

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 |
| | | 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 |
| | 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 | |
| Fórmulas | | | | | | | | | | | |

| 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 |
| | | | | | | | | | | | | |

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 | 97,13 | 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 | 92,89 | 35,99 | 21,55 | * | | | | | | | | | | |
| | Na estufa, a 37° | 29,1 | 0 | | | | | | | | | | | | | |
| Com 2,3-dimer-captopropanol (1:100.000) | No frigorífico | 88,4 | 84,7 | 79 | 71,59 | * | | | | | | | | | | |
| | A temperatura ambiente | 85,5 | 84,60 | 35,86 | 14,56 | 0 | | | | | | | | | | |
| | Na estufa, a 37° | 20,95 | 0 | | | | | | | | | | | | | |
| Com etilenodiaminotetracetato tetra-sódico (1:500) | A temperatura ambiente | 98,73 | 96,46 | 74,77 | 34,87 | 38,42 | 34,85 | | | | | | | | | |
| | No frigorífico | — | 98,08 | 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 | — | 82,36 | 8,24 | 0 | | | | | | | | | | | |
| Com «Stabiline O» (1:5000) | Na estufa, a 37° | -- | 7,1 | 0 | | | | | | | | | | | | |
| | Formas de conservação | | | | | | | | | | | | | | | |

(*) 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 tioglicose⁽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 interm...

| 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 |
| 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...

RAMINA NA FÓRMULA DOS SUPOSITÓRIOS

de polietilenoglicóis (a fórmula B inclui 10 por cento de água).

| 5 meses | 6 meses | | 8 meses | | 10 meses | | 11 meses | | 12 meses | | 14 meses | |
|---------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|
| | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B |
| — | 83,1 | 79,5 | 73,71 | 62,5 | 63,87 | 52,17 | 60,14 | 50,86 | * | 47,30 | * | 40,61 |
| — | 83,51 | 87,05 | 88,65 | 77,95 | 70,05 | 76,95 | 70,74 | 74,74 | 65,29 | 83,88 | 71,20 | 76,35 |
| — | 84,67 | 85,51 | 87,06 | 77,11 | 72,25 | 77,17 | 69,21 | 68,49 | 56,72 | 82,13 | 54,77 | 70,3 |
| 0 | | | | | | | | | | | | |
| 20,95 | 5,83 | 5,44 | 0 | 0 | | | | | | | | |
| 19,36 | 2,7 | 3,8 | 0 | 0 | | | | | | | | |

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

| | 2 meses | | 3 meses | | 4 meses | | 6 meses | | 8 meses | |
|--|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|---|
| | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B |
| Tempo decorrido após a preparação em que foi praticada a dosagem | | | | | | | | | | |
| 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) + Stabileine 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) + Stabileine 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.

Sucedde, 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 periodicamente 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 ϵ -fenoxietil dimetil dodecilamónio) 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 OLESON, 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, 433 (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.

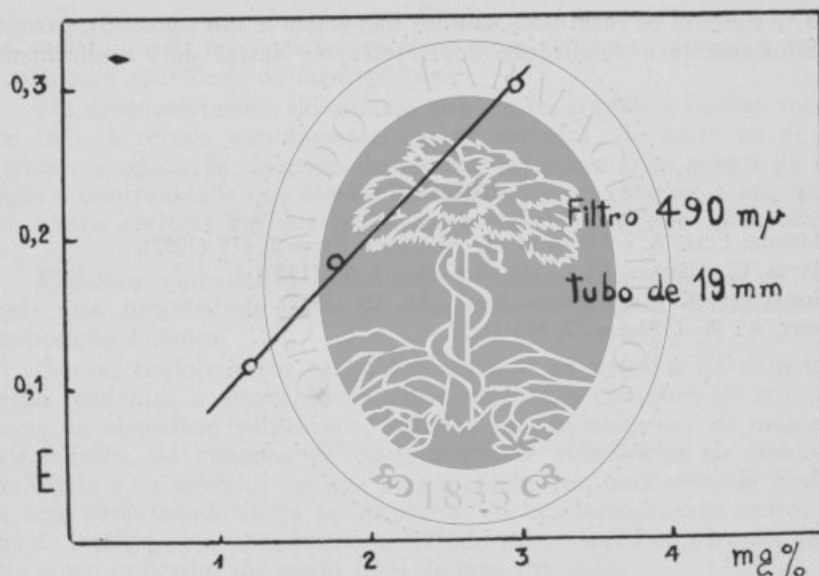
A partir de um soluto a 0,06 % de isoniazida, fizemos ensaios preliminares quantitativos com solutos de concentrações compreendidas entre 1,2 e 3 mg %.

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.

Podem 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 líquido 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 líquidos 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 auxilio 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. Fisioec.*, 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

(Ire. 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 suggestionável 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).

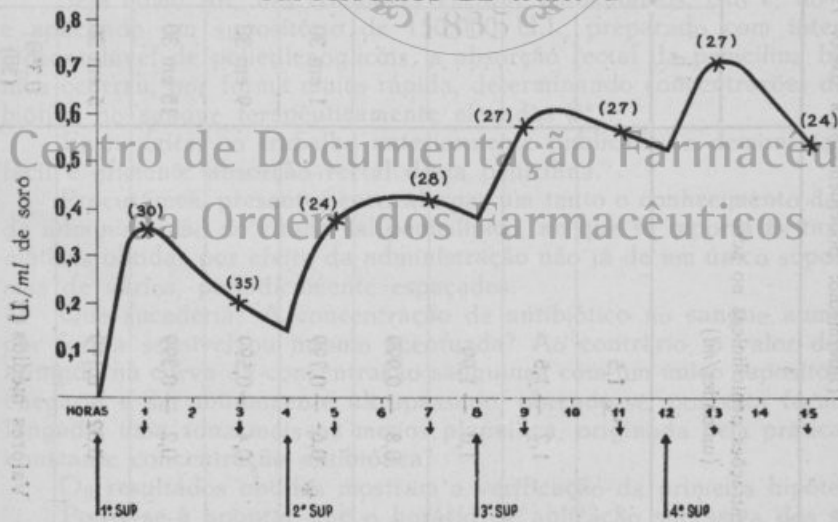
Os meios empregues foram obtidos hidratando os produtos *Bacto Penassay Seed Agar*, *Bacto Yeast Beef Agar* e *Bacto Penassay Broth* de Difco Laboratories, Detroit, Mich. (correspondentemente, fórmulas n.ºs B263, B244, B243 do respectivo catálogo).

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 | 4 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 | 9 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 28 | 0 em 27 | 0 em 27 | 6 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'-dibenziletileno-diamónio, 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 polietilenglicóis, 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

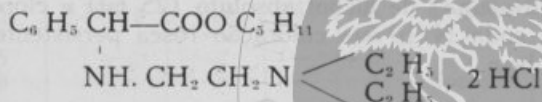
Chefe dos Serv. Farm. do Hosp. Santa Marta

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-tungstico; 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⁾: [Si O₂, 12 WO₃], 2.OH2.2 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-tungstico.

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 bichloridrato 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.: *Aerzt. 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 espirito 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 Hypocratés, 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.

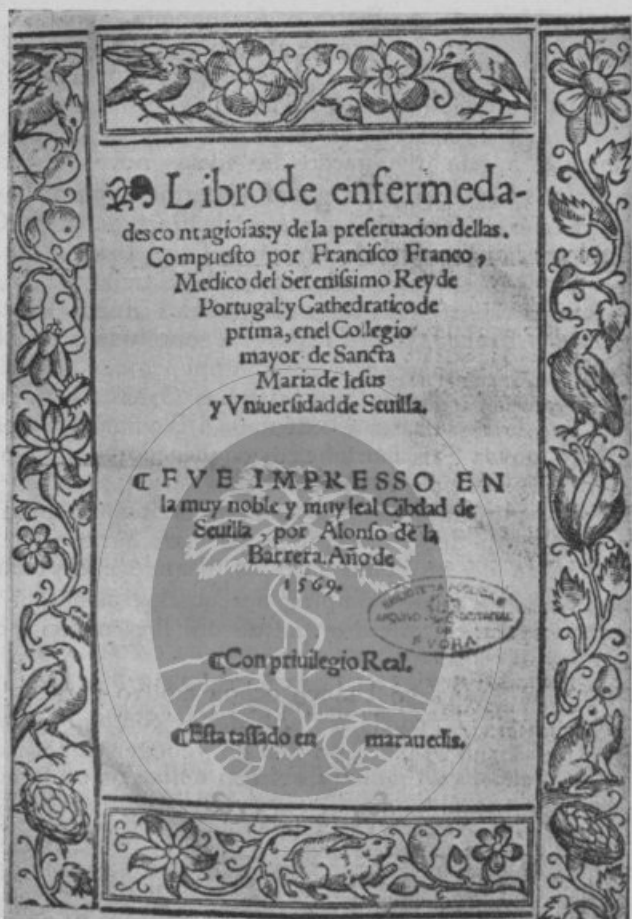


Fig. 1 — Frontispício do Livro de Enfermidades

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

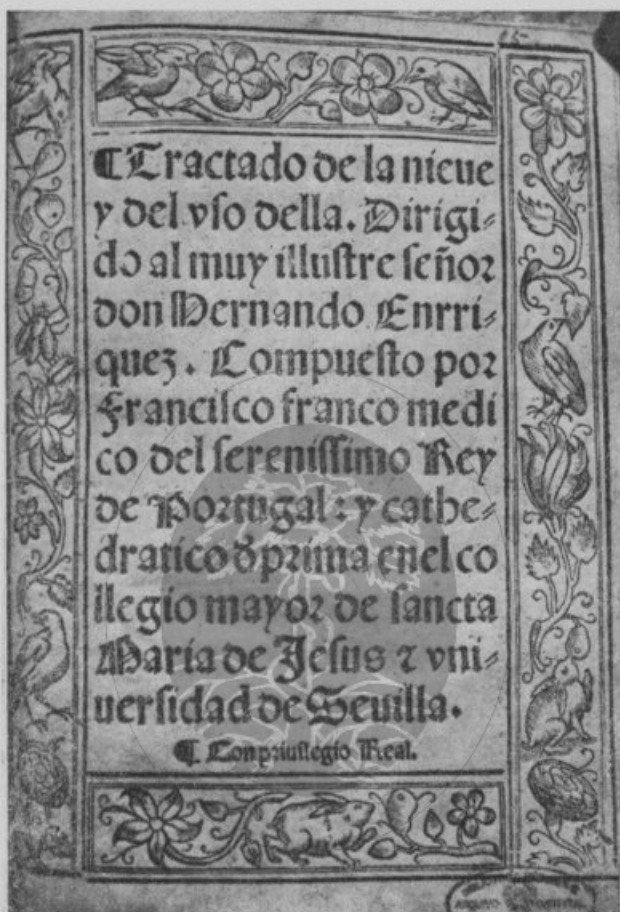


Fig. III — Frontispício do Tratado da Neve

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 applicação original, como preservativo e conservador, para o *Escordion*, servindo-se das applicações 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 Plinio, 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 vultros 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

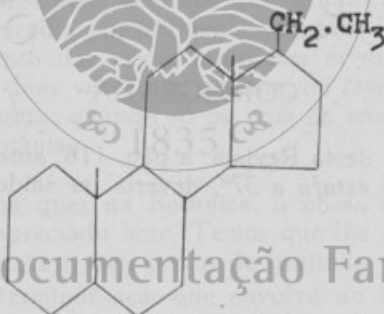
ELISETT DE SÁ GONÇALVES

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.

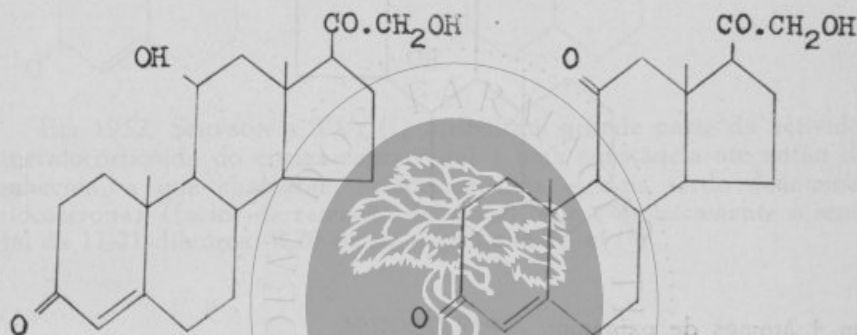
Outras substâncias, como a desoxicorticosterona, que carecem de funções oxigenadas em C_{11} e C_{17} apresentam uma função renal positiva, inflúindo no metabolismo da água e dos electrólitos.

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

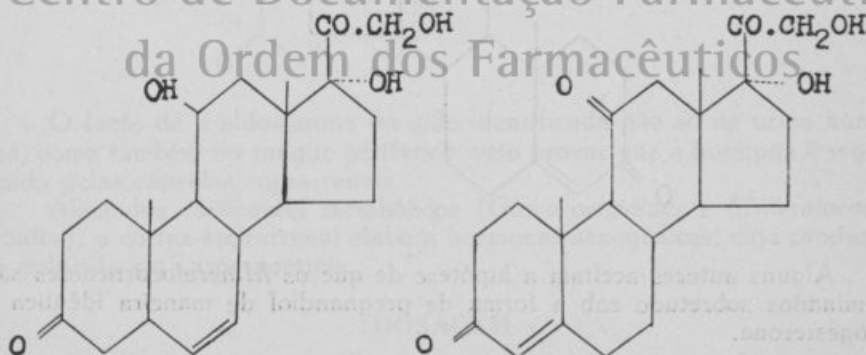
11 — DEHIDROCORTICOSTERONA



com 5 átomos de oxigénio:

17 — HIDROXICORTICOSTERONA
ou composto S de Reichstein

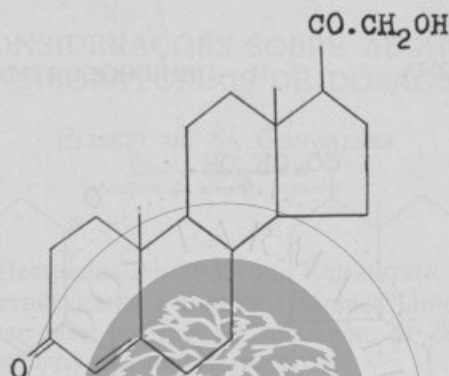
17 — HIDROXI-11-DEHIDROCORTICOSTERONA, cortisona ou composto E de Kendall



Há quem admita que os corticóides efectivos seriam os que possuem OH em C_{17} , considerando-se os outros precursores biológicos.

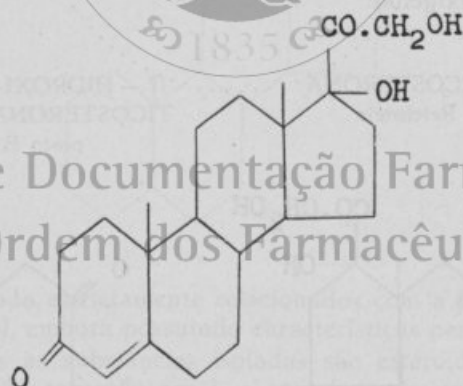
No grupo dos *Mineralocorticóides* destacaremos com três átomos de oxigênio:

DESOXICORTICOSTERONA (*)



com 4 átomos de oxigênio:

17 — HIDROXIDESOXICORTICOSTERONA
ou composto F de Kendall

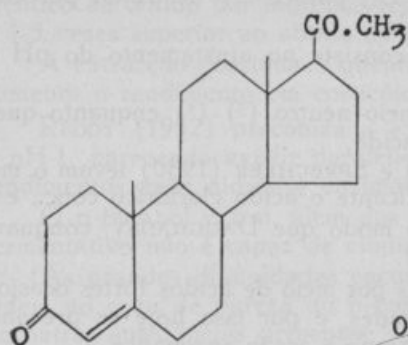


Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

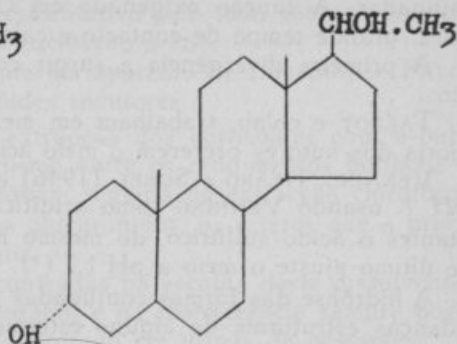
Alguns autores aceitam a hipótese de que os *Mineralocorticóides* são eliminados sobretudo sob a forma de pregnandiol de maneira idêntica à progesterona.

(*) Conhecida também por Mineralo-Corticóide de SEYLE, e apresenta-se no mercado sob a forma de acetato com o nome comercial de DOCA.

PROGESTERONA

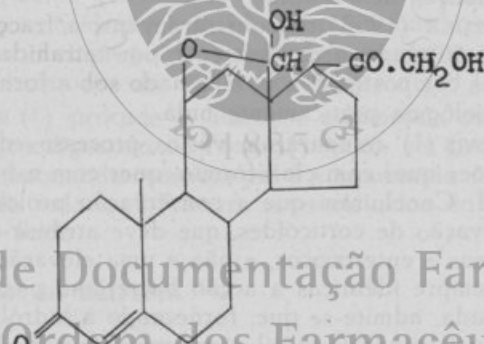


PREGNANDIOL



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 hidrolases.

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 glucuronidases não está ainda estabelecida, sendo a sua actividade e pureza difíceis de controlar.

A presença na urina de substâncias inibidoras das glucuronidases (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 (°) 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.

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-dehidrohidroxycorticosterona 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⁾.

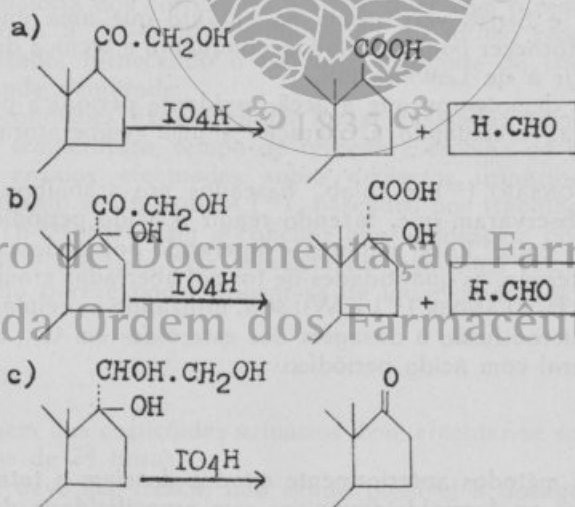
No método de SPRECHLER (modificação da técnica de HEARD e SOBEL) avalia-se o *poder redutor da fracção cetónica*, após separação dos corticóides redutores pelo reagente T de GIRARD ⁽¹⁵⁾.

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.

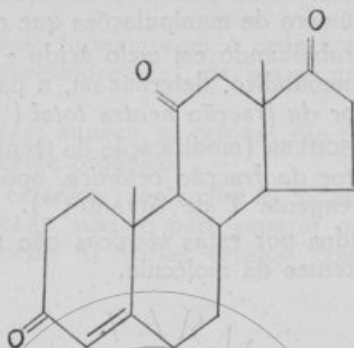
A oxidação periódica dos esteróides em C₂₁, que possuem uma função alfa-cetol ou polialcoólica na cadeia lateral fixada em 17, manifesta-se por uma cisão glicólica e efectua-se segundo FIESER e FIESER ⁽¹⁶⁾ do seguinte modo



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 florisil 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.

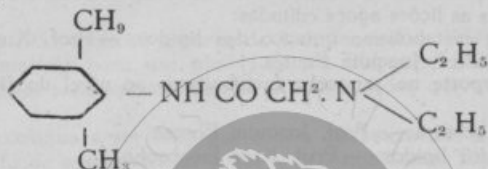
J. A. B.

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 alginato 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 vêm 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 cocaína | } 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 |

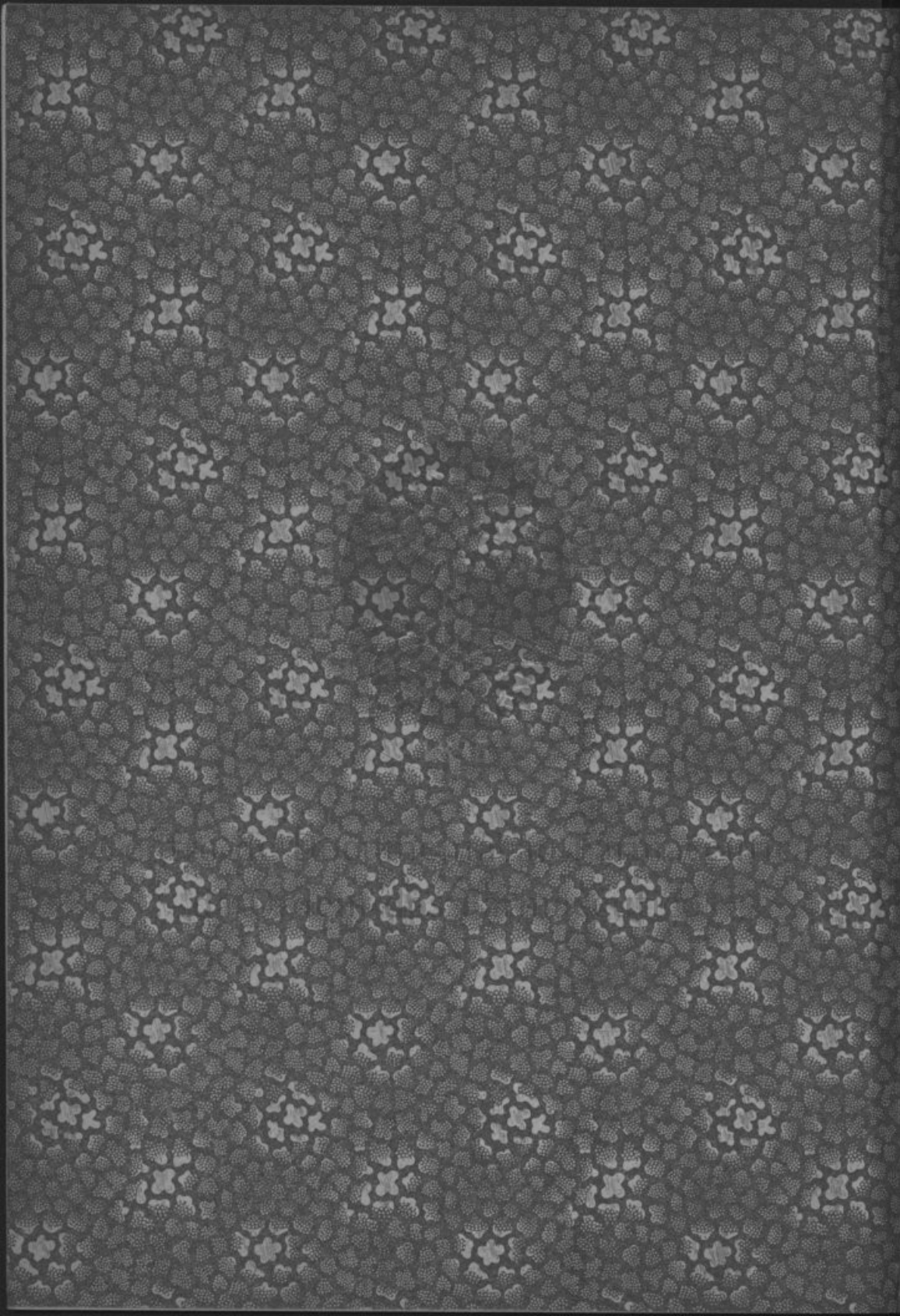
Centro de Documentação Farmacêutica

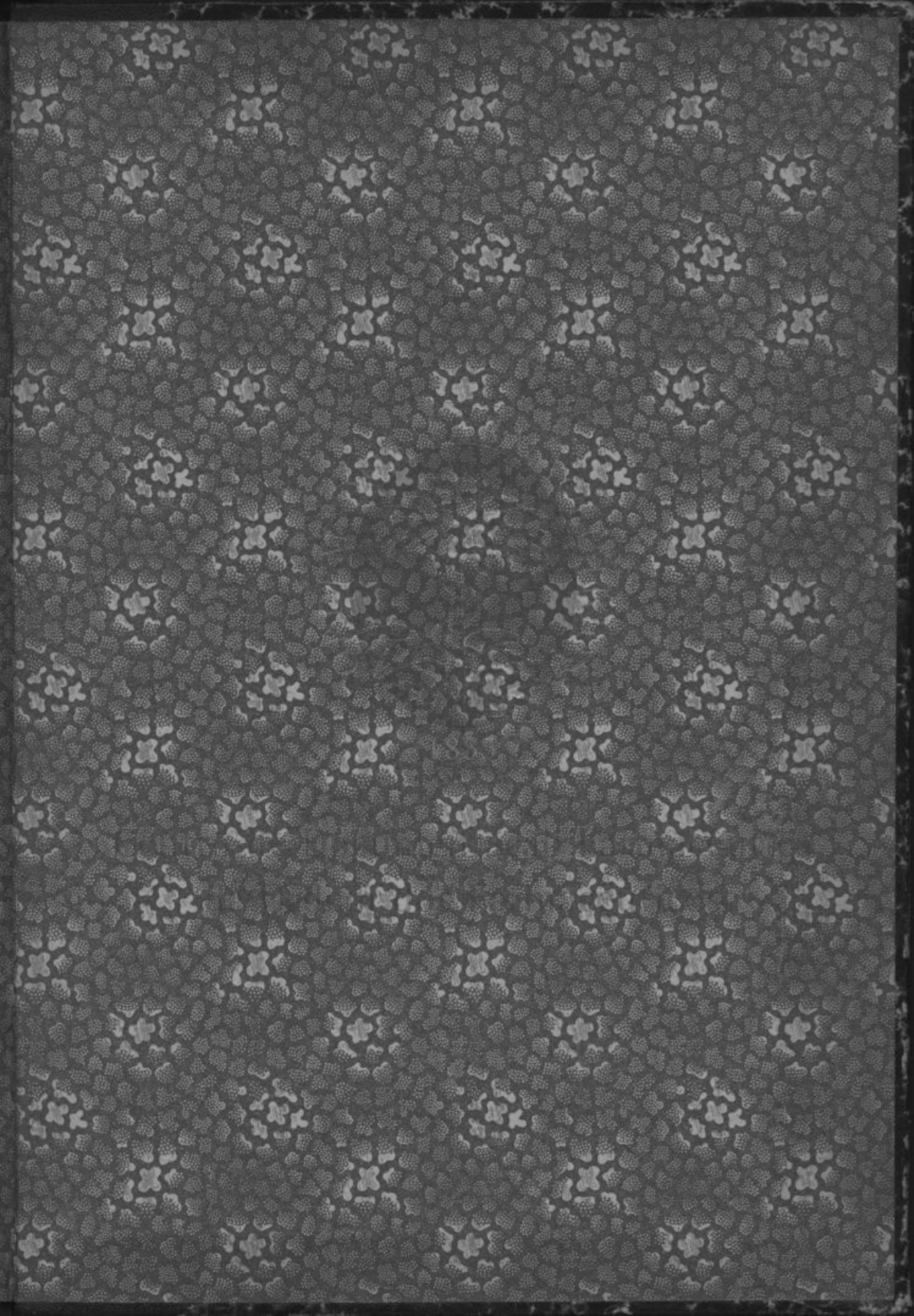
2) AUTORES:

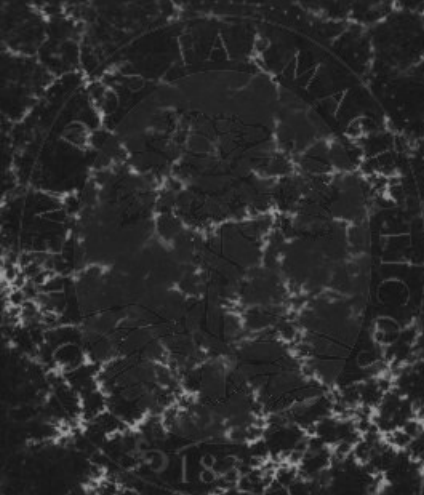
| | Pág. |
|---|---------------|
| ALVES SAN JOSÉ (Maria de Lurdes) | 173 |
| ALVES DA SILVA (J.) | 75 |
| CASTELO RODRIGUES (Judite Serpa) | 45 |
| CORREIA ALVES (A.) | 67 |
| CORREIA DA SILVA (A. C.) | 1, 6 e 94 |
| COUITINHO (Carlos Cândido) | 45 |
| DELGADO GUERREIRO (João) | 213 |
| DIAS AGUDO (Maria 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 DE FARMACIA

REVISTA
PORTUGUESA
DE
FARMACIA

REVISTA DE FARMACIA

1835

VOL. V

1955

S. N. F.