano de conservação.

A utilização de citrato de sódio estéril não mostrou acentuar o efeito de aumento de conservação de actividade verificado com o sal não esterilizado.

— A adição de hexametáfosfato de sódio (nas proporções de 20 e 40 % em relação ao peso de penicilina) parece ter sido prejudicial à conservação da actividade antimicrobiana do antibiótico.

— A introdução de clorocresol nas fórmulas dos supositórios traduziu-se por um efeito nulo no que se reporta a um alargamento da manutenção da acção antimicrobiana.

— A junção de *p*-hidroxibenzoato de metilo ou a associação deste com o éster propílico não mostrou ocasionar prolongamento da actividade antibiótica dos supositórios.

— A adição aos supositórios de β -fenoxietildimetildodecylamónio, sob a forma de sal tetrassódico, não determinou qualquer benefício sobre a conservação da actividade penicilínica dos mesmos.

— A inclusão na fórmula dos supositórios de 2,3-dimercaptopropanol, na proporção de 1 : 100.000, não ocasionou aumento do período de actividade dos supositórios.

— A junção de etilenodiaminotetracetato tetrassódico aos supositórios, a 1 : 500, não ocasionou sensível acréscimo do período de manutenção da actividade antibiótica dos mesmos.

— A utilização do sequestrante de metais pesados «Stabline O», na quantidade de 1 : 5.000, originou redução do período durante o qual os supositórios mantinham a sua eficiência penicilínica.

— A inclusão de hexametileno-tetramina nas fórmulas dos supositórios ocasionou um certo grau de acréscimo na manutenção da actividade, verificável em todas as condições de conservação (no frigorífico, à temperatura ambiente e, na estufa, a 37°), embora ligeiramente inferior ao observado com a junção de citrato de sódio.

O efeito nos supositórios conservados à temperatura ambiente passou a ser evidente no 3.º mês após a sua preparação.

Não se observou diferença de efeito pelo emprego de 20 % em vez de 10 % (em relação ao teor penicilínico) de hexametileno-tetramina.

— A adição de tioglicerol aos supositórios, na proporção de 0,1 %, produziu um decréscimo do período de manutenção da actividade antimicrobiana.

— A associação ao citrato de sódio de 2,3-dimercaptopropanol, de «Stabiline O», de *p*-hidroxibenzoato de metilo e *p*-hidroxibenzoato de propilo, destes ésteres e mais hexametenatetramina não ocasionou acréscimo da acção favorável à conservação da actividade penicilínica dos supositórios reconhecida quando se empregava isoladamente o citrato de sódio.

CONCLUSÕES

1 — Os supositórios de penicilina G potássica preparados com polietilenoglicóis, pela técnica descrita e segundo as fórmulas indicadas, perdem progressivamente a sua actividade antibiótica à medida que decorre o período de conservação, por forma relativamente rápida.

2 — Esta redução de actividade é acentuadamente variável consoante a temperatura de conservação.

3 — A inclusão de água (10 % em relação ao intermédio total) na fórmula dos supositórios não mostrou acentuar a velocidade com que decresce a sua actividade.

4 — A junção de fosfato monopotássico, a adição de citrato de sódio e a inclusão de hexametáfosfato de sódio (qualquer destas substâncias empregadas em 2 concentrações diferentes) determinaram, respectivamente (e tanto para as fórmulas contendo como para as isentas de água), um efeito nulo, benéfico e talvez prejudicial sobre a manutenção da actividade antibiótica dos supositórios.

O efeito benéfico resultante da inclusão do citrato de sódio foi concordantemente evidente nos supositórios conservados em todas as diferentes condições de temperatura (frigorífico, ambiente e estufa).

5 — O emprego de citrato de sódio que havia sido previamente esterilizado não mostrou qualquer vantagem sobre o que não havia sido submetido àquele tratamento, visto não se ter observado reforçamento da sua verificada acção estabilizante.

6 — A adição de certas substâncias anti-sépticas aos supositórios (*p*-hidroxibenzoato de metilo, este sal associado ao éster propílico, o brometo de 6-fenoxietilidimetildecilamónio) não acarretou qualquer sensível benefício no que se refere ao prolongamento da actividade antibiótica dos supositórios, durante o período de conservação.

7 — A junção de substâncias sequestrantes de iões metálicos não ocasionou aumento do período de conservação da actividade antibiótica dos supositórios, no que se reporta ao 2,3-dimercaptopropanol e ao etileno-diaminotetracetato tetrassódico, mas determinou redução desse período quando se usou «Stabiline O».

8 — A adição de hexametenatetramina aos supositórios determinou um certo prolongamento da sua actividade antibiótica.

9 — A inclusão de tioglicerol aos supositórios originou um aceleração da perda de actividade penicilínica, durante o período de conservação.

10 — A associação de algumas drogas anti-sépticas ou de agentes sequestrantes de metais ao citrato de sódio não mostrou reforçar a acção benéfica verificada quando isoladamente se incluía nos supositórios este sal.

SUMMARY

The authors tried to determine the rate of destruction of penicillin G potassium in suppositories made with polyethyleneglycols. They also tried to determine what factors caused that alteration and studied the effect of adding substances that might help to avoid alteration.

The suppositories, made with 100.000 U.I. of penicillin G potassium, were prepared always by the fusion method and had average weight of 2.3 Gm. They were prepared with the following bases (one with water and one without):

Formula A: Polyethyleneglycol 6000 75 parts
 » 1500 7.5 »
 » 300 7.5 »

Formula B: Polyethyleneglycol 6000 75 »
 » 1500 7.5 »
 » 300 1.5 »
 Distilled water 10 »

All the penicillin assays were carried out microbiologically because of the fact that the iodometric method was not satisfactory.

The suppositories lost the penicillin activity gradually but more rapidly towards the end.

The temperature had an important effect on the rate of destruction of the penicillin. The rate of alteration also varied with the batch of polyethyleneglycol used probably due to variations of pH.

A addition of water did not increase the rate of destruction.

The addition of monopotassium phosphate, sodium citrate or sodium hexamethaphosphate (all added in two different concentration) caused both in the water-less and the water-containing formula, respectively: no effect, improvement and may be a bad effect on the stability of the antibiotic activity.

The presence of certain bacteriostatic substances (chlorocresol, methyl p-hydroxybenzoate, methyl and propyl-p-hydroxybenzoates, -phenoxyethyl-dimethyldodecylammonium bromide) did not improve the stability of the suppositories.

The addition of chelating agents caused no improvement when 2,3-dimercaptopropanol and tetrasodium ethylenediaminetetracetate were used and with «Stabiline O» a more rapid loss of activity occurred.

Hexamethylenetetramine improved the stability of the suppositories.

Thioglycerol increased the rate of destruction of the penicillin.

The association of some bacteriostatics or chelating agents to sodium citrate did not improve the action of the latter alone.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) ABRAHAM, E. P., CHAIN, E. e HOLIDAY, E. R.: *Brit. J. exp. Pathol.*, **23**, 103 (1942).
 (²) ABURAYA, H. e HISAO, S.: *Japan J. Pharm. and Chem.*, **24**, 45 (1952).
 (³) ANDREWS, G. C.: *Bull. Hudson County Med. Soc.*, **27**, 6 (1945).
 (⁴) BENEDICT, R. G., SCHMIDT, W. H., COGHILL, R. D. e OLEOSON, A. P., *J. Bact.*, **49**, 85 (1945).

- (⁵) BENEDICT, R. G., SCHMIDT, W. H., COGHILL, R. D. e OLEOSON, A. P.: *J. Bact.*, 51, 291 (1946).
- (⁶) BERK, B., SHEFARD, B. M. e GLASER, C.: *Science*, 105, 239 (1947).
- (⁷) BJERGAARD, K. P. e TONNESEN, M.: *Svensk Farm. Tidskr.*, 55, 239 (1952).
- (⁸) CARR, T. e WING, W. T.: *Pharm. J.*: 167, 63 (1951).
- (⁹) CHAIN, E. B. e PHILPOT, F. J.: *Brit.* 638, 535, June 7, 1950.
- (¹⁰) CHAIN, E., PHILPOT, F. P. e CALLOW, D.: *Arch. Biochem.*, 18, 171 (1948).
- (¹¹) CLAPHAM, P. C. H. V.: *Pharm. J.*, 165, 126 (1950).
- (¹²) CLAYTON, J. L., HEMS, B. A., ROBINSON, F. A., ANDREWS, R. D. e HUNWICKE, R. F.: *Bioch. J.*, 38, 452 (1944).
- (¹³) COULTHARD, C. E., FAWCETT, R., LEWIS, D. G. e SYKES, G.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 3, 748 (1951).
- (¹⁴) COULTHARD, C. E., FAWCETT, R., LEWIS, D. G. e SYKES, G.: *Pharm. J.*, 167, 191 (1951)
- (¹⁵) DENSTON, R.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 312 (1946); *Pharm. J.*, 2, 71 (1946).
- (¹⁶) DENSTON, R. e LEES, K. A.: *Quart. J. Pharmacol.*, 19, 239 (1946).
- (¹⁷) EISNER, H. e PORZECANSKI, B.: *Science*, 103, 629 (1946).
- (¹⁸) ERLAUTO, R. J. e CLYMER, H. A.: *Science*, 105, 130 (1947).
- (¹⁹) GONZALEZ, DIEZ R.: *Tesis quim., Univ. Chile*, 2, 180 (1950).
- (²⁰) HADGRAFT, J. W., HOPPER, C. J. e SHORT, P.: *Pharm. J.*, 167, 12 (1951).
- (²¹) HALLIWELL, G.: *Nature*, 159, 747 (1947).
- (²²) HAHN, L.: *Lancet*, I, 408 (1947).
- (²³) HAHN, L.: *Nature*, 160, 639 (1947).
- (²⁴) HOBBS, R. J., LEVINGSTONE, J. L., REECE, J. e WOODARD, W. A.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 4, 911 (1952).
- (²⁵) JOHNSON, B. e LERRIGO, A. F.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 183 (1947).
- (²⁶) LEVIN, R.: *Pharm. J.*, II, 299 (1953).
- (²⁷) LEVIN, R.: *J. Pharm. Pharmacol.*, 5, 917 (1953).
- (²⁸) MACEK, T. J., HANUS, E. J. e FELLER, B. A.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, 37, 322 (1948).
- (²⁹) MAY, H. B.: *J. Path. Bact.*, 57, 259 (1945).
- (³⁰) MOHS, F. E.: *Arch. Surg.*, 52, 466 (1946).
- (³¹) MOLINAS, S. e WELCH, H. J.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 36, 41 (1947).
- (³²) PAYNE, M. H.: *Pharm. J.*, 2, 133 (1945).
- (³³) POLICHENCO, M. e CORONATO, R. C.: *Rev. farm.*, 93, 250 (1951).
- (³⁴) PRATT, R.: *Am. J. Botany*, 32, 528 (1945).
- (³⁵) PRATT, R.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 36, 69 (1947).
- (³⁶) PULVERTAFF, R. J. V. e YUDKIN, J.: *Nature*, 156, 82 (1945).
- (³⁷) PULVERTAFF, R. J. V. e YUDKIN, J.: *Nature*, II, 265 (1946).
- (³⁸) SHERWOOD, R. R. e MATCOCKS, A. M.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 40, 90 (1951).
- (³⁹) SILVA CARVALHO, L.: «Penicilina, Propriedades, Ensaio e Preparações Galénicas», Coimbra, 1949, p. 18-22.
- (⁴⁰) *Op. cit.*, p. 369-372.
- (⁴¹) SILVA CARVALHO, L. e ALVES DOS SANTOS, M. L.: Trabalho não publicado.
- (⁴²) SMITH, E. L.: «British Pharmaceutical Conference», 1946. *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 312 (1946); *Pharm. J.*, 2, 71 (1946).
- (⁴³) SMITH E. L.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.*, 19, 309 (1946).
- (⁴⁴) SWALLOW, W.: *Pharm. J.*, 168, 467 (1952).
- (⁴⁵) UFFELLIE, O. F. e NIJLAND, R. M.: *Pharm. Weekbl.*, 85, 39 (1950).
- (⁴⁶) ULEX, G. A.: *Arzn. Forsch.*, 1, 178 (1951).
- (⁴⁷) WING, W. T.: *Pharm. J.*, 167, 65 (1951).
- (⁴⁸) Patente austriaca n.º 176297, Oct. 10, 1953.
- (⁴⁹) *Brit.* 645,180, Oct. 25, 1950.
- (⁵⁰) U.S.P. 2,643,998, June 3, 1953.
- (⁵¹) «A preliminary report by the Bacteriostatic Sub Comitte of the Conference on the Controle of Antibiotics», *Pharm. J.*, I, 229 (1954).
- (⁵²) Brevet d'Invention n.º 966.410, 10 Oct. 1950.

SUBSTITUIÇÃO DO EXTRACTO DE CARNE PELA FARINHA DE SOJA, NA PREPARAÇÃO DE ALGUNS MEIOS DE CULTURA APLICADOS À ANÁLISE BACTERIOLÓGICA DAS ÁGUAS (NOTA)

CARLOS CÂNDIDO COUTINHO

Capitão-tenente Farmacêutico Naval

Chefe dos Laboratórios

da Companhia das Águas de Lisboa

JUDITE SERPA CASTELO RODRIGUES

Farmacêutica

Analista do Laboratório de Bacteriologia

da Companhia das Águas de Lisboa

Lemos algures uma pequena notícia sobre o emprego da farinha de soja e de tremçoço na preparação de meios de cultura; lembrámo-nos então de substituir o extracto de carne pela soja, por haver falta nos nossos mercados de extracto de carne Liebig ou Brasil.

Estes extractos são os únicos que nos têm dado resultados na preparação de meios de cultura, com excepção do de Difco, mas este é muito caro, pois que com os restantes se verifica um certo grau de inibição no desenvolvimento das bactérias, possivelmente em virtude da presença de certos conservadores, que não o cloreto de sódio.

A farinha de soja, isenta de óleo, é um produto rico em proteína, contendo apenas uma pequena quantidade de amido, o que facilita a clarificação dos meios por simples filtração.

a) Preparámos caldo lactosado com bilis, substituindo o extracto de carne por diversas quantidades de farinha de soja.

Verificámos que a dose ideal era de 2 grs., por mil.

A quantidade de gás formado por uma cultura de organismos coliformes neste meio é muito semelhante à verificada no meio padrão (com extracto de carne) e maior do que no meio sem extracto; isto é, somente com peptona.

b) Seguidamente preparámos gelosa para contagem das colónias, substituindo o extracto de carne igualmente pela farinha de soja e obtivemos resultados semelhantes com os dois meios.

As colónias que se obtiveram em gelosa com farinha de soja são mais transparentes e um pouco mais pequenas do que as que se desenvolveram em gelosa de carne. Isto, já se vê, no caso das colónias dos mesmos organismos bacterianos.

c) Em meio de Endo preparado com farinha de soja as colónias dos coliformes e principalmente ao do Esch. coli tipo I e as do Esch. freundii apresentavam-se altamente características exibindo um aspecto metálico e com hilo central, mas mais desenvolvidas do que em meio de Endo preparado com extracto de carne.

Este meio mostrou-se também muito favorável à cultura do Aerobacter II.

Para obter meios bem clarificados aconselha-se ferver durante 10 minutos a farinha de soja com a água, dissolver a peptona, o cloreto de sódio, a lactose e a bilis, e depois de frio, acertar o pH a 7,8 - 8,2 e esterilizar.

Deixar arrefecer, filtrar e verificar o pH. Este fica em geral compreendido entre 7,0 - 7,2.

Lisboa, 19 de Julho de 1954.

(Trabalho executado nos Laboratórios da Companhia das Águas de Lisboa)

NOTA SOBRE O DOSEAMENTO DO P. A. S. E DA ISONIAZIDA EM PREPARADOS GALÉNICOS MISTOS (*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL

Chefe dos Serv. Farm. do Hosp. Santa Marta

EMA QUINTA LOPES

Assistente livre

Quando, há já algum tempo, no Hospital Escolar de Santa Marta, nos foi solicitada a preparação dum injectável misto de isoniazida e P.A.S. sódico, para venoclise, tivemos necessidade de estabelecer um processo de verificação da solução, a fim de podermos averiguar da sua estabilidade, após esterilização e sob a acção do tempo.

Como a maioria das reacções descritas para a hidrazida isonicotínica (1) são interferidas pelo P.A.S. (2), escolhemos para este a reacção com o cloreto férrico (2), e para a isoniazida pareceu-nos susceptível de aproveitamento a reacção corada que se observa pela adição de uma solução de nitroprussiato de sódio e ferricianeto de potássio em meio alcalino (3).

Os ensaios efectuados, no sentido de tentar o doseamento conjunto dos dois medicamentos, utilizando as reacções indicadas, constitui o assunto da presente nota.

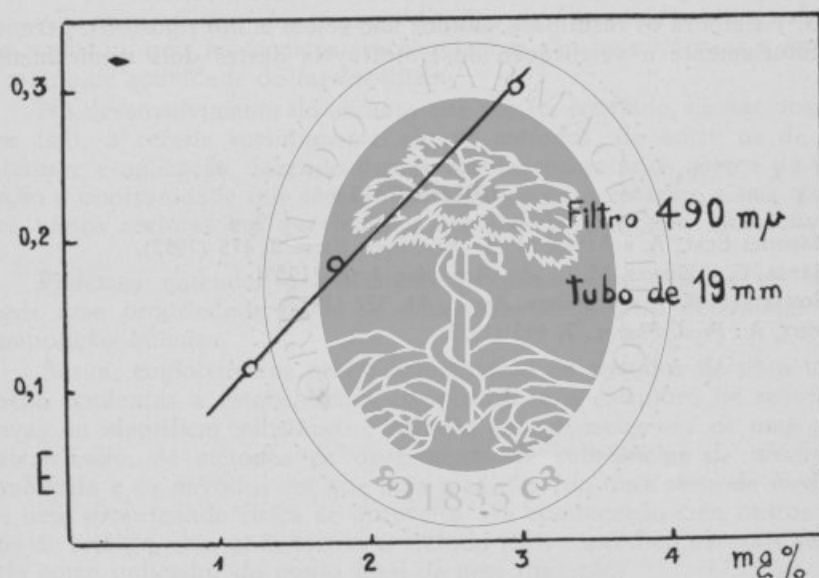
A partir de um soluto a 0,06 % de isoniazida, fizemos ensaios preliminares quantitativos com solutos de concentrações compreendidas entre 1,2 e 3 mg %.

Usámos como reagente uma mistura em volumes iguais de solutos a 10 % de nitroprussiato de sódio, ferricianeto de potássio e soda, diluídos com água, na ocasião do emprego, a 1 : 100 (3).

(*) Trabalho apresentado ao 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Santiago de Compostela, Agosto de 1954).

Seguimos a técnica descrita por MONASTERO ⁽³⁾ para a estreptomocina, adicionando a 5 ml. do soluto de hidrazida, 5 ml. do reagente, e usando como branco água destilada com igual volume do reagente.

Embora a coloração não se modifique sensivelmente com o tempo, fizemos as leituras, num espectrofotómetro Colleman Jr., ao fim de 5 minutos, usando o filtro de 490 m μ . Traçada a linha de calibração, vimos que na zona escolhida a reacção descrita por ROUX ⁽⁴⁾ segue a lei de Lambert-Beer, como pode ver-se na gráfico seguinte



Centro de Documentação Farmacêutica

Verificámos depois, ao tentar esta determinação num soluto misto de hidrazida a 0,06 % e P.A.S. sódico a 3 %, que a interferência do último era praticamente nula.

Caso idêntico constatámos quanto ao comportamento da isoniazida na dosagem, nessa mesma solução, do P.A.S. sódico, pela reacção do cloreto férrico, seguindo a técnica de MATA e NUNES ⁽²⁾.

Todavia, para evitar os pequenos erros causados pela presença de qualquer destes compostos na determinação do outro, resolvemos, no ensaio a branco, substituir a água destilada por um soluto de P.A.S. sódico, ou hidrazida, na concentração correspondente, consoante se pretenda dosar respectivamente a hidrazida ou o sal sódico do P.A.S. Nestes ensaios a branco, incluímos ainda o estabilizante empregado neste injectável (rongalite na concentração de 0,25 ‰), o qual não mostrou contudo qualquer interferência nas duas reacções coradas.

Nos ensaios efectuados com solutos esterilizados, encontrámos para o P.A.S. sódico concordância de valores, ao contrário do que sucedeu para a hidrazida, em que ao soluto estéril correspondeu uma densidade óptica

levemente maior (cerca de 10 %), facto que nos fez pensar numa provável degradação do produto pelo calor, com formação dum composto com maior reactividade para o reagente de MONASTERO.

Os resultados dos ensaios efectuados levaram às seguintes conclusões principais:

1.^a) Nas condições experimentais ensaiadas a isoniazida pode ser dosada, em presença do P.A.S. sódico e rongalite, utilizando a coloração alaranjada obtida com nitroprussiato e ferricianeto em meio alcalino.

2.^a) Nas mesmas soluções mistas, o P.A.S. pode determinar-se, utilizando a coloração avermelhada obtida com o cloreto férrico.

3.^a) Embora os resultados obtidos não sejam muito rigorosos, permitem satisfatoriamente a verificação dos injectáveis destes dois medicamentos.



BIBLIOGRAFIA

- (¹) MARQUES LEAL, A. e ALVES, M. A.: *Rev. Port. Farm.* **2**, 175 (1952).
 (²) MATTA, G. e NUNES, M. L.: *An. Azevedos*, **1**, 28 (1950).
 (³) MONASTERO, F.: *J. Am. Pharm. Assoc.*, **41**, 322 (1952).
 (⁴) ROUX, A.: *Prod. Pharm.*, **7**, 493 (1952).

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

TÉCNICAS FÍSICO-QUÍMICAS AO SERVIÇO DA FARMÁCIA *

JOSÉ FERREIRA DO VALE SERRANO

Prof. extr. da Faculdade de Farmácia do Porto

«*Técnicas Físico-Químicas ao Serviço da Farmácia*» — tema de enorme vastidão, pois as técnicas físico-químicas são hoje imensas e imenso é o campo de actividade do farmacêutico.

No desenvolvimento do assunto que nos foi confiado, limitar-nos-emos, por isso, a referir sucintamente alguns métodos, de entre os de maior interesse e aplicação, fazendo depois breves comentários acerca da preparação e oportunidade que tem o farmacêutico para recorrer a tais técnicas, nos vários sectores em que legitimamente pode exercer a sua actividade.

Podemos entender por técnicas físico-químicas aquelas em que se mede uma propriedade física de dada substância para determinar a sua composição química.

Assim, englobaremos nesta denominação os métodos de pura investigação tendentes a estabelecer a composição e a estrutura de substâncias novas ou identificar substâncias isoladas pela primeira vez de uma origem determinada, os métodos de doseamento de substâncias de natureza já conhecida e os métodos em que uma medição (ou uma série de medições) de uma propriedade física se aproveita, em combinação com outros métodos de análise, seja para tornar o método mais específico ou mais sensível, seja como indicador do ponto final de uma titulação.

Todos estes aspectos podem interessar ao farmacêutico — e todos, por isso, serão considerados.

Dos métodos físico-químicos, a *Fotometria* é ainda um dos mais utilizados e, dando ao termo o sentido mais amplo, pode dizer-se que é, simultaneamente, dos mais antigos e dos mais actuais. Desde a *Colorimetria*, que data de há várias dezenas de anos, até à *Espectrofotometria* no infra-vermelho, em plena evolução, a *Fotometria* abrange uma grande variedade de campos e de técnicas, das mais simples às mais delicadas, das mais usadas nas análises de rotina às mais preciosas na investigação.

Se bem que se pratiquem correntemente certas técnicas que dispensam qualquer aparelhagem especial, foram principalmente os espectrofotómetros que permitiram uma tão larga difusão destes métodos de análise, tornando possível a exploração de uma muito mais extensa zona do espectro e aumentando enormemente a sensibilidade e a precisão, bastante precárias

(*) Tema oficial apresentado ao 3.º Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Santiago de Compostela, Agosto de 1954).

nas técnicas simplificadas ou mesmo com fotômetros visuais. Com os espectrofotômetros mais perfeitos (de monocromador e dispositivo potenciométrico de compensação), consegue-se hoje erros não superiores a 1 %, podendo dosear-se quantidades de ordem do micrograma.

Escolhendo convenientemente o comprimento de onda, é possível determinar diversos componentes de uma mistura, sem necessidade de prévia separação, o que constitui tantas vezes enorme comodidade.

A zona visível e a ultra-violeta são, sem dúvida, as mais exploradas. Só, evidentemente, as substâncias coradas mostram faixas de absorção no visível e só para elas é possível a dosagem directa nesta região. Muitas substâncias incolores absorvem, todavia, no ultra-violeta e também para estas é possível uma dosagem directa. Existe, de resto, a possibilidade de recorrer a uma reacção corada que permita efectuar o doseamento na zona visível. Frequentemente se segue este caminho, pois que basta dispor de um fotómetro de mais baixo preço.

De um modo ou de outro, muito variados produtos farmacêuticos são analisados fotométricamente, tendo mesmo algumas farmacopeias (como a americana) adoptado estes métodos em diversos casos.

A absorção, especialmente no U.V., não interessa apenas pela possibilidade de determinações quantitativas. No que se refere a substâncias orgânicas, o espectro de absorção fornece indicações valiosas a respeito da sua estrutura. Encontram-se, geralmente, poucas faixas de absorção, atribuídas aos grupos «cromóforos», aos quais a molécula deve uma estrutura de ressonância; os máximos de absorção podem sofrer desvios no sentido dos grandes ou dos pequenos comprimentos de onda (batocrómicos ou hipsocrómicos), como consequência de substituintes introduzidos na molécula. Deste modo, o estudo da absorção nesta zona do espectro pode fornecer elementos importantes, como dissemos, para estabelecer a estrutura de um dado composto.

Até há pouco tempo, este estudo era geralmente feito por métodos fotográficos; hoje, no entanto, usam-se quase exclusivamente os espectrofotômetros registadores, com os quais pode percorrer-se, de um modo contínuo, a região de comprimentos de onda que interessa. Em menos de trinta minutos pode obter-se o registo completo, com o máximo de precisão, desde 200 até 800 $m\mu$, com um excelente grau de monocromaticidade (da ordem do Angström).

Apesar de tudo, a aplicação do espectro ultra-violeta na identificação de compostos orgânicos está limitada pela relativa simplicidade dos espectros e pelo facto de muitos compostos não absorverem neste região.

Com a mesma finalidade, a absorção no infra-vermelho é, indiscutivelmente, de muito maior interesse. O espectro infra-vermelho corresponde aos movimentos de vibração dos átomos e de rotação da molécula. Enquanto que só as moléculas capazes de ressonância mostram absorção no visível e ultra-violeta, todos os compostos orgânicos absorvem no I.V. As faixas são características das ligações e grupos funcionais existentes na molécula e também, em menor grau, do tamanho e estrutura geral desta.

Pode atribuir-se ao infra-vermelho o limite superior de 300 μ ; comprimentos de onda maiores correspondem à região das micro-ondas (ondas de rádio de alta frequência), região que começa também a ser explorada com finalidades analíticas. Todavia, a região de interesse em Análise vai

apenas de 2,5 a 25 μ , onde se situam as faixas de absorção relativas à vibração dos átomos e à combinação destas vibrações com a rotação da molécula, isto é, as faixas de absorção que constituem o espectro de vibração-rotação.

No aspecto quantitativo, o método é excepcionalmente útil no caso de misturas difíceis de analisar por outros processos. Como o espectro infra-vermelho é sempre muito complexo, é possível escolher comprimentos de onda correspondentes à absorção selectiva dos vários componentes, doseando-os assim separadamente.

Como os materiais utilizados geralmente em Óptica absorvem fortemente estes comprimentos de onda, os aparelhos são muito diferentes dos que se usam no visível ou no U.V. Os prismas são, a maior parte das vezes, de fluorina, silvina ou sal-gema, recorrendo-se, mais raramente, a redes de difracção. As tinas são habitualmente de sal-gema ou com janelas desta substância ou de cloreto de prata. Em vez de lentes, espelhos metalizados colimadores. As foto-células ou os foto-tubos são aqui substituídos por termo-pares ligados a galvanómetros sensíveis ou a circuitos amplificadores e registadores. As fontes de radiação principais são o Globar ou a lâmpada de Nernst.

A Espectrofotometria no I.V. é um dos mais valiosos métodos hoje disponíveis, tendo, no entanto, as desvantagens de exigir um equipamento muito dispendioso e um considerável grau de especialização para dominar a técnica e para interpretar os resultados.

Indicações até certo ponto equivalentes se obtêm em Espectrografia Raman. As «frequências Raman» têm geralmente significado análogo ao das faixas de absorção do espectro I.V.

Em Espectrografia Raman trabalha-se no ultra-violeta ou mesmo no visível, empregando-se espectrógrafos com óptica de quartzo para o registo fotográfico ou espectrofotómetros automáticos registadores providos de foto-tubos amplificadores capazes de fornecer correntes suficientemente intensas para accionar o dispositivo de registo.

O custo de tais instalações é também muito elevado e igualmente se exige considerável especialização para obter e interpretar os espectrogramas. As determinações quantitativas são, além disso, muito mais complicadas do que no infra-vermelho.

Queremos ainda fazer uma referência rápida aos métodos nefelométrico e fluorométrico, em que se determinam concentrações pela luz difractada por suspensões ou emitida por soluções de substâncias fluorescentes. Uns e outros permitem dosear quantidades ainda menores que os métodos fotométricos propriamente ditos (fracções de micrograma).

É preciso, todavia, tomar grandes precauções para obter resultados reprodutíveis, visto estes métodos estarem sujeitos a muitas causas de erro (modo de preparação e «idade» das suspensões, em Nefelometria, efeito do pH, presença de inibidores, etc., em Fluorometria).

Apesar de tudo, principalmente os métodos fluorométricos são frequentemente usados. A determinação das vitaminas B₁ e B₂ é exemplo frizante.

Embora os fotómetros sejam destinados à medição da luz transmitida, muitos modelos podem adaptar-se às determinações nefelométricas ou fluo-

rométricas (iluminação sob um ângulo de 90°), construindo-se, no entanto, instrumentos especiais para estes fins.

Técnica de importância enorme é a Espectrografia de emissão. Trata-se de um método de análise elementar e, portanto, de feição muito diferente dos que temos referido até aqui. Como tal, a sua principal aplicação é a análise de minérios e ligas metálicas, se bem que a ela se recorre em muitos outros casos para a determinação qualitativa ou para a dosagem de pequenas quantidades de substâncias minerais. Tal sucede com os chamados «oligo-elementos», de tanto interesse em Bioquímica e Bromatologia.

Recomenda particularmente a Espectrografia de emissão a sua sensibilidade: pode chegar-se a determinar 10^{-10} g com uma tomada de ensaio da ordem do mg.

Nem a todos os elementos pode ser aplicado este método, mas, recorrendo a processos de excitação adequados, o número de «elementos espectroquímicos» é muito elevado.

A identificação e o doseamento fazem-se, segundo a maneira convencional, registando o espectro em chapas fotográficas, determinando o comprimento de onda das riscas espectrais e a sua densidade de enegrecimento, com o auxílio de microscópicos comparadores e de microfotómetros especiais. Dos vários modelos de espectrógrafos, uns utilizam prismas, outros redes de difracção, outros ainda, combinações de prismas e redes.

Nos últimos anos, têm sido feitas tentativas para substituir a chapa fotográfica, o receptor clássico em Espectrografia de emissão, por foto-tubos multiplicadores, tornando possível a construção de instrumentos de leitura directa. Geralmente, a corrente gerada neste foto-tubos, por uma única risca espectral, é usada para carregar um condensador; a exposição é continuada até ser atingida determinada voltagem, sendo então desligada automaticamente a excitação. A percentagem do constituinte considerado, função da intensidade da linha espectral e, portanto, do tempo de carga do condensador, pode ser lida numa escala comandada pelo próprio circuito automático.

Os instrumentos de leitura directa, muito mais dispendiosos do que os espectrógrafos habituais, possuem sobre estes vantagens apreciáveis: maior rapidez e comodidade e, sobretudo, maior rigor. Nos métodos fotográficos, em boas condições, os erros são da ordem de 5-10 %; nos instrumentos de leitura directa não excedem, nalguns casos, 1 %.

Uma versão muito simplificada destes instrumentos de leitura directa é aplicável ao doseamento dos metais alcalinos e alcalino-terrosos, usando a chama como processo de excitação. Os espectros destes elementos contêm poucas linhas e não é, portanto, necessário um aparelho de grande dispersão. O ar ou o oxigénio usados para a combustão atravessam um dispositivo onde a solução em análise é atomizada e levada até à chama. Pode regular-se o número de elementos excitados, controlando a temperatura da chama; com a chama de gás-ar, só são excitados os metais alcalinos e alcalino-terrosos, enquanto que com a chama oxidrica podem ser excitados para cima de 40 elementos.

Se o fluxo da solução e a temperatura da chama se mantêm constantes, a intensidade das linhas espectrais emitidas só depende da quantidade do elemento considerado. Este «método absoluto» é muito sujeito a erros e recorre-se geralmente ao lítio como «padrão interno», determinando-se a relação das intensidades de uma risca do elemento a dosear e da risca 6708 Å do lítio. O isolamento das riscas faz-se por meio de filtros ou de monocromadores, sendo cada uma delas dirigida para um foto-tubo, estando os dois montados em oposição: calibrado e o instrumento, lê-se directamente a percentagem do elemento a dosear.

Dadas as dificuldades de isolamento e determinação quantitativa dos metais alcalinos, avalia-se bem o alcance prático deste método. Além disso, a sua sensibilidade é muito elevada: — para o sódio e potássio, o limite é inferior a $1 : 10^7$.

Métodos de inegável interesse e cada vez mais divulgados são os que podemos reunir sob a designação de *Métodos Electrométricos*. Compreendem as Condutimetrias (em que se medem condutibilidades eléctricas), as Potenciometrias (em que se medem potenciais de eléctrodos) e as Galvanometrias (em que se medem intensidades de corrente), a que podemos juntar a Polarografia (em que se obtêm curvas tensão-intensidade).

As determinações condutimétricas tornam-se de grande comodidade ao substituir a clássica montagem de Kohlrausch por outros dispositivos igualmente baseados na ponte de Wheatstone, mas empregando um oscilador de válvulas em vez da bobina de indução e, como detector da corrente, um «olho mágico» ou um osciloscópio. Encontram-se no mercado diversos modelos, de manejo muito simples e de grande versatilidade, pois servem também para determinações de capacidade e auto-indução.

As determinações de condutibilidade específica fornecem indicações muito úteis em variadíssimos campos de aplicação: análises de águas potáveis, minero-medicinais e para alimentação de caldeiras, controle da água destilada, análises de leites, vinhos, açúcares, produtos têxteis, papel, madeira, tabacos, etc., etc. Também em Química-Física tais determinações podem ter grande interesse, pois permitem o cálculo do grau de dissociação, de coeficientes de actividade, da basicidade de ácidos orgânicos, constantes de dissociação, concentrações iónicas ou solubilidades de sais pouco solúveis, etc.

As titulações condutimétricas — volumetrias em que o ponto de equivalência é localizado por medidas de condutibilidade — são susceptíveis de prestar grandes serviços, mórmente na titulação de ácidos e bases fracos ou em soluções muito diluídas, em que outros métodos são difficilmente aplicáveis. Por outro lado, estes métodos estão limitados pela sua falta de especificidade; influem sobre a condutibilidade todos os iões presentes e essa influência não pode ser prevista quando se trabalha com soluções de composição relativamente desconhecida.

Os métodos potenciométricos, nas suas aplicações práticas, incluem as determinações do pH e do potencial redox e as titulações potenciométricas.

A determinação do pH é uma das determinações mais frequentes no laboratório, pela sua enorme importância, quer em trabalhos analíticos, quer na prática farmacêutica, quer em diversos processos industriais.

O uso do eléctrodo de vidro e de potenciômetros de válvulas termo-iónicas pode dizer-se que é hoje universal. Assim se reúne o máximo de comodidade com o máximo de precisão.

Também a determinação do potencial redox, técnica inteiramente análoga à de determinação do pH (substituindo o eléctrodo de vidro pelo de platina ou ouro, em atmosfera de azoto), tem grande importância em variados campos: em Química-Física, no estudo de diversos fenómenos biológicos, para avaliar o estado de conservação de certos medicamentos ou alimentos, no controle do leite, na fabricação de produtos lácteos, de vinhos, cervejas, etc.

Uma determinação e outra apresentam assinaladas vantagens sobre as medidas efectuadas com indicadores: maior precisão, influência nula da cor do liquido e reduzido volume exigido. Estas duas últimas, principalmente, são inestimáveis nas aplicações biológicas.

Quanto às titulações potenciométricas — volumetrias em que o ponto final é posto em evidência por variações de potencial —, estão hoje imensamente vulgarizadas e grande número de analistas se encontram familiarizados com elas.

Constroem-se actualmente instrumentos com os quais é possível realizar titulações de um modo inteiramente automático; a velocidade de adição do reagente vai diminuindo ao aproximar-se o ponto final, fechando-se a bureta quando este é atingido. A intervenção do operador fica assim reduzida ao mínimo.

É sobretudo no caso de liquidos de cor acentuada que as titulações potenciométricas encontram aplicação vantajosa. As volumetrias correntes não podem então utilizar-se e as titulações condutimétricas ou as titulações potenciométricas permitem resolver satisfatoriamente o problema. Estas últimas são, contudo, indubitavelmente mais cómodas e mais elegantes. Também a elas se pode recorrer com proveito em alguns casos em que não haja um indicador interno adequado, como sucede, por ex., nas reacções com bromato ou de diazotação. Ainda a possibilidade de várias determinações consecutivas, com uma única tomada de ensaio, introduz muitas vezes simplificações importantes. É, igualmente, o método potenciométrico o mais aconselhado para estudar uma titulação e tentar, de acordo com a curva obtida, descobrir um indicador que permita localizar correctamente o ponto final.

Devemos ainda mencionar a crescente popularidade das neutrimetrias em solventes não aquosos, aplicáveis a inúmeras substâncias, entre as quais diversos produtos farmacêuticos. Nestas tão úteis técnicas, o método potenciométrico é o método de escolha.

Nas Galvanometrias, pode filiar-se o método geralmente denominado «dead-stop end-point», do qual é um exemplo assás conhecido o doseamento da água com o reagente de Karl Fisher.

A Polarografia é, sem dúvida, um dos métodos de análise de mais brilhante carreira, tendo atingido, em menos de trinta anos, um desenvolvimento extraordinário.

Os primitivos modelos de polarógrafos, de registo fotográfico, vêm dando lugar a outros, mais robustos e mais cómodos, em que a corrente da célula electrolítica, depois de amplificada, vai accionar um amperímetro registador que inscreve a curva tensão-intensidade sobre papel milimetrado. Evita-se deste modo a necessidade de trabalhar em câmara escura e o fastidioso trabalho de revelar os polarogramas.

A Polarografia é um dos métodos de análise que permite atingir maiores diluições e que exige menores tomadas de ensaio. É possível fazer determinações com concentrações inferiores a 10^{-6} N e, utilizando micro-vasos, especiais, pode bastar 0,1 ml da solução; a quantidade de substância analisada é assim da ordem de 10^{-8} g. Todavia, as concentrações habituais em Polarografia são de 10^{-2} a 10^{-4} N; entre estes limites, a precisão oscila geralmente de 1 a 5 %.

Vantagens a citar, além da sensibilidade, são a possibilidade de repetir a análise várias vezes com idênticos resultados, utilizando sempre a mesma amostra, a rapidez, pois que são geralmente dispensáveis operações prévias, e a de ficar um documento susceptível de verificação posterior.

Polarograficamente, podem determinar-se todos os catiões, vários aniões e todas as substâncias orgânicas redutíveis até potenciais negativos não muito além de 2 volts. É o que acontece com as combinações com duplas ligações conjugadas, aldeídos, acetonas, nitro-derivados, azóicos, aminas, amidas, etc. São ainda susceptíveis de determinação polarográfica as substâncias que dão origem a «ondas catalisadas» ou que exercem influência sobre os «máximos», assim como aquelas que são oxidadas anódicamente no intervalo de 0 a 0,4 volts.

O campo de aplicação essencial da Polarografia é em micro-análise. Em macro-análise, sem o rigor de alguns outros métodos, presta, no entanto, relevantes serviços pela rapidez e possibilidade de determinação de vários componentes em uma única operação. É uma técnica cada dia mais usada, não só para substâncias minerais, mas também para compostos orgânicos e, particularmente, para produtos farmacêuticos das mais variadas classes: vitaminas, hormonas, alcalóides, antibióticos, etc., etc.

Em relação com a Polarografia estão as titulações amperométricas, titulações efectuadas com um electrodo polarizável mantido a potencial constante, medindo as intensidades depois de sucessivas adições de reagente e levando as leituras a um sistema de coordenadas. Depende do comportamento do reagente e da substância a dosear o aspecto do gráfico obtido; de qualquer modo, porém, o ponto final corresponde à intersecção de duas rectas de diferente coeficiente angular, como nas titulações conductimétricas.

Além do electrodo de gotas de mercúrio, usado universalmente em Polarografia, usa-se também o electrodo de platina («estacionário» ou «rotatório»).

As titulações amperométricas permitem fazer a polarografia indirecta de substâncias que não dão origem a ondas polarográficas e são de grande utilidade em diversos casos em que as titulações potenciométricas ou conductimétricas não podem aplicar-se. Além disso, a precisão de uma titulação amperométrica é geralmente superior à de uma determinação polarográfica.

Entre os métodos físico-químicos de análise, a *Cromatografia* merece um lugar de especial relevo. Método imaginado por TSWETT e esquecido durante longos anos, ressurgiu de modo fulgurante, rapidamente conquistando todos os campos da análise e mesmo numerosas indústrias.

A partir da técnica original de TSWETT, variantes e aperfeiçoamentos sucessivos têm tornado este método cada vez mais sensível, cada vez mais útil, cada vez mais versátil. Basta citar a cromatografia líquida de REISCHTEIN, a análise frontal de TISELIUS, a cromatografia de partilha de MARTIN e SYNGE, a cromatografia no papel...

De acordo com o processo físico-químico que determina a separação dos componentes de uma mistura numa análise cromatográfica, consideram-se hoje 3 grandes grupos: cromatografia de adsorção, cromatografia de partilha e cromatografia de troca de iões.

É na cromatografia de partilha que se filiam as técnicas de cromatografia no papel, entre todas as que hoje são objecto de mais numerosas investigações.

A cromatografia no papel, apenas com uns escassos dez anos de «vida», goza de uma posição invejável entre os métodos analíticos. Alguns gamas de substância são bastantes para uma determinação, mesmo em produtos tão complexos como, por ex., hidrolisados proteicos; separam-se compostos tão próximos como açúcares estereo-isómeros; as aplicações estendem-se desde a identificação dos mais banais cátions metálicos até ao doseamento de amino-ácidos e proteínas; a «aparelhagem» necessária resume-se a uma caixa de vedação hermética ou uma simples campânula. Estas são apenas algumas das vantagens que plenamente justificam a enorme expansão da Cromatografia no papel.

A sua grande especificidade pode tornar-se maior ainda, ao combiná-la com a electroforese: a electro-cromatografia no papel é hoje o método mais generalizado de análise das proteínas do soro, dando informações utilíssimas em muitos casos patológicos.

A identificação das substâncias separadas faz-se ou por uma reacção de coloração mais ou menos característica ou pela simples determinação da posição no papel (valor de R_f). Para o doseamento, procede-se à eluição e subsequente determinação fotométrica ou polarográfica ou se faz a fotometria directa da própria mancha.

Técnicas de plena actualidade são também as que recorrem ao emprego de *Radio-isótopos*. Obtêm-se hoje isótopos radioactivos de muitos elementos em condições suficientemente económicas para poderem ser utilizados na experimentação e na análise. Muitos problemas de Biologia e de Química têm sido estudados com o seu auxilio. Do mesmo facto resultou a criação de métodos de análise quantitativa muito especiais, aplicáveis a quantidades extremamente pequenas (por vezes, inferiores a um milésimo de micrograma) e em circunstâncias para as quais não se conhecia processo algum. Queremos referir-nos ao chamado «método de diluição de isótopos», de que se usam correntemente duas variantes: o método directo e o método inverso.

O método directo consiste essencialmente em adicionar a uma mistura contendo uma quantidade desconhecida de um dado composto a dosar um peso conhecido do composto idêntico «marcado» com um radio-isótopo,

cujo conteúdo deve ser perfeitamente conhecido; mistura-se completamente, isola-se e purifica-se uma fracção do composto e determina-se o seu conteúdo no isótopo utilizado. Desde que as duas substâncias, a «marcada» e a não marcada, são quimicamente idênticas, obtém-se uma mistura inseparável e a concentração do isótopo diminui na razão directa da quantidade de composto não marcado existente na amostra original.

A concentração do radio-isótopo avalia-se por medições de «actividade específica», isto é, actividade por unidade de peso, do composto activo empregado e da amostra isolada no final.

No método inverso, adiciona-se um peso conhecido do composto inactivo ao composto activo a dosear, cuja actividade específica é conhecida. Mistura-se, isola-se e purifica-se uma fracção, medindo-se a sua actividade.

Pode o composto a dosear ser inactivo, tratando-se então previamente por um reagente marcado; se a reacção é quantitativa e se a actividade específica do reagente é conhecida, pode calcular-se a actividade específica do derivado formado. A este derivado aplica-se então o método como acaba de descrever-se.

O método inverso é aplicável a quantidades menores que o método directo. Enquanto que este exige 1 mg ou mais, o método inverso tem sido aplicado a quantidades inferiores a 10^{-9} g.

O instrumento de medida o mais das vezes usado é um «contador de Geiger»; a actividade específica é então representada pelo número de descargas por minuto e por miligrama. Em certos casos, recorre-se a um «contador de cristal», constituído fundamentalmente por uma foto-célula associada ópticamente a um cristal de iodeto de sódio activado pelo tálio; a substância em ensaio provoca a luminescência do INa, luminescência que origina, no circuito da célula, uma corrente proporcional à actividade do produto.

É de notar que, a par dos radio-isótopos, têm sido utilizados em diversos estudos isótopos estáveis, por vezes existentes em proporção muito escassa nos elementos vulgares, mas que é possível obter em concentração muito elevada. Tal é o caso do Deutério, ^{18}O , ^{15}N , e ^{13}C . É claro que tais isótopos só podem ser detectados e doseados por processos inteiramente diferentes dos usados para os radioactivos. Recorre-se ao «espectrógrafo de massas», com o qual se determina a «abundância relativa» do isótopo considerado.

A característica importante destes métodos é que dispensam o isolamento quantitativo do composto a dosear. É, todavia, necessário obter uma fracção com um elevado grau de pureza para poder determinar-se a sua actividade específica. Desde que esta purificação possa fazer-se, mesmo com perdas, o método conduz a bons resultados e é, por vezes, o único para resolver certos problemas analíticos. Nestes últimos dez anos contam-se já por centenas as referências bibliográficas, principalmente relativas a trabalhos de investigação em Química biológica.

*

*

*

Referências, ainda que igualmente sucintas, a outros métodos tornariam esta exposição extremamente fastidiosa. Supomos ter aludido aos mais

utilizados — e não poderíamos ter a pretensão de fazer uma resenha completa.

Muitos, pois, ficam por citar. Métodos gerais, como a absorção e difracção de Raios X, a espectrografia de massas, a absorção de radiações de alta frequência, a dielcometria... ou restritos, como o doseamento do hidrogénio em hidrocarbonetos por absorção de Raios β , o doseamento do carbono nos aços, baseado na determinação da permeabilidade magnética... — tantos e tantos métodos novos que vêm simplificar o trabalho do analista e dar novas possibilidades aos investigadores.

*
* * *

Diz-se por vezes que nos métodos «instrumentais» de análise o químico se limita a carregar num botão e o aparelho faz o resto... É certo que, nalguns casos, pode um operador realizar análises rotineiras de um modo quase inteiramente automático. Mas não é menos verdadeiro que, na imensa maioria dos métodos, é necessária uma considerável especialização, seja para dominar as técnicas, seja para interpretar os resultados.

Qualquer auxiliar de laboratório pode, em certas condições, realizar uma titulação potenciométrica com um dispositivo automático, bastando-lhe fazer uma leitura da bureta, cuja torneira se fechou no final do ensaio. Também, em certas condições, qualquer auxiliar de laboratório pode realizar uma análise polarográfica — mas o polarograma obtido não terá para ele nenhuma significação. E, num caso e noutro, haveria que ter estabelecido antes as condições operatórias.

Podemos, pois, afirmar que o analista precisa de possuir uma suficiente preparação teórica antes de procurar dominar as técnicas físico-químicas. A preparação exigida refere-se essencialmente às noções fundamentais de Física e de Química-Física, além dos conhecimentos de Química, indispensáveis para qualquer método analítico.

E terá o farmacêutico essa preparação?

É evidente que, sendo tão variadas as técnicas físico-químicas de aplicação à análise e à investigação, não pode o aluno que termina a sua licenciatura ser um especialista em todas elas. Mas é indubitável que, através das diversas cadeiras de Análises aplicadas que constam do seu plano de estudos, do curso de Farmacofísica e, principalmente, da cadeira de Análises Físico-Químicas, reuniu os fundamentos teóricos da maior parte daquelas técnicas e teve ensejo de realizar trabalhos práticos relativos a algumas delas. Está assim em condições vantajosas para se adaptar a qualquer dos métodos que, porventura, lhe interesse e de, talvez mais rapidamente que outros profissionais, adquirir os necessários conhecimentos especializados. Em nenhum curso se fazem especialistas; apenas se ministram os ensinamentos básicos sobre que assenta a especialização. E o curso de Farmácia, a este respeito, é o que mais ensinamentos úteis confere aos alunos e, portanto, o que melhor, para estes fins, habilita os futuros profissionais.

E terá o farmacêutico oportunidade de utilizar as técnicas físico-químicas no exercício da sua profissão?

É missão do farmacêutico preparar medicamentos e, implicitamente, verificar as matérias-primas de que se serve e controlar os produtos que fabrica. Só aqui já encontrará diversas oportunidades. Mas muitos farmacêuticos, afastando-se da farmácia ou do laboratório de indústria farmacêutica, desenvolvem a sua actividade em outros campos. Encontram-se várias dezenas de profissionais em laboratórios, oficiais ou particulares, de análises de aplicação à clínica, de análises bromatológicas, de análises toxicológicas, de análises químicas diversas, e em numerosas indústrias, como sejam de produtos químicos, corantes, produtos alimentares, curtumes, sabões, cimentos, borracha, etc., etc. É nestes campos, principalmente, que as oportunidades são frequentes, já pela maior utilidade das técnicas, já pelas possibilidades materiais de aquisição dos instrumentos.

E não pode dizer-se, de modo algum, que o farmacêutico, nestes campos de actividade, se encontra deslocado. Ao contrário, pode afirmar-se que em todos eles o farmacêutico se encontra no seu lugar próprio e — acrescentaremos mesmo — mais legitimamente do que qualquer outro. São argumentos bastantes a preparação que possui e a que já aludimos e o número de profissionais que, nos mais diversos ramos, estão desempenhando as suas tarefas com completo êxito e superior competência.

Não deve, pois, merecer dúvidas nem a preparação que possui o farmacêutico para adoptar os métodos fisico-químicos de análise, nem as oportunidades que encontra de o fazer.

Tais métodos adquirem cada dia maior voga e, consequentemente, as oportunidades surgem cada vez com mais frequência. Na mesma medida, deve ser a sua preparação cada vez mais cuidada, mais variados e mais profundos os conhecimentos teóricos que leve da Escola, maiores as possibilidades de um ensino prático proveitoso.

Por isso, ao finalizar, manifestaremos a nossa esperança de que este Congresso reconheça a conveniência de ser aumentada a amplitude e as possibilidades de estudo destas matérias no curso de Farmácia e nesse sentido se pronuncie nas suas conclusões.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

SUGESTÃO PARA APERFEIÇOAMENTO DA DETERMINAÇÃO DA MORFINA NO ÓPIO

BRICLEY, H. W. e WHIGGLE, F. A.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sc. Ed.*, 9, 538 (1955)

Os A. A. propuseram esta modificação ao método descrito na U. S. P., tendo em vista a redução do tempo a $\frac{1}{3}$, pelo menos.

A concordância dos resultados obtidos prova que a eficiência da extracção não foi alterada e a modificação proposta eliminará, até, possíveis erros que podem ser devidos à prolongada filtração que é requerida pelo método actual.

Conseguiram os A. A. pela adição de alguns produtos inerentes, facilitar a dispersão do ópio na água quente da extracção; entre os produtos que foram experimentados, carbonato de magnésio e fosfato tricálcico, este último apresentou mais vantagens. Esta alteração proposta visa, essencialmente, ganhar tempo nas morosas filtrações e evaporações. Assim, após aquele tratamento prévio, todas as filtrações, já mais rápidas mesmo por gravidade, são feitas com auxílio de vácuo e as evaporações executadas a banho de vapor aceleram-se por meio duma corrente forte de ar directamente dentro do recipiente.

O material a utilizar é simples e existe, praticamente, em todos os laboratórios.

Abreviadamente podem-se considerar os seguintes tempos de operação:

- 1) Extracção aquosa
 - a) Toma de amostras
 - b) Mistura com o produto inerte e água destilada
 - c) Aquecimento e agitação
 - d) Filtração por filtro de Buchner, utilizando vácuo.
- 2) Tratamento pelo hidróxido de cálcio
 - a) Concentração em banho de vapor e corrente de ar, simultaneamente
 - b) Mistura com hidróxido de cálcio e agitação
 - c) Filtração por filtro de Buchner, utilizando vácuo.
- 3) Preparação pelo álcool-éter e cristalização da morfina
 - a) Agitação com mistura álcool-éter + ClAm
 - b) Decantação
 - c) Filtração por Bucher, utilizando vácuo
 - d) Lavagem dos cristais com água saturada de morfina.
- 4) Dissolução dos cristais com metanol fervente.
- 5) Adição de soluto N/10 e SO_4H_2 e concentração.
- 6) Titulação do excesso pelo soluto N/10 de OHNa , usando o vermelho de metilo como indicador.

J. D. G.

FARMÁCIA GALÉNICA

A DECOMPOSIÇÃO DA ASPIRINA NOS COMPRIMIDOS DE ASPIRINA, FENACETINA E CAFEÍNA

RIBEIRO, D.; STEVENSON, D.; SAMYN, J.; MILOSOVICH, G. e MATTOCHS, A. M.:
J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 44, 226 (1955)

Como se achava referido na literatura, os autores verificaram a instabilidade dos comprimidos contendo estas três substâncias. Para estabelecerem as determinantes da alteração, ensaiaram um vasto número de fórmulas em que fizeram variar o tipo de aspirina, os lubrificantes, a pressão de compressão e humidade da fórmula.

Submeteram depois os comprimidos a uma temperatura de 45° por 27 dias e dosearam então o ácido salicílico libertado por hidrólise da aspirina, extraíndo-o dos comprimidos pelo álcool absoluto e determinando a extinção a 537 m μ em espectrofotómetro Beckman DU depois da adição de soluto de sulfato férrico amoniacal.

Para validade do método, referem os autores que, ao dosearem o ácido salicílico pelo processo referido, em comprimidos recentemente preparados, de composição estável e partindo de aspirina cristalina, encontraram valores de 0.

Concluem, em face dos resultados obtidos, que a aspirina cristalina é mais estável do que a granulosa; que dos lubrificantes utilizados, parecem provocar maior alteração os estearatos de cálcio, de magnésio e ácido esteárico; e menor, por ordem decrescente: Aldo 33 (monoestearato de glicerilo), talco e vaselina líquida ãã, e talco.

De qualquer modo o aumento da quantidade de lubrificante é sempre desfavorável para a estabilidade.

Embora a pressão de compressão pareça não influir, o mesmo não acontece com a humidade da preparação, pois, e até mesmo ao contrário do que tudo faria supor, não aumentou a hidrólise, coincidindo os teores altos com uma melhor estabilidade.

Terminam os autores por recomendar a fórmula seguinte que se lhes afigurou estável:

Fenacetina	0,160 grs.
Cafeína anidra	0,032 grs.
(granulados com cozimento de amido, água e xarope ãã)	
Aspirina (cristais com cerca de 1,5 mm)	0,227 grs.
Amido	0,042 grs.
Talco	0,008 grs.

FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

MICRO-REACÇÃO DE FLOCULAÇÃO COM CARDIOLIPINA COMPARADA COM AS MACRO-REACÇÕES DE FLOCULAÇÃO

SPANGNOLI, U.: *Atti. Accad. Fisic.*, 19, 33 (1953) e *Laboratório*, 10, 100 (1955)

O estudo foi realizado sobre 740 soros, 500 dos quais pertenciam a indivíduos considerados não sífilíticos e 240 a indivíduos com sífilis em actividade ou antecedentes luéticos, e sobre 40 líquidos cefalo-raquidianos 25 dos quais eram de indivíduos indemes de sífilis e 15 de indivíduos com paralisia progressiva. O Autor pretende provar que a micro-reacção de floculação é dotada de elevado grau de sensibilidade e especificidade certamente superiores ao que se obtém com as macrofloculações comparadas. A técnica de execução é fácil, rápida e uniforme tanto para o soro como para o liquor pelo que pode encontrar uma utilização precisa nas investigações serológicas em massa.

Há que salientar por fim a possibilidade de realizar com a micro-reacção de floculação com cardiolipina uma rápida e exacta determinação quantitativa das reaginas luéticas nos soros, o que pode ter grande importância no control evolutivo clínico-serológico da infecção sífilítica, assim como da eficácia do tratamento curativo praticado.

J. O.

MÉTODO RÁPIDO PARA EVIDENCIAR O MERCÚRIO NOS CEREAIS

CUNNINGHAM, D. K. e ANDERSON, J. A.: *Cereal Chem.* 31, 513 (1954)
e *C. A.* 49, 2634 (1955)

O método de LEPPER modificado consiste em ferver em um minuto 15 sementes num soluto redutor alcalino (partes iguais de sol. a 5 % de OHK e sol. a 25 % de $S_2O_3Na_2$) com uma folha de alumínio mergulhada; a presença de Hg é indicada na superfície do alumínio.

A confirmação do ensaio faz-se colocando uma gota do soluto a 1 % de alisarina sulfonato de sódio em ac. OH a 10 % sobre a lâmina de ensaio, onde se observa uma mancha vermelho-tijolo e formação de bolhas gasosas à superfície.

Este ensaio foi feito com trigo tratado com *Ceresan*, *Panogen* e outros fungicidas.

A quantidade de *Ceresan* adicionado ao trigo foi de cerca de 14 gramas por 40 litros.

O macro ensaio pode ser usado em produtos tratados ou não e permite evidenciar 2 partes por milhão de Hg.

A cevada, o arroz e a aveia podem também ser ensaiados por este método.

J. O.

BIBLIOGRAFIA

A MONTRA DA FARMÁCIA

por F. R. Scroder

Editado por Deutscher Apotheker-Verlag de Estugarda — 184 pág.

Trata-se dum pequeno livro muito útil a todos que se esforçam por tornar a sua farmácia um local atractivo e com estética de conjunto, dando excelentes conselhos sobre decoração de montras.

Afigura-se-nos nada ter sido esquecido pelo autor desde as dimensões, iluminação e combinação de cores até aos pequenos pormenores de execução de cartazes artísticos.

Profusamente ilustrado, pois contém 167 gravuras, constitui uma pequena enciclopédia sobre o assunto, onde se podem colher ideias bem interessantes.

Parece-nos especialmente indicado para todos os que dispõem de alguma habilidade manual, dado que, economicamente e com uma reduzida lista de materiais, se transformará uma montra esquecida numa publicidade digna e proveitosa para a farmácia.

O. PINTO

TRAVAUX DES LABORATOIRES DE MATIERE MÉDICALE ET DE PHARMACIE GALÉNIQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS, 1953-1954

(1re. partie)

Este volume encerra duas teses de doutoramento na Universidade de Paris e vários outros trabalhos já publicados em *Annales Pharmaceutiques Françaises*.

Ambas as teses se ocupam da flora medicinal, uma do Vietname, outra de Marrocos.

A de André FOUCAUD intitula-se «Contribution à l'étude des plantes médicinales du Nord Vietnam» e a sua primeira parte consiste na enumeração por ordem botânica, seguindo a classificação de ENGLER, de cerca de 750 espécies com propriedades medicamentosas. De cada uma menciona os nomes chinês e vietnamês, os usos que lhes dão os indígenas e, de algumas, também os componentes químicos farmacologicamente activos. A segunda parte refere o estudo mais detalhado de 4 espécies importantes: *Pterocarya tonkinensis* DODE, *Eugenia operculata* ROXB., *Buddleia asiatica* LOUR., e *Datura fastuosa*, L. Das três primeiras, o A. fez o estudo da anatomia externa e interna, algumas determinações químicas e ensaios farmacodinâmicos. Da última, apenas realizou estudos anatómicos e químicos.

Das folhas de *Pterocarya tonkinensis* DODE isolou uma naftoquinona (juglona) que justifica o seu emprego popular no tratamento de afecções cutâneas. Um extracto depurado dessas folhas injectado subcutaneamente, na dose de 10 mg/kg. de animal, provocou a morte de 60 % de murganhos. Numa diluição de 1/500 exerceu acção depressora sobre o intestino isolado de coelho.

Nas folhas e botões de *Eugenia operculata* ROXB, que os naturais da região utilizam em infuso, como excitante, pesquisou, isolou e doseou um alcalóide de núcleo indólico, que se mostrou tóxico para o murganho na dose de 0,5 g/kg, e que, na concentração de 1/50.000, exerceu acção depressora sobre o intestino isolado de coelho.

As folhas de *Buddleia asiatica* LOUR., utilizadas como ictiotóxicas, contêm, como o A. demonstrou, dois heterosídeos: um melanogéneo (aucubosido) e outro flavónico (linarina). Além destes, contêm vestígios de alcalóides, tanino e oxidases. Um extracto das folhas desta planta revelou toxicidade para os peixes e ligeira acção depressora sobre o intestino.

A *Datura fastuosa* L, usada como sucedâneo da beladona, assemelha-se muito, sob o ponto de vista histológico, à *D. stramonium* L, e apresenta também um teor alcalóidico vizinho do desta espécie (0,44 % na folha e 0,73 % nas sementes).

* * *

A tese de Jacques NAUROY — «Contribution à l'étude de la Pharmacopée marocaine traditionnelle (drogues végétales)» — é principalmente um catálogo das espécies medicinais de Marrocos, mas nem por isso deixa de trazer um contributo para a Farmacognosia, podendo servir de base a ulteriores trabalhos de investigação fitoquímica e

farmacodinâmica. Inclui perto de 250 espécies agrupadas segundo a classificação de ENGLER. Para cada uma indica a terminologia (nome latino, francês, árabe e berbere), dados históricos, *habitat*, partes utilizadas, composição química, propriedades terapêuticas conhecidas dos marroquinos e modos de emprego. Em certas espécies o A. efectuou alguns ensaios e determinações. Assim, encontrou nas sumidades floridas de *Anacyclus radiatus* LOIS. pigmentos flavónicos e vestígios de alcalóides; em diversas espécies de *Eryngium* (*E. campestre* DOD, *E. tricuspdatum* L., *E. triquetrum* L.) alcalóides e essências; em *Retama monosperma* BOISS, também alcalóides, que doseou nos diferentes órgãos da planta (caule, raiz, semente), chegando a isolar uma substância cristalizada que identificou com a retamina, conhecido alcalóide de *Retama sphaerocarpa* BOISS.

Utilizando uma tintura de *R. monosperma* e o alcalóide que isolou desta, efectuou alguns ensaios farmacodinâmicos-toxicidade sobre peixes e sobre murganhos e acção sobre o útero e o intestino isolados do coelho — sendo de assinalar a acção estimulante sobre o útero.

Um extracto depurado e isotonado de *Viscum cruciatum* SIEB., injectado intravenosamente em um coelho, revelou acção hipotensora ligeira.

Também tentou o estudo da *Urginea Scilla*, STEINH., que cresce em Marrocos, mas foram muito rudimentares os seus ensaios (reacção de LIEBERMAN praticada com um extracto das escamas do bolbo e toxicidade sobre o murganho), dado que esta espécie tem sido já submetida a amplos e profundos estudos por STOLL e seus discipulos.

A terceira parte do volume reúne uma série de trabalhos que, como dissemos, já foram publicados no ano de 1953.

São os seguintes:

M.-M. JANOT, R. GOUTAREL et Mlle. M. C. PEREZAMADOR Y BARRON. — «Étude chimique du *Gelsemium elegans* Benth. (Loganiacées): isolement de la sempervirine». *Ann. pharm. franç.*, 11, 602 (1953).

R. GOUTAREL et M.-M. JANOT. — «Libolutéine nouvel alcaloide extrait de l'Iboga (*Tabernanthe Iboga* H. Ba., Apocynacées)». *Ann. pharm. franç.*, 11, 272 (1953).

A. LE HIR, R. GOUTAREL et M.-M. JANOT. — «Extraction et séparation de la yohimbine et de ses stéréoisomères». *Ann. pharm. franç.*, 11, 546 (1953).

Mlle. S. LAMBIN, M.-M. JANOT et Mme. M. ROBERT-BOYER. — «Sur la tyndallisation et en particulier sur la tyndallisation de quelques solutés injectables officinaux». *Ann. pharm. franç.*, 11, 414 (1953).

R. PARIS. — «A propos du paliuroside: son identité avec le rutoside». *Ann. pharm. franç.*, 11, 187 (1953).

R. PARIS. — «Sur le *Paspalum conjugatum* Berg., Graminée hémostatique des Antilles». *Ann. pharm. franç.*, 11, 424 (1953).

R. PARIS et M.^{lle} J. GUÉGUEN. — «Sur quelques propriétés physiologiques de l'apioside». *Ann. pharm. franç.*, 11, 421 (1953).

R. PARIS et M. POINTET. — «Sur une drogue antillaise réputée fébrifuge: le Quinquina Piton (*Exostemma floribundum* R. et Schultes) (Rubiacées)». *Ann. pharm. franç.*, 11, 81 (1953).

R. PARIS et M. POINTET. — «Sur la présence de monotroposide dans les écorces d'*Ostryopsis Davidiana* Decaisne». *Ann. pharm. franç.*, 11, 346 (1953).

Mme. J. CHABASSE-MASSONNEAU. — «Les échangeurs d'ions: leurs applications en pharmacie». *Ann. pharm. franç.*, 11, 696 (1953).

H. POURRAT et J. LE MEN. — «Répartition de l'acide ursolique chez les Labiées: Acide ursolique (Deuxième mémoire)». *Ann. pharm. franç.*, 11, 190 (1953).

J. LE MEN et H. POURRAT. — «Répartition de l'acide ursolique chez les Apocynacées: Acide ursolique (Troisième mémoire)». *Ann. pharm. franç.*, 11, 449 (1953).

* * *

Feito este breve relato e algumas considerações, terminamos felicitando a Faculdade de Farmácia da Universidade de Paris e agradecemos-lhe a oferta do volume para a Biblioteca do nosso Sindicato.

A. PEREIRA

SECÇÃO PROFISSIONAL

DOUTRINA

AINDA E SEMPRE ACERCA DO REGULAMENTO DA INDÚSTRIA DOS MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS

O nosso País continua, agora mais do que nunca, a ser invadido de novos medicamentos especializados, a maior parte deficientemente ensaiados e desprovidos de real interesse terapêutico. Assiste-se a uma verdadeira corrida motivada pelo receio da publicação do Regulamento que há-de condicionar a produção desta indústria, pois não permitirá que qualquer «pseudo-remédio» se possa apresentar em público com as credenciais de «Medicamento».

O pavor do Regulamento exacerba a imaginação de certos produtores porque eles têm a consciência de que se forem promulgadas as medidas prometidas pelo Decreto n.º 39.633 no seu artigo 26.º, só verdadeiros Medicamentos serão autorizados.

Este interregno que se situa entre a data da publicação do decreto (5 de Maio de 1954) e a saída do Regulamento está a ser afanosamente aproveitado e como consequência altamente prejudicial porque tem o condão de permitir que se desenvolva uma produção reconhecidamente defeituosa, cuja repressão constitui o principal objectivo do decreto publicado.

Honra seja feita à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, que, em absoluto consciente do espírito da lei e enquanto o Regulamento não fosse publicado, suspendeu as autorizações de novos medicamentos especializados, única atitude lógica, inteligente e susceptível de ser tomada. Quaisquer tréguas entre o decreto e o Regulamento desvirtuaria — como está sucedendo — a salutar finalidade da doutrina que o Governo houve por bem, e no único interesse da Saúde Pública, estabelecer e fazer respeitar.

Que outros interesses, a não ser o dos donos dos Laboratórios — visto que até as próprias farmácias ficaram tanto tempo à margem nesta emergência — poderiam levar a Comissão Reguladora a deixar de manter um critério são, coerente e inatacável à luz do dia?

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Defende-se ultimamente, e muito bem, o critério de que não deve ser coartada a liberdade à iniciativa particular. Não vemos qualquer inconveniente em que tal maneira de pensar se aplique a todas as iniciativas e em todos os campos. No entanto, parece-nos que pretender introduzir na regra a excepção dos Medicamentos é erro de palmatória que só poderá ser defendido por quem não faça ideia segura do problema em equação.

Sabendo-se como se sabe que o doente é facilmente sugestionável e que adquire tudo o que lhe seja indicado para minorar o seu sofrimento, será legítimo e humano deixar nas mãos da iniciativa particular, sem lhe impor regras e preceitos, a exploração — não queremos afirmar que com má fé — deste estado de espírito que do enfermo se apodera só para proteger a economia duma indústria?

O doente quando pretende adquirir um medicamento não reage do mesmo modo que um indivíduo são em face dum objecto de que necessita. Enquanto que o segundo pesa, aprecia e julga o que pretende adquirir, o doente tem de se fiar — e sente essa necessidade — nas virtudes que o medicamento diz possuir. Enquanto se não sentir curado ou aliviado adquirirá, sempre que isso lhe seja materialmente possível, outro e outro medicamento na esperança dum simples alívio. É com a mesma cegueira que irá ao ervanário e à bruxa.

Mas tem o médico, objectar-se-á. Pois sim. Mas o problema do medicamento especializado, perante o médico, também não está resolvido.

O Médico, dum modo geral, não possui — a não ser que a isso se dedique — conhecimentos através dos quais possa avaliar se um determinado medicamento especializado, e pela simples observação da sua fórmula, tem ou não as virtudes que a propaganda lhes afirma. O Médico tem de partir do princípio de que o medicamento foi devidamente estudado e ensaiado em todos os seus aspectos, inclusivamente o galénico, e qualquer sempre possível insucesso só pode ser relacionado com o doente e não com a doença que esse medicamento se propõe tratar. *Há doentes e não doenças.*

Ora como o Médico sabe, sente ou observa que muitos destes medicamentos não são devidamente verificados pelos próprios fabricantes, entre outros aspectos no de saber se possuem de facto as propriedades terapêuticas que apregoam, vá de ele próprio o preterir para ensaiar na sua clinica particular, nos próprios doentes, à custa deles ou com amostras!

Mas se o Médico não tem outro processo, como sensurá-lo?

A verdade no entanto é esta: o método não possui qualquer base científica e não conduz a conclusões seguras e universais; além do que, sai caro ao doente ou ao laboratório preparador se é feito pelas amostras e repetido por todos os médicos que pelo medicamento se venham a interessar. Nunca vimos — pelo menos não é corrente — que um Médico viesse a publicar os resultados de quaisquer ensaios feitos nestas condições, através de amostras, nos seus doentes particulares.

Portanto, fazer acreditar um medicamento exclusivamente através de propaganda, tantas vezes fantasiosa, e de amostras é prática condenável:

- 1.º Porque os ensaios feitos nestas condições não atingem qualquer finalidade demonstrativa;
- 2.º Porque onera o custo do medicamento.

A eficiência dum medicamento deve ser demonstrada por métodos diferentes daqueles que se usam para impor ao público a excelência dum *Lava-tudo*. No entanto, é nos métodos de propaganda que se usam para estes produtos que se tem baseado a dos medicamentos especializados.

A entrega de amostras, para os produtos que venham a ser aprovados pela Comissão do futuro Regulamento, deveria ser radicalmente banida. A aprovação do medicamento deve constituir garantia bastante para o fazer acreditar junto da Classe Médica.

* * *

Que a indústria se desenvolva no sentido da qualidade, de modo a diminuir a entrada dos medicamentos estrangeiros, e do barateamento de maneira a pô-los ao alcance das mais fracas bolsas, não podemos deixar de aplaudir; mas que o seu desenvolvimento tenha por fim exclusivo o de vender mais para pagar mais salários e evitar o desemprego, é que nos parece errado, para não dizer ridículo.

O desenvolvimento da indústria de medicamentos especializados tem de ser feito com uma finalidade diferente do que a de provocar um maior consumo de medicamentos.

Tal economia está completamente errada, e já que a própria indústria enveredou por esse caminho e o não quer — nem pode já — reconhecer, é necessário que as Autoridades competentes lhe imponham normas de conduta por intermédio de legislação eficiente para a qual se dará o primeiro passo com a publicação do Regulamento. Deixar estar as coisas como estão — depois de se ter dito o que se disse em representações (que foram publicadas nesta mesma Revista) recentemente entregues superiormente pelo Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — é acto do qual ninguém quererá tomar em consciência a responsabilidade. É por isso que temos fé em que o Regulamento virá a ser uma realidade. Pena é que a sua demora esteja a permitir que o medicamento nacional se continue a desacreditar em face do medicamento estrangeiro e a contribuir para uma falsa economia cujo peso é sempre, ao fim e ao cabo, suportado pelo doente e da qual há-de resultar inevitavelmente no futuro, a preferência que já se verifica pelo medicamento estrangeiro.

É que a indústria estrangeira, utilizando outros métodos e tendo, muito inteligentemente, outras finalidades, acabará por abafar a indústria nacional. O mapa que a seguir publicamos e que transcrevemos do Relatório da Direcção da Associação Industrial Portuguesa — Gerência de 1954 — é bastante eloquente:

Anos	Especialidades nacionais	Especialidades estrangeiras
1940	2.391.920	2.475.513
1941	4.221.786	2.372.237
1942	4.835.263	2.685.725
1943	5.844.206	3.680.205
1944	6.837.223	2.751.357
1945	7.966.221	2.640.923
1946	8.781.377	4.673.665
1947	8.829.131	5.324.495
1948	12.099.840	6.946.682
1949	12.729.020	7.706.539
1950	12.268.028	7.961.323
1951	15.178.886	8.569.412
1952	15.880.660	12.366.427
1953	16.117.967	11.804.379

Do relatório:

«Embora não estejam ainda apurados os elementos respeitantes aos valores da selagem de especialidades farmacêuticas em 1954, o contacto directo que possuímos com os problemas deste sector permite-nos prever um aumento quanto aos produtos estrangeiros. Em contrapartida, não se supõe que a selagem das especialidades nacionais tenha acusado subida digna de menção e sobretudo susceptível de corrigir a tendência para o equilíbrio de valores com as mercadorias de importação revelada pelos números apurados até 1953.

... parece-nos da maior conveniência insistir em dar relevo às posições relativas às especialidades nacionais e estrangeiras no mercado português e sobretudo às tendências acusadas pela evolução desses elementos a partir do termo da última guerra.

De 1945 até 1953 o número de embalagens nacionais seladas passou de 7.966.221 para ascender a 16.117.967, ou seja sensivelmente para o dobro; as estrangeiras ascenderam de 2.640.923 a 11.804.379, o que corresponde a cerca de 4 vezes e meia mais. Estes simples elementos, conjugados com o valor absoluto das especialidades estrangeiras vendidas — 302.758.140\$00 em 1953 —, reflectem claramente os aspectos de gravidade que toma no mercado português a concorrência dos produtos estrangeiros, sobretudo se se consideram quanto a *dos nacionais entre si assume já, por vezes, feição excessiva*».

Enquanto que a Associação Industrial Portuguesa encara muito logicamente, sob o ponto de vista exclusivamente *industrial*, o problema, preconizando que se dificulte ou se proíba a importação com a única finalidade de «aumentar muitíssimo as vendas» de modo a beneficiar-se «de melhores condições de expansão e valorização económica, técnica (?) e social», nós, os farmacêuticos, encaramos o problema pelo único lado pelo qual ele pode e deve ser encarado: o *doente*, à disposição do qual se devem pôr verdadeiros medicamentos (e não fantasias), devidamente ensaiados galénica e terapêuticamente, o que nem sempre sucede. O medicamento tem uma única finalidade: o doente. Esquecê-lo ou ignorá-lo é erro em que se não pode insistir sem que daí resultem graves responsabilidades.

Os farmacêuticos, apesar de tudo, continuam ao lado do «doente» e aguardam confiantes.

MOZ TEIXEIRA

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

REGULAMENTO DO COMÉRCIO DOS MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS

Por despacho de Sua Excelência o Ministro da Economia, foram aprovadas as seguintes alterações ao Regulamento do Comércio de Medicamentos Especializados em vigor desde 1941, alterações que, segundo a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, visam apenas a uma maior clareza, não constituindo modificação de doutrina:

Nova redacção dada ao artigo 3.º:

«Compete aos fabricantes e importadores, respectivamente, a preparação, fabrico e importação de medicamentos especializados e a sua venda aos armazenistas e retalhistas, com a restrição constante do § único do artigo 2.º».

Nova redacção dada ao artigo 4.º:

«Compete ao armazenista a compra por grosso ou atacado de medicamentos especializados e a sua venda ao retalhista, com a restrição constante do § único do artigo 2.º».

Nova redacção dada ao artigo 6.º:

Os estabelecimentos hospitalares, asilos e instituições de beneficência que constem da lista aprovada pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos podem adquirir directamente dos fabricantes, importadores e armazenistas os medicamentos especializados que se destinem ao seu próprio consumo, quer em embalagens hospitalares, quer em embalagens de tipo normal.

Nova redacção dada ao artigo 14.º:

«As embalagens hospitalares e as embalagens para médicos não podem ser objecto de qualquer transacção comercial; as primeiras só podem ser fornecidas pelos fabricantes e importadores às entidades referidas no artigo 6.º».

ASSISTÊNCIA MEDICAMENTOSA DOS «SERVIÇOS MÉDICO-SOCIAIS»

Despacho de 30 de Junho de 1955, de Sua Excelência o Ministro das Corporações e Previdência Social, sobre assistência medicamentosa de «Serviços Médico-Sociais» — Federação de Caixas de Previdência:

1 — Propôs a Federação dos Serviços Médico-Sociais o alargamento do seu esquema de assistência medicamentosa, até aqui restrito à medicação injectável, aos demais medicamentos, designadamente aos ministrados por via oral, de acordo com o princípio fixado no n.º 1.º do art. 11.º do Decreto n.º 37.762, de 24 de Fevereiro de 1950, de que «a assistência medicamentosa será concedida tendo em vista o máximo de eficiência terapêutica e de economia».

Entende, ainda, a referida Federação que deveria aproveitar-se a oportunidade para dar execução ao n.º 2 do art. 13.º do aludido Decreto, relativamente à comparticipação do doente no custo dos medicamentos.

O sistema que, no respeitante a este aspecto, se basearia em acordo a celebrar com o Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas e com o Grémio Nacional das Farmácias, teria ainda a vantagem, no dizer da Federação, de pôr termo às constantes reclamações das farmácias contra a forma de aquisição de medicamentos pelos Serviços Médico-Sociais, dado que o beneficiário iria directamente aviar a receita à farmácia preferida.

2 — Ouvida sobre o assunto a Direcção-Geral de Previdência e Habitações Económicas, concordou esta com o princípio do alargamento do esquema de assistência praticado pela Federação — o qual devia servir de paradigma às demais instituições de previdência não federadas — apenas entendendo que, por um lado, a comparticipação não

poderia fixar-se em nível muito elevado (embora devendo estender-se, também, ao custo dos elementos auxiliares de diagnóstico) e, por outro, que a assistência medicamentosa deveria alargar-se aos familiares dos beneficiários, aos quais apenas é concedida assistência médica.

- 3 — Os inconvenientes da medicação restrita aos injectáveis estão apontados, com notável clareza, no n.º 9 do relatório do Decreto n.º 37.762, atrás citado, onde expressamente se admite a concessão de medicamentos ministrados por outra via. Aquilo que a Federação pretende não é, pois, uma inovação legislativa mas a permissão para executar o que já se encontra legislado.
- 4 — O fornecimento de medicamentos às instituições de previdência está regulado no art. 12.º do Decreto n.º 37.762, em cujo n.º 2.º expressamente se prevê, para fixar as condições desse fornecimento, a fixação de um acordo entre as instituições de previdência ou sua federação e os organismos corporativos interessados, ouvido o Ministério da Economia e sujeito o referido acordo ao Ministério das Corporações e Previdência Social.
A comparticipação dos beneficiários no custo dos medicamentos está, também, prevista, no citado diploma, apenas importando fixar o seu limite. Não há, relativamente a este ponto, dados seguros que permitam fixar uma percentagem que, antecipadamente, possa afirmar-se justa. Há, pois, que colher prévios ensinamentos, parecendo de boa prudência começar por uma percentagem mais elevada para depois a descer, ou, pelo menos, não ter de a aumentar. As Caixas de Previdência que já começaram a dar execução ao princípio da comparticipação do beneficiário fixaram-na, de um modo geral, em 25 %, sendo esta, também, a percentagem cobrada pela Federação relativamente à concessão dos chamados «tuberculostáticos». Embora a título experimental, parece não dever começar-se com percentagem superior.
- 5 — Relativamente à concessão de medicamentos aos familiares, bem como ao alargamento da comparticipação aos elementos auxiliares de diagnóstico, não parece oportuno modificar, desde já, a prática actualmente seguida, o que se guardará para uma segunda fase, depois de colher os indispensáveis ensinamentos das alterações agora introduzidas.

Por isso se determina o seguinte:

- 1 — É autorizada a Federação dos Serviços Médico-Sociais a alargar o seu esquema de assistência medicamentosa à medicação por via não injectável;
- 2 — Deverá o esquema de assistência da Federação servir de paradigma às instituições de previdência não federadas;
- 3 — A comparticipação dos beneficiários no custo dos medicamentos não deverá ser superior a 25 %;
- 4 — Deverá proceder-se, com urgência, à elaboração do acordo previsto no n.º 2.º do art. 12.º do Decreto n.º 37.762, de 24 de Fevereiro de 1950.

INSPECÇÃO DAS INSTALAÇÕES DE FARMACOTECNIA DOS HOSPITAIS CIVIS DE LISBOA

Foi nomeada uma comissão constituída pelos Srs. Drs. Aluísio da Cruz Marques Leal, Augusto Albuquerque da Fonseca e Livio Galvão dos Reis Borges para inspecionar as instalações dos laboratórios de Farmacotecnica dos estabelecimentos hospitalares de Lisboa dependentes do Subsecretariado da Assistência e estudar e propor uma organização concentrada dos respectivos serviços farmacêuticos, que melhor responda às necessidades de fornecimento de medicamentos e assegure nível técnico e rendimento económico satisfatórios.

REVISÃO DA LEI DO EXERCÍCIO DE FARMÁCIA NO ESTADO DA ÍNDIA

Foi nomeada uma comissão composta dos médicos Drs. António Colaço e Xavier Pereira indicados pela Ordem dos Médicos do Estado da Índia e dos farmacêuticos Zoi-vonta S. Rau Dessai e Francisco Luis Gomes, indicados pelo Sindicato Nacional dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa, para, sob a presidência do guarda-mor de Saúde do Porto de Mormugão, Dr. Álvaro Honorato Galdino de Barros Valadares, rever o Diploma Legislativo n.º 1.452, que regula na Índia o exercício de Farmácia, devendo apresentar o seu relatório à apreciação do Governo-Geral no prazo de noventa dias.

NOTICIÁRIO

CONFERÊNCIA SOBRE «O PROBLEMA DOS NAUFRAGOS»

Pelo Sr. Dr. Carlos Silveira, 1.º tenente farmacêutico e ilustre Presidente do nosso Sindicato, foi proferida recentemente, no Ministério da Marinha, uma conferência do ciclo sobre Medicina Naval.

O conferente abordou o tema: «O Problema do Náufrago» — referindo episódios da última guerra para demonstrar que muitos homens se perderam, embora tivessem abandonado os seus navios ou aviões em boas condições físicas. Assim, além dos cuidados que devem ter-se com o apetrechamento dos salva-vidas — água, alimentos e medicamentos — é necessário não descurar os exercícios respectivos e, sobretudo, a preparação psicológica a que os homens devem ser submetidos para que, naufragando, não acabem por sucumbir rapidamente por incapacidade de adaptação.

O Sr. Dr. Carlos Silveira analisou a experiência do Dr. Alain Bombard, referiu-se à organização da nossa Armada no que respeita àqueles serviços, descreveu naufrágios das nossas naus da Índia e, por fim, afirmou que a divulgação das experiências e estudos contribuirá para dar àqueles que um dia naufragarem a certeza de que têm a apoiá-los uma organização que, desde o momento em que abandonam os seus navios, nada deixa ao acaso para que eles consigam salvar-se.

MEDICAMENTOS ADQUIRIDOS NO ESTRANGEIRO

A importação portuguesa de medicamentos durante o ano de 1954 foi de 138.657 contos. (com excepção de antibióticos).

Foram nossos fornecedores os países a seguir indicados (em contos):

Estados Unidos da América	30.952
Canadá	1.130
União Sul-Africana	269
Espanha	1.617
Reino Unido	9.269
Alemanha	19.818
Bélgica-Luxemburgo	7.489
Dinamarca	3.062
França	6.796
Itália	2.864
Holanda	4.240
Suíça	50.914
Outras origens	237

ANTIBIÓTICOS

	Gr.	Contos
Estados Unidos da América	4.459.667	11.599
Canadá	1.074.500	2.374
França	4.759.984	15.838
Itália	2.127.580	7.167
Noruega	60.725	419
Suécia	105.971	468
Outras origens	26.180	102
Total	12.614.607	37.967

XXIII CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL PARA O PROGRESSO DAS CIÊNCIAS

Por deliberação da Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências, de acordo com a sua congénere espanhola, o XXIII Congresso Luso-Espanhol realizar-se-á, na cidade de Coimbra, de 4 a 8 de Abril de 1956.

JOAQUIM JOSÉ DA LUZ PRETO

Após 51 anos de serviço, tendo 68 de idade, aposentou-se agora o Sr. Joaquim José da Luz Preto, director dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa. Trata-se do funcionário mais antigo daqueles hospitais, com uma folha de serviços que o impunha à estima e consideração de todos quantos com ele tinham que pravar, tanto superiores como subordinados.

Tendo entrado para os H. C. L. como praticante de farmácia, com 17 anos de idade, o Sr. Joaquim Preto fez ali toda a sua carreira profissional com tanta distinção que conseguiu, passando por todas as categorias daquela profissão, chegar à mais alta, à de director dos Serviços, com a qual se aposenta.

A sua folha de serviço conta vários e honrosos louvores, sendo também condecorado com as medalhas de ouro de bom comportamento e a de prata de bons serviços. Agora, que deixa a actividade, o Sr. enfermeiro-mor louvou-o em ordem de serviço, «pela muita dedicação, zelo, lealdade e competência demonstrados no exercício das suas funções, durante os 51 anos de serviço».

NOTAS DIVERSAS

- ★ A Direcção do nosso Sindicato resolveu expor ao Sr. Ministro do Ultramar no sentido de ser iniciado o estudo fito-farmacêutico da flora do Ultramar português e de ser revista a situação dos farmacêuticos do quadro ultramarino.
- ★ Foi aprovado pela Direcção o parecer dos Serviços do Sindicato favorável à instalação de uma farmácia em Vila Moreira (Alcanena).
- ★ Está em elaboração um projecto de novos estatutos do nosso Sindicato, de harmonia com as indicações do I. N. T. P.
- ★ Foram designados os directores do Sindicato Srs. Drs. Mário Veiga Fialho e João Delgado Guerreiro, para representarem oficialmente este Organismo na XVI Assembleia Geral da Federação Internacional Farmacêutica, que se realiza em Londres no mês de Setembro.
- ★ Pela Direcção do Sindicato foram apresentados cumprimentos ao Sr. Dr. Bartazar Rebelo de Sousa, ilustre Subsecretário de Estado da Educação Nacional, e solicitadas audiências aos Srs. Ministros das Corporações, da Educação Nacional e do Ultramar.
- ★ O Sr. Subsecretário de Estado do Comércio recebeu os directores do Sindicato, tendo sido trocadas impressões durante a audiência sobre a publicação do Regulamento da Indústria Farmacêutica.
- ★ A revista «The Chemist and Druggist», órgão oficial da Sociedade Farmacêutica da Irlanda e da Sociedade Farmacêutica da Irlanda do Norte, publicou, no seu n.º 3934, de 16-7-1955, um interessante artigo sobre a constituição do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos de Portugal, fazendo uma resenha histórica da Sociedade Farmacêutica Lusitana, de que é sucessor.

da Ordem dos Farmacêuticos

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos autuou os seguintes estabelecimentos:

Drogaria J. A. Oliveira, Sucrs. — Porto, em 11-6-1955.

Drogaria Casa Nova (Manuel Resende) — Lisboa, em 15-7-1955.



Por prejudicarem as farmácias, vendendo directamente — em transgressão dos artigos 3.º e 14.º do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados —, foram multados pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos os seguintes laboratórios:

Isis (Porto), em 6.000\$00;

Novil (Lisboa), em 2.000\$00;

Farmácia Andrade (Lisboa), em 6.000\$00.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

Por transmissão da propriedade das Farmácias abaixo indicadas, assumiram a sua direcção técnica os seguintes colegas:

Nomes	Farmácias	Localidades
Antónia Inácia F. Morgado	S. Bento	Aldeia N. S. Bento
Maria A. Frias P. Barreira	Moderna	Padrão da Léguas
Maria Alina M. de Sousa Campos	Modelar	Teixoso
Maria Regina Faria Leite	Moderna	Barcelos
Mário Clemente Sampaio C. Tavares ...	Magalhães	Marco de Canavezes
Fernando B. A. Sá Domas Boto	Efil	Amoreira
Gaspar M. Ferreira de Castro	Central	Barcelos
Maria Helena Pimentel Coelho	Canavarro	Rib. ^a de Pena

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção Geral de Saúde, foram licenciadas as seguintes farmácias:

N.º e data do Alvará	Farmácia e Localidade	Director Técnico e Proprietário
674 (31-3-1955)	De Cesar — Cesar	Maria Eília S. Gomes
676 (26-3-1955)	Popular — Encarnação	Marcelino Vidal Marques
677 (15-4-1955)	Vouga — Pessegueiro do Vouga	Maria Celeste R. Simões
678 (16-4-1955)	Nova — Albergaria-a-Nova	Ana Natália da C. Pereira
679 (28-4-1955)	Moderna — Arronches	Tiago Moraes Castelhana
680 (28-4-1955)	De Semide — Semide	Alvaro de Oliveira Manaia
681 (29-4-1955)	Central — Ancas	Mário H. Gerales
682 (12-5-1955)	Da Pontinha — Carnide	Hortense da C. Henriques de Freitas

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

V E N D E - S E

ESTUFA DE ESTERILIZAÇÃO

Eléctrica, 220 volts, até 300 graus. Capacidade
50 × 50 × 60, com termostato e agitador de ar.
Informa-se na Secretaria do Sindicato Nacional
dos Farmacêuticos.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
(MEMBRO EPECTIVO 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. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. V ★ 1955

OUTUBRO - DEZEMBRO ★ N.º 4

TRABALHOS ORIGINAIS

ESTUDO DO EFEITO ACUMULATIVO DAS TAXAS HEMÁTICAS DA PENICILINA G BENZATÍNICA POR ADMINISTRAÇÃO SUCESSIVA DE ALGUNS SUPOSITÓRIOS

L. SILVA CARVALHO e MARIA DE LURDES ALVES SANTOS

Como se sabe, a via de administração rectal da penicilina foi tentada logo no começo da aplicação terapêutica deste antibiótico. A utilização desta via foi, no entanto, em seguida, abandonada, dado que apenas se obtiveram teores no sangue em valores ineficazes e por forma descontínua. O facto foi então interpretado como devido à maior parte do antibiótico ser destruída pela penicilinase produzida por bactérias normais da flora intestinal.

Aceita-se, hoje, que a reduzida concentração penicilínica então obtida no sangue após a administração do antibiótico por via rectal deve ser considerada, antes, como uma consequência das insignificantes quantidades de penicilina utilizadas, mais do que originada pela presença de enzima entérica inactivante. Na realidade, o estudo sobre a penicilinase veio revelar que para exercer a actividade destruidora sobre quantidades progressivamente crescentes de antibiótico, necessário se tornava usar quantidades directamente proporcionais de enzima, o que permite fazer escapar à sua acção quantidades apreciáveis de penicilina quando utilizada em volume superior aos susceptíveis de serem inactivados pelo teor de enzima presente.

Por outro lado, o tempo no qual normalmente se exerce a actividade enzimática é, em média, superior ao tempo necessário para que ocorra a absorção rectal da maior parte do antibiótico.

A viabilidade de se obterem teores penicilínicos no sangue terapêuticamente eficazes após a administração do antibiótico foi depois reconhecida quando se passaram a experimentar quantidades mais elevadas de antibiótico (1, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15).

Mais recentemente, passou-se a utilizar com fins terapêuticos a via rectal e com bons resultados (2, 4, 5, 6, 8, 9), podendo hoje afirmar-se a consagração, na prática, do emprego desta via para administração da penicilina.

O estudo da absorção rectal incidia apenas sobre os sais clássicos da benzilpenicilina (sódico, potássico, procainico). A circunstância levou-nos a apreciar a absorção por esta via do sal benzatínico, a dibenzilpenicilina do N,N'-dibenziletlenodiamónio, penicilina que, por ser altamente hidrossolúvel, poderia oferecer um comportamento distinto, e que pela sua mais elevada estabilidade nos intermédios se apresentava recomendável para a preparação de supositórios.

A determinação das concentrações penicilínicas obtidas no sangue após a administração de um único supositório de 150.000 unidades, no coelho, foi publicada, anteriormente, nesta revista (16). No presente estudo, tivemos em vista verificar qual a influência sobre a concentração penicilínica no sangue determinada pela aplicação de vários supositórios, espaçadamente administrados. Observar-se-ia um efeito acumulativo, elevando-se progressivamente a concentração sanguínea em antibiótico? Eis o que pretendia esclarecer o presente trabalho.

DISPOSIÇÕES EXPERIMENTAIS

Penicilina — O dibenzilpenicilinato de N,N'-dibenziletlenodiamónio foi preparado nos nossos laboratórios e dizia respeito à «forma oral», ou seja, com cristais de mais reduzidas dimensões.

Supositórios — Os supositórios foram obtidos usando, como intermédio, a mistura hidrossolúvel de «Carbowax 1500» (*) — 15 p., polietileno-glicol 6000 — 75 p., e água destilada — 10 p., e incluíam 150.000 U.I. de penicilina. Prepararam-se por fusão dos polietileno-glicóis a b.m., incorporação homogênea do antibiótico, junção da água e uniformização.

Animais — Utilizou-se como animal de experiência o coelho, de ambos os sexos, de peso médio à volta de 2,7 kg.

A preparação do animal não incluiu esvaziamento do recto do conteúdo fecal antes da aplicação do supositório, por desnecessário, uma vez que os animais foram mantidos privados de alimentação (excepto de água, que se facultou *ad libitum*), durante as 14 horas que precederam a administração do primeiro supositório. Esta restrição alimentar foi mantida durante todo o período de tempo em que se realizaram as sucessivas colheitas de sangue.

Em todas as várias aplicações dos supositórios, assegurou-se que, mesmo parcialmente, aqueles não fossem expelidos.

Soros — As colheitas foram realizadas a-sépticamente, em volumes à volta de 7 cm³, na orelha marginal, respeitando horários da colheita de

(*) «Carbowax 1500» é uma mistura, sensivelmente em partes iguais, de polietileno-glicóis de peso molecular 300 e 1500, preparado pela Carbide and Carbon Chemical Company, Nova Iorque.

sangue e das sucessivas aplicações dos supositórios rigidamente fixos (as horas indicadas significam após a administração do 1.º supositório): colheitas às 1.ª, 3.ª, 5.ª, 7.ª, 9.ª, 11.ª, 13.ª e 15.ª horas; aplicações dos supositórios às 0, 4.ª, 8.ª e 12.ª horas.

Os soros foram obtidos por centrifugação do sangue, e usados dentro de lapsos reduzidos de tempo, conservados, entretanto, no frigorífico.

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).

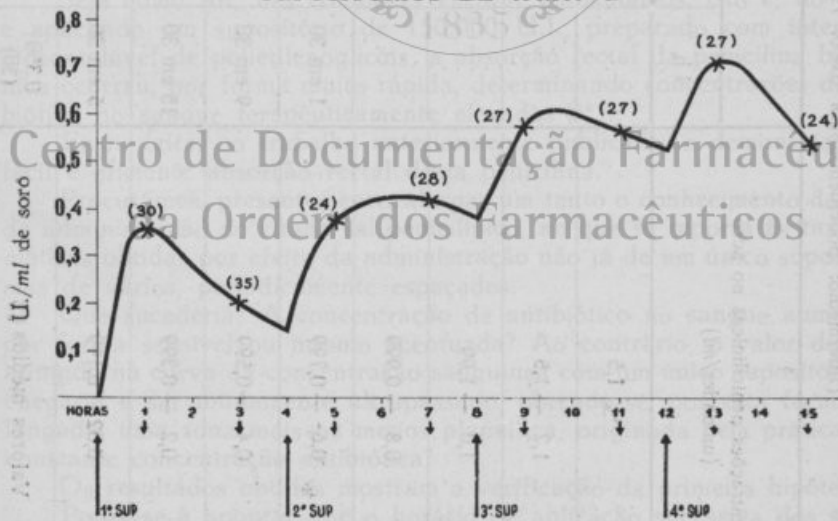
Os meios empregues foram obtidos hidratando os produtos *Bacto Penassay Seed Agar*, *Bacto Yeast Beef Agar* e *Bacto Penassay Broth* de Difco Laboratories, Detroit, Mich. (correspondentemente, fórmulas n.ºs B263, B244, B243 do respectivo catálogo).

Todos os soros (o que se estabeleceu após ensaios prévios) que apresentavam concentrações penicilínicas superiores a 4 mcg por cm³ foram adequadamente diluídos com solução estéril de fracção V de plasma bovino, a 7 por cento, em tampão de fosfato de potássio a pH 7,4.

RESULTADOS

As concentrações penicilínicas encontradas para os diferentes soros foram inseridas no Quadro junto, permitindo a média dos seus valores estabelecer a curva representada no gráfico.

CURVA DAS CONCENTRAÇÕES DE PENICILINA G BENZATÍNICA NO SANGUE DO COELHO APÓS A ADMINISTRAÇÃO RECTAL DE SUCESSIVOS SUPOSITÓRIOS DE 150.000 U



Legenda

- ↓ — Horas de colheita dos soros sanguíneos.
- ↑ — Horas de aplicação dos supositórios.

() — Número de avaliações usadas para a determinação de cada ponto.

DISTRIBUIÇÃO DOS TEORES PENICILÍNICOS NO SORO SEQUENTES À ADMINISTRAÇÃO DE SUCESSIVOS SUPOSITÓRIOS CONTENDO 150.000 U DE PENICILINA G BENZATÍNICA

(Intermédio: polietilenoalcol 6.000, 75 % «Carbowax» 1.500, 15 %; água destilada 10 %)

Concentrações penicilínicas no soro (unidades/ml)	Tempo após a administração do supositório														
	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	13 h	15 h							
> 1,5															
1,2 — 1,5			1 em 24	1 em 28	1 em 27	1 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	1 em 24
1,0 — 1,99			0 em 24	1 em 28	2 em 27	1 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 24
0,8 — 0,999			1 em 24	3 em 28	3 em 27	1 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 24
0,6 — 0,799	1 em 30		2 em 24	1 em 28	4 em 27	3 em 27	4 em 27	4 em 27	4 em 27	3 em 27	3 em 27	3 em 27	3 em 27	2 em 24	2 em 24
0,4 — 0,599	9 em 30	2 em 35	3 em 34	2 em 28	9 em 27	4 em 27	2 em 27	9 em 27	9 em 27	13 em 27	13 em 27	13 em 27	7 em 24	7 em 24	7 em 24
0,2 — 0,399	15 em 30	14 em 35	9 em 24	11 em 28	8 em 27	9 em 27	11 em 28	8 em 27	8 em 27	2 em 27	2 em 27	2 em 27	8 em 24	8 em 24	8 em 24
0,02 — 0,199	5 em 30	19 em 35	8 em 24	9 em 28	0 em 27	6 em 27	9 em 27	0 em 27	0 em 27	1 em 27	1 em 27	1 em 27	2 em 24	2 em 24	2 em 24
Valores médios (*)	0,350 (30)	0,201 (35)	0,375 (24)	0,419 (28)	0,578 (27)	0,567 (27)	0,717 (27)	0,54 (24)	0,578 (27)	0,567 (27)	0,717 (27)	0,54 (24)	0,54 (24)	0,54 (24)	0,54 (24)

(*) Entre parêntesis o número de soros usados para a determinação de cada valor.

DISCUSSÃO

Em trabalhos anteriormente por nós realizados, havia ficado demonstrada a absorção rectal do dibenzilpenicilinato G do N,N'-dibenziletlenodiamónio, no coelho.

Até ao momento da realização desse estudo, nenhum trabalho se havia publicado respeitante à absorção rectal deste sal penicilínico.

Entretanto, na revista médica *La Riforma medica*, de Nápoles, CASSANO e associados⁽³⁾, publicando um «estudo comparativo da absorção rectal de diversos sais de penicilina» no homem, referiam-se, inclusive, ao sal benzatínico.

Neste trabalho, que consta de uma espécie de resumo dos resultados obtidos para cada sal de penicilina, os autores referem ter encontrado dificultada passagem da penicilina benzatínica através da mucosa rectal.

Como temos já assinalado anteriormente, um trabalho desta índole, para dispor de todo o valor e interesse, tem de fazer menção precisa do método de dosagem utilizado, do intermédio dos supositórios de que se fez uso, do estudo de conservação da actividade penicilínica dos supositórios, etc. Ora CASSANO *et al.* não referem, no seu artigo, qual era o intermédio dos supositórios (tão-pouco foram eles que prepararam os supositórios, mas foram-lhes fornecidos por um laboratório de indústria farmacêutica); não indicam se eram de preparação recente ou de assegurada conservação no frigorífico; fazem uso de método para a determinação dos teores penicilínicos no sangue que não será o mais aceitável para o efeito — método de Kolmer⁽¹⁰⁾, «oportunamente modificado».

Tudo isto condiciona a segurança dos resultados obtidos por estes autores.

Seja como for, nas condições em que trabalhámos, isto é, no coelho e aplicando um supositório de 150.000 U.I., preparado com intermédio hidrossolúvel de polietilenoglicóis, a absorção rectal da penicilina benzatínica ocorreu, por forma muito rápida, determinando concentrações de antibiótico no sangue terapêuticamente elevadas⁽¹⁶⁾.

Ficou feita, no trabalho anteriormente publicado, a demonstração da fácil e eficiente absorção rectal desta penicilina.

Procurámos, presentemente, alargar um tanto o conhecimento do efeito da administração do citado sal penicilínico, no que se reporta às taxas hemáticas obtidas por efeito da administração não já de um único supositório, mas de vários, periodicamente espaçados.

Que sucederia? A concentração de antibiótico no sangue aumentaria por forma sensível ou mesmo acentuada? Ao contrário, o valor do cume atingido na curva da concentração sanguínea com um único supositório não chegaria a ser nitidamente ultrapassado, obtendo-se, por esta forma prolongada, uma zona mais ou menos planáltica, originada pela praticamente constante concentração antibiótica?

Os resultados obtidos mostram a verificação da primeira hipótese.

Poder-se-á apontar que o horário de aplicação sucessiva dos supositórios foi premeditadamente escolhido para poder realçar o efeito acumulativo do antibiótico no soro resultante das sucessivas administrações. Sem dúvida, mas isso em nada reduz a demonstração de que a aplicação, sucessiva, de vários supositórios, não exageradamente espaçada, promove a progressiva elevação dos teores penicilínicos no soro sanguíneo.

CONCLUSÕES

A aplicação rectal de um supositório de 150.000 U.I. de penicilina G benzatinica, em intermédio hidrossolúvel, de polietilenoglicóis, de 4 em 4 horas, no coelho, promoveu uma progressiva subida dos teores sanguíneos do antibiótico.

Fica, pois, demonstrado que, escolhendo-se os momentos da administração dos sucessivos supositórios antes de se dar tempo aos teores penicilínicos decaírem, excessivamente, ocorre um efeito acumulativo do antibiótico na corrente circulatória.

SUMMARY

In a previous work the A. A. has demonstrated the quick and easy rectal absorption of the benzathine penicillin G, in the rabbit, in hydrosoluble base of polyethyleneglycols, by the single administration of a sole suppository. Presently is has been tried to verify if the administration of several suppositories applied separately determined an increasing of penicillin levels in the blood.

Suppositories of 150.000 U.I. of benzathine penicillin G have been used (having the small crystal size suitable for oral administration) in an base constituted by a mixture of «Carbowax 1500» 15 % polyethyleneglycol 6.000 75 % and distilled water 10 %.

The serum was obtained from the marginal vein of the rabbit's ear, 1, 3, 5, 7, 11, 13 and 15 hours after the application of the first suppository, and the method of F. D. A. has been used for determination of the penicillin in the serum: cylinder plates assay using *Sarcina lutea* strain P. C. I. 1001.

The administration of one of these suppositories every 4 hours, in the rabbit, has promoted a progressive increasing of blood antibiotics levels.

It was determined that choosing the moments of administration of the successive suppositories before giving time that the penicillin levels may falling accentuatedly an accumulative effect of the antibiotic occurs in the blood.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) AGOLINI G., CAVICCHINI G. e FELISATI D., *Boll. soc. ital. biol. Sper.*, **29**, 139 (1953).
 (²) BONOMI, *Terap. Antibiot.*, **2**, 45 (1952).
 (³) CASANO A., MIANO G. e GIORDANO G., *Riforma Med.*, **68**, 536 (1954).
 (⁴) FEROLA, *Terap. Antibiot.*, **3**, 46 (1953).
 (⁵) GAIDA M. e NEUMEYER G., *Med. Klin.*, **46**, 1110 (1951).
 (⁶) GOMIRATO-SANDRUCCHI, *Min. Pediat.*, n.º 18, 784 (1953).
 (⁷) GUNDERSEN, «Tesis Doctoral», Zürich, 1948.
 (⁸) IZAR, *Min. Pediat.*, n.º 53, 1, (1953).
 (⁹) IZAR e GASPERSIC, *Terap. Antibiot.*, **1**, 129 (1951).
 (¹⁰) KOLMER, *Moderne Méd.*, **6**, 51 (1945).
 (¹¹) LOEWE L., ARTURE-WERBER E. e ROSENBLATT P., *J. Am. Med. Ass.*, **128**, 18 (1945).
 (¹²) LOVELADY, RANDAL, LOSFELD, *Proc. Mayo Clin.*, **21**, 401 (1945).
 (¹³) MANDEL E., *J. Lab. Clin. Med.*, **32**, 1533 (1947).
 (¹⁴) MANDEL E. e THAYER J. D., *J. Lab. Clin. Med.*, **33**, 135 (1948).
 (¹⁵) RUDELINS B., *Svensk Farm. Tidskr.*, **57**, 401 (1953).
 (¹⁶) SILVA CARVALHO L. e ALVES SANTOS M. L., *Rev. Port. Farm.*, **4**, 237 (1954).

(Departamento de Investigação e Verificação, Secção de Bacteriologia, dos Laboratórios Atral, de Lisboa).

DOSEAMENTO DO BICLORIDRATO DE α [N (β DIETILAMINOETIL)] AMINO-FENILACETATO DE ISOAMILO EM ALGUNS PREPARADOS GALÉNICOS(*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL

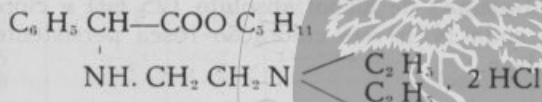
Chefe dos Serv. Farm. do Hosp. Santa Marta

MARIA HELENA DIAS AGUDO

Assistente livre

O bicloridrato de α [N (β dietilaminoetil)] - aminofenilacetato de isoamilo é um novo antiespasmódico de síntese, de acção mista, atropínica e papaverínica (¹), ensaiado na clínica principalmente por cientistas alemães (^{2, 3, 4}) e que se mostrou dotado de propriedades terapêuticas muito interessantes (^{5, 6, 7}).

A sua fórmula química é a seguinte:



A sua síntese acha-se descrita num trabalho de GHIEMMETTI (⁸) e está industrializado entre nós, sob a forma de drageias, supositórios e injectáveis, com os nomes de *Avacan* e *Betifen*. (**)

Este composto apresenta-se como um pó branco, cristalino, de cheiro característico; o seu sabor é amargo, anesthesiando a ponta da língua (⁹). Referem-se valores de ponto de fusão compreendidos entre 174-178° (^{1, 8, 9}); encontrámos no produto com que trabalhámos 171-173°. É muito solúvel na água fria, álcool e clorofórmio; solúvel nas misturas de álcool-éter e na acetona diluída; praticamente insolúvel no éter e na acetona. O soluto aquoso (2,5 a 10%) é fortemente ácido (pH = 2,5).

O produto dá reacções de precipitação com os reagentes gerais dos alcalóides, nomeadamente com o reagente de Nessler (pp. branco), ácido silco-túngstico (pp. branco), ácido picrico (pp. amarelo), reagente de Draggendorf (pp. vermelho), iodo (pp. castanho), sal de Reinecke (pp. rosado), iodeto de potássio e mercúrio neutro (pp. branco). LUIZ NOGUEIRA (⁹) ensaiou também algumas destas reacções e outras ainda, com o ferricianeto de potássio (pp. amarelo), nitrato de prata amoniacal (pp. branco); soluto de bromo (pp. amarelo) e ácido sulfúrico concentrado, a quente (coloração alaranjada).

Ao contrário da papaverina, não dá as reacções descritas na F. P. (¹⁰) para este alcalóide (ácido sulfúrico e formol; ácido sulfúrico e molibdato).

(*) Trabalho apresentado ao III Congresso Luso-Espanhol de Farmácia (Santiago de Compostela, Agosto de 1954).

(**) Agradecemos ao Lab. Fidelis e ao representante do Lab. Asta as amostras destes produtos utilizados nestes ensaios.

Tendo tido necessidade de preparar e ensaiar alguns preparados galénicos contendo este novo antiespasmódico e atendendo ao facto de não haver descritas quaisquer técnicas de doseamento, aplicáveis a esses preparados, experimentámos satisfatoriamente duas técnicas volumétricas (acidimétrica e argentimétrica) e outra ponderal (com ácido silico-tungstico), cuja discussão e resultados constituem o assunto do presente trabalho.

LUPI NOGUEIRA ⁽⁹⁾ ensaiara uma iodometria indirecta, com um coeficiente empírico, que usou satisfatoriamente no ensaio dos preparados galénicos.

PARTE EXPERIMENTAL

a) Método acidimétrico:

Utilizámos uma técnica do tipo da descrita na F. P. para o cloreto de papaverina e outros sais de alcalóides: dissolver $\pm 0,25$ g em uma mistura neutralizada (à fenolftaleína) de álcool absoluto (25 ml) e clorofórmio (15 ml); titular com soda N/10 até coloração rósea persistente, na camada aquosa, agitando bem.

$$\% \text{ Avacan} = n \times \frac{383,192}{20.000} \times \frac{100}{p} = n \times \frac{1,916}{p}$$

Este método foi ensaiado no produto puro e nas drageias de um dos produtos especializados (produto A), que contém 50 mg. Operámos sobre o pó equivalente a cinco drageias, com e sem extracção prévia, obtendo sempre resultados um pouco mais altos que com as outras técnicas.

Ensaíos	Produto puro			Drageias		
	Peso da amostra	ml soda	% obtida	ml soda	Quantidade teórica	Quantidade obtida
1	0,2507 g	13,0	100,1	13,4	50 mg	51,3 mg
2	0,2539 g	13,3	99,5	13,0	»	49,8 mg
3	0,2501 g	13,0	100,4	—	—	—
4	0,2487 g	12,8	99,4	—	—	—

b) Método argentimétrico:

Para o produto puro, usámos a técnica seguinte: dissolver $\pm 0,25$ g de medicamento em 25 ml de água; juntar 5 ml de NO_3H e 25 ml de NO_3Ag N/10; completar 100 ml; filtrar e titular 50 ml com sulfocianato N/10 em presença de alúmen fêrrico.

$$\% \text{ Avacan} = (25 - 2n) \times \frac{1,916}{p}$$

Com os preparados galénicos operámos deste modo: nos injectáveis (ampolas de 1 ml a 25 mg.) tomámos 10 ml (=0,25 g.) diluindo com 15 ml de água; com os supositórios (que contêm 50 mg. em intermédio de «carbowax») dissolver 5 em 25 ml de água; para as drageias (=50 mg.) tomámos 10, triturámos com água até 100 ml, filtrámos e operámos sobre 50 ml do filtrado.

A quantidade de substância activa, por cada unidade medicamentosa, será: $(25-2n) \times 0,001916$.

Ensaio	Produto puro			Preparados galénicos				
	Peso da amostra	NO ₃ Ag gasto (25-2n)	% obtida	Produto	Forma galénica	NO ₃ Ag gasto (25-2n)	Quantidade teórica	Quantidade obtida
1	0,2515 g	12,8	97,5	A	Inject.	12,6	25 mg/ml	24,1 mg
2	0,2659 g	13,4	96,5	A	>	12,6	>	24,1 mg
3	0,2540 g	13,0	98,0	A	Drageias	12,1	50 mg	46,4 mg
4	—	—	—	A	>	12,3	>	47,1 mg
5	—	—	—	B	>	12,0	>	45,9 mg
6	—	—	—	A	Suposit.	12,1	50 mg	46,4 mg

c) Método gravimétrico:

A técnica seguinte, que é uma adaptação do método inscrito na F. P. para a vitamina B₁, foi estabelecida depois de ensaios preliminares, que nos mostraram que a lavagem não pode ser exagerada, nem deve ser feita com acetona (a qual dissolve o pp.), é que a secagem do pp. não deve fazer-se a temperatura elevada:

Tomar cerca de 0,2 g e diluí-los com água a 100 ml; a 25 ml do soluto (=50 mg) juntar 20 ml de água, 2 ml de ClH e 3 ml de soluto a 10 % de ácido silico-tungstíco; deixar precipitar durante 15 a 20 minutos; filtrar por placa porosa tarada; lavar com 3 x 5 ml de ClH a 5 %; secar a $\pm 50^\circ$ até peso constante e pesar (P).

Admitindo que o pp. de silico-tungstato tem a seguinte fórmula geral ⁽¹¹⁾: $[\text{Si } 02, 12 \text{ WO}_3], 2.\text{OH}2.2 \text{ Base}$, o coeficiente de análise teórico para 1 g de pp. seria 0,215 g; de harmonia com os valores médios obtidos assentámos num coeficiente empírico aproximado ($K=0,229$) que utilizámos nos nossos ensaios.

Este método pode aplicar-se a qualquer das formas farmacêuticas analisadas, excepto aos supositórios, que são preparados com intermédio de glicóis polietilénicos, os quais só por si precipitam pelo ácido silico-tungstíco.

No quadro seguinte resumimos alguns dos ensaios efectuados, sobre o produto puro, injectáveis e drageias. No caso das soluções injectáveis, o ensaio foi efectuado tomando 2 ml (=50 mg de droga) mais 43 ml de água e seguindo a técnica atrás indicada; para as drageias servimo-nos

do liquido de extracção do método argentimétrico e trabalhámos sobre 10 ml diluídos prèviamente com 35 ml de água.

Ensaio	Produto puro			Preparados galénicos				
	Peso da amostra	Peso do pp.	% obtida	Produto	Forma galénica	Peso do pp.	Quantidade teórica	Quantidade obtida
1	0,0500 g	0,2172 g	99,48	A	Inject.	0,1601 g	25 mg/ml	18,3 mg
2	0,0500 g	0,2178 g	99,49	A	>	0,1579 g	>	18,1 mg
3	0,0500 g	0,2150 g	98,87	B	>	0,1939 g	>	22,2 mg
4	—	—	—	A	Drageias	0,1869 g	50 mg/ml	42,8 mg
5	—	—	—	A	>	0,1812 g	>	41,5 mg
6	—	—	—	B	>	0,1794 g	>	41,1 mg
7	—	—	—	B	>	0,1706 g	>	39,1 mg

CONCLUSÕES

Os ensaios efectuados, applicando aos preparados galénicos de bicloridrato de α [(N β dimetilaminoetil)] aminofenilacetato de isoamilo duas técnicas volumétricas de doseamento (argentimetria e acimetria) e uma ponderal (com ácido silico-túngstico) levaram-nos às seguintes conclusões:

1) Os comprimidos drageificados podem dosear-se por acidimetria (com ou sem esgotamento prèvio) ou pelos outros dois métodos (após extracção da droga com água destilada).

2) Nos injectáveis podem utilizar-se satisfatòriamente as técnicas argentimétrica e ponderal.

3) Os supositórios (preparados com intermédio de glicóis polietilénicos) não podem ser doseados pelo método do ácido silico-túngstico, mas por argentimetria.

4) Dum modo geral, o método do ácido silico-túngstico deu resultados mais baixos que as outras técnicas ensaiadas.

SUMMARY

After relating the chief physic-chemical properties of the bichlorhydrate of isoamyl α [N (β diethyl)] aminophenylacetate (*Avacan*) the authors study three assay methods (acidimetric, indirect argentometric technics and one gravimetric, with silico-tungstic acid) employing them for the main galenic preparations this new antispasmodic agent (compressed tablets, injections and suppositories).

The trials carried out in this way bring us to the following principal conclusions:

1) — It is possible to apply these three technics, for compressed tablets, after water extraction.

2) — The argentometric and the gravimetric methods enable us to test the injection preparations.

3) — We can only employ the argentometric method with the suppositories, wich contain carbowaxes.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) Ref. bibliográfica do Lab. ASTA.
 (²) BLOEMER, H. e SCHIMERT, G.: *Dtsch. med. Wschr.*, 477 (1951).
 (³) PEZOLD, F. A.: *Dtsch. med. Wschr.* 479 (1951).
 (⁴) KRUEGER, H. H. e KRENK, G.: *Aerztl. Wschr.* 232 (1951).
 (⁵) BROCK, N.: *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 212, 132 (1950).
 (⁶) BROCK, N.: *Dtsch. med. Wschr.* 474 (1951).
 (⁷) KIESE, M.: *Arch. exp. Path. u. Pharm.* 178, 342 (1935).
 (⁸) *Il Farmaco*, 7, 625 (1952).
 (⁹) LUPI NOGUEIRA A.: Comunicação pessoal.
 (¹⁰) Farmacopeia Portuguesa (Ed. IV).
 (¹¹) LEBEAU et COURTOIS: «Traité de Pharmacie Chimique».

ASPECTOS DA VIDA E DA OBRA DO DOUTOR FRANCISCO FRANCO, MÉDICO E BOTÂNICO ESPANHOL DO SÉCULO XVI

JOAQUIM FRANCISCO SOEIRO TORRINHA

Lic. em Farmácia

A quem se embrenhar em pesquisas e consultas na vária documentação que informa sobre a naturalidade e nacionalidade de Francisco Franco, deparam-se-lhe afirmações dispares, que têm explicação e fundamento no facto de quem as escreveu não ter lido a obra do médico e botânico espanhol, ou de se conformar apenas com o que se encontra escrito em fonte errada.

A *Biblioteca Lusitana*, de BARBOSA MACHADO, dá-o como natural de Vila Viçosa, em Portugal, ou de Valência, em Espanha, responsabilizando o Licenciado JORGE CARDOSO, autor do *Agiolégio Lusitano*, pela primeira informação e a NICOLAU ANTÓNIO, na *Hispana Nova*, pela segunda.

A verdade é que o *Agiolégio Lusitano* não fala no assunto e BARBOSA MACHADO diz ter visto a informação nas *Memórias* de JORGE CARDOSO, manuscrito que não foi publicado, ou, se o foi, mudou de nome.

A informação que diz tomar de NICOLAU ANTÓNIO está conforme com o original, como verifiquei.

No *Compêndio Histórico do Estado da Universidade de Coimbra*, que nos dá notícia circunstanciada da criação da Junta de Providência Literária, dá-se como Valenciano e Calipolense — assim se chamam hoje os naturais de Vila Viçosa. Com receio de não serem exactos os componentes da Junta, mencionam as duas naturalidades, mas dão relevo maior à segunda.

Finalmente consultei as *Memórias de Vila Viçosa*, precioso manuscrito do século XIX, que se conserva na Biblioteca da Câmara Municipal daquela vila, da autoria do insigne polígrafo que foi o Padre JOAQUIM JOSÉ DA ROCHA ESPANCA, e que o aponta como Calipolense. A origem destas duas indicações é com certeza a *Biblioteca Lusitana*, de BARBOSA MACHADO, e daí a confirmação do erro.

Mas a quem ler a obra de Francisco Franco se desvanecem imediatamente todas as dúvidas, porquanto é o próprio autor a dizer-nos aonde nasceu:

«dentro de Xativa (*) que es una ciudad mui principal en el Reyno de Valencia, de donde soy yo natural».

Pena é que não precise a data em qualquer passo da sua obra, o que me obriga a formular uma hipótese quanto ao ano de nascimento, coisa que faço a muito custo e com grande incerteza, porque apenas me baseio no ano em que tenho noticia de exercer pela primeira vez a clínica.

E essa data não diz claramente nada sobre se foi esse o ano em que se formou, mas apenas que nesse ano já exercia medicina visto como no ano de 1524 viu como médico e curou em Xativa, uma parente que ainda era viva em 1569, data em que escreve.

Supondo, como parece lógico, que à volta desta época se estabeleceram as suas primícias na Arte da Medicina, não é desarrazoado marcar as proximidades do ano de 1500 como sendo a época do seu nascimento.

Nascendo em 1500 já podia ser médico em 1524, e embora se conteste que isso se podia dar tendo ele nascido muito antes, a verdade, porém, é que se descêrmos muito para além de 1500 teremos de o considerar de grande longevidade. Ora este facto não me parece verosimil, porque depois de 1569 não publicou mais obras como prometera ao Ilustre Cabido de Sevilha, se tivesse vida e saúde para o fazer, obras que já se encontravam escritas e que aguardavam apenas que o autor se certificasse do bom acolhimento que as duas primeiras obtivessem: *Libro de enfermedades contagiosas y de la preservacion dellas* e *Tractado de la Nieve y del uso della*.

Dá a impressão pois que a sua vida, ou a sua saúde, não se tivessem prolongado muito para além de 1570.

A sua adolescência decorreu entre os muros de Alcalá de Henares, cidade universitária de grande nomeada no seu tempo, e lá teve como mestre o famoso Doutor Leon, catedrático jubilado. Nada sabemos da sua vida de estudante, a não ser que assistiu à morte de muitos dos seus colegas atacados de peste, o que define nitidamente as condições de insalubridade dessa cidade universitária de Alcalá, onde ele próprio mais tarde teria influência decisiva, saneando-a pela expurgação que lhe mandou fazer da água pestilenta de charcos e lagoas que infestavam os arrabaldes, transformando-se os campos palustres em viçosos campos de relvas.

Lá se formou antes de 1524, ou nesse ano, e pela maneira brilhante como sempre decorreram os seus estudos, conseguiu um lugar de Catedrático nessa mesma Universidade.

Até ao ano de 1544 nada sabemos dele, a não ser que teve cátedra em Alcalá e que em 1527 viu doentes na sua terra natal.

Quando por provisão régia de D. João III, em 5 de Novembro de 1543, foi nomeado Reitor da Universidade de Coimbra Frei Diogo de Murça, o Ensino Universitário em Portugal sofreu então o maior impulso que até aí se lhe tinha dado, chamando-se os Mestres Portugueses e Es-

(*) Maximiano Lemos, in *História da Medicina em Portugal*, concretiza S. Filipe de Xativa..

spanhóis dos mais eminentes e que para lá das fronteiras eram considerados como corifeus da Ciência Médico-Farmacêutica.

Entre eles veio o catedrático de Alcalá de Henares Francisco Franco, e isto deve ter acontecido já no ano de 1544 (*), ano a partir do qual substituiu o catedrático Luís Nunes na regência da Cátedra de Avicena.

O tempo que por cá se demorou não pode apurar-se com a religiosidade cronológica que as biografias sempre exigem, porquanto uns dizem que o fez durante dez anos (**), e outros que o teria feito durante cinco apenas (***), porquanto em 1550 já seria professor em Sevilha.

Quer-me parecer que de tanto que fala de Portugal — Coimbra e Lisboa — na sua obra, de tantas recordações que de cá levou e por tão bons cargos que desempenhou, não se demoraria só um lustro mas sim mais. Acrescente-se a isto a informação de que antes de ir para Sevilha definitivamente ainda viajou por vários países da Europa.

Ora ser Professor em Coimbra, Médico do Rei em Lisboa e viajar pela Europa, tudo isto em cinco anos para a incomodidade que as viagens nesse século XVI representavam, parece-me obra de aventureiro ou herói. Acredito mais que se demorasse por cá cerca de dez anos, e que só depois da morte do Rei D. João III em 1557 saísse de Portugal, e se dirigisse para outros países da Europa em busca de novos conhecimentos conforme convinha ao seu espírito insaciável.

De certo tenho que em 1558 já estava definitivamente fixado em Sevilha aonde era Catedrático de Prima no Colégio Maior de Santa Maria de Jesus e Universidade de Sevilha, e aqui creio ter acabado os últimos dias da sua vida.

Nesta cidade assentou residência e aí não se resumia apenas o seu interesse aquilo que estava mais ligado à sua Arte, mas sim lhe interessava e procurava o desenvolvimento das Artes afins.

Culto como era, sabia que a Ciência não se desenvolveria apenas à custa do seu esforço e do daqueles que eram seus confrades, procurando por todas as formas interessar príncipes, governantes e homens de outras profissões no afã de esclarecer a sua Arte.

Incitou os boticários espanhóis — que os havia prósperos e mui curiosos, pelo que tocava à perfeição da sua Arte «a qual é de tanta qualidade que ninguém a deve depreciar» — a fazerem o mesmo que o boticário de Veneza que enviou mercadores à ilha de Lemno à sua custa à procura da Terra de Lemnia ou Sigilata, rica mezinha do século, e aconselhou o governador da cidade de Sevilha a cometer o encargo do negócio a pessoa curiosa e douta em simples, para proverem às necessidades diárias da cidade. Desta sorte mostra querer atribuir aos boticários o exclusivo da venda de medicamentos, pois só a eles considera como curiosos, perfeitos e doutos nesta matéria.

Também não lhe escaparam as ordens régias ditadas com o intuito de elevar e aperfeiçoar o conhecimento das drogas:

A folhas XXXVII do «Livro de Enfermedades Contagiosas» conta

(*) No *Catálogo da Universidade de Coimbra*, de Francisco de Carneiro Figueiroa, afirma-se que tomou conta da cadeira em 24 de Setembro de 1545.

(**) Ferreira de Mira in *História da Medicina*.

(***) *Enciclopédia Luso-Brasileira*.

que D. Filipe mandara ao tempo um ervanário diligentíssimo por toda a Andaluzia, com um catálogo de ervas, buscando os pontos onde se encontravam para as levar para Aranjuez, aonde o Rei tinha jardins botânicos com flores para deleite visual e plantas para uso medicinal. E com isto rejubilva o ânimo de Francisco Franco.

Foi pois Francisco Franco um grande apologeta da doutrina herborística e ao referir-se à celebridade da Pimpinela que entrara em uso no seu tempo, profetizava que para o futuro o estudo das plantas medicinais teria um valor inestimável. Ele próprio por instância do Rei D. Filipe, e auxiliado por outro colega, interrogou aquele ervanário e decidiu da sua perfeita competência não só para colher como para plantar e conservar as plantas, tanto quanto possível no seu *habitat*, sobretudo no que dizia respeito à localização e natureza do substractum em que iriam viver. São verdadeiramente significativas estas precauções para a época.

D. João III, concedeu-lhe uma mercê, conforme nos conta o próprio Francisco Franco num capítulo da sua obra. Essa mercê que se cifrava em mandar El-Rei dar-lhe moradia por todo o tempo que lesse em Coimbra, desde que em férias fosse residir na Corte como médico, resultou do êxito obtido por uma opinião emitida por Francisco Franco sobre se a genciana — a afamada raiz do Rei Gêncio seu inventor —, era ou não cáustica e se podia ser aplicada no momento na gengiva do Rei.

Foi Francisco Franco de parecer favorável à aplicação da droga, contra a opinião de um físico de nomeada — (seria Tomaz Rodrigues da Veiga, Rodrigues Reynoso, António Luiz ou Afonso de Guevara?) — e de acordo com a de outro que ele designa de *prudente* Leonardo Nunes, e que a mim me parece dever ser Luís Nunes a quem Francisco Franco substituiu na cadeira de Avicena. Refere o nosso médico e botânico que a resposta a dera em latim, língua que muito agradava ao Rei e que na sua decisão se apoiou na sentença de Dioscorides que tratava do assunto aconselhando o seu uso nos apostemas dos olhos.

Centro de Documentação Farmacêutica

Desfizeram-se as trevas imensas em que mergulhara o espírito humano durante a Idade Média e, no início do Renascimento, portugueses e espanhóis, cada um por seu lado e cada um com o seu esforço, acendiam uma nova luz que ao alcandorar-se tão alto no Firmamento pôde iluminar com o seu brilho fascinante o Mundo inteiro.

Atlântico fora, através de rotas desconhecidas, Cabo Bojador e da Boa Esperança, da esperança que acalentávamos e do sonho que milha a milha íamos tornando realidade, chegámos às Índias Orientais e ao Brasil, e lá pudemos colocar os marcos milenários para a História Espiritual do Universo, enquanto os nossos vizinhos nas Índias Ocidentais alevantavam também padrões de glória a marcar a sua iniciativa.

Novos rumos no Mar, novas perspectivas para o Comércio e Vida Metropolitanas, mas sobretudo e principalmente novos caminhos abertos ao conhecimento do Homem.

Foram concerteza as descobertas marítimas um dos fatores principais do progresso humano, já pela necessidade prévia da criação e desenvolvimento de Escolas, nomeadamente de Náutica a que estavam ligados

conhecimentos de Matemática, Física e Astronomia, já como consequência delas naquilo que se viu e trouxe de novo para a Metrópole, e que tanto contribuíram para o desenvolvimento e esclarecimento do Pensamento do Homem que viu a luz do dia com a Renascença.

Junte-se a isto a descoberta da Imprensa com os caracteres móveis, que tornou possível a lata divulgação das ideias novas, e teremos desta forma as pedras basilares que alicerçaram o período áureo de quinhentos.

Se não fosse a expansão dos domínios de Portugal para Oriente não poderíamos apreciar hoje a carta do boticário Tomé Pires a D. Manuel e o «Colóquio dos Simples e Drogas da Índia» de Garcia d'Orta, bem como se não fossem as Índias Ocidentais Espanholas nunca se teria escrito a obra de Francisco Franco, Juan Frago, e sobretudo a de Nicolau Monardes (*).

A chegada constante de frotas das Índias Orientais ao seu porto de escala — Lisboa — e das Índias Ocidentais a Sevilha, com as naus carregadas de drogas novas e os marinheiros conhecedores do uso e da experiência que os nativos faziam e tinham delas, suscitaram aos médicos de então o desenvolvimento do gosto pelo estudo da Botânica pura e aplicada. E é como consequência disso que vemos os mais curiosos e argutos seguirem na vanguarda desses conhecimentos, usando e experimentando as novas virtudes terapêuticas dos simples, apregoadas pelos que as traziam, e do fruto do seu labor extraírem o que de útil lhes parecia, consentâneo ao espírito da época.

E foi assim que Francisco Franco achou motivo para escrever a sua mais importante obra — *Libro de Enfermedades contagiosas y de la preservación dellas* —, à qual juntou no mesmo volume, embora constituindo outro livro, o *Tractado de la nieve y del uso della*. Este último tem o seu maior valor na originalidade que o caracteriza. Ambas as obras foram editadas em Sevilha no ano de 1569 por Afonso de la Barrera (**).

Na licença de El-Rei para a publicação do livro, assinada por Antonio Erasso, a mandado de Sua Magestade, lê-se:

«Por quanto por parte de vos el Doctor Francisco Franco, medico visinho de la Ciudad de Sevilla nos ha sido hecha relacion que aveys compuesto dos libros en Medicina, uno de los quales es Comentaríos sobre el tercero libro de las enfermedades populares de Hippocrates, y el otro de Enfermedades contagiosas, y de la preservacion y cura dellas, e un tractado de la nieve y uso della, de que haziades presentacion, las quales eram muy utiles e provechosas e las queriades imprimir».

Isto prova que uma das obras licenciadas, a primeira, não foi editada, ou, pelo menos, não vi noticia dela.

O que não há é dúvidas sobre a vontade de dar mais obras à luz, porquanto isso deduz-se claramente da citação feita pelo próprio Francisco Franco, de que se esta obra, agora editada, agradasse, poderia ser que se atrevesse a dar à luz outras, mas não em lingua castelhana.

(*) O autor prepara um estudo sobre a vida e obra de Nicolau Monardes, médico e botânico do Século XVI.

(**) Como curiosidade iconográfica junto a este trabalho o frontispício e a folha final com o *ex-libris* do editor das duas publicações.



Fig. 1 — Frontispício do Livro de Enfermidades

Um dos mais curiosos capítulos da sua obra é o que dedica à erva Escorcionera (Escorcioneira), *Gen. Scorzonera Tour.*, da qual a *Flora de Xavier Coutinho* cita sete espécies em Portugal.

É a Francisco Franco que se deve uma descrição precisa e concisa deste simples que já conhecia em 1544 por informação de um clérigo catalão. Ao descrevê-la cita todas as virtudes terapêuticas e dá-a como espontânea em Giron, na Catalunha. Usava-a então sob a forma de hidrolato como sudorífero em certas doenças, por via interna, mas não deixa de acrescentar que ela é útil de todas as maneiras: crua, cozida, em conserva (*) ou destilada, e localiza o princípio como disperso por todas as partes da planta.

(*) Em Évora faz-se uma especialidade regional de doçaria com a raiz da Escorcioneira, que tem grande voga no Alto-Alentejo e é muito apreciada pelos turistas, alguns dos quais pensam que o nome Escorcioneira provém da alusão a Excursão ou Excursionistas.

Mas onde o seu poder analítico atinge o auge é no passo em que diz que a Escorcioneira tem uma pequena quantidade de goma e que isso é *um sinal muito importante*, porque a distingue das outras espécies de *almirones* com os quais era confundida: «*Cierto es cosa bien de notar porque yo hasta ahora no he visto yerba alguna que tenga goma*».

E à medida que avançamos na leitura da descrição das ervas, surpreende-nos verdadeiramente e ressalta-nos cada vez mais acentuadamente



Fig. II — «Colofon» do Livro de Enfermidades

o verdadeiro espirito de investigador de Francisco Franco, com a consciência de que é necessário analisar, comparar, tirar conclusões servindo-se de dados da literatura médico-botânica mais conceituada e da experiência feita *in vivo*. Não se conformava a sua mentalidade eivada de espírito analítico, com a ideia velha e revelha da antiga Escola, antes procurava sempre saber se ela era ou não verdadeira, e algumas vezes acabava por concluir que era ele e não os outros que estava no verdadeiro caminho. É frisante

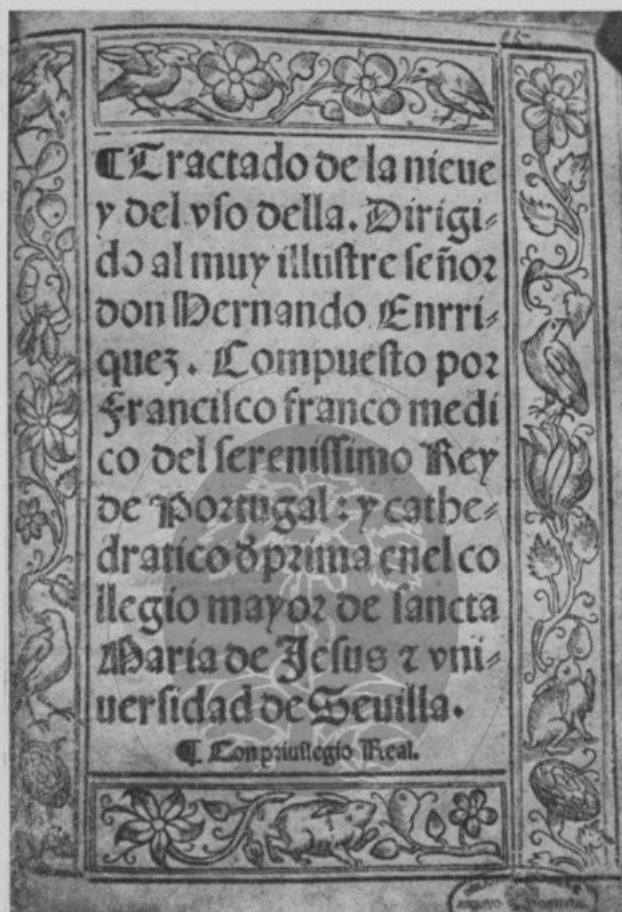


Fig. III — Frontispício do Tratado da Neve

a sua opinião sobre a *Escorcionera*, distinguindo-a perfeitamente da *Chondrilla*, Lin.

Ele próprio colhia as ervas no lugar onde nasciam e se desenvolviam:
«Esta yerba (*Pimpinella*) cogi yo muchas vezes en peñascos e paredes antiguas en la hermosa Coimbra señaladamente en el circuito de una cruz que está puesta sobre un peñasco saliendo de la ciudad camión del Espiritu Santo. Es yerba que da contento verla y cogerla y parece que para grande cosa la produxo la naturaleza».

Esta erva, que é a *Pimpinella* da qual o seu Rei Amo e Senhor tinha por uso deitar sempre nas bebidas, identificou-a Francisco Franco com o *Teucrion* ou *Teucrio* de *Dioscorides*.

Mas o seu sentido de observação vai ainda mais longe, pois que mesmo durante os passeios ia sempre vendo algo de que pudesse tirar proveito para a sua vida de catedrático de Medicina:

«Andando una tarde en Coymbra passeando con uns amigos discipulos, detras de S. Francisco, junto a una fuente baja, vi una yerva pequena.

y cogila, y despues olila, es tan perfecto el olor de ajos, que parece ia misma cosa, y luego disse a los estudiantes que veniam comigo, que non haviamos mal empleado la tarde, pues haviamos hallado el Escordion yerva rara y de tanta virtud necessaria para la composicion de la Atriaca».

Logo se põe a discernir sobre a etimologia do vocábulo *Escordion* e *Escorodon*, que, sendo semelhantes, pareciam a muitos homens letrados



Fig. IV — «Colofon» do *Tratado da Neve*

uma e a mesma coisa, como Avicena, o qual as confunde e as faz entrar indistintamente na composição da *Tyriaca*.

E, considerando o achado dessa erva como um tesouro precioso, fez a sua descrição botânica nestes termos, que são, a meu ver, muito interessantes:

«Es una yerba mui bien hecha y de buen parecer, pequeña en las hojas, semejante a la *Pimpinella quercula* se podria dezir porque la hoja es semejante al *Roble*, y a la *Trisago*, tiene sus incisuras en el circuitu,

aunque muy pequeñas y el estipite quadrado, y la flor algo corada que es color de rosa, no perfectamente purpureo».

E, como era muito versado nas obras de Galeno, logo encontrou aplicação original, como preservativo e conservador, para o *Escordion*, servindo-se das aplicações indicadas por aquele:

«*Soy de parecer que el adobo de ternera, javali o Venado se haga con vinagre, oregano e escordion, porque con el conservarse han las carnes mas dias que con el ajo, y lo mismo se hara con los pescados».*

Nas suas frequentes excursões herborísticas pelos arredores de Coimbra, o que ilustra sobremaneira a sua ânsia de fazer um estudo comparativo da flora conimbricense com a que conhecia de Plínio, Dioscorides, Galeno e Avicena, encontrou um dia a *Mirris*, erva muito semelhante à cicuta, mas com bom cheiro, ao passo que a cicuta o tinha mau, e de grande virtude para os *ptisicos*, enfermidade muito vulgar em Coimbra ao tempo. Muitas vezes a colheu e fez uso dela nos seus doentes, administrando-lhes 2 ou 3 vezes por dia um cozimento da raiz com vinho. Da sua observação pessoal, original portanto, se pode considerar a acção deste simples no combate à pestilência e outras enfermidades contagiosas que não vinham citadas em Dioscorides, contribuindo assim para o alargamento da Terapêutica.

Noutro capítulo do mesmo livro não se esquece de tratar da Pedra Bezar, Bezoar ou Albeazar — vocábulo arábico que quer dizer contra-veneno — e das quais viu algumas em Lisboa nas mãos do fidalgo português Manuel de Lima, e em Sevilha nas mãos da Marquesa de Valle, sendo esta oferecida pelo nosso Duque de Bragança — talvez D. Teodósio I, 5.º Duque. Nem podia deixar de o fazer, porquanto essa pedra era o cume de toda a Medicina curativa e preventiva da época, e, vindo da Idade Média, galgou o Renascimento e veio aparecer ainda em nossos dias. O seu valor era incomensurável e as suas virtudes deram-lhe os louros de panaceia. Todos os vultos a descreveram e apreciaram com um fanatismo grosseiro e impróprio já do nível cultural que se atingira. Foi um encantamento de que todos sofreram.

Mas ao seu espírito crítico e observador não se acomodavam em absoluto todas as ideias dos seus confrades, embora elas emanassem da pena dum Serapion ou dum Garcia d'Orta, seu contemporâneo. O seu talento levava-o para o caminho da reflexão e tinha a coragem de combater as ideias daqueles também grandes cultores da Ciência Médico-Farmacêutica, e analisá-las com lógica que nos surpreende se nos reportarmos à época.

E de argumento em argumento rebate a descrição de Serapion acerca da Bezoar, demonstrando que aquele não conheceu a verdadeira pedra.

Ao indicar a Índia Oriental Portuguesa como fonte de origem da Pedra Bezoar, não o faz com precisão, como confirma Garcia d'Orta e o Conde de Ficalho, que a dão como originária da Pérsia. No entanto, Nicolau Monardes também as viu em Sevilha nas mãos dos marinheiros que vinham das Índias Ocidentais Espanholas. Como era jóia de alto preço, ficou sujeita a imitação falsária.

Conhecedor seguro do livro de Garcia d'Orta, aceitou os desenganos deste quanto ao Cinamónio e à Pimenta, mas não aceitou completamente a teoria da Pedra Bezoar. Não duvidava que a pedra se criasse no ventre

da Cabra, mas duvidava sim da forma por que lá se engendrava. E quanto ao que Garcia d'Orta afirma, de ter visto no interior da pedra que desfez uma pouca de palha miúda, comenta:

«*Cierto es cosa de grande risa*».

E mais adiante:

«*Ni se puede pensar de donde le ha de venir al vientre del cabron la paja para que seja fundamento desta joya preciosa, tanto mas que los cabrones, ni las cabras no comen paja, mas antes comen arbustos espiñosos, y çarças*».

E afirma que das muitas que viu duas eram totalmente maças e densas, sem nenhuma concavidade interior. Vistas as coisas à luz do século XX, parece estar mais dentro da razão o nosso Garcia d'Orta do que o espanhol Francisco Franco, pois é teoria assente ser necessária a presença de um corpo estranho para que se formem as concreções denominadas Bezoares. No «Tratado de Medicina Interna» de Bergmann citam-se Bezoares humanos formados à volta de fibras de celulose — fitobezoares — e à volta de pêlos — tricobezoares. Schreiber cita um caso de fitobezoar humano pelo uso frequente de escorcioneira como alimento, cuja raiz é muito rica de fibras celulósicas.

Ao tratar da peste, expõe com clareza todos os sintomas para a aprender a diagnosticar, salientando-se as razões como explica a frigidez da pele «por acorrer o sangue às partes internas inflamadas ou com apostemas». Indica a sangria como meio de tratamento e repudia a aplicação da mesma na mulher menstruada por a achar prejudicial. Disserta sobre o valor do pulso e do aspecto da urina, explicando e tirando ilacções da forma como se apresentam na doença.

No capítulo em que refere os sinais da peste, nota-se já uma certa repugnância pelas superstições em que a Idade Média foi fértil quanto aos remédios extravagantes e que atravessaram os séculos XVI e XVII, chegando algumas aos nossos dias. Assim, o seu espírito renascentista não podia deixar de condenar sarcásticamente o valor das perdizes, águias e pavões como meio de detecção de manjares reais intoxicados, ou em face do perigo próximo de peste, como diziam os *antiquísimos* (sic) Piso e Meneluo.

Só não pôde for libertar-se da superstição da Bezoar e da Unha de Águia encastoadas em ouro ou prata para salvar os doentes da peste, embora não acreditasse na virtude cordeal da mesma unha para aliviar os desmaios da Marquesa de Valle, que devia ser histérica e simuladora. Desta eficácia terapêutica zombava o nosso António Luís, «o Grego».

Mas onde o seu parecer contrário ao grande Hypocrates vai direito ao fim é precisamente no capítulo de prognóstico da peste. Onde Hypocrates diz que os prognósticos não são certos nas doenças agudas, ele afirma que o prognóstico é fatal na peste e, à cautela, para não ofender a memória de Hypocrates, acrescenta que neste passo do *grande mestre* se deve entender como condição que as moléstias agudas ... não sejam de natureza pestilencial.

O aspecto puramente literário da sua obra reveste-se de curiosidade, porquanto sabia dourar o pensamento e emoldurá-lo por forma a tornar-se mais apetitoso e interessante a quem o lia. Para ilustrar esta minha asserção

podia citar ao acaso passagens do *Libro de Enfermedades*: Não o faço porém para não alongar a dissertação.

A clareza de exposição torna-se verdadeiramente notável ao apreciarmos a lógica deductiva que o leva a definir o vocábulo «Peste» e propor as condições em que se deviam chamar os males de Endemias e Epidemias.

A citação que faz do poeta catalão Ausias March, que ele lera na Biblioteca particular de D. Luiz Çapata, — «*assi en romances como en latim de poetas, y historiadores*» — atesta e confirma o seu interesse literário pelas obras humanísticas, nas quais se deleitava com os belos trechos literários, fossem de História, Poesia, Medicina ou Botânica.

A vastidão da sua cultura geral depreende-se da sua obra escrita onde perpassam os nomes egrégios de Serapion, Alberto Magno, Antonio Benvenio, Garcia d'Orta, Mathiolo, Manardo, Avicena, Galeno, Hypocrates, Rasis, Aristóteles, Plinio, Díoscorides, Nicolau Leonico e Gineta, Avenzoar e Homero, e pelos illustres varões que assistiam a algumas das suas dissertações na Universidade de Coimbra.

Destes citam-se Pompeyo Sambicano, Bispo Bellunense, Núncio Apostólico em Portugal, o Reitor D. Manuel de Meneses e o Bispo-Conde de Coimbra, os quais, no dizer do próprio, ficaram perplexos com a sua exposição, durante uma hora, sobre a natureza e variedade dos venenos.

O seu espírito, duma curiosidade e avidez de conhecimentos sem limites, levava-o a procurar todos os meios ao alcance para se cultivar ainda mais. E pela sua própria pena sabemos que, sempre que estava na Corte, em Lisboa — e isso sucedia por obrigação nas férias escolares — ia exercitar-se no conhecimento das ervas junto dos ervanários costumeiros na feira que se realizava duas vezes por semana, ou transformava os passeios pelos campos de Coimbra, quando só ou com os seus discípulos, nas mais proficuas lições de Botânica.

Quer na Medicina quer na Botânica, o nosso biografado merece as honras de ser lido e apreciado hoje. Temos que lhe agradecer a sua obra, e este trabalho representa o meu preito de gratidão.

Mas não quero terminar sem que envolva no mesmo agradecimento aqueles que prepararam o campo, para que do sopro agreste das monções da Índia e da cálida corrente que do Golfo das Américas nos vem embrandecer o clima, nos viessem os mais fortes veículos de perturbação no ciclo evolutivo da Medicina, dando azo ao nascimento da Matéria Médica ou Farmacognosia — o Livro aberto da Natureza.

SUMMARY

The author has tried to emphazise, in its several features, the medical and pharmaceutical work accomplished by the Doctor Francisco Franco, who was cathedrated professor at the Universities of Coimbra, Alcalá de Henares and Sevilha, during the reign of D. João III (sixteenth centurk).

Reasons by wich the power and value of the scientific work in that century were attained, are accentuated; as well as the consequences that followed, aiding the scientific progress.

BIBLIOGRAFIA

- FRANCO, Francisco — «Libro de Enfermedades contagiosas y de la preservacion dellas».
- FRANCO, FRANCISCO — «Tractado de la Nieve y del uso della».
- GARCIA D'ORTA — «Coloquio dos Simples e Drogas da India».
- CONDE DE FICALHO — «Garcia d'Orta e seu Tempo».
- BRAGA, Teófilo — «Historia da Universidade de Coimbra».
- «Compendio Histórico do Estado da Universidade de Coimbra».
- FERREIRA DE MIRA — «Historia da Medicina».
- BARBOSA MACHADO — «Biblioteca Lusitana».
- NICOLAU ANTÓNIO — «Biblioteca Hispana Nova».
- INOCENCIO — «Dicionário Bibliográfico».
- HOEFER — «Nouvelle Biographie Generale».
- PALAU e DULCET — «Manual del librero Hisp-Americano», tomo V.
- CARDOSO, Jorge — «Agiologio Lusitano».
- Actas «CIBA», N.º 14, Junho de 1950.
- FOLCH JOU, G. — «Historia de la Farmacia».
- XAVIER COUTINHO — «Flora de Portugal».
- ROCHA ESPANCA, P. Joaquim José da — «Memorias de Vila Viçosa» (Manuscrito).
- BERGMANN — «Tratado de Medicina Interna».
- LEMS, Maximiano — «História da Medicina em Portugal».



CORRIGENDA

No n.º 3, vol. V, desta Revista, a pág. 116, antepenúltima linha, onde se lê: *conservação na estufa a 37º*, deveria ter saído: *conservação no frigorífico*.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

CORTICÓIDES URINÁRIOS

BREVES CONSIDERAÇÕES SOBRE ALGUNS MÉTODOS LABORATORIAIS DE DOSAGEM

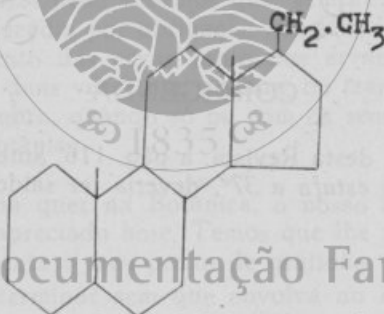
ELISETT DE SÁ GONÇALVES

Químico-Farmacêutico
Analista do Instituto Maternal

Os estudos efectuados em 1935 por REICHSTEIN (Suíça), KENDALL e colab., e por WINTERSTEINER e PFNER (Estados Unidos), sobre extractos de glândulas suprarrenais levaram ao isolamento de 28 esteróides distintos, uns biologicamente activos e outros inactivos.

PINCUS e colab. em 1952 puderam identificar nas urinas humanas cerca de 35 esteróides diferentes.

Todos esses esteróides possuem o núcleo fundamental do pregnano



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

estando deste modo estritamente relacionados com a progesterona ou com o alo-pregnandiol, embora possuindo características perfeitamente distintas.

Quase todas as substâncias isoladas são esteróides em C_{21} com um grupo cetónico não saturado em 3, e apresentando uma cadeia lateral em C_{17} , constituída por dois carbonos (20-21), tendo um oxigénio e uma função álcool primário (CH_2OH) fixados respectivamente em 20 e 21.

A constituição química parece estar intimamente relacionada com a acção fisiológica. Possivelmente a acção exercida sobre o metabolismo dos hidratos de carbono só se manifesta nos esteróides que apresentam uma função oxigenada em C_{11} , parecendo de igual modo activas as formas reduzida e oxigenada.

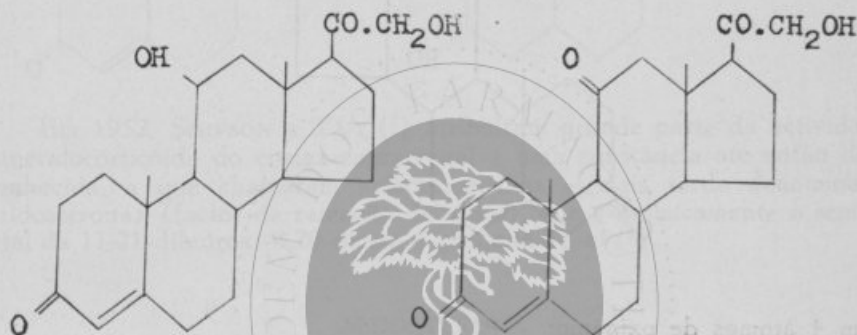
Outras substâncias, como a desoxicorticosterona, que carecem de funções oxigenadas em C_{11} e C_{17} apresentam uma função renal positiva, inflúindo no metabolismo da água e dos electrólitos.

Atendendo à presença ou não duma função oxigenada em C_{11} , podemos distinguir os esteróides corticais em *Glucocorticóides* ou 11-oxisteróides, e *Mineralocorticóides* ou 11-desoxisteróides.

No primeiro grupo teremos a anotar entre os esteróides com 4 átomos de oxigénio:

CORTICOSTERONA

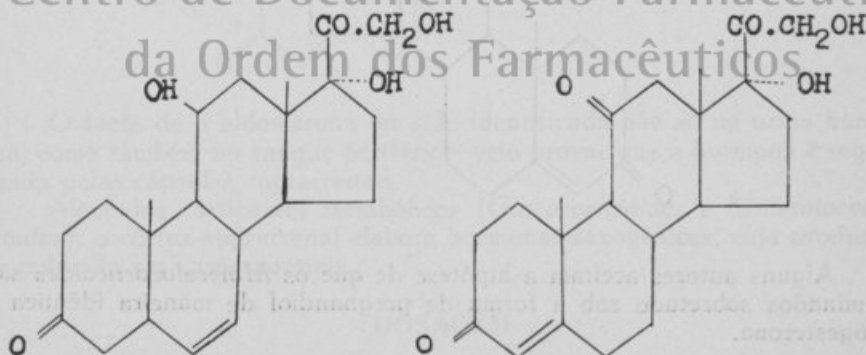
11 — DEHIDROCORTICOSTERONA



com 5 átomos de oxigénio:

17 — HIDROXICORTICOSTERONA
ou composto S de Reichstein

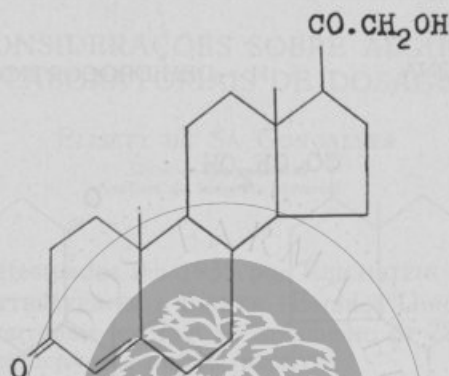
17 — HIDROXI-11-DEHIDROCORTICOSTERONA, cortisona ou composto E de Kendall



Há quem admita que os corticóides efectivos seriam os que possuem OH em C_{17} , considerando-se os outros precursores biológicos.

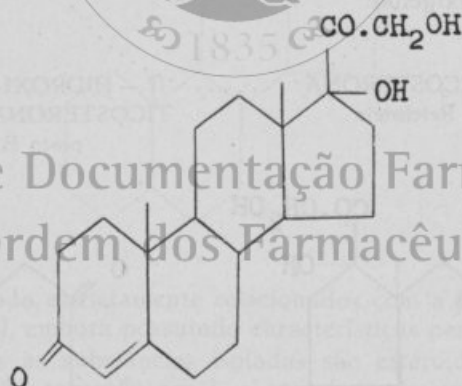
No grupo dos *Mineralocorticóides* destacaremos com três átomos de oxigênio:

DESOXICORTICOSTERONA (*)



com 4 átomos de oxigênio:

17 — HIDROXIDESOXICORTICOSTERONA
ou composto F de Kendall

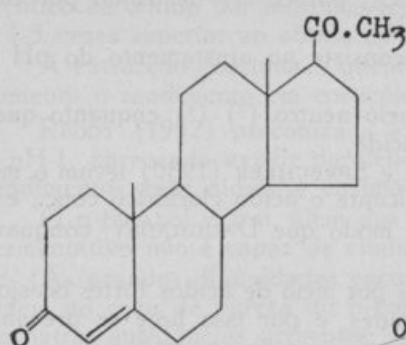


Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

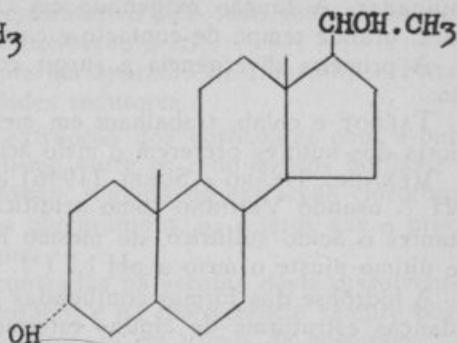
Alguns autores aceitam a hipótese de que os *Mineralocorticóides* são eliminados sobretudo sob a forma de pregnandiol de maneira idêntica à progesterona.

(*) Conhecida também por Mineralo-Corticóide de SEYLE, e apresenta-se no mercado sob a forma de acetato com o nome comercial de DOCA.

PROGESTERONA

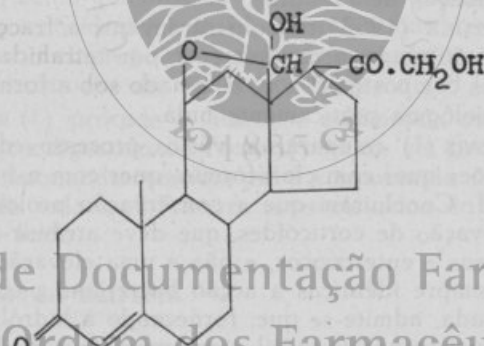


PREGNANDIOL



Em 1952, SIMPSON e TAIT ⁽¹⁾ atribuíram grande parte da actividade mineralocorticóide do cortex-suprarrenal a uma substância até então desconhecida, a que chamaram «electrocortina» e mais tarde denominada «aldosterona» (factor de retenção de sódio), que é quimicamente o semiacetal da 11,21-dihidroxi-3,20-diceto-4-pregnan-18-al ⁽²⁾.

ALDOSTERONA



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

O facto de a aldosterona ter sido identificada não só na urina humana, como também no sangue periférico, veio provar que a hormona é segregada pelas cápsulas suprarrenais.

Além dos corticóides metabólicos (*Glucocorticóides* e *Mineralocorticóides*), o córtex-suprarrenal elabora hormonas sexogénicas, cuja produção é reduzida em casos normais.

DOSAGEM

A — Hidrólise e extracção

Em princípio admitiu-se que os 11-oxisteróides se encontravam na urina sob a forma livre. No entanto, verificou-se que a acidificação torna

o extracto mais rico, levando por isso a considerar a existência de formas conjugadas. A função oxigenada em C_{11} parece ser destruída por forte acidez, grande tempo de contacto e calor.

A primeira divergência a surgir consiste no ajustamento do pH do meio.

TALBOT e colab, trabalham em meio neutro ⁽³⁾ ⁽⁴⁾ enquanto que a maioria dos autores preferem o meio ácido.

VENNING, HEARD e SOBEL (1946) e SPRECHLER (1950) levam o meio a pH 1, usando VENNING como acidificante o ácido clorídrico conc., e os restantes o ácido sulfúrico, do mesmo modo que DAUGHADAY, conquanto este último ajuste o meio a pH 1,7 ⁽⁵⁾.

A hidrólise das formas conjugadas por meio de ácidos fortes ocasiona mudanças estruturais de alguns esteróides, e por isso hoje se preconiza como meio menos destrutivo o que emprega a acção enzimática.

Como a maioria das formas conjugadas se encontra sob a forma de glucuronidos, o emprego da β -glucuronidase conduz a uma mais completa hidrólise:

Alguns estudos comparativos foram efectuados empregando a glucuronidase bacteriana e a *spleen* β -glucuronidase ⁽⁶⁾. Atendendo a várias condições experimentais como influência do pH, tempo de incubação, concentração enzimática, concluiu-se que os resultados obtidos com 500 U de β -glucuronidase bacteriana e um período de incubação de 24 horas são comparáveis aos encontrados com 7.500 U de *spleen* β -glucuronidase e um tempo de incubação de 72 horas.

COPE e HURLOCK (1952) demonstraram que a fracção libertada pela β -glucuronidase é formada principalmente por tetrahydrocortisona, metabólito principal dos compostos E e F, eliminado sob a forma de glucuronido e de actividade biológica praticamente nula.

VANEK e DEVIS ⁽⁷⁾ compararam vários processos de hidrólise, efectuando as extracções quer com clorofórmio, quer com n-butanol, a diferentes valores de pH. Concluíram que a conservação prolongada das urinas conduz a uma elevação de corticóides, que deve atribuir-se ao desenvolvimento de *B. Proteus* e enterococos, e não a uma elevação de pH do meio.

Não sendo sempre idênticas a acção bacteriana passiva e a hidrólise enzimática provocada, admite-se que, fornecendo à hidrólise passiva certas condições é possível tornar-se inútil o emprego de hidrolasés.

A adição de glucose às urinas não influi no poder redutor do extracto, não favorecendo de igual modo o desenvolvimento microbiano.

No que se refere ao fermento, VANEK e DEVIS ⁽⁷⁾ são de opinião de que o fermento não é necessariamente menos destrutor do que um ácido forte; que a especificidade absoluta das glucuronidas não está ainda estabelecida, sendo a sua actividade e pureza difíceis de controlar.

A presença na urina de substâncias inibidoras das glucuronidas (ribo ou desoxiribonucleatos) e a existência de outros corticoide-conjugados que não sejam glucuronidos conduzem a resultados falseados.

A extracção faz-se, em geral, a frio e o dissolvente de escolha é o clorofórmio.

Ao contrário do que sempre se supôs, DEVIS e VANEK verificaram que as urinas adicionadas de ácido clorídrico conc. e mantidas à ebulição durante 10 minutos dão um rendimento elevado em corticóides redutores.

idêntico ao obtido por hidrólise fermentativa pelo suco gástrico do caracol e 4-5 vezes superior ao obtido na extracção a frio.

A extracção continua a quente em aparelho de LORMAND e FAYOLLE aumenta o rendimento em corticóides redutores.

REDDY (1952) preconiza a extracção dos corticóides com n-butanol a pH 1, parecendo existir paralelismo entre os rendimentos butílicos e os rendimentos após hidrólise enzimática, seguida de extracção clorofórmica.

O n-butanol extrai, além dos glucuronidos, os ésteres que o processo fermentativo não é capaz de cindir.

As grandes dificuldades encontradas na escolha deste dissolvente residem no grau de pureza do n-butanol e na interferência sempre possível de outras substâncias presentes, sobretudo em urinas de gestantes.

No que se refere ao dissolvente, a maioria dos lotes de n-butanol amarelecem pelo simples contacto com o ácido sulfúrico, verificando-se que a reacção se efectua em menor grau com reagente ácido sulfúrico-fenilhidrazina, o que levou a atribuir o facto às propriedades redutoras do reagente à fenilhidrazina.

Apoiados nesta hipótese, DEVIS e VANEK (*) procuram inibir a reacção secundária adicionando uma solução de tiourea mas em proporções que não prejudiquem as leituras finais.

Quanto ao segundo aspecto, uma vez que se verificou que a reacção é positiva com o ácido glucurónico (**) e se sabe que ao longo da gravidez há uma elevação considerável de glucuronidos butilo-solúveis, é de aconselhar neste caso o emprego da hidrólise fermentativa com extracção clorofórmica em substituição da extracção butílica a pH 1.

STAUDINGER (9) procede à hidrólise enzimática ou pela β -glucuronidase ou pelo suco digestivo de *Helix Pomatia*, em presença de 20.000 U de penicilina, tamponando o meio a pH 5 e incubando a 37° C por 48 horas, tendo encontrado valores 5-7 vezes mais elevados do que pela extracção directa em meio ácido.

Centro de Documentação Farmacêutica

B — Purificação do extracto

a) Coeficiente de partilha benzeno-água

Os 11-oxisteróides atendendo ao seu esqueleto esteróico são solúveis nos dissolventes orgânicos dos lípidos, apresentando de igual modo grande solubilidade na água em virtude de possuírem muitas funções oxigenadas.

As passagens sucessivas pelos dissolventes orgânicos — benzeno e clorofórmio —, depois pela água e novamente pelos dissolventes orgânicos permitem eliminar os compostos menos oxigenados.

TALBOT verificou que por essas passagens sucessivas a 17-hidroxicorticosterona e 17-dehidrohidroxicorticosterona passavam na íntegra; a corticosterona e a dehidrocorticosterona, apresentando 4 átomos de oxigénio na molécula, passariam respectivamente 38 % e 24 %. As substâncias com 3 oxigénios, como a desoxicorticosterona, permaneceriam no benzeno.

(*) A reacção é de igual modo positiva com os ácidos galacturónico e ascórbico.

b) Separação da fracção cetónica pelo reagente T de GIRARD e SANDULESCO

As hormonas cetónicas formam com o reagente T de GIRARD (cloridrato de trimetilamino-acetohidrazida), devido ao grupo NH_2 , complexos esteróicos hidrossolúveis.

Por acidificação da fase aquosa, as cetonas são regeneradas e retomadas puras por um dissolvente orgânico.

O facto de o grupo cetónico reagir com as hidrazinas levou a empregar-se o reagente de GIRARD, não só para separar os produtos cetónicos, como ainda para diferenciar as várias cetonas com diversos graus de reactividade.

c)

A análise cromatográfica tem sido também utilizada não só na separação dos esteróides corticais, mas ainda na sua purificação.

A associação da cromatografia com um GIRARD, empregada por VIVARIO e HEUSGHEM⁽¹⁰⁾, permite obter um extracto final incolor isento de quaisquer substâncias que possam interferir na reacção.

d)

Em algumas técnicas procede-se à lavagem do extracto com soluto de hidróxido de sódio N/10 e água destilada, cuja finalidade é eliminar ácidos retidos, capazes de destruir os corticóides, e não para separar os estrogéneos que não são redutores nem dão formol (H_2CHO) por oxidação.

C — Dosagem colorimétrica

A dosagem química dos *Glucocorticóides* urinários assenta sobre três propriedades:

I — Acção redutora sobre

a) mistura cupro-alcálica (mét. TALBOT e colab., 1945)

b) ácido fosfomolibdico (mét. HEARD e SOBEL, 1946)

(mét. SPRECHLER, 1950)

II — Acção oxidante do ácido periódico sobre a cadeia lateral, com libertação de formol.

III — Reacção de PORTER-SILBER.

I —

A acção redutora dos *Glucocorticóides* sobre a solução cupro-alcálica foi aproveitada por TALBOT em 1945 para dosear os 11-oxisteróides, em função do poder redutor da fracção cetónica solúvel na água⁽¹¹⁾.

A técnica de TALBOT conduz a resultados muito baixos em virtude de trabalhar em meio neutro, de as purificações serem pouco perfeitas e de se efectuar um maior número de manipulações que ocasionam mais perdas.

HEARD e SOBEL, trabalhando em meio ácido e baseando-se na acção redutora do ácido fosfomolibdico, determinam, a partir do extracto clorofórmico, o *poder redutor da fracção neutra total* ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾ ⁽¹⁴⁾.

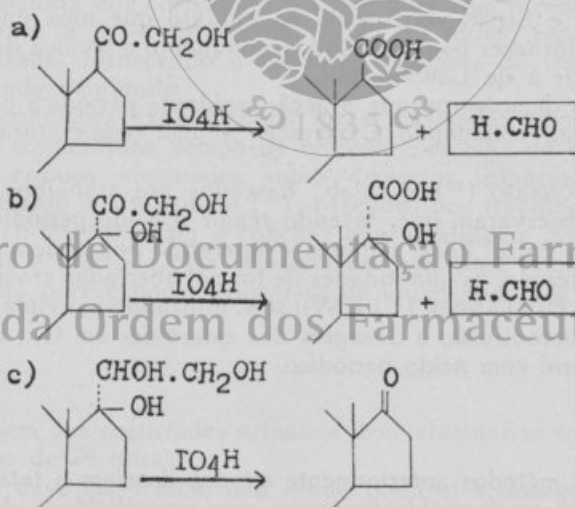
No método de SPRECHLER (modificação da técnica de HEARD e SOBEL) avalia-se o *poder redutor da fracção cetónica*, após separação dos corticóides redutores pelo reagente T de GIRARD ⁽¹⁵⁾.

Os resultados obtidos por estas técnicas não são comparáveis, visto dosearem fracções diferentes da molécula.

II —

TALBOT, EITTINGTON, FIESER, FIELDS e LIEBERMANN foram os primeiros a estudar a acção do ácido periódico sobre os corticóides oxigenados em C₁₇.

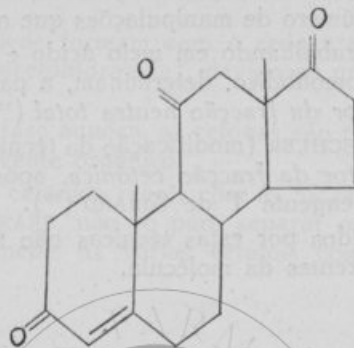
A oxidação periódica dos esteróides em C₁₇, que possuem uma função alfa-cetol ou polialcoólica na cadeia lateral fixada em 17, manifesta-se por uma cisão glicólica e efectua-se segundo FIESER e FIESER ⁽¹⁶⁾ do seguinte modo



As substâncias do tipo (a) experimentam uma cisão oxidante na união entre os carbonos oxigenados; os 17-oxicetóis do tipo (b) reagem com o ácido periódico dando 17-oxi-etio-ácidos, enquanto as substâncias que apresentam o agrupamento (c) originam directamente 17-cetosteróides, que podem ser avaliados pela reacção de ZIMMERMANN.

Das cetonas não saturadas, isoladas dos extractos glandulares, duas transformam-se por oxidação com o ácido periódico em adrenosterona, à qual se atribui aproximadamente 1/5 da actividade da androsterona.

ADRENOSTERONA (ou composto I)



O formol libertado na reacção pode caracterizar-se por uma coloração vermelho-violácea com o ácido cromotrópico em meio sulfúrico.

LOWENSTEIN, CORCORAN e PAGE (1946) procedem à dosagem do formol mesmo no seio da reacção (17).

DAUGHADAY, JAFFE, WILLIAM (1948) antecedem a dosagem do formol, obtido a partir da fracção esteróica solúvel na água, de uma destilação prévia sobre sulfito alcoólico com o fim de eliminar impurezas e evitar perdas (18) (19).

TOMSETT e SMITS verificaram no entanto que uma única destilação está longe de fornecer bons resultados, conquanto a técnica de DAUGHADAY seja de preferir à de LOWENSTEIN.

COURTOIS demonstrou que a acção oxidante periódica pode limitar-se à cadeia lateral, efectuando a operação a uma temperatura ambiente de 20° C.

DEMEY-PONSART (20) e colab., baseados nos trabalhos de TOMSETT e COURTOIS observaram que, fazendo reagir o ácido periódico em tempos compreendidos entre 30-60 minutos e operando sobre doses idênticas de desoxicorticosterona, as quantidades de formol libertadas eram equivalentes.

Em 1953, HOLLANDER (21) e WILSON, utilizando as células de CONWAY, aplicaram a microdifusão à dosagem dos esteróides em C₂₁, após oxidação da cadeia lateral com ácido periódico.

III —

Todos os métodos anteriormente citados doseiam a totalidade dos lípidos redutores ou formaldeidogénicos sem especificidade de origem.

Em 1950, PORTER e SILBER descreveram uma reacção corada aplicável à cortisona e em geral aos 17,21-dehidroxi-20-cetosteróides, baseada na cor amarela em presença do ácido sulfúrico e fenilhidrazina, que dão os compostos esteróicos com cadeia COH.CO.CH₂OH em C₁₇.

Em 1952, REDDY, YENKINS e THORN propõem para a dosagem dos 17-hidroxi-corticóides na urina um método baseado na reacção de PORTER-SILBER. Um ano mais tarde, GLENN e NELSON estabeleceram uma técnica que permite dosear na urina todos os esteróides com hidróxilo em C₁₇, como a cortisona, o composto F de KENDALL e a desoxicortisona. O método

caracteriza-se, por um lado, por a hidrólise ser enzimática, e por outro, por se efectuar a separação cromatográfica entre os cromogéneos e os esteróides a dosear⁽²²⁾.

DEVIS e VANEK⁽⁷⁾ propuseram uma modificação da técnica original de REDDY, que consiste nas suas linhas gerais, numa extracção butílica a pH 1, reacção de PORTER-SILBER, em presença duma solução de tioureia (*) e leituras finais com aplicação subsequente da lei de LAMBERT-BEER.

Pela técnica de REDDY os valores médios normais encontrados na mulher não grávida são de 3,8 mg/24 horas, enquanto que no método de DEVIS e VANEK o valor médio é de 4,8 mg/24 horas expressos em hidrocorticóides.

VIVARIO e HEUGHEM⁽¹⁰⁾, inspirados na técnica de NELSON e SAMUELS⁽²³⁾, procedem à extracção clorofórmica a pH 1, purificando o extracto pela associação duma cromatografia sobre florissil com um GIRARD.

Y. NORYMBERSKI submete os 17-hidroxi-esteróides à acção do bismutato de sódio, transformando-os em 17-cetosteróides, doseáveis pela reacção de ZIMMERMANN.

Presentemente estuda-se a possibilidade da aplicação da polarografia à dosagem dos corticosteróides urinários.

Procedendo-se à cromatografia sobre papel (mét. descrito por BUSH), foi possível efectuar a condensação da função cetónica em posição 3 característica da maioria dos corticóides activos, quer com o reagente T de GIRARD, quer com a 2,4-dinitrofenilhidrazina. O último reagente tem sido mais preconizado, fornecendo o produto resultante da condensação uma onda de grande amplitude.

Várias condições experimentais foram ensaiadas como concentração do reagente, temperatura, tempo de reacção e escolha de eluente.

Alguns ensaios efectuados sobre extractos urinários por DEMEY-PONSART, VIVARIO e HEUGHEM⁽²⁴⁾, baseados nos trabalhos de GORNALL e MACDONALD⁽²⁵⁾, levaram a concluir que a dosagem polarográfica dos esteróides não é afectada pela presença de pigmentos urinários.

O método parece poder aplicar-se de igual modo aos extractos sanguíneos.

A dosagem dos corticóides urinários deve efectuar-se sobre uma amostra das urinas de 24 horas.

A urina deve ser fresca, não sendo possível a dosagem química em casos de infecções colibacilares.

Como conservantes podem usar-se o frio, o cianeto de mercúrio ou o merseptil, sendo sempre preferível optar pelo primeiro.

O padrão utilizado depende da técnica a seguir, sendo a hidrocortisona o padrão de eleição para todos os métodos baseados na reacção de PORTER-

(*) A finalidade da solução de tioureia foi já apontada quando nos referimos às operações da extracção e purificação.

-SILBER, e a desoxicorticosterona o padrão para as técnicas inspiradas quer na acção redutora dos corticóides, quer na acção oxidante periódica sobre a cadeia lateral em C_{17} .

Os resultados obtidos pelas várias técnicas não permitem paralelismo, uma vez que a dosagem não recai sobre a mesma fracção da molécula.

A pouca especificidade dos métodos leva a considerar mais aceitáveis as técnicas baseadas na reacção de PORTER-SILBER, uma vez que parece estar demonstrado que os 17-hidroxycorticosteróides reflectem o funcionamento da cortico-suprarrenal.

SANDBERG e colab., em 1953, estabeleceram como eliminação média normal por 24 horas para o homem 5,3 mg, para a mulher 3,7-4,8 mg.

Para HEARD e SOBEL os valores situam-se para o homem entre 1,5-3 mg/24 horas e para a mulher entre 1-2 mg/24 horas.

SPRECHLER encontra valores muito menores: 0,2-0,4 mg diários; e nas técnicas que empregam a hidrólise biológica as cifras atingem 10-15 mg para a mulher e 15-20 para o homem.

Ao contrário do que acontece com os 17-cetosteróides, não se observam variações quotidianas na eliminação urinária. A dosagem de fracções de urina, em várias fases do dia, levou a concluir que a urina da manhã é nitidamente mais concentrada em 17-hidroxycorticóides, o que leva a admitir a existência dum ritmo nictemeral.

A administração de A.C.T.H. ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ determina para os corticóides um aumento muito mais considerável do que para os 17-cetosteróides, e daqui o interesse desta técnica na exploração funcional da suprarrenal.

Em estados patológicos a eliminação varia consideravelmente.

No hipocorticismo (ADDISON) ⁽²⁸⁾ a taxa de corticóides é em média de 0,6 (0-2) mg/24 horas, elevando-se no hipercorticismo (CUSHING), chegando mesmo a atingir cifras de 80 mg/24 horas no cancro da suprarrenal ⁽²⁹⁾.

De igual modo se observa elevação nas modificações patológicas não específicas ligadas à teoria sobre o síndrome de SELYE.

No síndrome adreno-genital, enquanto as cifras de 17-cetosteróides se encontram muito aumentadas, os corticóides mantêm-se normais ou ligeiramente acrescidos.

Num caso de síndrome adreno-genital, referido por HUMBLET, DEVIS, LEDERER e colab. ⁽³⁰⁾, observado numa criança recém-nascida e caracterizado por pseudo-hermafroditismo feminino com hiperplasia das suprarrenais, verifica-se uma incapacidade por parte do córtex-suprarrenal de produção de Glucocorticóides e Mineralocorticóides. Simultaneamente a concentração de A.C.T.H. é anormalmente elevada, o que explica em parte a hiperplasia do córtex-suprarrenal.

Na eclampsia, a diminuição de esteróides neutros e fenólicos vem quase sempre associada de uma elevação de corticóides redutores. É bom não esquecer, no entanto, que ao longo da gestação os resultados vêm falseados, devido às frequentes infecções colibacilares e ao aumento de corticóides redutores libertados por hidrólise microbiana. A elevação de corticóides nas gestantes, sempre associada a um aumento de todos os metabólitos, pode atribuir-se, por um lado, a uma hiperplasia da cortico-

-suprarrenal observada ao longo da gravidez, e, por outro, a uma contribuição fetal.

Ao longo do ciclo menstrual a excreção dos corticóides sofre variações mais ou menos marcadas.

Nos primeiros anos de vida a eliminação de corticóides urinários é fraca, crescendo progressivamente até atingir um máximo para os dois sexos entre os 25-30 anos, e depois decrescendo gradualmente até ao fim da vida. Nos dois sexos as curvas são quase paralelas (unindo-se no princípio e no fim), observando-se no sexo masculino uma excreção ligeiramente superior, parecendo no entanto que o estado da gónada tem pouca repercussão na eliminação urinária dos corticóides.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) SIMPSON e TAIT: *Endocrinol.* **50**, 150 (1952).
- (²) SIMPSON, S. A.; TAIT, J. F.; WETTSTEIN, A.; NEHER, R.; EUW, J. V.; SCHINDLER, O. e REICHSTEIN, I.: *Helv. chim. Acta*, **37**, 1163-1223 (1954).
- (³) TALBOT, N. B. e colab.: *J. Biol. Chem.* **160**, 535 (1945).
- (⁴) TALBOT, N. B. e colab.: *J. Clin. Endocrinol.* **7**, 331 (1947).
- (⁵) DAUGHADAY, W. H.; JAFFE, H.; WILLIAMS, R. H.: *J. Clin. Endocrinol.* **8**, 165 (1948).
- (⁶) HORWITT, B. N.: *J. Lab. & Clin. Med.* **44**, 478 (1954).
- (⁷) VANEK, R.; DEVIS, R.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 201 (1954).
- (⁸) DEVIS, R.; VANEK, R.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 196 (1954).
- (⁹) JAYLE, M. F.: «Techniques de Laboratoire», vol. 2, 2.^a edição, Masson et C. Editeurs Paris, (1954).
- (¹⁰) VIVARIO, R.; VAN CAUWENBERGE, H.; VLIERS M.; HEUGHEM, C.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 365 (1954).
- (¹¹) VENNING, E. H.: «Methods in Medical Research», vol. 2, 329 (1950).
- (¹²) HEARD, R. D. H., e SOBEL, H.: *J. Biol. Chem.* **165**, 687 (1946).
- (¹³) HEARD, R. D. H.; SOBEL, H.; VENNING, E. H.: *J. Biol. Chem.* **165**, 699 (1946).
- (¹⁴) HEARD, R. D. H.: «Methods in Medical Research», vol. 2, 332 (1950).
- (¹⁵) SPRECHLER, M.: *Acta Endocrinol.* **5**, 101-142 (1950).
- (¹⁶) FIESER, L. & FIESER, M.: «Química Orgânica», Editorial Atlante, S. A. México D. F. (1948) 921.
- (¹⁷) LOWENSTEIN, B. E.; CORCORAN, A. C.; PAGE, I. H.: *Endocrinol.* **39**, 82 (1946).
- (¹⁸) DAUGHADAY, W. H.; JAFFE, H.; WILLIAMS, R. H.: *J. Clin. Endocrinol.* **8**, 244 (1948).
- (¹⁹) DAUGHADAY, W. H.: «Methods in Medical Research», vol. 2, 335 (1950).
- (²⁰) DEMEY-PONSART, E.; FAIDHERBE, J.; VIVARIO, R.; HEUGHEM, C.; VAN CAUWENBERGE, H.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 614 (1954).
- (²¹) HOLLANDER, VINCENT, DI MAURO e PEARSON: *Endocrinol.* **49**, 617 (1951).
- (²²) ALBEAUX-FERNET, M.; BREANT, P.; ROMANI, J. D.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 272 (1954).
- (²³) NELSON, D. H.; SAMUELS, L. T.: *J. Clin. Endocrinol.* **12**, 519 (1952).
- (²⁴) DEMEY-PONSART, E.; VIVARIO, R.; HEUGHEM, C.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 361 (1954).
- (²⁵) GORNALL, A. G.; MC DONALD, M. P.: *J. Biol. Chem.* **201**, 279 (1953).
- (²⁶) VAN CAUWENBERGE, H.; LECOMTE, J.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 373 (1954).
- (²⁷) DECOURT, J.; JAYLE, M. F.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 797 (1954).
- (²⁸) LICHTWITZ, A.; PARLIER, R.; HIOCO, D.; DELAVILLE M.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 291 (1954).
- (²⁹) DEBRAY, CH.; BAULIEU, E. E.; JAYLE, M. F.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 895 (1954).
- (³⁰) HUMBLET, M.; DEVIS, R.; LEDERER, J.; OSINSKI, P.; VANEK, R.: *Ann. Endocrinol.* **15**, 924 (1954).

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

DOSAGEM COLORIMÉTRICA DA ERITROMICINA POR MEIO DO SULFATO DE DIMETILO

PESEZ, M. M.: *Ann. pharm. franç.*, **13**, 513 (1955)

O A. utiliza uma solução de eritromicina em metiletilacetona e o sulfato de dimetilo como reagente para o desenvolvimento da cor. A coloração amarela obtida é semelhante à que se produz em soluto fosfatado de pH 7 com o ácido sulfúrico 27 N (técnica de Ford e colaboradores) e apresenta um máximo de absorção em 480 m μ . Neste comprimento de onda e em doses compreendidas entre 50 μ g. e 300 μ g. a reacção segue a lei de Beer, podendo ser utilizada na dosagem da eritromicina em preparados galénicos.

A técnica proposta é a seguinte: a 2 cm³ da solução de eritromicina ou do seu etilcarbonato em metiletilacetona, contendo de 50 μ g a 300 μ g. adicionar 8 cm³ de sulfato de dimetilo, agitar, deixar em repouso à temperatura ambiente durante uma hora e proceder à determinação da densidade óptica em 480 m μ . Entrar com o valor obtido numa curva de calibração elaborada pela mesma técnica e proceder ao cálculo.

Tratando-se de comprimidos, deve proceder-se ao esgotamento de uma quantidade de pó equivalente ao peso de um comprimido com metiletilacetona, diluir convenientemente com o mesmo dissolvente e proceder à reacção como foi indicado.

Ensaio colorimétricos realizados pelo A. em comprimidos de eritromicina deram resultados satisfatórios e concordantes com os ensaios biológicos efectuados sobre as mesmas amostras.

J. A. B.

3-EPI- α -IOIMBINA, UM NOVO ALCALOIDE ISOLADO DA RAUWOLFIA SERPENTINA

BADER, F. E.; DICKEL, D. F.; HUEBNER, C. F.; LUCAS, R. A. e SCHLITTLER, E.: *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 3547 (1955)

Os AA., que já anteriormente tinham comunicado o isolamento de um novo alcalóide da Rauwolfia serpentina, a que deram o nome provisório de «Alcalóide 3078», esclarecem agora quase totalmente a sua estrutura, tendo este sido identificado como um isómero da ioimbina, a 3-epi- α ioimbina.

Por operações de degradação e síntese demonstram que este alcalóide tem a configuração de 3-epialloioimbano, sendo esta a primeira vez que se encontra tal núcleo em um produto natural. A estrutura foi confirmada por isomerização do 3-epi- α -ioimbina em α -ioimbina.

Nem o alcalóide isolado nem qualquer dos seus esteres de síntese apresentam actividade farmacológica semelhante à da reserpina.

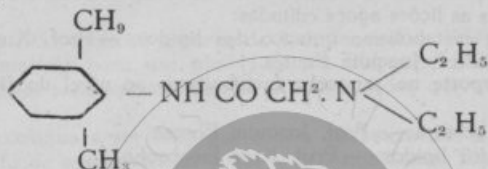
J. A. B.

FARMÁCIA GALÉNICA

O CLORIDRATO DE LIDOCAINA E AS SUAS SOLUÇÕES — ENSAIOS DE PUREZA E ESTABILIDADE

BULLOCK, K. e GRUNDY, J.: *J. Pharm. Pharmacol.* 7, 755 (1955)

A lidocaina, ou *xilocaina* novo anestésico local agora introduzido na adenda da Farm. Brit. com o nome de «lignocaine» é uma anilida substituída derivada do ácido acético (o dietilamino aceto,2,6-xilidido) com a seguinte fórmula:



O seu interesse terapêutico especialmente em anestesia dentária, reside sobretudo na sua poderosa acção anestésica aliada a uma grande estabilidade das suas soluções, que resistem à hidrólise quer em meio ácido quer em meio alcalino.

Este trabalho, bastante completo, trata das características físico-químicas e métodos de doseamento do medicamento, estabilidade das soluções de cloridrato de lidocaina, e técnica de preparação destes injectáveis.

A lidocaina base tem pf. 67°, o cloridrato anidro pf 128° e o cloridrato com uma mol. de água de cristalização (que é o produto oficial na F. Brit.) um pf. 77° (76-79° segundo esta Farm.).

Como métodos de doseamento foram estudadas pelos AA a determinação do N total, num método colorimétrico baseado na precipitação com o sal de Reinecke (já descrito por outros investigadores), a determinação ponderal da base (após alcalinização e extracção com solventes orgânicos), e a determinação volumétrica da base, após esgotamento. Este último método foi o adoptado pela F. Brit.

Os ensaios efectuados no sentido de estudar a estabilidade das soluções de cloridrato de lidocaina a 2% aquecidos a diferentes temperaturas com tampões ácidos ou alcalinos mostraram que só soluções fortemente ácidas ou alcalinas, a temperatura elevada e durante várias horas produzem hidrólise apreciável deste anestésico.

Finalmente estudaram-se as melhores condições de preparação dos injectáveis, simples, de cloridrato de lidocaina a 2%. A isotonzificação seria conseguida pela adição de 0,478% de Cl Na.

Estes ensaios, feitos desde pH 4,8 a 7,5 e com aquecimentos exagerados (115 desde 30 m a 30 h) ou conservação à temperatura ambiente até mais de 1 ano, mostraram que a decomposição do anestésico era mínima mesmo a pH 7,5 embora menor na zona ácida (o injectável com adrenalina, da F. Brit. tem pH 3,0 a 4,5).

As soluções do pH superiores a 7,0 turvam pelo aquecimento, mas ficam limpidas depois de arrefecidas.

BIBLIOGRAFIA

COLÓQUIO SOBRE LÍPIDOS

Instituto Rocha Cabral

Realizado no Instituto de Rocha Cabral de 19 a 20 de Abril do corrente ano, este colóquio, que então despertou grande interesse dada a categoria dos conferentes e a feliz escolha do assunto, é agora completado pela edição das conferências, permitindo assim a todos os que não puderam na ocasião ouvi-las beneficiar de tão útil empreendimento.

São as seguintes as lições agora editadas:

«Constituição e metabolismo químico dos lípidos» — Prof. Kurt Jacobsohn.

«Absorção» — Prof. Joaquim Fontes.

«Lípidos. Transporte no sangue e metabolismo ao nível do fígado» — Prof. Mirabeau Cruz.

«Depósitos de gordura» — Prof. Joaquim Fontes.

«Metabolismo dos lípidos» — Prof. Kurt Jacobsohn.

«Uma tentativa de agrupamento das modificações de acumulação de lípidos nos tecidos» — Prof. Jorge Hortá.

«Aspectos clínicos e experimentais da arteriosclerose» — Dr. Alfredo Franco.

«Lípídes e xantomatoses» — Prof. Castro Freire.

Os nossos agradecimentos pela valiosa oferta.

C. SILVEIRA

EMULSÕES FARMACÊUTICAS E AGENTES EMULSIVOS

Por Lawrence M. Spalton

Editado pelos Serviços de Bibliografia Científica do Instituto Pasteur de Lisboa e oferecidos à nossa Biblioteca muito gentilmente por estes mesmos Serviços, recebemos dois exemplares da obra de Spalton, que hoje pode ser considerada como imprescindível em toda a Biblioteca Farmacêutica. Esgotando praticamente o assunto sob todos os pontos de vista, Spalton deu-nos uma obra em que conseguiu aliar equilibradamente a necessária parte teórica das emulsões à parte prática, que é afinal a nossa finalidade.

Nos primeiros capítulos do livro estudam-se as emulsões e os agentes emulsivos em geral, seguindo-se logo a formulação e técnica de preparação, não faltando aqui a descrição de várias causas de insucesso. Seguem-se numerosas fórmulas em que se aplicam os diversos agentes emulsivos e a indicação do modo de conservação e acondicionamento.

O livro fecha com uma completa lista dos agentes emulsivos em que se descrevem nome químico, usos e casa preparadora, o que facilita a todos a sua aquisição, e portanto a possibilidade de executar qualquer das fórmulas indicadas.

A tradução é muitíssimo cuidada, podendo pois considerar-se um verdadeiro serviço à classe farmacêutica portuguesa a edição deste útil trabalho.

Os nossos agradecimentos pela oferta.

C. SILVEIRA

ESTUDOS COMPARATIVOS DE AGLUTINANTES NA FARMACOTECNIA DOS COMPRIMIDOS

Esta obra, subscrita pelo Professor Fernando José Santiago Montenegro, constitui tese para concurso de Catedrático de Farmácia Galénica da Faculdade de Medicina da Universidade do Recife (Brasil).

O Autor apresenta para o estudo da verificação da resistência à pressão contínua e da resistência ao choque dois aparelhos muito simples idealizados respectivamente pelos Drs. José Silvio Cimino e Mauro Pamplona Monteiro. Em três figuras compreende-se perfeitamente o funcionamento destes dois aparelhos.

O estudo comparativo incide sobre os aglutinantes mais vulgarmente usados, como sejam o cozimento de amido, goma arábica, gelatina, dextrina, carboximetilcelulose e aglinato de sódio.

O Autor chega à conclusão de que a gelatina é o aglutinante que, em igualdade de concentração, confere maior resistência à pressão contínua e também maior resistência ao choque, provocando porém um tempo de desintegração elevado.

Assim o cozimento de amido, pelo equilíbrio dos resultados achados é considerado pelo Autor como o melhor dos aglutinantes ensaiados, tendo ainda a aconselhá-lo a facilidade de aquisição e a economia do seu emprego.

Ao Prof. Fernando Montenegro os nossos agradecimentos pela amável oferta.

C. SILVEIRA

FORMULÁRIO DOS MEDICAMENTOS PARA USO DOS HOSPITAIS MILITARES

Com a data de 1953 e oficial a partir de 1 de Janeiro de 1956, apareceu agora uma nova edição do formulário para uso nos Hospitais Militares. São 1.504 fórmulas que, pode dizer-se, englobam todas as substâncias e combinações que a terapêutica hoje emprega.

A arrumação continua a ser feita por ordem alfabética das substâncias, notando-se porém o aparecimento de agrupamentos como o de Antibióticos, Bacteriostáticos e Bactericidas, Desinfectantes e Desinfestantes, ao lado dos de Hormonas, Vitaminas já existentes na antiga edição, o que poderá ser talvez interpretado como tendência para diferente estruturação numa futura edição.

Sem a pretensão de fazer crítica, anotámos no entanto na leitura que fizemos o facto do não emprego de nomes semi-oficiais nalguns casos, como o Benadril (Difenildramina), Largactil (Cloropromazina), Dolantina e Demerol (Meperidina), etc., enquanto que é usado, por exemplo, o de Dimenhidrinato para a Dramamina. Esta é aliás a grande dificuldade dos que têm de proceder à elaboração de formulários, dado que incompreensivelmente continua a faltar no nosso país uma Comissão da Farmacopeia que oficialize aqueles nomes.

Seja-nos permitido ainda um pequeno reparo ao trabalho tipográfico, que, tal como o da edição anterior, não está à altura da parte técnica da obra.

Uma referência para a parte final onde se encontram as intoxicações agudas — sintomas e tratamentos — as intoxicações pelos gases de combate, uma bem elaborada relação de análises de sangue, urina, líquido céfalo-raquidiano, conteúdo gástrico e fezes e um quadro de Desinsectização de grande utilidade.

O formulário fecha com as equivalências de unidades inglesas para as métricas, quadro das doses usuais e máximas da Farmacopeia Internacional e tabela com o peso de gotas de alguns medicamentos. Um trabalhoso e completo índice encerra a obra.

Há que felicitar a comissão, onde se lêem os nomes de três prestigiosos farmacêuticos, os tenentes-coronéis Pinto Fonseca, José Pedro Alves e Homero Ferreira, ao lado do major médico Prof. Diogo Furtado e capitães médicos Souto Soares e Sousa Pereira.

Um trabalho completo como este honra aqueles que lhe dedicaram o melhor do seu esforço.

Os nossos agradecimentos pela valiosa oferta.

C. SILVEIRA

PERMUTAS DE LIVROS

(Secção informativa de *Compra-Venda-Troca* de Livros entre Sócios do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos).

VENDA

★ PHARMACIE GALÉNIQUE, de Góris et Liot, 2 vols. 2.^a Ed. — Maria Raquel Leitão, Farmácia Neves, Lagos.

COMPRA

★ Livros de Farmácia, de todas as épocas — Joaquim Francisco Torrinha, Vila Viçosa.

SECÇÃO PROFISSIONAL

RELATÓRIO

16.ª ASSEMBLEIA GERAL DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL FARMACÊUTICA

Londres, 17 a 23 de Setembro, 1955

Em representação deste Sindicato e com o patrocínio também do Instituto para a Alta Cultura, deslocámo-nos a Londres para tomar parte nas sessões da 16.ª Assembleia Geral da F.I.P.

Tomaram parte na citada reunião cerca de 1.100 farmacêuticos de 46 países, praticamente farmacêuticos de todas as partes do Mundo, contando-se entre eles inúmeros professores universitários de renome mundial, representantes dos serviços farmacêuticos das forças armadas, dos serviços sanitários e hospitalares, da maioria dos países.

De início tudo nos fez prever que esta Assembleia Geral seria um êxito dada a superior organização que se fazia sentir até na própria cidade de Londres, onde todo o grande público era conhecedor da reunião e as ruas se encontravam sinalizadas com chapas indicando a direcção da Universidade e da FRIEND'S HOUSE, onde se realizaram os trabalhos.

Na secretaria da organização os delegados eram assistidos por um corpo de intérpretes e recebiam uma pasta e um emblema com o respectivo nome e país, além de cópias de todos os trabalhos apresentados.

A sessão de abertura foi presidida pelo Ministro da Saúde, *Mr. Iain Macleod*, tomando lugar na mesa de honra *Sir Hugh Linstead*, Presidente da F.I.P., e *Mr. H. Steinman*, Presidente da Sociedade Farmacêutica da Grã-Bretanha.

Todas as sessões eram transmitidas através de auscultadores com tradução simultânea em inglês, francês e alemão, línguas oficiais da Assembleia.

Na sessão de abertura, depois das saudações habituais de boas-vindas, foi condecorado com a medalha «Høst-Madsen» o antigo presidente da F.I.P., *Doutor Høst-Madsen*, de Copenhague, medalha esta que foi instituída para recompensar os farmacêuticos que duma maneira particular se tenham distinguido pelos seus trabalhos e para encorajar os que se dediquem à investigação científica.

Falou também nesta Sessão, sobre a colaboração entre a Organização Mundial de Saúde e a F.I.P., o *Dr. Pierre Blanc*, chefe da secção farmacêutica da O.M.S.

O *Dr. Victor Hauser*, de Viena, apresentou um interessante trabalho intitulado «A sobrevivência da farmácia retalhista», onde analisou a situação da farmácia na maioria dos países, apresentando estatísticas e dados oficiais obtidos por intermédio das Sociedades profissionais e referindo-se também a Portugal com certo detalhe, focando o aspecto económico que avassala a Farmácia em virtude da evolução do mundo moderno e dos problemas da Segurança Social, pelo que concluiu que se tem de encarar a resolução do problema económico da farmácia retalhista, visto esta ser o «corpo da farmácia», conforme as próprias palavras do *Dr. Hauser*; citou também a tendência universal para transformar a farmácia no tipo «drugstore», isto é, venda mista de outros artigos afins, como medida de melhoria económica, dada a baixa percentagem que o retalhista auferre em relação aos encargos que comporta para manter o nível científico da profissão.

Foram declaradas abertas as exposições da «*Indústria Farmacêutica Inglesa*» e a de «*História da Farmácia*» organizada pela «*Fundação Wellcome*», onde nos foi dado ver ricos exemplares de porcelana da antiga farmácia portuguesa.

Entre as várias secções da Assembleia destacámos as seguintes: *Secção científica*, onde teve lugar um simpósio sobre «*Farmácia do sangue e seus produtos e substitutos*», presidida pelo *Prof. Dr. M. Guillot*, da França; *Secção de plantas medicinais*, onde foram apresentados vários trabalhos acerca da «*Determinação dos princípios activos das drogas*».

e unificação dos métodos de ensaio», presidida pelo Prof. Dr. H. Flück, da Suíça, e um simpósio sobre os «Recentes progressos da fitoterapia», orientado pelos Professores Dr. René Paris, de França, G. Winter, da Alemanha, e Bracka Akacic, da Jugoslávia; *Secção de farmacêuticos militares*, onde foram discutidos entre os membros problemas administrativos e constitucionais; *Secção de farmacêuticos directores de laboratórios de contrôle*, onde se discutiram métodos e técnicas de contrôle; *Secção de farmacêuticos da industria*, que tinha a primeira reunião nesta Assembleia e onde se discutiram problemas de organização; *Secção de farmacêuticos hospitalares*, onde teve lugar um simpósio acerca de «A preparação de solutos injectáveis», orientado pelo Prof. Dr. K. Steiger, da Suíça; *Secção de secretários das comissões farmacopeias*, em que tomou parte nos trabalhos, como representante de Portugal, o Dr. José do Souto Teixeira; reuniu-se nesta Assembleia a «União Mundial de Sociedades de História de Farmácia», presidida pelo Dr. M. Bouvet, da França.

Durante a Assembleia foram exibidos para os delegados numerosos filmes científicos, cujo valor pedagógico tivemos o prazer de apreciar e entre eles destacamos os seguintes: «Propriedades de acetilcolina», «Contagem de bactérias — método da pipeta graduada», «A Dedaleira na medicina», «Antibióticos e Terramicina», «O microscópio electrónico» e «Colheitas assépticas».

É de lamentar que entre nós, nas Universidades, não sejam facultadas aos alunos sessões de cinema com filmes científicos, dado o seu alto valor pedagógico, a exemplo do ensino na maioria dos países, nomeadamente E. U. A., Inglaterra e França.

Tivemos ocasião de visitar, sob os auspícios da F.I.P., os Laboratórios Parke, Davis & C., Ltd., e Glaxo, onde nos foi dado apreciar as modernas técnicas de preparação de medicamentos, e bem assim o apetrechamento dos laboratórios, especialmente os da secção de investigação e contrôle, que tanto têm contribuído para o alto nível alcançado pela industria farmacêutica inglesa, de apreciável valor económico e uma das maiores fontes de receita da exportação inglesa.

Tivemos também a honra de contactar com o Dr. Lester Smith, dos Laboratórios de investigação da Glaxo, que contribuiu com os seus trabalhos para a determinação da estrutura e natureza da Vitamina B₁₂ (cianocobalamina).

Que grande e proveitosa lição teriam recebido os farmacêuticos dos nossos laboratórios se ali tivessem accorrido, a exemplo dos colegas presentes, onde se encontravam directores de laboratórios de todo o Mundo, que ali se deslocaram a expensas desses Laboratórios.

Aos dirigentes da Parke, Davis & C. Ltd., e Glaxo, deixamos o nosso sincero agradecimento pela forma atenciosa e cordial como nos receberam e pelas palavras de incitamento que nos dirigiram.

Durante a Assembleia foi dirigida a todos os delegados uma saudação em nome de Sua Alteza Real a Rainha Isabel II.

Pela superior organização, cordial hospitalidade e amizade de que fomos alvo, muito penhorados agradecemos, em especial ao Prof. Dr. (Sir) Hugh Linstead, Hlustre Presidente da F.I.P., as suas palavras de grande apreço pelo nosso País.

Ao Sindicato Nacional dos Farmacêuticos e ao Instituto para a Alta Cultura apresentamos o nosso reconhecimento pelas facilidades concedidas, dado que os ensinamentos colhidos nos levam a propor um maior contacto internacional como meio de aperfeiçoamento técnico-científico, pelo que esperamos contar com maior auxilio das entidades oficiais e particulares, para que o nosso País se faça representar nas futuras reuniões internacionais de farmácia com uma mais numerosa representação, que englobe farmacêuticos de todos os sectores profissionais; isto à semelhança dos países de mais elevado nível técnico-científico, que vêem nestas trocas de impressões pessoais um meio para conseguirem um melhor apetrechamento dos seus técnicos.

MÁRIO VEIGA FIALHO.
JOÃO DELGADO GUERREIRO.

O LICENCIAMENTO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS NO BRASIL

No nosso País, para se lançar no mercado um medicamento especializado, só é necessário pedir à Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos a aprovação do preço a marcar: o preço de venda ao público.

Falar dos perigos que tal critério pode acarretar à Saúde Pública não é mais do que repetir aquilo que a Direcção do nosso Sindicato disse em representações entregues superiormente e nesta mesma Revista já publicadas.

Que esses perigos existem basta recordar o caso do Fundão, em que perderam a vida duas criancinhas, o que não teria sucedido se o Regulamento por que se espera já tivesse sido publicado.

Sobre a necessidade desse Regulamento, que está concluído há muito, já se pronunciaram, considerando-o da mais alta importância na defesa da Saúde Pública, as repartições competentes do Ministério do Interior — Direcção-Geral de Saúde — e do Ministério da Economia — Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Achamos oportuno fazer uma comparação entre o que está estabelecido no nosso País e nos países estrangeiros.

Por hoje comparemo-nos com o Brasil.

Em Portugal basta uma simples aprovação de preço.

No Brasil:

PORTARIA N.º 2 DE 10 DE FEVEREIRO DE 1955:

O Director do Serviço Nacional de Fiscalização da medicina, na conformidade do art. 13, letra c do Decreto n.º 21.339, de 20 de Junho de 1946, combinado com os arts. 71 e 122 do Decreto n.º 20.397, de 14 de Janeiro de 1946, considerando o desenvolvimento que vem apresentando a indústria farmacêutica nacional e a necessidade de se estabelecer orientação uniforme nos pedidos de licenciamento de especialidades farmacêuticas, resolve dar nova redacção às instruções baixadas pela Portaria n.º 7, de 4 de Setembro de 1954, aprovadas pela Comissão de Biofarmácia:

O relatório deverá constar de:

I — Indicações gerais:

- a) Nome do produto;
- b) Nome do técnico responsável, seu título profissional e o de especialização, se for o caso;
- c) Nome e firma do laboratório fabricante;
- d) Nome do proprietário;
- e) Local de fabricação (rua e número, localidade, Estado ou País);
- f) Número da licença ou de inscrição do estabelecimento no S.N.F.M.
- g) Qualidade do requerente (representante ou depositário quando fabricado no estrangeiro), seu endereço e prova de registo no S.N.F.M.;
- h) Dispositivo legal em que se baseia, o pedido de licenciamento (decreto, artigo, parágrafo e alínea).

II — Dados gerais sobre o produto:

- a) Forma farmacêutica e da apresentação;
- b) Composição (componentes básicos por dose a ministrar ou, se impossível, por grama ou mililitro);
- c) Vias de administração e modo de usar;
- d) Indicações principais;
- e) Indicações terapêuticas complementares;
- f) Contra-indicações (se houver);
- g) Prazo de validade e cuidados de conservação (quando for o caso).

III — *Farmacodinâmica:*

- a) Modo de acção;
- b) Posologia (doses máximas e mínimas);
- c) Quando for o caso deverão ser fornecidas mais as seguintes informações:
 - 1) Justificativa das doses indicadas;
 - 2) Dados sobre efeitos colaterais ou secundários;
 - 3) Toxicidade;
 - 4) Limitação de uso.

IV — *Preparação:*

- a) Fórmula completa com os componentes especificados por seus nomes técnicos correntes, incluindo as quantidades expressas no sistema métrico decimal ou em unidades padrão consignando as substâncias utilizadas como veículo ou excipiente, estabilizadores, conservadores e correctivos, nas respectivas quantidades e citando os corantes, quando usados);
- b) Modo de fabricação descrito pelas operações a realizar, concisamente;
- c) Convenção a ser utilizada pelo fabricante para a identificação dos lotes ou partidas do produto.

V — *Dados complementares:*

- a) Citar a inscrição dos componentes básicos da fórmula em farmacopeia, formulários ou publicações oficiais de padronização farmacêutica, quando se tratar de medicamento novo, descrever os processos de controle adoptados pela organização responsável;
- b) Indicar os métodos utilizados para o doseamento dos componentes activos da fórmula do produto;
- c) Citar, quando for o caso, os limites de tolerância para os ensaios e para os desvios de dosagem, na ausência de normas oficiais;
- d) Apresentar bibliografia sobre o produto, quando se tratar dos casos previstos no artigo 63 do Regulamento vigente e, em caso de dúvida suscitada pela autoridade examinadora, a sua literatura. A referência deverá conter o nome do autor, título da obra ou publicação, artigo, volume, número e data;
- e) Anexar os modelos de rótulos e bula do produto, obedecendo às leis em vigor;
- f) Mencionar no relatório a inclusão de substância entorpecente, hipnótica ou barbitúrica, quando tal ocorrer, obedecendo ainda às disposições especiais que regem o assunto;
- g) Anexar contrato com terceiros, para fabricação no país, quando o proprietário não for o fabricante;
- h) Tratando-se de produto estrangeiro, apresentar prova oficial fornecida pela repartição sanitária competente, de uso do mesmo no país de origem há mais de um ano, devendo constar do respectivo documento, além do nome, a sua fórmula completa e indicações terapêuticas;
- i) Apresentar justificação das vantagens da fórmula proposta; idem das modificações introduzidas, em se tratando de produto similar.

VI — *Observações:*

- a) Toda a documentação técnica deverá ser assinalada pelo responsável técnico, com firma reconhecida por tabelião mesmo quando se tratar de cumprimento de exigência;
- b) Os relatórios, rótulos e bulas deverão ser apresentados em língua estrangeira, ser acompanhados da respectiva tradução; quaisquer outros elementos (literatura ou bibliografia) quando solicitados pelo S.N.F.M., poderão ser apresentados no original ou por fotocópias sem redução, autenticados;
- c) O fabricante deverá declarar se possui ou possuiu fórmula similar ou igual à proposta e, em caso positivo, indicar o nome do produto e o número da respectiva licença;
- d) Nos pedidos de licenciamento de novas formas farmacêuticas de um mesmo produto e nos de modificação de fórmula serão obedecidos os itens desta portaria;
- e) Não deverá ser omitido o número do processo inicial, quando existir;
- f) As amostras a serem apresentadas obedecerão ao que determina a Portaria n.º 4, de 28-4-51.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

142) *Pergunta* — Agradecia que me pudessem esclarecer o que é, como se obtém e quais as propriedades terapêuticas da Atoxicocaina. — DINA (Coimbra).

Resposta — A Atoxicocaina é o nome que a Casa Siegfried dá à Novocaina, ou seja o cloridrato de p-aminobenzoil-dietil-amino-etanol. Quanto às propriedades, pode encontrá-las descritas em qualquer livro. — J. O.

143) *Pergunta* — Muito agradeço me informem que tintura de iodo devo dar, quando me pedem: tintura de iodo branca. — A. G. O.

Resposta — O «Formulário Nacional dos E. U. A.» insere uma fórmula a que denomina «tintura de iodetos» e diz que é a que deve ser aviada quando for pedida tintura de iodo descolorada.

A fórmula e o *modus faciendi* são os seguintes:

Iodo	50 g
Iodeto de potássio	25 g
Amónia forte	100 cm ³
Água destilada	400 cm ³
Alcool q. b. para	1.000 cm ³

Dissolva o IK na água, junte o iodo e 400 cm³ de álcool. Agite com frequência até completa dissolução do iodo. Junte a amónia e abandone a mistura 24 horas ou até descoloração. Junte o álcool suficiente para perfazer os 1.000 cm³. — J. O.

144) *Pergunta* — Agradecia que me dessem, sendo possível, a fórmula do soluto ou licor de Bonnin. — A. G. O.

Resposta — O licor de Bonnin — mistura anestésica utilizada em odontologia — tem a fórmula seguinte:

Cloridrato de cocaina	} ãã partes iguais.
Mentol fénico.....	

Centro de Documentação Farmacêutica da O DISPOSIÇÕES OFICIAIS ticos

REFORMA DO ENSINO MÉDICO-CIRÚRGICO

Pelo Ministério da Educação Nacional foi publicado o Decreto-Lei n.º 40.360, que aprova o novo plano de estudos do curso médico-cirúrgico das Faculdades de Medicina das Universidades de Coimbra, Lisboa e Porto.

(Diário do Governo, 1.ª série, n.º 228, de 20-10-1955).

FORMULÁRIO DOS MEDICAMENTOS PARA USO DOS HOSPITAIS

A Portaria n.º 15.569, do Ministério do Exército, manda aprovar e pôr em execução o *Formulário dos Medicamentos para Uso dos Hospitais Militares*.

(Diário do Governo, 1.ª série, n.º 230, de 22-10-1955).

NOTICIÁRIO

HOMENAGEM À MEMÓRIA DO PROF. MARQUES DE CARVALHO

No dia 4 de Dezembro do corrente efectuou-se na Faculdade de Farmácia do Porto uma homenagem póstuma ao Prof. Doutor Marques de Carvalho, falecido há dois anos.

A essa homenagem assistiram, além dos irmãos do saudoso professor, os Srs. Prof. Doutor Amândio Tavares, Reitor da Universidade, Dr. António da Piedade Noronha, professor de Farmácia da Escola Médico-Cirúrgica de Goa, muitos catedráticos, o delegado da Direcção-Geral dos Desportos e outras individualidades.

O Sr. Prof. Doutor Anibal de Albuquerque fez o elogio do homenageado, como parlamentar; como escritor e como professor traçaram a sua biografia os Srs. Profs. Doutores Correia da Silva e Amândio Tavares.

Na galeria dos antigos professores foi descerrado o retrato do homenageado e dado o seu nome ao Laboratório de Farmaco-Física, tendo descerrado a respectiva lápida a irmã do extinto, Sr.^a D. Margarida de Carvalho Martins de Almeida.

SINDICATO NACIONAL DOS AJUDANTES DE FARMÁCIA DE LISBOA

Sob a presidência do Assistente dos Serviços de Acção Social Sr. Dr. Joaquim de Almeida Lima realizou-se no Sindicato Nacional dos Ajudantes de Farmácia, no dia 11 de Novembro último, pelas 21,30 horas, uma sessão para início das aulas de Aperfeiçoamento Profissional.

Em representação do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos esteve presente o nosso colega Dr. Januário de Oliveira, que, com o Dr. Molarinho Mendes, representante do Grémio Nacional das Farmácias, fez parte da Mesa.



Usaram da palavra o assistente corporativo daquele Sindicato, Sr. Dr. Oliveira Monteiro, o seu Presidente, Sr. Joaquim de Sousa Gameiro, o Sr. Dr. Molarinho Mendes e o Dr. Januário de Oliveira, que agradeceu o convite feito ao nosso Sindicato e felicitou a Direcção pela iniciativa daquelas aulas.

Por último, usou da palavra o Sr. Dr. Almeida Lima, que saudou os Ajudantes de Farmácia, e especialmente a Direcção do seu Sindicato, pelo interesse que lhe merecia a cultura profissional dos seus associados, o que sem dúvida é digno de todos os louvores.

MEDICAMENTOS IMPORTADOS

Nos primeiros seis meses deste ano Portugal importou dos países abaixo indicados:

MEDICAMENTOS

	kg.	Contos
Estados Unidos da América	81.203	14.151
Canadá	1.537	403
Espanha	5.885	730
Reino Unido	85.822	4.306
Alemanha	45.094	11.051
Bélgica-Luxemburgo	8.918	5.795
Dinamarca	3.346	1.831
França	26.680	3.050
Itália	13.036	1.571
Noruega	395	162
Holanda	14.895	1.783
Suíça	102.357	26.887
Outras origens	596	169
	380.764	71.889

ANTIBIÓTICOS

	g.	Contos
Estados Unidos da América	2.136.813	4.247
Canadá	1.332.435	2.205
Espanha	9.112	143
Alemanha	575.880	892
França	1.991.685	4.306
Itália	1.085.727	3.035
Noruega	26.472	436
Suécia	433.500	909
	7.591.624	16.173

NOTAS DIVERSAS

- ★ Tomou posse do cargo de director do nosso Sindicato o Sr. Dr. Luis Matias Torres, que havia sido eleito em Fevereiro último.
- ★ A Direcção do Sindicato foi recebida pelos Senhores Ministros da Educação Nacional e do Ultramar, respectivamente em 10 e 11 de Novembro do corrente ano.
- ★ Foi aprovado pela Direcção o parecer dos Serviços do Sindicato favorável ao estabelecimento de uma farmácia na Calçada de Carriche, em Lisboa.
- ★ A Direcção concordou com o parecer dos Serviços do Sindicato que informaram desfavoravelmente a instalação de uma nova farmácia em Sacavém.
- ★ Foi eleito vogal da Comissão de Interesses Profissionais do Sindicato o Sr. Dr. Mário Veiga Fialho.
- ★ Para a gerência da Caixa Sindical de Previdência do Pessoal da Indústria e Comércio dos Produtos Químicos e Farmacêuticos foram eleitos, nos termos da lei, para o triénio de 1956-1958:
Representante dos Sindicatos no Conselho Geral: o Presidente da Assembleia Geral do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Vogais da Direcção: efectivo — Dr. António Augusto Moz Teixeira; substituto — Dr. José Ramos Machado.

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Foi autuada Maria de Jesus Carecho, com estabelecimento de mercearia mista em Ega, Condeixa-a-Nova, por venda ilegal de medicamentos. — (19-10-1955).

INDICE

Volume V (1955)

1) ASSUNTOS:

	Pág.
<i>Águas de abastecimento</i> (A contribuição do farmacêutico na higiene das)	15
<i>Águas de abastecimento</i> (Estudo comparativo de alguns métodos de análise bacteriológica de)	45
<i>Análise bacteriológica das águas</i> (Substituição do extracto de carne pela farinha de soja na preparação de alguns meios de cultura aplicada à)	145
<i>Análise bacteriológica das águas de abastecimento</i> (Estudo comparativo de alguns métodos de)	45
<i>Assistência Medicamentosa dos Serviços Médico-Sociais</i>	168
<i>Benzilpenicilina</i> (Sobre a inactivação e estabilização da... em supositórios com intermédio de polietileno-glicóis)	109
<i>Bibliografia</i> 32, 93, 163 e	210
<i>Biclidrato de α [N (β Dietilaminoetil) aminofenilacetato de isoamilo</i> (Doseamento do... em alguns preparados galénicos)	179
<i>Botica de Santa Cruz de Coimbra</i> (Notícia sobre um memorial da)	6
<i>Congresso Internacional de Bioquímica</i>	39
<i>Congresso Internacional de Medicina e Farmácia</i>	38
<i>Congresso Latino-Americano de Química</i> (Caracas)	39
<i>Contribuição para os Sindicatos Nacionais</i>	35
<i>Corticóides Urinários</i>	196
<i>Disposições oficiais</i> 35, 105, 168 e	216
<i>Ensino Médico-Cirúrgico</i> (Reforma do)	216
<i>Exercício de Farmácia no Estado da Índia</i> (Revisão da lei do) ...	169
<i>Farmácia Galénica</i> (Resumos)	31, 90, 161 e 209
<i>Farmácia Galénica</i> (Sobre a necessidade de uniformização da nomenclatura em)	23
<i>Farmacognosia e Análises aplicadas</i> (Resumo)	31, 91 e 162
<i>Federação Internacional Farmacêutica</i> (16. ^a Assembleia Geral da)	36 e 212
<i>Formulário dos medicamentos para uso dos Hospitais Militares</i> ...	216
<i>Francisco Franco</i> (Aspectos da vida e da obra do Doutor... médico e botânico espanhol do Século XVI).	183
<i>Hospitais Cívicos de Lisboa</i> (Inspeção das instalações de farmacotecnia dos)	169
<i>Hospitais Militares</i> (Formulário dos medicamentos para uso dos) ...	216
<i>Indústria Farmacêutica</i> (Condicionamento da)	106
<i>Interpretação do Decreto n.º 39 633</i> (Sobre a)	33
<i>Isoniazida</i> (Nota sobre o doseamento do P. A. S. e da... em preparados galénicos mistos)	146
<i>Licenciamento (o) de Especialidades Farmacêuticas no Brasil</i>	213
<i>Marques de Carvalho</i> (Homenagem à memória do Prof.)	217
<i>Missão (A) actual do Farmacêutico</i>	94
<i>Nomenclatura em Farmácia Galénica</i> (Sobre a necessidade de uniformização da)	23

<i>Novo medicamento criado e estudado em Portugal</i>	92
<i>P. A. S. (Nota sobre o doseamento do ... e da isoniazida em preparados galénicos mistos)</i>	146
<i>Penicilina G Benzatinica (Estudo do efeito acumulativo das taxas hemáticas da ... por administração sucessiva de alguns supositórios)</i>	173
<i>Perguntas e Respostas</i> 34, 105, e	216
<i>Prémio Marques de Carvalho (Regulamento do)</i>	105
<i>Química Farmacêutica (Resumos)</i> 30, 89, 160 e	208
<i>Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados</i>	168
<i>Regulamento da Indústria dos Medicamentos Especializados (Ainda e sempre acerca do)</i>	165
<i>Rodrigues Diniz (Prof. Doutor José Cipriano)</i>	39
<i>Semicarbazona do Adrenocromo (Estudo polarográfico da)</i>	67
<i>Técnicas físico-químicas ao serviço da Farmácia</i>	149
<i>«Ulllex Europaeus» (Nota sobre a acção dos extractos de ... no músculo isolado da rã)</i>	1
<i>Vitaminas do Complexo B (Separação e identificação das principais ... por cromatografia-papel, em produtos farmacêuticos)</i>	75

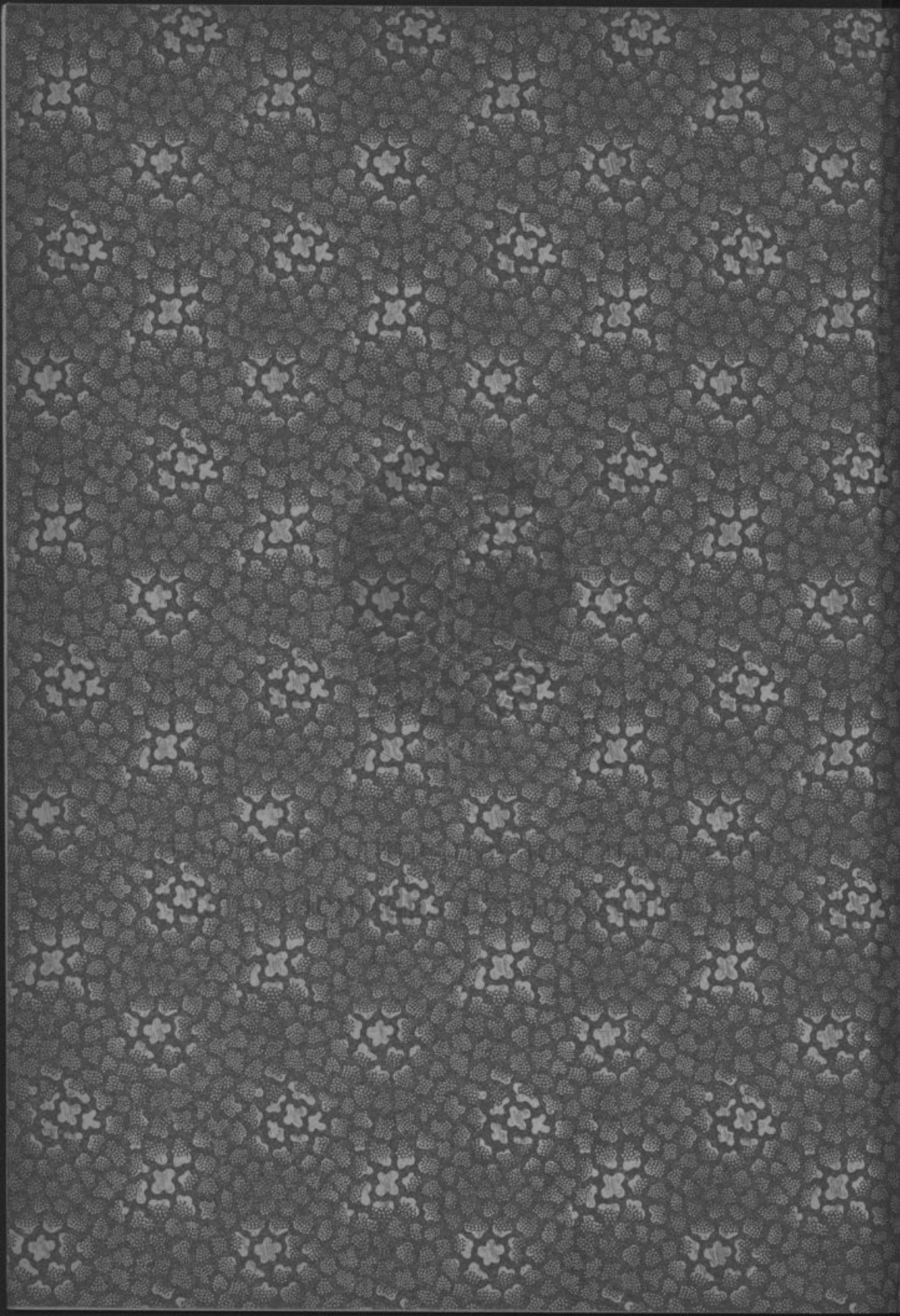
Centro de Documentação Farmacêutica

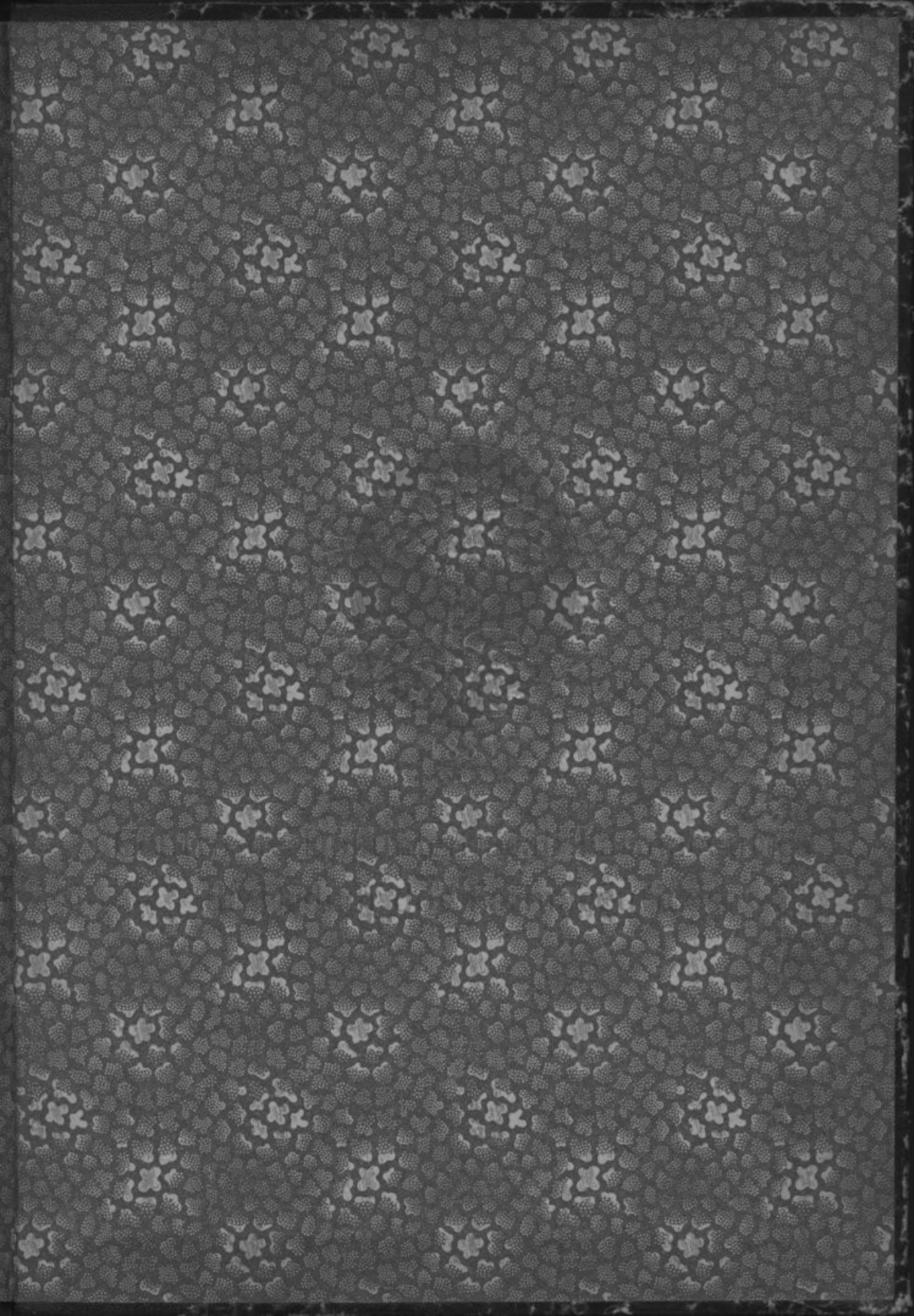
2) AUTORES:

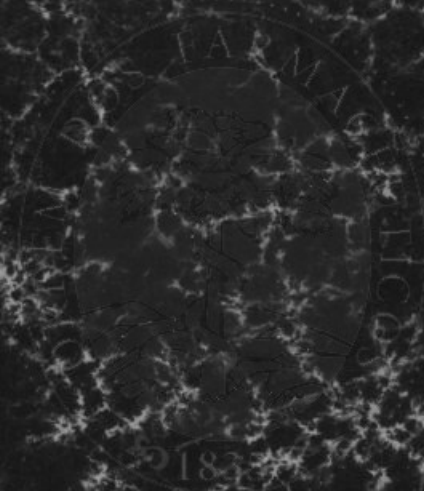
	Pág.
ALVES SAN JOSÉ (Maria de Lurdes)	173
ALVES DA SILVA (J.)	75
CASTELO RODRIGUES (Judite Serpa)	45
CORREIA ALVES (A.)	67
CORREIA DA SILVA (A. C.)	1, 6 e 94
COUITINHO (Carlos Cândido)	45
DELGADO GUERREIRO (João)	213
DIAS AGUDO (Maria Helena)	179
MARQUES LEAL (Aluisio)	146 e 179
MOZ TEIXEIRA (A. A.)	33 e 165
PAIS DA SILVA (Maria Luisa)	109
PAQUETE (Eduardo)	15
QUINTA LOPES (Ema)	146
RODRIGUES (L. Duarte)	75
SÁ GONÇALVES (Elisett de)	196
SILVA CARVALHO (Luís da)	29, 109 e 173
SOEIRO TORRINHA (Joaquim Francisco)	183
VALE SERRANO (José Ferreira do)	67 e 149
VEIGA FIALHO (Mário)	213



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos







Compendium des principes de la pharmacologie
de J. B. S. P. J. B. S. P. J. B. S. P.

Vo

S.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

REVISTA

PORTUGUESA

DE

FARMACIA

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

REVISTA

PORTUGUESA

DE

FARMACIA

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

REVISTA

PORTUGUESA

DE

FARMACIA

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

REVISTA

PORTUGUESA

DE

FARMACIA

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA

REVISTA

PORTUGUESA

DE

FARMACIA

REVISTA PORTUGUESA DE FARMACIA