REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA

VOL. VII ✱ 1957 JANEIRO - MARÇO ★ N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

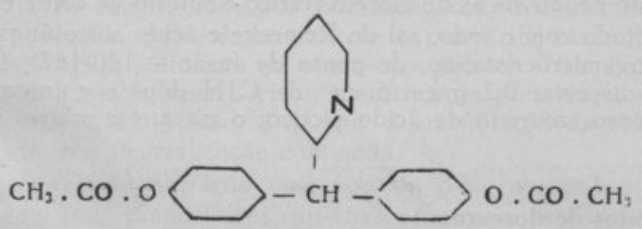
IDENTIFICAÇÃO E DOSEAMENTO DUM NOVO MEDICAMENTO LAXATIVO 4,4' DIACETOXIDIFENIL (PIRIDIL-2) METANO (*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL
Director dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Escolar de Santa Maria

MARIA ARMINDA CONSTANTINO
Assistente dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Civis

Estudos farmacológicos e clínicos efectuados, sobretudo, por investigadores alemães [1, 2, 3] sobre as propriedades laxativas de vários compostos derivados do difenilmetano, mostraram o interesse especial do 4,4' diacetoxi-difenil-piridil-metano, que foi introduzido na terapêutica, em comprimidos e supositórios, sob a forma de medicamento especializado (**).

Este composto é um pó branco, cristalino, inodoro, estável ao ar [4], de ponto de fusão 131-133° [4], irritante quando em contacto com a pele e as mucosas; insolúvel na água e no éter, solúvel nalguns solventes orgânicos (acetona, clorofórmio, menos no álcool) e nos ácidos diluídos, de cujas soluções precipita por neutralização. A sua fórmula é a seguinte:



(*) Trabalho apresentado ao XV Congresso Internacional de Química (Lisboa, 1956).

(**) *Dulcolax* (Boheringer), *Laxans* (Thomae).

Em solução diluída, no álcool ou no clorofórmio, tem um máximo de absorção a 263 mμ, permitindo o seu doseamento por espectrofotometria no U. V. ([4]).

Como reacções de identificação referem-se apenas ([4]) a obtenção de coloração vermelha com ácido sulfúrico concentrado ou a coloração violácea com ferrocianeto de potássio após saponificação com soda, a quente.

Pràticamente, além do ponto de fusão, nenhuns outros elementos analíticos foram publicados, de modo a permitir a identificação deste novo medicamento, o seu ensaio de pureza e a sua determinação nos preparados galénicos.

Por este facto experimentámos várias reacções que permitem uma melhor identificação do composto, efectuámos o estudo do seu espectro no U. V. e ensaiámos algumas técnicas de doseamento, aplicáveis, quer ao produto, quer aos seus preparados galênicos.

PARTE EXPERIMENTAL

A) Reacções de identificação

O produto utilizado por nós tinha p. f. = 128-132°, não apresentando modificação nítida desta constante física após recristalização do alcool ou da acetona.

Começamos por efectuar várias reacções clássicas, funcionais, no sentido de pôr em evidência os grupos acetílico, piridínico e fenólico.

O grupo acetilo foi caracterizado pela reacção clássica do iodofórmio, obtido por equecimento com soda N/1 e iodo N/10 em excesso.

O núcleo piridínico pode ser identificado pela reacção de Ross ([5]), efectuada sobre o líquido oleoso obtido por pirrólise com soda (coloração rosada com $CHCl_3$ e soda a quente).

O fenol correspondente obteve-se por saponificação com potassa alcoólica a quente (0,10 g + 20 cm³ a fogo directo, 30 m) e neutralização; o precipitado separado, em soluto clorídrico diluído, dá coloração vermelha imediata com ácido sulfanílico diazotado, após alcalinização.

Com o ácido sulfúrico concentrado, a frio (0,05 g em 1 cm³) obtém-se imediatamente uma coloração vermelho-violácea, estável por diluição com álcool, mas que desaparece pela adição de água; o ácido clorídrico não cora a frio, mas dá coloração análoga a quente.

Sobre a solução a 0,5 % em ácido clorídrico a 2 % efectuámos várias reacções, sendo negativas as do cloreto férrico e sulfato de cobre e tendo-se obtido precipitado com o iodo, sal de Reinecke e ácido silicotúngstico.

O picrato, microcristalino, de ponto de fusão = 140-142°, foi obtido deste modo: dissolver 0,2 g em 5 cm³ de ClH diluído e juntar 10 cm³ de soluto aquoso saturado de ácido pícrico; o picrato é solúvel no alcool e éter.

B) Métodos de doseamento

É possível que outras reacções de precipitação (em especial a do sal de Reinecke) possam ter aplicações com fins quantitativos; porém só

ensaiamos a obtida, em meio cloridrico, com o iodo e o ácido silicotúngstico.

A iodometria indirecta foi experimentada de modo semelhante ao método descrito na Farmacopeia Portuguesa ([6]) para o sulfatiazol, operando sobre quantidades vizinhas de 0,2 g e utilizando tempos de contacto até 5 m.; nas condições ensaiadas por nós o método mostrou-se de resultados irregulares, tendo sido abandonado.

A técnica ponderal, com ácido silicotúngstico, foi adaptada da descrita na Farmacopeia Portuguesa ([6]) para o cloridrato de tiamina, mas operando a frio, precisamente nas seguintes condições : dissolver + 50 mg. em 2 cm^3 de ClH e 48 cm^3 de água; adicionar 3 cm^3 de soluto a 10 % de ácido silicotúngstico e deixar precipitar durante + 15 m.; filtrar por cadinho de vidro poroso tarado e lavar com água destilada (2×10 cm^3 + $+ 5 \times 5$ cm^3).

Os resultados obtidos parecem levar à conclusão de que a fórmula do precipitado é

$$SiO_2, 12WO_3, 2.0H_2, 4\text{-Base}, 4.0H_2$$

para a qual corresponde um factor de análise K=0,329.

No quadro seguinte resumem-se os resultados de alguns doseamentos efectuados :

Ensaios	Tomada de ensaio, em g	Peso de pp., em g	% obtida
1	0,0507	0,1552	100,6
2	0,0501	0,1531	100,6
3	0,0509	0,1594	99,2
4	0,0492	0,1492	99,8
5	0,0500	0,1545	101,6
6	0,0508	0,1554	100,2

C) Ensaio dos preparados galénicos

Os comprimidos (contendo 5 mg. de substância activa e preparados com adjuvantes habituais) podem ser identificados esgotando o pó equivalente a 15-20 comprimidos por maceração com acetona; no filtrado, evaporado à secura, pode determinar-se o ponto de fusão e efectuar-se a reacção do ácido sulfúrico, ou obter-se o picrato. Nos supositórios (contendo 0,01 g em Imhausen H) a identificação pode efectuar-se por esgotamento com ClH diluído, a quente, e precipitação da substância activa, no filtrado, por neutralização com soda.

A técnica da extração com acetona pode ser utilizada satisfatòriamente, com fins quantitativos, no ensaio dos comprimidos, operando deste modo : triturar 15 comprimidos (=75 mg.) e deixar macerar ($\pm$ 10-15 m.). agitando em proveta, com 50 cm^3. de acetona ; filtrar, tomar 30 a 35 cm^3. do filtrado e evaporar à secura em cápsula tarada.

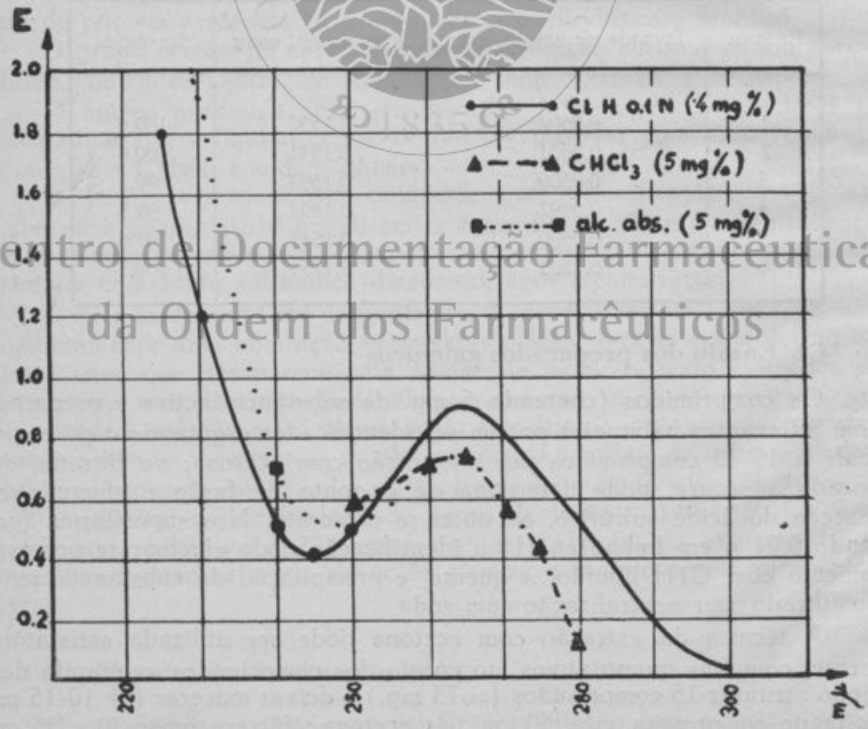
O método ponderal, com ácido silicotúngstico, foi experimentado com bons resultados no doseamento dos comprimidos, tal como segue: esgotar o pó equivalente a 20 comprimidos com 4 cm³ de ácido clorídrico e água até 100 cm³; agitar; filtrar, tomar 50 cm³ (=50 mg.) e continuar à maneira habitual.

Com os supositórios, porém, utilizando técnicas de extracção análogas, em balões de Erlenmeyer, à temperatura de fusão do excipiente, não conseguimos recuperação de mais de 90 % do medicamento activo, doseado deste modo.

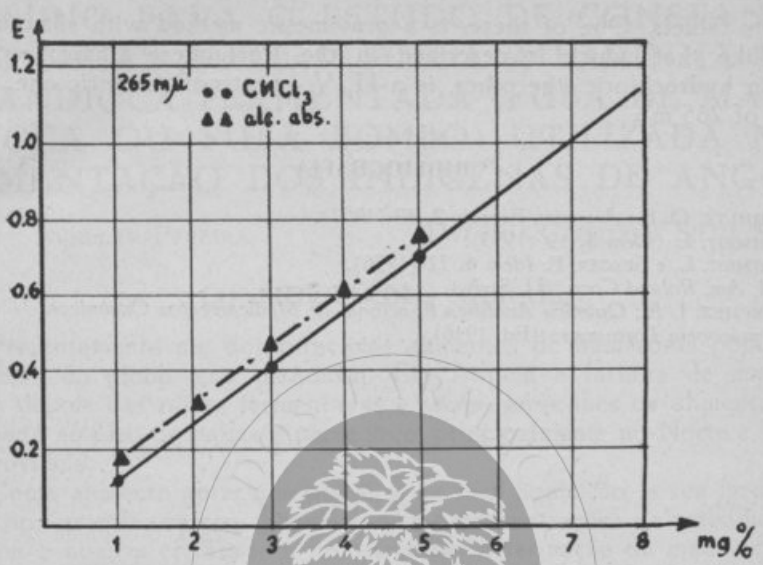
D) Espectrofotometria no U.V.

Segundo referências não publicadas (⁴) o diacetoxi-difenilpiridil-metano teria um máximo de absorção no U.V., na zona de 263 mμ, ao qual corresponderiam $E^{1\%}_{1\,cm}$ = 162 (no alcool a 95°) ou 149 (no clorofórmio), podendo efectuar-se doseamentos nesta zona, com fins de avaliação de pureza.

Depois de alguns ensaios preliminares, com o fim de fixar as condições de concentração mais adequadas para trabalhar com o espectrofotómetro de que dispunhamos (UNICAM, SP — 500), traçamos o espectro do composto não só em soluções clorofórmicas (5 mg. %) e em alcool absoluto (5 mg. %) mas ainda em ClH, N/10 (4mg. %), tendo verificado um máximo de absorção constante a 265 mμ (fig. 1), sendo mais



(Fig. 1)



(Fig. 2)

característico o espectro em meio ácido, com um mínimo nítido a 245 mμ.

O valor de $E^{1\%}_{1\,cm}$ que encontramos para o alcool absoluto é vizinho de 155; no ácido diluido achámos $E^{1\%}_{1\,cm} = 230$ para 265 mμ e $E^{1\%}_{1\,cm} = 105$ para o comprimento de onda de 245 mμ.

Em qualquer destes dissolventes podem ser efectuados doseamentos espectro-fotométricos no U.V. a 265 mμ operando sobre soluções contendo 3 a 5 mg. % (fig. 2), podendo, pois, deste modo também, ser efectuada a verificação de pureza deste novo medicamento.

CONCLUSÕES

1) — O novo medicamento laxativo diacetoxi-difenilpiridil-metano pode ser caracterizado especialmente por meio duma reacção corada com ácido sulfúrico concentrado e pela obtenção do picrato (p.f. = 140-142°).

2) — O doseamento do produto puro e dos comprimidos pode efectuar-se satisfatòriamente por meio duma técnica ponderal, com ácido sílico-túngstico, do tipo da descrita na Farmacopeia Portuguesa para a vitamina B_1.

3) — O seu espectro no U.V. (em alcool, clorofórmio ou ácido clorídrico decinormal) é característico, com um máximo a 265 mμ, podendo dosear-se o medicamento por espectrofotometria em soluções contendo 3 a 5 mg %.

SUMMARY

The AA. have studied some caracteristic reactions of a new laxatif drug — 4,4' diacetoxidiphenyl (piridyl-2) methane — (red colour with sulfuric acid, precipitation with picric acid, Reineck salt and silicotungstic acid).

Two methods of assay of that drug are tried, which can also be used

with its tablets. One of these, is a gravimetric method with silicotungstic acid, like that which is described in the Portuguese Pharmacopea to thiamin hydrochloric; the other, is a U. V. spectrophotometric one, in the range of 265 mμ.

BIBLIOGRAFIA

(1) SCHULTZ, O. E.: *Arzneim. Forsch.* **2**, 49 (1952).
(2) SCHMIDT, L.: *Idem* **3**, 19 (1953).
(3) SCHMIDT, L. e SEEGER, E: *Idem* **6**, 22 (1956).
(4) Ref. *Am. Roland Corp.* (U. S. A.).
(5) SANCHEZ, J. A.: *Quimica Analitica Funcional de Medicamentos Orgânicos.*
(6) *Fermacopeia Portuguesa* (Ed. 1946).

SUBSÍDIO PARA O ESTUDO DE CONSTANTES QUÍMICAS A FIXAR SOBRE A FARINHA DE MANDIOCA FERMENTADA (FUBA DE MANDIOCA OU FUBA BOMBÓ) UTILIZADA NA ALIMENTAÇÃO DOS INDÍGENAS DE ANGOLA

CARLOS AVELLAR PEREIRA DYLÉNIA CRISTIANA SILVA SANTOS

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Presentemente um dos principais alimentos de numerosas populações indígenas do globo, é a mandioca. Em Angola a farinha de mandioca obtida depois das raízes fermentadas e secas, serve-lhes de alimento-base, associada ao óleo de palma e peixe seco, principalmente no Norte e Centro da Província.

Como alimento apreciado que é, e de fácil aquisição, o seu largo consumo nos grandes centros populacionais e concentrações de trabalhadores, levaram o homem civilizado a industrializar a farinação da mandioca.

Mas, se por um lado a máquina resolveu o problema da quantidade, não deixou de levantar o de ordem bromatológica, pois que uma farinha de má qualidade, mal conservada ou envelhecida — que por vezes a desmedida ambição humana esquece tratar-se de um alimento para o seu semelhante — além de se tornar um produto muitíssimo pobre, tem sido a causa de numerosas perturbações alimentares.

Dada a importância do assunto, ensaiaram-se na secção de bromatologia do Laboratório Farmacotécnico dos Serviços de Saúde e Higiene de Angola, algumas amostras de farinha de mandioca fermentada, recente, mais conhecida pela designação de fuba de mandioca ou fuba bombó, colhidas em várias terras dos distritos de Benguela e Malange, a fim de, analìticamente, serem determinadas constantes químicas que possam estandardizar o produto para que se evite a fraude ou o uso do impróprio.

Considerações Botânicas

A mandioqueira é uma planta oriunda da América Meridional, pertencente à família das Euforbiáceas, de porte arbustivo, bastante ramificada, não indo além de dois a três metros de altura, quando em cultura, e cujos tubérculos são bastante ricos em fécula.

Foi introduzida na África Central pelos Portugueses e é actualmente cultivada em todas as regiões dos trópicos.

Por toda a planta existe uma substância venenosa cianogenética que por decomposição liberta o ácido cianídrico, encontrando-se, no entanto, já há bastantes anos, variedades em que as suas raízes são comestíveis em crú depois de descascadas, não só pela menor quantidade de veneno que possuem, como ainda pela sua localização, quase exclusiva, na epiderme ou células corticais exteriores.

Esta diminuição ou quase desaparecimento do princípio tóxico, parece ser devido a uma influência do meio, como: modificação do solo e climatéricas.

São numerosas as variedades de mandioqueiras, agrupando-se, segundo a sua toxicidade, em doces e amargas havendo já bastantes daquelas, na Província de Angola.

Preparação das farinhas de Mandioca

Embora não constitua pròpriamente o motivo do nosso trabalho, não deixamos de indicar também, resumidamente, a título de curiosidade, o modo de preparação da farinha de mandioca não macerada na água (farinha de crueira).

Farinha de crueira: — Na Província de Angola, dá-se o nome de farinha de crueira, ao produto resultante da moedura dos tubérculos das mandioqueiras depois de lavados, descascados, cortados longitudinalmente, seccionados em pedaços e secos ao sol.

Tem largo emprego na indústria, principalmente na preparação de gomas e amidos.

É raramente usada pelo indígena angolano na sua alimentação pelo inconveniente da toxicidade que apresentam as raízes das mandioqueiras amargas — mesmo por vezes quando cozinhadas — e não ser fácil a destrinça botânica entre as variedades mais ou menos venenosas.

O nosso indígena só consegue distinguir a mandioqueira amarga da doce, pelo amargor que a sua raiz lhe deixa na boca quando a prova.

Fuba bombó: — Na preparação desta farinha que é quase a exclusivamente usada pelo indígena, podemos considerar três fases distintas: maceração, seca e moagem.

MACERAÇÃO — Depois das raízes serem retiradas da terra, são postas a macerar na água ficando completamente cobertas durante cerca de oito dias no tempo do cacimbo e de quatro no período do calor. Esta operação tem por fim eliminar, em grande parte, o ácido cianídrico que durante a maceração se liberta pela acção de um enzima sobre o glucosido, manihotoxina, existente no latex das mandioqueiras.

No geral o indígena pratica a maceração em poças de água estagnada, junto dos rios ou lagoas que, por vezes, cobrem com plantas a fim de evitar que os animais a bebam.

SECA — Determinado o tempo necessário para a maceração — o que se reconhece por, no apalpe das raízes, estas se apresentarem com a consistência de um figo amadurecido — os tubérculos são retirados da água, descascados, por vezes espremidos, cortados em duas partes no sentido longitudinal ou em pequenos bocados, desembaraçados de algumas das suas fibras e secos ao sol, para constituirem o que o vulgo indígena designa por macoca (*).

Durante a seca ainda se pode dar a libertação de ácido cianídrico devido ao calor que parece favorecer a hidrólise do heterosido.

MOAGEM — Depois da macoca convenientemente seca, é reduzida a pó mais ou menos grosso quer por processos primitivos ou por moinhos, geralmente a martelo, obtendo-se assim a farinha que se apresenta no mercado com o nome de fuba bombó.

(*) Maquece na região de Malange.

PARTE EXPERIMENTAL

Colheitas das amostras e seus acondicionamentos

As amostras utilizadas no nosso trabalho foram obtidas directamente de alguns dos principais centros produtores e colhidas durante a moedura de macocas relativamente recentes.

O seu acondicionamento foi feito em sacos de pano cru, devidamente cosidos ou atados, metidos num caixote e transportados para o Laboratório.

Exame prévio da Fuba Bombó

Indicações exaradas nas amostras: — Amostras números 1, 2 e 3, respectivamente de: A. T. Cunha, Reinaldo Miranda e Ruy de S. Godinho, colhidas na vila da Quibala ou arredores, da moagem feita nos dias dez e doze de Julho de mil novecentos e cinquenta e quatro; números 4, 5, 6, 7, 8 e 9, Diogo & C.ª, Lda., A Mandioqueira, Aires dos Santos Pinto, Lda., Sociedade Industrial de Moagem, Abel Veiguinha e Estação Agrícola Experimental do Gangassol, colhidas na cidade de Malange ou arredores, da moagem dos dias catorze e dezasseis de Julho, do mesmo ano; números 10 (11 e 12) Alves & Irmão e Manuel Fernandes, colhidas na vila do Cacuso, da moagem dos dias dezasseis e dezassete do mesmo mês e ano.

Abertas as amostras, depois de verificada a sua integridade, homogeneízaram-se e dividiu-se cada uma delas em dois lotes, conservando-se um, em caixas abertas de folha de Flandres e o outro, nos respectivos sacos.

Prova de peneiração

Consistiu na tamisagem de 50 gramas de cada uma das amostras por tamis n.º 7, obtendo-se um resíduo médio de 17,10 gramas %.

Nos seus resíduos não se observaram parasitas ou outras impurezas.

Repetida esta prova decorridos três e seis meses, registou-se: Nas amostras das farinhas moídas há três meses, a média do seus resíduos foi de 17,90 g %, observando-se o aparecimento de insectos no estado larvar.

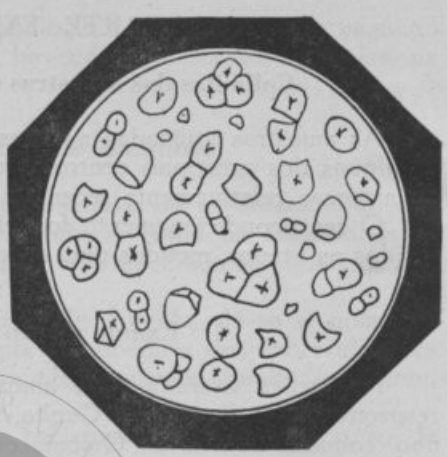
Nas amostras das farinhas moídas há seis meses, a média dos seus resíduos foi de 18,97 g %, obervando-se além de numerosas larvas, teias de larvas, insectos perfeitos e partes encaroçadas, havendo uma maior parasitação no lote ensacado.

Exame microscópico

O exame microscópico realizou-se com preparações montadas na água e obtivemos sensìvelmente os mesmos resultados nas várias amostras.

No decorrer das observações verificou-se a existência de algumas areias de sílica, bastantes partículas de fibras e numerosos grãos de fécula, com o aspecto morfològicamente característico da fécula de mandioca. Grãos espessos, de aspecto irregular (arredondados ou poliédricos), aglomerados dois a dois, três a três ou quatro a quatro, mas mais frequentemente isolados. Na sua maioria apresentavam-se com depressões resul-

Fécula de mandioca
de
Farinha obtida por maceração
(Fuba bombó)



Fécula de mandioca
de
Farinha obtida sem maceração
(Farinha de crueira)

tantes dos seus contactos, lembrando em alguns casos, verdadeiras calotes hemisféricas. Nos aglomerados de dois a dois, um é quase sempre maior que o outro. Um grande número mostrava um hilo estrelado ou linear e raramente arredondado. Comparados os grãos de fécula da farinha de mandioca macerada (fuba bombó), com os da não macerada (farinha de crueira), não encontramos alterações morfológicas distintas.

Exame das propriedades físicas

Cheiro: — O de um produto fermentado, mais ou menos acentuado, próprio e inconfundível. Com o decorrer do tempo deixou de ser tão pronunciado, desaparecendo ou aparecendo levemente amoniacal, nalgumas amostras ao fim de quatro meses e noutras ao fim de seis.

Gosto: — Amiláceo, sem qualquer amargor, mantendo-se durante o período decorrido nos ensaios.

Tacto: — Mais ou menos áspero, conforme a moagem e desfibração dos tubérculos.

Coesão por aperto nas mãos: — Todas as amostras quando apertadas nas mãos moldaram bem, embora umas mais do que outras.

Decorridos três meses a moldagem começou a ser mais imperfeita fugindo a maior parte da farinha por entre os dedos.

Cor (Método de Pekar): — Branca, branca acinzentada, creme claro ou escuro, adquirindo um tom avermelhado ao fim de seis meses.

Aspecto (Método de Pekar): — Nas várias amostras, verificaram-se pontuações amarelas e por vezes algumas escuras.

Ensaio tecnológico

O ensaio tecnológico consistiu no conhecimento de como as farinhas se comportaram ao serem cozinhadas pelo processo indígena.

Técnica seguida: — Sobre a água em ebulição deitámos pouco a pouco, a farinha, não deixando de se mexer, mantendo-se no fogo até se apresentar com a consistência de goma.

1.º ensaio:

Verificou-se a existência de pequena quantidade de grumos, uma coloração amarela em algumas e acinzentada noutras, boa agregação da massa e cheiro normal.

2.º ensaio:

Decorridos seis meses, notou-se a existência de maior quantidade de grumos, uma menor agregação, e, em algumas amostras, um cheiro amoniacal.

Análise química

DETERMINAÇÃO DA HUMIDADE

Técnica seguida: — Para vasos de extracção, devidamente tarados, pesaram-se 5 g de farinha, de cada uma das amostras a ensaiar, e colocaram-se numa estufa à temperatura de 110° C., durante uma hora.

Retirados da estufa foram metidos num excicador, até arrefecimento, e pesados.

Repetiram-se os ensaios até se obter peso constante para cada um deles.

RESULTADOS:

Número de ordem	Umidade, grs. %	
	1.º ensaio 27/7/954	2.º ensaio 27/9/954
1	12,42	14,21
2	12,50	13,72
3	12,92	14,30
4	15,27 *	14,92 *
5	13,92	13,97
6	11,45	13,45
7	13,87	14,08
8	12,82	13,65
9	13,62	13,95
10	14,45	14,72
11	11,92	13,72
12	15,10 *	14,72 *

Média dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 12,98 g %
2.º ensaio ..... 13,97 g %

DETERMINAÇÃO DA ACIDEZ NO EXTRACTO ALCOÓLICO

Fundamento do método: — Deslocação dos ácidos livres da farinha, pelo álcool neutro e titulação destes, por meio de um soluto alcaino N/40.

Técnica: — Para frascos apropriados deitaram-se 10 g de cada uma uma das amostras às quais se adicionaram 50cc de álcool. Deixaram-se em maceração cerca de vinte e quatro horas e agitaram-se de quando em quando. Decorrido esse tempo retiraram-se por meio de uma pipeta, 10 cc da parte límpida sobrenadante do soluto alcoólico de cada amostra, que se introduziram em *goblets*. Adicionaram-se-lhes três gotas de soluto de fenolftaleína e diluiram-se os seus volumes, em cerca de quatro vezes, com água destilada neutra (*). Titularam-se com o soluto alcalino até à viragem do reagente para cor rósea, que se manteve durante cinco minutos.

RESULTADOS:

Número de ordem das amostras	Acidez expressa em grs. de ácido sulfúrico %				
	1.º ensaio 25/7/954	2.º ensaio 25/9/954	3.º ensaio 25/12/954	4.º ensaio 10/2/955	5.º ensaio 20/6/955
1	0,204	0,162	0,055	0,099	0,038
2	0,188	0,142	0,087	0,119	0,036
3	0,205	0,126	0,018	0,021	0,022
4	0,299	0,182	0,061	0,128	0,046
5	0,305	0,180	0,066	0,126	0,043
6	0,413	0,336	0,319	0,305	0,072
7	0,259	0,149	0,028	0,058	0,023
8	0,143	0,091	0,007	0,022	0,028
9	0,187	0,114	0,150	0,018	0,019
10	0,183	0,115	0,030	0,037	0,021
11	0,143	0,126	0,063	0,069	0,030
12	0,269	0,150	0,053	0,076	0,033

Médias dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 0,233 grs. %
2.º ensaio ..... 0,156 grs. %
3.º ensaio ..... 0,078 grs. %
4.º ensaio ..... 0,089 grs. %
5.º ensaio ..... 0,034 grs. %

(*) Empregámos como reagente indicador o soluto de fenolftaleina e diluímos os extractos alcoólicos com água destilada neutra, por termos constatado que a sua viragem se torna muito mais nítida e corresponde com exactidão à que se dá com a tintura de cúrcuma.

DETERMINAÇÃO DE CINZAS

Técnica : — Em cadinhos prèviamente tarados, introduziram-se 5 gramas de farinha, de cada uma das amostras, e incineraram-se no bico de Bunsen até carbonização completa. Seguidamente calcinaram-se numa mufla, sem ultrapassar o rubro sombrio.

Desaparecido todo o carvão, arrefeceram-se num excicador e pesaram-se.

RESULTADOS :

Número de ordem das amostras	Cinzas, grs. %	
	1.º ensaio 27/7/954	2.º ensaio 27/10/954
1	1,45	1,38
2	1,35	1,35
3	1,59	1,53
4	1,43	1,42
5	1,32	1,17
6	0,77	0,77
7	1,85	1,85
8	1,63	1,54
9	1,58	1,52
10	1,25	1,22
11	1,53	1,54
12	1,42	1,42

Médias dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 1,43 grs. %

2.º ensaio ..... 1,39 grs. %

DETERMINAÇÃO DAS MATÉRIAS GORDAS

Fundamento do método: — Extracção das matérias gordas, das farinhas, por meio do éter sulfúrico anidro, e sua pesagem.

Técnica: — Introduziram-se em aparelhos de Soxhlet, 10 gramas de farinha seca, de cada uma das amostras, e fez-se a extracção da gordura por meio do éter sulfúrico anidro. Esgotada completamente toda a gordura, retiraram-se os balões, prèviamente tarados, dos aparelhos, evaporou-se, a banho de água, o éter ainda neles existente e secaram-se na estufa a 100° até peso constante.

RESULTADOS:

Número de ordem das amostras	Gordura, grs. %	
	1.º ensaio 27/7/954	2.º ensaio 27/10/954
1	0,73	0,65
2	0,52 *	0,62 *
3	0,32	0,21
4	0,15	0,14
5	0,18	0,15
6	0,18	0,17
7	0,46	0,33
8	0,40	0,35
9	0,62	0,35
10	0,54	0,51
11	0,43 *	0,50 *
12	0,15 *	0,30 *

Médias dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 0,40 grs. %
2.º ensaio ..... 0,32 grs. %

DETERMINAÇÃO DO AMIDO E OUTROS HIDRATOS DE CARBONO SACARIFICAVEIS

Fundamento do método: — Sacarificação do amido por meio do ácido clorídrico e doseamento dos açúcares redutores pelos licores de Fehling e Benedict.

Técnica: — Para matrases de parede resistente, deitaram-se 3 gramas de farinha, de cada uma das amostras a ensaiar, e 150 c. c. de água destilada; rolharam-se devidamente e autoclavaram-se à pressão de 2,5 atmosferas, cerca de quatro horas.

Filtraram-se os líquidos para outros matrases — esgotando-se os resíduos com água quente até não darem coloração com o Lugol — e acidularam-se com 20 c. c. de ácido clorídrico. Adaptaram-se aos matrases tubos condensadores e colocaram-se num banho de água fervente, de modo a ficaram quase cobertos, durante cinco horas. Terminada esta operação, neutralizaram-se os líquidos açucarados com uma lixívia de soda, passaram-se para balões graduados de 300 c. c. e perfizeram-se os seus volumes com água destilada.

Sobre cápsulas de porcelana contendo umas, licor de Fehling e outras de Benedict (**), devidamente titulados e em ebulição lenta, deixaram-se cair, gota a gota, os solutos açucarados, até desaparecimento total de cor azul, no primeiro caso, e aparecimento de precipitado branco, no segundo; leram-se os volumes gastos, dos solutos, e anotaram-se os resultados.

(*) Valores excluídos na determinação das médias.

(**) Empregou-se o soluto de Benedict para controle, pois a sua viragem é mais visível; os resultados foram iguais nalgumas amostras e muitíssimo aproximadas noutras.

RESULTADOS:

Número de ordem das amostras	Amido, grs. %	
	1.º ensaio 3/8/954	2.º ensaio 3/11/954
1	79,32	73,76
2	76,26	75,63
3	77,58	74,28
4	74,88	72,57
5	79,32	77,58
6	83,56	82,83
7	80,68	78,62
8	76,71	75,42
9	75,48	75,47
10	79,31	77,58
11	76,70	72,57
12	75,47	72,00

Médias dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 77,93 grs. %

2.º ensaio ..... 75,69 grs. %

DETERMINAÇÃO DA CELULOSE

Fundamento do método: — Baseia-se no ataque da farinha, pelo ácido acético e azótico, e separação da celulose, que se pesa depois de seca.

Técnica: — Num matrás de 100 c.c., deitámos 1 grama de farinha integral, 30 c.c. de ácido acético e 3 c. c. de ácido azótico. Adaptâmos-lhe um tubo condensador e aquecemos o líquido, mantendo-o em ebulição moderada, durante vinte e cinco minutos, agitando-o de vez em quando.

Filtrámos por papel de filtro resistente em funil perfurado (*), à bomba aspirante, e lavámos o filtro, primeiro, com cerca de 5 c. c. da mistura ácida e, depois, com água fervente até não ser perceptível o cheiro acético.

Secámos o papel de filtro com a celulose, à temperatura de 105° C., durante uma hora, deixámos arrefecer no excicador e pesámos.

Seguimos a mesma técnica para todos os ensaios.

(*) Fizemos a filtração por papel de filtro colocado sobre um funil perfurado e adaptado a ajustes de borracha, por constatarmos ser um processo mais rápido e exacto.

RESULTADOS:

Número de ordem das amostras	Celulose, grs. %	
	1.º ensaio 5/8/954	2.º ensaio 5/10/954
1	1,85	1,80
2	2,04	1,83
3	2,22	2,20
4	2,23	1,73
5	1,50	1,50
6	2,13	1,65
7	2,29	2,26
8	2,03	2,03
9	1,99	2,00
10	1,87	1,88
11	1,97	1,45
12	1,66	1,65

Médias dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 1,98 grs. %
2.º ensaio ..... 1,83 grs. %
(Inclue cinzas insol.)

DETERMINAÇÃO DAS PROTEÍNAS

Fundamento do método: — Baseia-se no princípio da transformação do azoto orgânico em azoto amoniacal, e determinação da quantidade de ácido necessária para a neutralização do amoníaco.

Técnica: — Num balão de Kjeldahl, de 300 c. c., introduzimos 1 grama de farinha a ensaiar, 10 gramas de sulfato de potássio, 2 gramas de sulfato de cobre e 30 c. c. de ácido sulfúrico concentrado. Tapámos o balão com um funil e aquecemos, primeiro a fogo brando e depois a temperatura mais elevada até obtermos um líquido límpido, levemente esverdeado. Deixámos arrefecer, diluímos cuidadosamente com água, tomando as precauções necessárias, passámos tudo para um balão com a capacidade aproximada, de um litro, recolhemos nele as águas de lavagem e deitámos-lhe cerca de 100 c. c. de lixívia de soda a 36° B. Adaptámos-lhe ràpidamente um refrigerante terminado por uma alonga, que se introduziu num matrás que continha 50 c. c. de ácido sulfúrico N/10, 3 a 4 gotas de reagente indicador (*) e destilámos, até que uma gota de destilado não azulou o papel de tornasol.

Terminada a destilação, titulámos com soluto de soda N/10, até viragem para amarelo.

Lemos o número de c. c. de hidróxido de sódio N/10, gastos e entrámos em cálculos.

Seguimos a mesma técnica em todos os ensaios.

(*) Adicionámos o reagente indicador inicialmente ao soluto de ácido sulfúrico N/10, por ter a vantagem de nos indicar, durante a operação, se o ácido é em quantidade suficiente.

RESULTADOS:

Número de ordem das amostras	Proteinas, grs. %	
	1.º ensaio 8/8/954	2.º ensaio 8/10/954
1	0,88	0,87
2	0,96	0,96
3	1,05	1,05
4	0,61	0,61
5	0,90	0,61
6	1,56	0,78
7	0,70	0,70
8	1,30	0,78
9	1,30	0,78
10	1,30	0,70
11	0,88	0,87
12	1,04	0,78

Médias dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 1,04 grs. %
2.º ensaio ..... 0,79 grs. %

Valor energético
(Coeficiente de Atwood)

Número de ordem das amostras	Calorias, %	
	1.º ensaio	2.º ensaio
1	327	304
3	317	303
4	303	293
5	322	314
6	342	335
7	329	320
8	315	307
9	312	308
10	327	317

Médias dos valores encontrados:

1.º ensaio ..... 321 calorias %
2.º ensaio ..... 311 calorias %

Pesquisa do ácido cianídrico

Fundamento do método: — Libertação do ácido cianídrico por um ácido não volátil e sua pesquisa pelo papel de alaranjado de metilo (*).

(*) Optámos pelo papel de alaranjado de metilo por ser muito sensível e rápido; dois minutos apenas é o tempo suficiente para nos dar a indicação de ácido cianídrico.

Chama-se papel de alaranjado de metilo, ao papel de filtro mergulhado numa solução de alaranjado de metilo e cloreto mercúrico.

Técnica: — Em tubos de ensaio, para 50 gramas, deitámos um pouco de cada uma das farinhas a analisar e acidulámos com um soluto de ácido tartárico. Colocámos papeis de alaranjado de metilo, nas rolhas com que tapámos os tubos e aguardámos alguns minutos.

Não notámos a existência de ácido cianídrico pois os papeis não sofreram quaisquer viragens de cor.

Observações à Luz de Wood

Nas observações, à luz de Wood, da foba bombó e farinha de crueira, tanto recente como antiga, notámos: na primeira uma fluorescência de cor creme com tons violáceos, muito pouco intensos, na segunda, uma fluorescência branca violácea, muito intensa.

Gráfico das médias de acidez expressa em ácido sulfúrico da fuba bombó, em períodos diferentes

Média dos resultados de análise, por cento

	Fuba bombó				
	1.º ensaio grs. %	2.º ensaio grs. %	3.º ensaio grs. %	4.º ensaio grs. %	5.º ensaio grs. %
Água	12,98	13,97	—	—	—
Cinzas	1,43	1,39	—	—	—
Gordura	0,40	0,32	—	—	—
Hid. de carbono	77,93	75,69	—	—	—
Celulose	1,98	1,83	—	—	—
Proteínas	1,04	0,79	—	—	—
Acidez	0,233	0,156	0,078	0,089	0,034
Valor energético (calorias)	324	311			

Interpretação dos resultados

Relacionando os resultados analíticos obtidos em períodos diferentes, entre as várias amostras de fuba bombó, interpretámos:

UMIDADE:

A umidade das farinhas ensaiadas aumentou em dez amostras e diminuiu em duas. Esta diminuição de umidade, prova que nas duas amostras houve perda de água à temperatura ambiente e, consequentemente, que a macoca farinada não estava convenientemente seca.

Pela diferença das suas médias, verifica-se um aumento de unidade de cerca de 1 %, num período de dois meses.

ACIDEZ:

Os valores encontrados são concordantes numa baixa de acidez com o decorrer do tempo. Após dois e cinco meses do primeiro ensaio, a diferença das suas médias indica-nos uma perda de acidez, respectivamente, de cerca de 0,077 e 0,155 gramas %. No quarto ensaio, isto é, decorridos 200 dias, nota-se uma ligeira subida de acidez, mas que volta a decrescer conforme se verifica na determinação efectuada passado cerca de um ano do início do trabalho.

CINZAS:

Não se verifica um sensível desiquilíbrio entre os ensaios efectuados com três meses de diferença. Os seus valores são bastantes próximos, embora se note um pequeno decréscimo no segundo ensaio, que, pela diferença das suas médias, é de cerca de 0,04 gramas %.

GORDURA:

Nos valores resgistados durante o trabalho, há uma discordância em três deles, pelo aparecimento de um aumento de gordura, no segundo ensaio — que se efectuou três meses depois — quando em todos os outros se verifica uma baixa. Pode admitir-se, como explicação, a imperfeita homogeneização da farinha ou à contenção, nesta, de larvas, como foi observado.

A diferença das suas médias, mostra-nos um abaixamento de gordura, de cerca de 0,08 gramas %.

AMIDO:

Por confronto entre os valores registados nos dois ensaios, efectuados com um intervalo de três meses, verifica-se no segundo um decréscimo, em todas as amostras, que pela diferença das suas médias, é de cerca de 2,24 gramas %.

CELULOSE:

Dum modo geral nota-se um pequeno decréscimo no segundo ensaio que se efectuou dois meses depois.

A diferença das suas médias revela-nos uma diminuição de cerca de 0,15 gramas %.

PROTEÍNAS:

A diferença das médias entre os dois ensaios efectuados com um intervalo de dois meses, dá-nos a indicação de que no segundo, há um decréscimo de proteínas de 0,25 gramas %.

VALOR ENERGÉTICO:

Os números registados nos ensaios decorridos com uma diferença de sessenta dias, indicam-nos uma perda aproximada de 20 calorias por 100 grama da substância.

OBSERVAÇÃO À LUZ DE WOOD:

Decorridos duzentos dias, a fuba bombó apresentava sensìvelmente a mesma fluorescência do primeiro ensaio.

CONCLUSÃO

Do expôsto podemos concluir que a fuba bombó é um alimento pobre. O seu valor está principalmente nos glucidos que são muitíssimo elevados em relação aos prótidos, lípidos e sais minerais, que diminuem fàcilmente com o tempo.

Nos nossos ensaios, em função do tempo, encontrámos cifras limitadas que vão:

UNIDADES:

1.º ensaio	11,45 a 14,45 grs. %
2.º ensaio	13,45 a 14,72 grs. %

ACIDEZ:

1.º ensaio	0,143 a 0,413 grs. %
2.º ensaio	0,091 a 0,336 grs. %
3.º ensaio	0,007 a 0,319 grs. %
4.º ensaio	0,018 a 0,305 grs. %
5.º ensaio	0,019 a 0,072 grs. %

CINZAS:

1.º ensaio	0,77 a 1,85 grs. %
2.º ensaio	0,77 a 1,85 grs. %

GORDURA:

1.º ensaio	0,18 a 0,73 grs. %
2.º ensaio	0,14 a 0,65 grs. %

AMIDO:

1.º ensaio	74,88 a 83,56 grs. %
2.º ensaio	72,00 a 82,83 grs. %

CELULOSE:

1.º ensaio	1,50 a 2,29 grs. %
2.º ensaio	1,45 a 2,26 grs. %

PROTEINAS:

1.º ensaio	0,61 a 1,56 grs. %
2.º ensaio	0,61 a 1,05 grs. %

Sobre a preparação;

A fuba bombó é um produto delicado embora trabalhada grosseiramente e nem sempre em condições higiénicas próprias.

Na preparação da macoca, presentemente só intervem o indígena que utiliza quase sempre águas durante muito tempo estagnadas, o que por si já pode servir para conspurcar o produto. A sua seca, é feita sobre a terra e a descoberto, podendo resultar uma contaminação, não só pelos insectos, que fàcilmente são atraídos pela umidade, como também pelas poeiras que o vento arrasta.

É geralmente durante esta operação que a macoca é invadida por uma micro-fauna e flora que começa por alterar o produto antes de ser farinado e cuja proliferação na farinha, facilita a continuidade da sua alteração e origina um maior número de perturbações gástricas e intoxicações graves.

Na prova de peneiração com tamis n.º 7 observaram-se, em algumas amostras, resíduos com pesos superiores a 30 gramas %, o que prova não terem sido retiradas dos tubérculos as fibras centrais, pelo que julgamos imprescindível a tamisagem das fubas, por peneiros de malhas não muito apertadas, a fim de se purificar e estandardizar a farinha.

Daqui se conclui a necessidade de se obter legislação sobre a maneira prática e mais higiénica de preparar a macoca, assim como os cuidados a ter na moagem, acondicionamento e armazenagem das farinhas, que deverão ser os mesmos estabelecidos para as dos cereais.

Sobre as características a fixar:

Conjugando a interpretação dos resultados nos vários ensaios, notamos que a farinha de mandioca fermentada (fuba bombó) tal e qual como se encontra no mercado, começa a alterar-se do segundo para o terceiro mês, com ligeira modificação das suas propriedades físicas, mas acentuada, na sua composição química, pelo que, para um regulamento a estabelecer, devemos ter em atenção:

Prova de peneiração: Não revelar parasitas ou outras impurezas além de partículas dos tecidos constituintes da raiz.

Exame microscópico da fécula: Revelar sòmente grânulos da fécula de mandioca.

Propriedades físicas:

Cheiro — Próprio e acentuado, sem percepção de qualquer outro.
Gosto — Amiláceo, sem qualquer amargor.
Tacto — Sensìvelmente áspero.
Coesão por aperto nas mãos — Moldar bem, sem grande fuga de farinha por entre os dedos.
Cor (Método de Pekar) — Branca, branca acinzentada e creme claro ou escura.
Aspecto (Método de Pekar) — Algumas pontuações amarelas e raras escuras.

Limites químicos:

Umidade		máximo, 14 %
Acidez em ácido sulfúrico (*)		mínimo, 0,1 %
Cinzas	mínimo, 0,70 %	máximo, 2 %
Amido		mínimo, 70 %
Proteínas		mínimo, 0,60 %

É justamente neste período em que a acidez começa a baixar que notamos o início da alteração da fuba bombó, atribuindo-lhe o indígena, daí em diante, propriedades menos digestivas.

Para a ajudante de preparador, Ondina Gonçalves Maio, vão os nossos reconhecimentos pela colaboração prestada.

(*) Estabelecemos como limite químico, mínimo 0,1 %, porque temos vindo a reconhecer que as farinhas recentes apresentam sempre uma acidez superior às antigas.

O nosso trabalho, como se verifica no gráfico junto, mais uma vez veio comprovar as nossas anteriores observações, pelo que discordamos, em parte, com as opiniões já apresentadas sobre o assunto.

Aqui, ao contrário do que se dá nas farinhas dos cereais em que a sua acidez se eleva por destruição dos lípidos em função da oxidação, o que a deteriora, há uma baixa permanente e quase que contínua.

REVISÕES DE CONJUNTO

A LITERATURA DA QUIMICA ORGÂNICA

ALBERTO J. CORREIA RALHA

CAMINHOS A SEGUIR NA CONSULTA DA LITERATURA QUÍMICA ORGÂNICA

Na primeira e segunda partes do estudo da bibliografia da Química Orgânica referimo-nos à evolução da literatura da química orgânica e situámo-la no conjunto da literatura científica. Além disso, descrevemos as fontes bibliográficas mais importantes, como revistas científicas, revistas de resumos, grandes tratados da química orgânica, livros relacionados com alguns aspectos limitados, patentes, folhetos de fábricas, publicações governamentais, etc.

Nesta terceira e última parte procuraremos, através de exemplos escolhidos ao acaso, mostrar os caminhos a seguir para resolver diversos problemas relacionados com a bibliografia da química orgânica.

Como procurar um trabalho científico (artigo de revista, livro, patente, etc.) conhecendo apenas o nome do autor

As revistas de resumos «Chemical Abstracts» e «Chemisches Zentralblatt» publicam, desde o início, índices de autores coligidos por ordem alfabética onde, à frente do nome do autor, se encontra resumidamente o assunto de cada publicação seguido dos números do volume e da coluna onde se encontra o resumo em questão. Nos índices anuais apenas se encontra o número da coluna pois, como é óbvio, esse índice refere-se apenas ao volume respectivo.

Antes do resumo do artigo indica-se sempre, a seguir ao nome dos autores, o laboratório onde o trabalho foi executado, de modo que se torna fácil obter referências complementares directamente.

Existem ainda publicações que fornecem os endereços de cientistas de diversos países e listas de teses apresentadas em diversas universidades. Citamos a título de exemplo as seguintes:

CATTELL, J. «American Men of Science», 8.ª ed. The Science Press, Lancaster, 1949.

HAYNES «Chemical Who's Who» 3.ª ed., Lewis Historical Pub. Co, New York, 1951.

Minerva, International Education Directory, Walter Degruyter, Berlim, 1938.

Exemplifiquemos:

Pretende-se encontrar o trabalho de M. A. SPIELMAN sobre a síntese da Tridiona (3,5,5-trimetil-2,4-oxazolidenodiona).

No índice decenal do Chem. Ab. de 1937-46 encontra-se:

SPIELMAN, M. A. -Indolalhydantoin, P **37** : 3108[6]; analgesic agents derived from oxazolidine-2,4-dione, **38,** 5218[2]; see Docken, A. M.; Hertz, R; Levin, R. H.; Mortenson, C. W; Rothchild, I; Schenk, I. R.; Schneider, A. K.

— and Austin, F. L. — Reaction of hydrazoic acid with benzil, **32** : 931[7]

— and ... ...

... ...

SPIELMAN, K. Jahrbuch der deutschen Zuckerwirtschaft (books) **32** : 1510[1], **33,** 894[9].

... ...

No vol. **38,** 5218[2] encontra-se o resumo do trabalho «Some analgesic agents derived from oxazolidine-2,4-dione» que foi publicado na íntegra no J. Am. Chem. Soc. **66,** 1244-5 (1944). O resumo foi feito por C. J. West.

Como procurar uma Patente

As patentes de invenção relacionadas com a química podem ser procuradas nos Boletins publicados pelos departamentos respectivos dos diversos países. Entre nós são publicadas (apenas as reivindicações) no Boletim da Propriedade Industrial que se publica como apêndice ao *Diário do Governo.*

Para facilitar a pesquisa bibliográfica têm sido, até agora, publicadas diversas compilações de patentes relacionadas com certos domínios restritos da química. Estão neste caso as seguintes:

WORDEN — «Chemical Patent Index» — 1915-26

FRIEDLANDER — «Compilação de patentes sobre corantes» — 1877--1925

WINTHER — «Patente der organischen Chemie» — 1877-1908

RANDALL e WATSON — «Finding List of U. S. Patents» — 1938.

As patentes químicas da maior parte dos países do mundo são compiladas e resumidas pelas revistas de resumos mais importantes, como o «Chemisches Zentralblatt» e o «Chemical Abstracts». Os índices das patentes destas duas revistas agrupam as patentes por países e, dentro destes, pelos números que lhes foram atribuídos.

O «Chemical Abstracts», além do índice anual de patentes publicado desde há anos, tem também um índice decenal (1937-46) para facilitar a busca. Esta revista cita, normalmente, as patentes químicas dos seguintes países: Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Checoslováquia, Dinamarca, Espanha, Estados Unidos, França, Grã-Bretanha, Holanda, Hungria, Índia, Itália, Japão, Noruega, Suécia e Suíça. Contudo, só as patentes químicas britânicas, francesas, alemãs e americanas são sempre resumidas; as dos outros só são apresentadas se não foram prèviamente registadas num desses quatro países.

Os resumos referentes a patentes são sempre indicados, nos índices da obra, com a letra P, seguida dos números da coluna e da posição na coluna. Ex.: P 355[2]

	Cópias ou fotocópias das Patentes podem ser obtidas de	Custo de cada cópia
Americanas	Patent Office, Washington 25, D. C.	25 cents.
Australianas	Commissioner of Patents Department of Patents, Canberra A. C. T.	5 s.
Austríacas	Österreichisches Patentamt Druckschriftenverschleiss Kohlmarkt 8-10, Wien, 1	10 shillings (aust.) depois de esgotadas as cópias iniciais o preço é de 4,5 sh. por página.
Belgas	Service de la Propriété industrielle 19, rue de la Loi, Brussels	20 francos, para fotocópias de número superior a 493,079 de Janeiro de 1950. As anteriores podem ser obtidas ao preço ed 9,5 francos por página acrescido de 15 francos para correio.
Britânicas	To the Comptroller The Patent Office, Sale Branch 25, Southampton Buildings, London, WC, 2	3 s. 0 d., por cópia incluindo correio, a enviar por intermédio da International Money Order.
Canadianas	Commissioner of Patents Ottawa, Canadá	25 cents.
Checoslovacas	Dr. Jaroslav Dusek Advokátní poradna c. 10, stepanská 16, Praha II	Kcs 2,40.
Dinamarquesas	Direktoratet for Patent-Og Varemaerkevaesenet, Nyropsgade 45 Copenhagen V	Kr 1,00 até 3 páginas e Kr 2,00 nos outros casos. Acresce o custo do correio.
Holandesas	The Patent Office (Octrooiraad) Willem Witsenplein 6, The Hagne	Fl. 1.
Francesas	Service d'Edition et de Vente des Publications Officielles Rue de la Convention, 39 (Paris 15°)	100 fr. + 45 fr. correio.

	Cópias ou fotocópias das Patentes podem ser obtidas de	Custo de cada cópia
Alemãs	Deutsches Patentamt Museumsinsel 1, München 2	2 Westmark (Girokonto bei der Landeszentralbank München Nr. 6/154). Pode-se manter uma conta corrente desde que se envie inicialmente um mínimo de 30 DM.
Húngaras	Országos Találmányi Hivatal, Sztálintér, 4, Budapest V	Forint 5.
Indianas	The Patent Officie 214, Lower Circular Road, Calcutta, 17 Índia	
Italianas	Libreria dello Stato Piazza G. Verdi, 10, Roma	L. 100.
Japonesas	Hataumei-Kyokai (Invention Association) c/o Patent Office N.º 1 San-nen-cho, Chiyodako, Tokyo	10 Yen.
Norueguesas	Styret for det Industrielle Rettsvern Middelthuns gate 15 b, Oslo	Kr 1,50 + 0,75 (correio registado).
Espanholas	Director, Registro de la Propriedad Industrial Paseo Atocha, 1, Madrid	
Suecas	Kungl. Patent-och registreringsverket Stockholm, 5	Kr 1,50 e Kr 2,00 para as cópias que têm desenhos.
Suiças	Bureau fédéral de la propriété intelectuelle Berne	1,5 fr. até 8 págs., 3,0 fr. para as doze págs. seguintes, 4,50 + para as dez seguintes e 0,20 fr. para cada pág. mais, além das trinta primeiras.
Portuguesas	Rep. de Propriedade Industrial Campo das Cebolas, Lisboa	

Podem obter-se muitas vezes cópias de patentes estrangeiras por intermédio do U. S. Patent Office, Washington 25 D.C., U. S. A. As foto-

cópias das patentes estrangeiras ou de patentes americanas esgotadas custam 30 cents por página.

Estas informações podem também ser obtidas no C. A. **50** fasc. de 10 de Janeiro, págs. v, vi.

Exemplo:

Pretende-se U. S. Patent. 2,385,547, Sept. 25, 1945, para a preparação de 3-metilpentinol.

No índice de patentes do vol. **40,** na parte de índices correspondente ao ano 1946, encontra-se na pág. 9087:

N.º		Coluna
2,385,088	—	216[7]
104	—	176[4]
.....		.....
.....		.....
547		590[4]

mas a mesma patente pode encontrar-se, procurando no índice de assuntos, através de «pentynol, methyl». Assim na pág. 8610 do mesmo volume encontra-se

1 — Pentyn-3-ol, 7156[9]

... ...
... ...

—, 3 methyl, P 590[4], 834[6], P 1169[3].

reaction with Et Mg Br and CO_2, 5697[7]

ou ainda no índice de fórmulas, página 8908 do mesmo volume.

$C_6H_{10}O$ —

... ...
... ...

Pentynol, methyl — **22,** 216[4, 7]; **26**: 49[5]; **32**: 2506[2] **33**: 1264[9] **34**: 7844[4]; **35**: 1379[5], 5457[4]; **36**: 3147[9]; **39**: 4287[9]; **40**: P590[4], 834[6], P1169[3], 5697[7].

Pelo nome do autor (índice de autores, mesmo volume pág. 800) pode também chegar-se ao mesmo resumo:

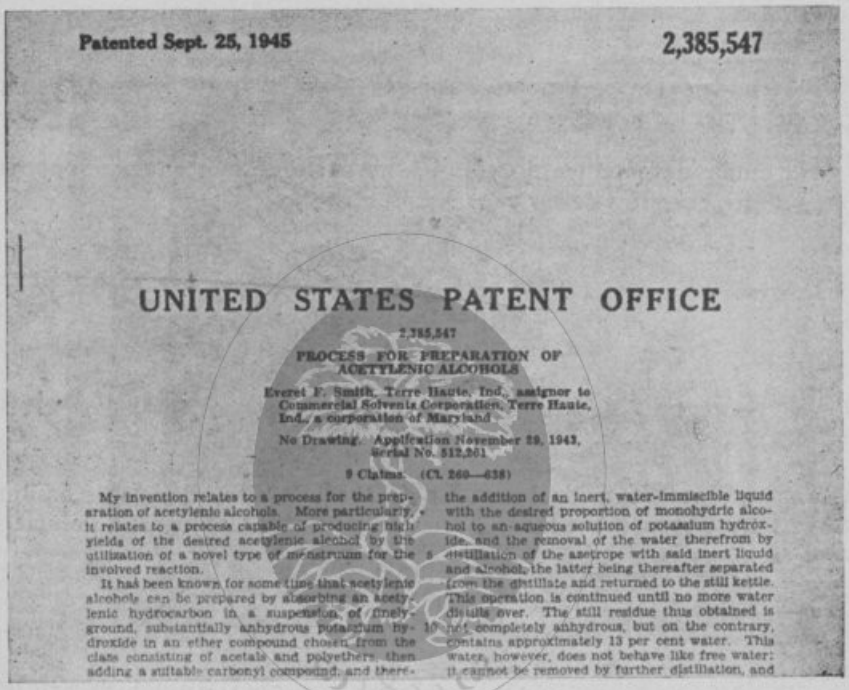
SMITH, D. R., see French, H. F.

... ...

SIMTH, E. F. Acetylenic alcohols P 590[4], 1168[8]

40 : P 590⁴

Acetylenic alcohols. Everet F. Smith
(to Commercial Solvents Corp.) U. S. 2,385,547, Sept. 25, 1945



Patented Sept. 25, 1945 2,385,547

UNITED STATES PATENT OFFICE

2,385,547

PROCESS FOR PREPARATION OF ACETYLENIC ALCOHOLS

Everet F. Smith, Terre Haute, Ind., assignor to Commercial Solvents Corporation, Terre Haute, Ind., a corporation of Maryland

No Drawing. Application November 19, 1943, Serial No. 512,261

9 Claims. (Cl. 260—638)

My invention relates to a process for the preparation of acetylenic alcohols. More particularly, it relates to a process capable of producing high yields of the desired acetylenic alcohol by the utilization of a novel type of menstruum for the involved reaction.

It has been known for some time that acetylenic alcohols can be prepared by absorbing an acetylenic hydrocarbon in a suspension of finely-ground, substantially anhydrous potassium hydroxide in an ether compound chosen from the class consisting of acetals and polyethers, then adding a suitable carbonyl compound, and thereafter the addition of an inert, water-immiscible liquid with the desired proportion of monohydric alcohol to an aqueous solution of potassium hydroxide, and the removal of the water therefrom by distillation of the azetrope with said inert liquid and alcohol, the latter being thereafter separated from the distillate and returned to the still kettle. This operation is continued until no more water distills over. The still residue thus obtained is not completely anhydrous, but on the contrary, contains approximately 13 per cent water. This water, however, does not behave like free water: it cannot be removed by further distillation, and

Parte superior da 1.ª página da Patente referida antes

Como procurar o que se conhece sobre um composto orgânico

A pesquisa bibliográfica referente a um composto químico orgânico, qualquer que seja o aspecto que se deseje investigar, faz-se mais fàcilmente através dos índices de fórmulas.

Exemplo:

Nome registado	Nome vulgar	Nome de Nomenclatura UIQPA
—	Acetona	Propanona
Cloromicetina	Cloranfenicol	D(—)-treo-1-p-nitrofenil-2-dicloroacetamida-1,3-propanodiol
Luminal	Fenobarbital	Ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico, 5-etil-5-fenilpirimidinatriona

Exceptuando alguns milhares de compostos com nomes químicos vulgares * consagrados, os outros têm que ser procurados através dos nomes de nomenclatura química. Dada a diversidade de nomes que normalmente se podem atribuir a um mesmo composto (ver ex. na pág. anterior), o problema tinha que obrigar a uma solução prática **. Essa solução foi, pela primeira vez, encontrada por Richter em 1884 com os índices de fórmulas.

Os sistemas de índices de fórmulas actualmente em uso são o de Richter (usado nas publicações alemãs: Beilstein, Chemisches Zentralblatt) e o de Hill (seguido pelas publicações inglesas e americanas: Chemical Abstracts, Enciclopedia Elsevier, etc.).

SISTEMA DE RICHTER

O sistema de Richter classifica os compostos orgânicos pelas fórmulas brutas de acordo com as seguintes características, consideradas pela ordem:

1.ª — Número de átomos de carbono existentes numa molécula.
2.ª — Número de outros elementos também presentes.
3.ª — Número de cada um dos outros átomos por molécula, considerados pela seguinte ordem: H, O, N, Cl, Br, I, F, S, P e ordem alfabética para os restantes.

No canto superior direito dos índices (sistema Richter) vem indicado do modo exemplificado a seguir o número de átomos de carbono e o número de outros elementos presentes nos compostos da página respectiva:

$$C_7\,III \qquad C_3\,I \qquad C_{10}\,IV$$

O algarismo colocado junto do C indica o número de átomos de carbono por molécula e o número romano esclarece quantos outros elementos, diferentes do carbono, se encontram na molécula.

SISTEMA DE HILL

O método de ordenação das fórmulas no sistema de Hill é fundamentalmente o mesmo da ordenação das palavras num dicionário. Considera-se assim em primeiro lugar o árgon, seguido do boro, etc. Como nos dicionários, não se faz aqui qualquer separação consoante o número de elementos existentes na molécula e, assim, podem ser indicados a seguir compostos com dois, três, quatro, dois, sete, seis, etc., elementos. A única excepção é a que corresponde à colocação do H imediatamente a seguir ao C.

---

* Os nomes dos compostos químicos podem ser de três tipos: nomes correspondentes a marcas registadas, nomes químicos vulgares e nomes de nomenclatura química. Esta dispersão é acrescida com o facto de, por vezes, existirem vários nomes registados para o mesmo composto, de serem possíveis, nas diversas línguas, nomes vulgares pelo menos com grafias diferentes, de existir mais que um tipo de nomenclatura química, por vezes reconhecidas pela UIQPA (v. g. nomenclaturas carboxílica, carbinólica, etc.) a par da oficializada pela União Internacional da Química e de serem possíveis vários nomes para o mesmo composto, mesmo dentro de cada sistema de nomenclatura, consoante os ciclos considerados como fundamentais, a ordem da indicação das funções, etc.

** Estão em curso outras soluções como as notações correspondentes aos sistemas de Dyson e Wisswesser.

Índices de fórmulas que cobrem toda a literatura química:

	Sistema	Datas
RICHTER Lexikon der Kohlenstoffverbindungen	Richter	1910
STELZNER Literatur-Register der organischen Chemie	Richter	1910-1921
BEILSTEIN Índices até final do 1.º suplemento Índice do 2.º suplemento	Richter	1919 1920-1929
CHEMICAL ABSTRACTS Índice de fórmulas para um período de 27 anos	Hill	1920-1946
Índices de fórmulas anuais		1947-actualidade

Pesquisa da bibliografia referente ao ácido 5-clorosalicílico ou ácido 2-hidroxi-5-clorobenzoico.

Sistema de Richter: $C_7 H_5 Cl O_3$

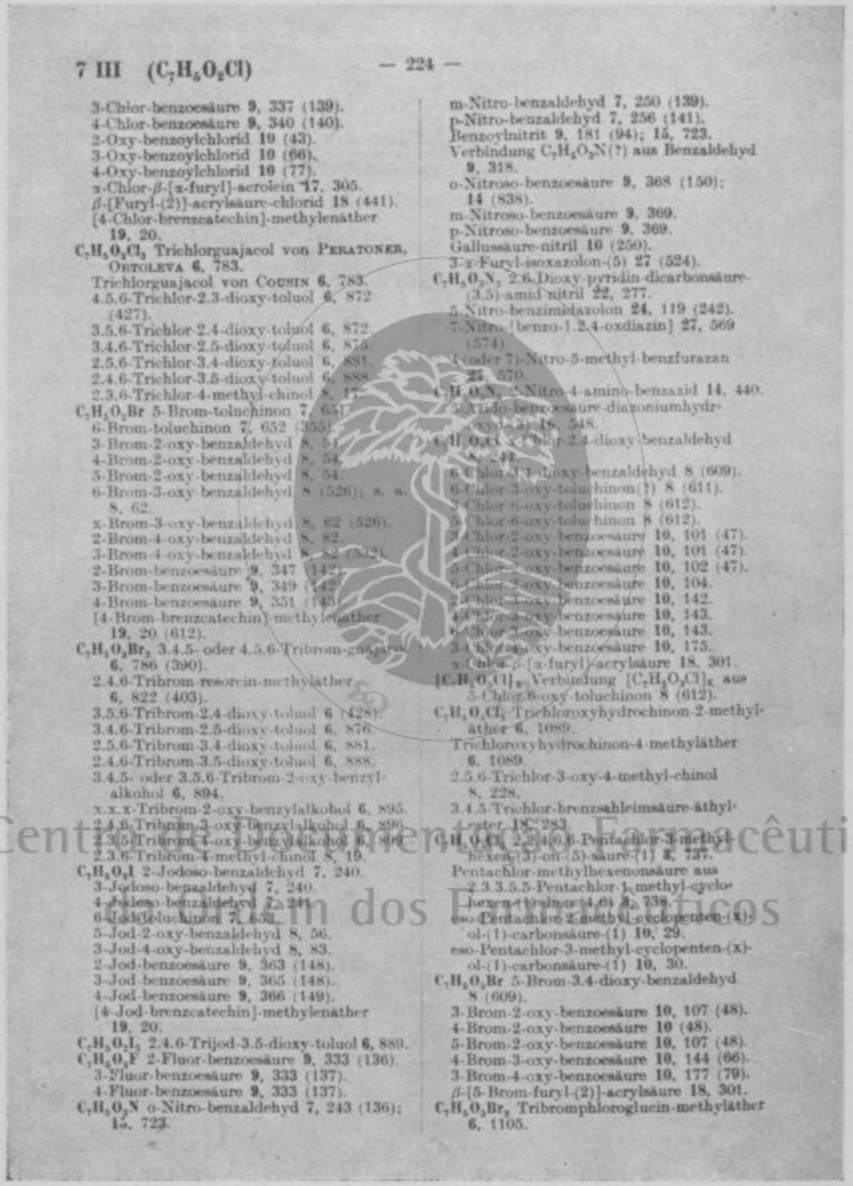
Sistema de Hill: $C_7 H_5 Cl O_3$

Nas quatro figuras que seguem, apresentam-se as páginas do Beilstein que têm citado o composto indicado. Note-se que este índice apenas refere as páginas da obra original (H) e do 1.º suplemento (E I), estas últimas são indicadas entre (). As páginas correspondentes no 2.º suplemento (E II) podem procurar-se no índice respectivo (três volumes) ou encontrar-se com o auxílio do número do sistema em que venha classificado o composto na obra original.

Para não alargar muito esta exposição, no exemplo anterior considerou-se só um resumo do Chemical Abstracts. É, porém, suficiente para mostrar as diferenças entre a consulta através do Beilstein ou através do Chemical Abstracts.

No primeiro caso, tudo o que respeita ao composto, e que foi publicado num certo período de tempo, vem indicado de maneira ordenada. Como era de esperar, nos suplementos não se repete o que foi publicado anteriormente. Porém, em cada um deles, as indicações fornecidas vêm sempre acompanhadas da indicação da Rev. vol., pág. * e do nome do

* A chave das abreviaturas citadas pelo Beilstein vem descrita nos volumes I, páginas XXV-XXX, XII, IX-XXVI respectivamente para a obra original, 1.º e 2.º suplementos.



7 III ($C_7H_5O_2Cl$) — 224 —

3-Chlor-benzoesäure **9**, 337 (139).
4-Chlor-benzoesäure **9**, 340 (140).
2-Oxy-benzoylchlorid **10** (43).
3-Oxy-benzoylchlorid **10** (66).
4-Oxy-benzoylchlorid **10** (77).
α-Chlor-β-[α-furyl]-acrolein **17**, 305.
β-[Furyl-(2)]-acrylsäure-chlorid **18** (441).
[4-Chlor-brenzcatechin]-methylenäther **19**, 20.
$C_7H_5O_3Cl_3$ Trichlorguajacol von PERATONER, ORTOLEVA **6**, 783.
Trichlorguajacol von COUSIN **6**, 783.
4.5.6-Trichlor-2.3-dioxy-toluol **6**, 872 (427).
3.5.6-Trichlor-2.4-dioxy-toluol **6**, 872.
3.4.6-Trichlor-2.5-dioxy-toluol **6**, 876.
2.5.6-Trichlor-3.4-dioxy-toluol **6**, 881.
2.4.6-Trichlor-3.5-dioxy-toluol **6**, 888.
2.3.6-Trichlor-4-methyl-chinol **8**, 17.
$C_7H_5O_2Br$ 5-Brom-toluchinon **7**, 651.
6-Brom-toluchinon **7**, 652 (355).
3-Brom-2-oxy-benzaldehyd **8**, 54.
4-Brom-2-oxy-benzaldehyd **8**, 54.
5-Brom-2-oxy-benzaldehyd **8**, 54.
6-Brom-3-oxy-benzaldehyd **8** (526); s. a. **8**, 62.
x-Brom-3-oxy-benzaldehyd **8**, 62 (526).
2-Brom-4-oxy-benzaldehyd **8**, 82.
3-Brom-4-oxy-benzaldehyd **8**, 82 (532).
2-Brom-benzoesäure **9**, 347 (142).
3-Brom-benzoesäure **9**, 349 (142).
4-Brom-benzoesäure **9**, 351 (143).
[4-Brom-brenzcatechin]-methylenäther **19**, 20 (612).
$C_7H_5O_3Br_3$ 3.4.5- oder 4.5.6-Tribrom-guajacol **6**, 786 (390).
2.4.6-Tribrom-resorcin-methylather **6**, 822 (403).
3.5.6-Tribrom-2.4-dioxy-toluol **6** (428).
3.4.6-Tribrom-2.5-dioxy-toluol **6**, 876.
2.5.6-Tribrom-3.4-dioxy-toluol **6**, 881.
2.4.6-Tribrom-3.5-dioxy-toluol **6**, 888.
3.4.5- oder 3.5.6-Tribrom-2-oxy-benzylalkohol **6**, 894.
x.x.x-Tribrom-2-oxy-benzylalkohol **6**, 895.
2.4.6-Tribrom-3-oxy-benzylalkohol **6**, 896.
2.3.5-Tribrom-4-oxy-benzylalkohol **6**, 899.
2.3.6-Tribrom-4-methyl-chinol **8**, 19.
$C_7H_5O_2I$ 2-Jodoso-benzaldehyd **7**, 240.
3-Jodoso-benzaldehyd **7**, 240.
4-Jodoso-benzaldehyd **7**, 241.
6-Jodotoluchinon **7**, 652.
5-Jod-2-oxy-benzaldehyd **8**, 56.
3-Jod-4-oxy-benzaldehyd **8**, 83.
2-Jod-benzoesäure **9**, 363 (148).
3-Jod-benzoesäure **9**, 365 (148).
4-Jod-benzoesäure **9**, 366 (149).
[4-Jod-brenzcatechin]-methylenäther **19**, 20.
$C_7H_5O_2I_3$ 2.4.6-Trijod-3.5-dioxy-toluol **6**, 889.
$C_7H_5O_2F$ 2-Fluor-benzoesäure **9**, 333 (136).
3-Fluor-benzoesäure **9**, 333 (137).
4-Fluor-benzoesäure **9**, 333 (137).
$C_7H_5O_2N$ o-Nitro-benzaldehyd **7**, 243 (136); **15**, 723.
m-Nitro-benzaldehyd **7**, 250 (139).
p-Nitro-benzaldehyd **7**, 256 (141).
Benzoylnitrit **9**, 181 (94); **15**, 723.
Verbindung $C_7H_5O_2N$(?) aus Benzaldehyd **9**, 318.
o-Nitroso-benzoesäure **9**, 368 (150); **14** (838).
m-Nitroso-benzoesäure **9**, 369.
p-Nitroso-benzoesäure **9**, 369.
Gallussäure-nitril **10** (250).
3-α-Furyl-isoxazolon-(5) **27** (524).
$C_7H_5O_2N_3$ 2.6-Dioxy-pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-amid-nitril **22**, 277.
5-Nitro-benzimidazolon **24**, 119 (242).
7-Nitro-[benzo-1.2.4-oxdiazin] **27**, 569 (574).
4 (oder 7)-Nitro-5-methyl-benzfurazan **27**, 570.
$C_7H_5O_2N_3$ 2-Nitro-4-amino-benzazid **14**, 440.
5-Azido-benzoesäure-diazoniumhydroxyd-(3) **18**, 548.
$C_7H_5O_3Cl$ 3-Chlor-2.4-dioxy-benzaldehyd **8**, 54.
6-Chlor-2.4-dioxy-benzaldehyd **8** (609).
6-Chlor-3-oxy-toluchinon(?) **8** (611).
3-Chlor-6-oxy-toluchinon **8** (612).
5-Chlor-6-oxy-toluchinon **8** (612).
3-Chlor-2-oxy-benzoesäure **10**, 101 (47).
4-Chlor-2-oxy-benzoesäure **10**, 101 (47).
5-Chlor-2-oxy-benzoesäure **10**, 102 (47).
6-Chlor-2-oxy-benzoesäure **10**, 104.
2-Chlor-3-oxy-benzoesäure **10**, 142.
4-Chlor-3-oxy-benzoesäure **10**, 143.
6-Chlor-3-oxy-benzoesäure **10**, 143.
3-Chlor-4-oxy-benzoesäure **10**, 175.
α-Chlor-β-[α-furyl]-acrylsäure **18**, 301.
$[C_7H_5O_3Cl]_x$ Verbindung $[C_7H_5O_3Cl]_x$ aus 5-Chlor-6-oxy-toluchinon **8** (612).
$C_7H_5O_3Cl_3$ Trichloroxyhydrochinon-2-methyläther **6**, 1089.
Trichloroxyhydrochinon-4-methyläther **6**, 1089.
2.5.6-Trichlor-3-oxy-4-methyl-chinol **8**, 228.
3.4.5-Trichlor-brenzschleimsäure-äthylester **18**, 283.
$C_7H_5O_4Cl$ 2.2.4.6.6-Pentachlor-3-methyl-hexen-(3)-on-(5)-säure-(1) **8**, 737.
Pentachlor-methylhexenonsäure aus 2.3.3.5.5-Pentachlor-1-methyl-cyclohexen-(1)-ol-(4.6) **8**, 738.
eso-Pentachlor-2-methyl-cyclopenten-(x)-ol-(1)-carbonsäure-(1) **10**, 29.
eso-Pentachlor-3-methyl-cyclopenten-(x)-ol-(1)-carbonsäure-(1) **10**, 30.
$C_7H_5O_3Br$ 5-Brom-3.4-dioxy-benzaldehyd **8** (609).
3-Brom-2-oxy-benzoesäure **10**, 107 (48).
4-Brom-2-oxy-benzoesäure **10** (48).
5-Brom-2-oxy-benzoesäure **10**, 107 (48).
4-Brom-3-oxy-benzoesäure **10**, 144 (66).
3-Brom-4-oxy-benzoesäure **10**, 177 (79).
β-[5-Brom-furyl-(2)]-acrylsäure **18**, 301.
$C_7H_5O_3Br_3$ Tribromphloroglucin-methyläther **6**, 1105.

Página 224 do Índice de fórmulas do «Beilstein»

Formula Index, 1920–1946 $C_5H_8Br_4$

ercapto-
imino)-,
(amino)-
yl-, hy-
llyl-3,5-
rcapto-,
tamido-
nethyl-,
, 17:
2677[3].
l-, 15:
:2424[2].
er, 24:
-, Me
er, *and*
2[2]; 36:
nethyl-,
l-, 23:
:3874[1];
[9]; 38:
ethyl-5-
& -*HCl*,
ino-(?),
nethyl-,
l-, 34:
l-, 30:
40:
, *and*
7[6].
o-, 33:
35: P
-, Ac
acetyl-
hoxy-2-
poxy-4-
triox-
4,6-di-
; 25:
l,
nino-4-

$C_3H_3N_3S_2$ 4,1,2-Triazole-3,5-dithiol, 4-allyl-, **18**:1983[9].
$C_3H_3N_3S_2$ 1,4,3-Thiadiazine-2-carbamic acid, 5-methyldithio-, **31**:4317[1].
$C_3H_3N_4$ 1,2,4-Triazole, 5-diazo-3-isopropyl-, *chloroaurate*, **20**:3294[1].
1,2,4-Triazole, 5-diazo-3-propyl-, *chloroaurate*, **20**:3294[1].
$C_3H_3N_3O$ Imidazolecarboxaldehyde, semicarbazone, **22**:1356[6].
$C_3H_3N_3O_2$ Maleimide, oxime semicarbazone, **35**:3228[4].
Pyrimidine, 4,6-diamino-2-methyl-5-nitro-, **39**:1643[4]; *and*-*HCl*, **32**:2131[8].
Semicarbazone, m. 295°, **34**:1014[9].
s-Triazine-2-acetic acid, 4,6-diamino-, **40**: P 5776[9].
$C_3H_3N_3O_3$ 3-Furazancarbohydroxamamide, 4-amino-, Ac deriv., **26**:711[1].
Glycocyamidine, 5-oxamido-, **35**:1234[1].
Uracil, 6-amino-5-carbamido-, **17**:3484[1].
$C_3H_3N_3O_4$ Isodialuric acid, semicarbazone, **21**:1447[8].
Uric acid, 5-amino-2,6-dihydroxy-4-hydroxy-, *salts*, **20**:2826[1].
$C_3H_3N_3O_5$ Urea, diliturate, **34**:2796[2].
$C_3H_3N_4S$ Pyrimidine, 4,6-diamino-2-thioformamido-, **37**:6667[3].
$C_3H_3N_5$ Guanidine, 1,3-dicyano-, compd. with glycinonitrile, **39**: P 3553[3].
$C_3H_3NaO_2$ 2,4-Pentanedione, Na deriv., **22**:3571[7]; **24**:3493[4]; **28**:2601[4]; **35**:6587[7].
3-Penten-2-one, 4-hydroxy-, Na deriv., **20**:1929, 7413.
$C_3H_3NaO_4$ Acetoacetic acid, Me ester, Na deriv., **24**:3493[4].
Malonaldehydic acid, Et ester, Na deriv., **31**:7401[4]; **36**:1301[4].
$C_3H_3NaO_4$ Malonic acid, di-Me ester, Na deriv., **20**:2320[5].
$C_3H_3O_2Tl$ 2,4-Pentanedione, Tl deriv., **31**: 661[3].
C_5H_8 (See also *Cyclopentene; Isoprene; Pentadiene; Piperylene.*) **34**:3147[2].
1,2-Butadiene, 3-methyl-, **23**: P 2722[2]; **27**:264[1]; **29**:2145[8]; **30**:3771[9]; **31**:7036[4]; **34**:7843[9].
1-Butyne, 3-methyl-, **27**:266[2]; **29**:2145[7]; **30**:1357[2]; **31**:6637[1]; **37**:1697[3], 3732[8]; **38**:1466[8]; **40**:3676[9].
Compd., from dilyl and ethylene, **18**: P 1727[9].
Cyclohutane, methylene-, **17**:990[4]; **18**: 2332[2]; **21**:570[7], 1249[9]; **34**:9637[2]; **36**: 3997[3]; **38**:2634[2]; **40**:3724[2], 5701[4].
Cyclobutene, 1-methyl-, **34**:9637[2]; **38**: 2634[2].
Cyclopropane, vinyl-, **17**:989[5].
1-Pentyne, **16**:1559[6]; **18**:656[7]; **19**:3270[8]; **22**:3627[1]; **27**:5052[4]; **29**:1059[6], 3649[6]; **30**:1357[2], 8184[9]; **32**:482[5], 2081[9], 8856[2]; **33**:1217[3]; **34**:1609[6]; **35**:3960[5]; **36**:1239[6], 2477[4]; **37**:749, 3732[8]; **39**: 1839[8, 9]; **40**:53[6], 3676[9].
Spiropentane, **34**:1221[7]; **38**:1476[9], 3615[1]; **39**:1394[8]; **40**:2734[3], 3729[5], 5701[4, 5].
$C_5H_5AgN_4O$ 2-Butanol, 4-(5-tetrazolylimino)-, Ag deriv., **31**:4667[8].
$C_5H_5AsNO_3S$ 2-Thiopheneursonic acid, 4-amino-5-methyl-, *and* -*HCl*, **24**:3783[9].
$C_5H_5AsN_3O_3$ 3-Pyridinearsonic acid, 6-hydrazino-, **23**:1641[7].
$C_5H_5AuNaO_3S$ Chrysovaleryl, **31**:5438[6].

C_5H_5BrIO Ether, bromo-1-(iodomethyl)allyl methyl, **35**:2112[6], 3593[5].
C_5H_5BrN Valeronitrile, bromo-, **27**:5716[8]; **29**:163[3].
C_5H_5BrNO Acetamide, *N*-allyl-α-bromo-, **16**:1074[7].
Propionitrile, bromo-α-ethoxy-, **36**: 4011[3].
—, α-(2-bromoethoxy)-, **32**:7015[5].
$C_5H_5BrNO_2$ 1-Pentene, 1-bromo-1-nitro-, **24**: 3211[2].
Valeric acid, δ-amino-α-bromo-γ-hydroxy-, γ-lactone, -*HBr*, **18**:2261[1].
$C_5H_5BrNO_3$ Alanine, *N*-bromoacetyl-, **25**: 2693[6].
Glycine, *N*-(α-bromopropionyl)-, **37**: 2341[3].
$C_5H_5BrNO_4$ Propionic acid, α-bromo-α-nitro-, Et ester, **19**:2027[7].
C_5H_5BrNS Thiocyanic acid, 2-bromo-1-methylpropyl ester, **32**:6624[2].
$C_5H_5BrN_4$ Pyrimidine, 4-amino-5-(bromomethyl)-2-methyl-, -*HBr*, **32**:6287[8].
$C_5H_5BrN_2O$ Crotonaldehyde, α-bromo-, semicarbazone, **18**:527[7].
$C_5H_6Br_2$ Butene, dibromomethyl-, **17**:2974[8]; **20**:38[3]; **29**:5813[4]; **39**:695[4].
Compd., bp 78–85°, **34**:6237[9].
Cyclobutane, 1,2-dibromo-1-methyl-, **21**: 1250[6].
Cyclopentane, dibromo-, **31**:7852[2]; **32**: 8269[6]; **35**:1302[4]; **37**:3740[9].
Cyclopropane, (1,2-dibromoethyl)-, **17**: 989[5].
Pentene, dibromo-, **15**:3612[4]; **16**:1559[5]; **20**:2146[1], 2979[8, 9]; **22**:2141, 3626[4]; **26**:420[2]; **27**:1616[1], 5714[8]; **34**:6237[8]; **40**:6412[1].
$C_5H_6Br_2ClNO$ Formamide, *N*-(2,3-dibromo-2-chloro-1-hydroxybutyl)-, **27**:5305[9].
$C_5H_6Br_2N_2OPt$, **39**:880[3], 1693[2].
$C_5H_6Br_2N_2O_2$ Malonamide, dibromodimethyl-, **15**:2071[2]; **16**:3068[5].
Urea, (dibromobutyryl)-, **31**:6630[6]; **35**: 3610[2].
$C_5H_6Br_2N_2Pt$, **39**:1604[1].
$C_5H_6Br_2O$ 2-Butanone, 1,3-dibromo-3-methyl-, **36**:7462[1], **40**:6415[2].
Butyryl bromide, α-bromo-α-methyl-, **28**: 6134[9].
Isovaleryl bromide, α-bromo-, **23**:4163[4], **27**:193[2], **31**:8370[4].
Oxetane, 3,3-bis(bromomethyl)-, **34**: 5414[8]; **37**:3054[9]; **38**:5216[7].
Pentanone, dibromo-, **17**:2264[9]; **18**:707[8]; **30**:8146[8].
4-Pentene-1-ol, 1,5-dibromo-, **26**:2167[1].
Pyran, 2,3-dibromotetrahydro-, **28**: 2356[9]; **29**:1817[8].
Valeryl bromide, α-bromo-, **18**:393[2].
$C_5H_6Br_2O_2$ Butyric acid, α,β-dibromo-α-methyl-, **29**:5813[3].
1,3-Dioxolane, bis(bromomethyl)-, **17**: 1434[3]; **35**:1763[3].
Isovaleric acid, α,β-dibromo-, **29**:5813[3].
Pivalic acid, β,β′-dibromo-, **16**:904[5].
Propanol, dibromo-, acetate, **31**:4643[8], **34**:6572[6]; **40**: P 7238[4].
Propionic acid, α,β-dibromo-, Et ester, **16**:56[2]; **22**:3393[5]; **33**:6796[1]; **40**: 1783[1].
Valeric acid, dibromo-, **21**:2661[3]; **25**: 1487[9]; **29**:5813[3]; **30**:3405[3]; **32**:3757[8]; **36**:6149[8].

Canto superior direito de uma página do índice de fórmulas do «Chemical Abstracts» (1920-46)

'4, 274–7
CHC$_6$H$_4$-
gave *o*-
ained by
, sol. in
nd C$_6$H$_6$.
$_3$N, dark
lecompd.
I-*o*)$_2$ and
en plates
insol. in
Cl. The
ed.

EtOH to give a compd. m. 209–10.5°, $[\alpha]^{25}_D$ −20.4° (*c* 5%, EtOH). Felix Saunders

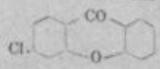
Degradation of aureomycin. B. L. Hutchings, C. W. Waller, S. Gordon, R. W. Broschard, C. F. Wolf, A. A. Goldman, and J. H. Williams (Lederle Labs., Pearl River, N.Y.). *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3710–11(1952); cf. *C.A.* **43**, 3881*b*; preceding abstr.—Alkali fusion of aureomycin (**I**) yielded 5,2-Cl(HO)C$_6$H$_3$CO$_2$H, Me$_2$NH, and NH$_3$. Methylation, followed by permanganate oxidation, gave the following derivs.: 6-chloro-3-methoxyphthalic acid, m. 186–8° (anhydride, m. 187–8°); a monobasic acid (**II**), m. 199–200° (decompn.), $[\alpha]^{25}_D$ 25° (MeOH), formed a mono-Me ester, m. 96–100° and on decarboxylation gave 1 mole CO$_2$ and 4-chloro-7-methoxy-3-methylphthalide (**III**), m. 112–13°. **II** is 4-chloro-7-methoxy-3-methylphthalide-3-carboxylic acid. Oxidation of **III** with alk. permanganate yielded 6-chloro-3-methoxyphthalonic acid (**IV**), m. 224–7° (decompn.), or 6-chloro-3-methoxyphthalic acid, depending on whether the MnO$_2$ was filtered off before or after acidification. Oxidation in neutral soln. yielded 3-hydroxy-3-methyl-4-chloro-7-methoxyphthalide (**V**), m. 198–203°; methylation of **V** gave a normal ester, m. 69–70°, and a pseudo ester, m. 188–90°. The oxidation residues gave a dibasic acid (**VI**), m. 211–12°, $[\alpha]^{25}_D$ −20.2° (EtOH). **VI** heated with Ac$_2$O gave an anhydride m. 209–10°. **VI** is putative 4-chloro-7-methoxy-3-methylphthalide-3-succinic acid. A 2nd dibasic acid (**VII**), m. 203–4°; di-Me ester, m. 108–9.5°; anhydride, m. 200–1°. **VII** demethylated with HBr yielded a phenolic acid, m. 172.5–75°; acid oxidation with permanganate yielded tricarballylic acid. **VII** is putative 3-(4-chloro-7-methoxy-3-methylphthalidyl)glutaric acid. Alk. fusion of the phthalide derivs. (except **III**) gave 5,2-Cl(MeO)C$_6$H$_3$CO$_2$H. Felix Saunders

amura
Eckstein,
ta Akad.
Pharm. 3
ation cf
alk. or
lerivs. to
5-Amino-
ith I (pH
. diazoti-
product
NaHSO$_3$,
(with C)
lic acids,
-(Acetyl-
I 2 hrs.
at crystd

Growth factors in plants. III. 1-Carboxymethyl-2-naphthoxy)acetic acid and (2-carboxymethyl-4-chlorophenoxy)acetic acid. Marc Julia and Michèle Baillargé (École polytech., Paris). *Bull. soc. chim. France* **1953**, 640–3; cf. *C.A.* **48**, 3930*e*.—Chloromethylating 45 g. 2-C$_{10}$H$_7$OMe (cf. Badger, *et al.*, *C.A.* **44**, 1945*a*) gives 40 g. *2,1-MeOC$_{10}$H$_6$CH$_2$Cl* (**I**), m. 121°, as well as some *bis(1-methoxy-2-naphthyl)methane*, m. 140°. *2,1-MeOC$_{10}$H$_6$CH$_2$CN* (**II**) (26.5 g.), m. 108°, prepd. from 36 g. **I** according to Cook, *et al.* (*C.A.* **36**, 409[1]), was converted by acid hydrolysis to *2,1-MeOC$_{10}$H$_6$CH$_2$CO$_2$H* (**III**), m. 198° (74% yield). Refluxing **III** overnight with 48% HBr gives *2,1-HOC$_{10}$H$_6$-*

Canto superior direito de uma página do «Chemical Abstracts»

Phenyläthersäure, 5-Chlor-diphenyläther-carbonsäure-(2) $C_{13}H_8O_3Cl = C_6H_5 \cdot O \cdot C_6H_3Cl \cdot CO_2H$. *B.* Aus 2.4-Dichlor-benzoesäure durch Erhitzen mit Phenolnatrium und Kupferpulver (GOMBERG, CONE, *A.* **370**, 183). — Krystalle (aus Benzol). F: 171° (G., C., *A.* **370**, 183). — Liefert beim Erhitzen mit konz. Schwefelsäure 3-Chlor-xanthon (s. nebenstehende Formel) (Syst. No. 2467) (G., C., *A.* **370**, 183; **371**, 389).



5-Chlor-2-oxy-benzoesäure, 5-Chlor-salicylsäure $C_7H_5O_3Cl = HO \cdot C_6H_3Cl \cdot CO_2H$. *B.* Beim Erwärmen von 4-Chlor-phenol mit Kaliumhydroxyd, CCl_4 und Alkohol im geschlossenen Rohr auf 140° (HASSE, *B.* **10**, 2190). — Durch Erhitzen von trocknem 4-Chlor-phenolnatrium mit CO_2 im Autoklaven auf 140—150° (VARNHOLT, *J. pr.* [2] **36**, 19; vgl. Chem. Fabr. v. HEYDEN, D. R. P. 33635; *Frdl.* **1**, 234). Die Methyläthersäure (S. 103) entsteht durch Einw. von Kaliumpermanganat auf Methyl-[4-chlor-2-methyl-phenyl]-äther; sie gibt beim Erwärmen mit Jodwasserstoffsäure (D: 1,7) auf dem Wasserbade 5-Chlor-salicylsäure (PERATONER, CONDORELLI, *G.* **28** I, 211, 212). Beim Einleiten der berechneten Menge Chlor in eine Suspension von Salicylsäure in Schwefelkohlenstoff (HÜBNER, BRENKEN, *B.* **6**, 174), oder — neben 3,5-Dichlor-salicylsäure — in eine Lösung der Salicylsäure in Äthylalkohol (SMITH, PEIRCE, *Am.* **1**, 176). — Durch Chlorieren von Salicylsäure in Nitrobenzol bei 50—60° (Bad. Anilin- u. Sodaf., D. R. P. 137118; *Frdl.* **7**, 126; C. **1902** II, 1439), beim Einleiten von Chlor in die wäßr. Lösung des Monokaliumsalicylats, bis eben ein Niederschlag entsteht (CAHOURS, *A. ch.* [3] **13**, 1[illegible]; *A.* **62**, 341). — Durch Einw. von 1 Mol.-Gew. Kaliumhypochlorit auf 1 Mol.-Gew. Dikaliumsalicylat unter Kühlung, neben 3,5-Dichlor-salicylsäure (LASSAR-COHN, SCHULTZE, *B.* **38**, 3300; vgl. GILLMANN, KOPETSCHNI, *B.* **44** [1911], 428). Aus Salicylsäure durch Kochen mit der doppelten Gewichtsmenge $SbCl_5$ (BEILSTEIN, *B.* **8**, 816; *A.* **179**, 285 Anm. 2). Der Äthylester entsteht durch Einw. von SO_2Cl_2 auf Salicylsäure-äthylester; man verseift ihn mit Kalilauge (MAZZARA, *G.* **29** I, 342, 345). 5-Chlor-salicylsäure entsteht durch ½-stdg. Erhitzen von 2 g 5-Chlor-salicylsäure-nitril (S. 104) mit 20 g konz. Schwefelsäure und 6 g Wasser im Ölbade auf 200° (BILTZ, STEFF, *B.* **37**, 4027). Aus 5-Chlor-2-amino-benzoesäure durch Behandlung der wäßr. Suspension bei 50° mit salpetriger Säure (HÜ., WEISS, *B.* **6**, 176). Aus dem Platinchloriddoppelsalz der 5-Diazo-salicylsäure (Syst. No. 2201) durch Erhitzen auf etwa 200° (SCHMITT, *J.* **1864**, 385). Neben 5-Chlor-salicylaldehyd bei der Oxydation von 5-Chlor-salicin (Syst. No. 4776) mit Kaliumdichromat und Schwefelsäure (VISSER, *A.* **235**, 849). — Durch vorsichtige Oxydation von 5-Chlor-salicin mit $KMnO_4$ und Kochen der entstandenen Glykosido-[5-chlor-salicylsäure] mit starker Salzsäure, neben Glykose (VAN WAWEREN, *Ar.* **235**, 567). — Nadeln (aus Wasser oder Alkohol). F: 167,5° (BEI.), 167—168° (HA.; VI.), 168° (VA.; BILTZ, STEFF), 170—171° (HÜ., WEISS), 171—172,5° (PER., CON.), 172° (MAZZ.; SMITH, *B.* **11**, 1226; v. WA.), 172,5° (HÜ., BR.), 176° (LASS.-C., SCHU.). Löslich in 1100 Tln. Wasser von 20° und in 80 Tln. Wasser von 100° (HA.); leicht löslich in Alkohol, Äther, Benzol, Chloroform (HA.), Eisessig (VA.), sehr wenig in Ligroin (BILTZ, STEFF). Elektrolytische Dissoziationskonstante k bei 25°: $1,97 \times 10^{-3}$ (CORPADORO, *G.* **32** I, 542). Die wäßr. Lösung wird durch Eisenchlorid violettrot gefärbt (HÜ., WEISS). — Gibt bei der elektrolytischen Reduktion in wäßr.-alkoh. Schwefelsäure Chlorsaligenin (Bd. VI, S. 893) (METTLER, *B.* **39**, 2939). Liefert mit Jod und Quecksilberoxyd in Alkohol 5-Chlor-x-jod-salicylsäure (SMITH, KNEBR, *Am.* **8**, 95). Beim Behandeln von 5-Chlorsalicylsäure mit der berechneten Menge Salpetersäure in konz. schwefelsaurer Lösung unter 0° entsteht 5-Chlor-3-nitrosalicylsäure (Bad. Anilin- u. Sodaf., D. R. P. 137118; *Frdl.* **7**, 127; *C.* **1902** II, 1439). Diese entsteht auch beim Versetzen einer Eisessiglösung der Säure mit einem gut gekühlten Gemisch von 5 Tln. rauchender Salpetersäure und dem gleichen Volum Eisessig (R. ANSCHÜTZ, ANSPACH, *A.* **346**, 339). — Bei gelindem Erwärmen von 5-Chlorsalicylsäure mit rauchender Salpetersäure entsteht, neben 5-Chlor-3-nitrosalicylsäure, 4-Chlor-2.6-dinitro-phenol (SMITH, PEIRCE, *Am.* **1**, 176; *B.* **13**, 34; vgl. HASSE, *B.* **10**, 2191). Beim Erwärmen mit PCl_5 entsteht Metaphosphorigsäure-[4-chlor-2-chlorformyl-phenyl]-ester (S. 103) (R. ANSCH., ANSP., *A.* **346**, 318). Bei der Einw. von PCl_5 (Akt. Ges. f. Anilinf., D. R. P. 89596; *Frdl.* **4**, 156) in Ligroin (R. ANSCH., *B.* **30**, 223; R. ANSCH., ANSP., *A.* **346**, 319) wird Phosphorsäure-[4-chlor-2-chlorformyl-phenylester]-dichlorid (S. 103) gebildet. — $LiC_7H_4O_3Cl + 2H_2O$. Blättchen. Leicht löslich in Wasser (SMITH, *B.* **11**, 1227). — $NaC_7H_4O_3Cl$. Nadeln (aus Wasser). Sehr leicht löslich in Alkohol (VA.), leicht in Wasser (VA.; SMITH, *B.* **11**, 1227). — $KC_7H_4O_3Cl$. Nadeln. Leicht löslich in Wasser (SMITH, *B.* **11**, 1227). — $Cu(C_7H_4O_3Cl)_2$. Graugrüner amorpher Niederschlag. Etwas löslich in Wasser (HÜ., BR.). — $AgC_7H_4O_3Cl$. Weißer Niederschlag, der sich am Licht schwärzt. Unlöslich in kaltem, löslich in viel heißem Wasser (HÜ., BR.). — $Ca(C_7H_4O_3Cl)_2 + 3H_2O$ (LASS.-C., SCHU.). Blättchen (BEILSTEIN). — $Ba(C_7H_4O_3Cl)_2 + 3H_2O$. Nadeln. Sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Verliert sein Krystallwasser bei 130° (HÜ., BR.). — $Pb(C_7H_4O_3Cl)_2$. Krystallpulver. Fast unlöslich in kaltem Wasser, schwer löslich in heißem (HÜ., BR.).

Página 102 do volume X (H) do «Beilstein»

autor do trabalho de onde foram compiladas. Além disso o material é ordenado da seguinte maneira:

— História
— Estado natural e formação na natureza
— Processos usados para a síntese
— Métodos de preparação seleccionados (descritos com mais pormenor)
— Propriedades físicas
— Propriedades químicas
— Acções bioquímicas
— Emprego
— Análise:
caracterização, provas de pureza, determinação quantitativa
— Compostos de adição
— Derivados funcionais

É claro que estão sempre omitidos os capítulos para os quais, no lapso de tempo referido, não existe material bibliográfico.

Além do índice de fórmulas, de 2 volumes, sistema Richter, que abrange toda a obra principal e todo o 1.º suplemento, o Beilstein tem um índice de fórmulas (3 vol.) destinado ao 2.º suplemento, e índices por cada volume. Índices de assuntos correspondem também a cada volume e há um índice geral até ao fim do 1.º suplemento e outro para o segundo.

O método usado na sistematização dos assuntos apresentados pode ser estudado em diversos livros que servem de guias:

PRAGER — System der organischen Verbindungen ein Leitfaden für die Benutzung von Beilsteins Handbuch des organischen Chemie.

HUNTRESS — «A Brief Introduction to Usage of Beilstein».

As grandes divisões do Beilstein são:

Compostos alifáticos	vol.	1-4
Compostos carbocíclicos	»	5-16
Compostos heterocíclicos	»	17-27
Compostos naturais	»	30-31
Índices	»	28-29

Em resumo, podemos dizer que a cada composto corresponde um número de um sistema de código.

Exemplo	H	E I	E II	Syst. N.º
Propylenglykol	**1**, 472	**1**, 245	**1**, 535	30
Acetophenon	**7**, 271	**7**, 146	**7**, 208	639
Salicylamid	**10**, 87	**10**, 43	**10**, 56	1063

Como se procura a bibliografia com o auxílio dos índices de assuntos

A pesquisa bibliográfica feita por meio dos índices de assuntos das Revistas de resumos oferece por vezes algumas dificuldades, especialmente quando interessa considerar casos muito particulares e não se conhece ainda bem o critério que foi adoptado para esse caso quando da confecção do índice. Publicações como «The Naming and Indexing of Chemical Compounds by Chemical Abstracts» publicado na introdução ao índice de assuntos de 1945 (consideram-se aditamentos todas as notas acrescentadas a este respeito nas primeiras páginas dos índices de assuntos de cada ano) facilitam a resolução desses problemas mas não excluem a necessidade de usar da maior cautela para não deixar passar qualquer referência que pode ser importante.

Essas dificuldades são ainda mais frequentes quando se procuram compostos pelo nomes de nomenclatura pois, nesse caso, mesmo para cada língua são possíveis diversos nomes dentro do mesmo sistema de nomenclatura. (Ver o que se disse a propósito dos índices de fórmulas).

Consideremos agora as técnicas a seguir para procurar a bibliografia através dos índices de assuntos. Tomemos um exemplo que não possa ser resolvido com os índices de fórmulas:

«A resolução de racémicos por cromatografia».

A primeira coisa a fazer é a consulta sistemática dos índices do Chemical Abstracts ou do Chemisches Zentralblatt (ou melhor de ambos) começando do início da obra até à actualidade e considerando diversos títulos onde o assunto escolhido possa estar incluído. Neste caso é de extrema importância não deixar escapar nenhum. Prepara-se, assim, um quadro, como o da gravura seguinte, com a indicação das páginas da revista de resumos onde se encontram os resumos dos trabalhos relacionados com o problema em estudo. Depois localizam-se, um a um, todos os resumos. Podem fazer-se fichas como a indicada a seguir onde se transcrevem as indicações que interessam. À medida que os resumos vão sendo encontrados, risca-se o número no quadro prèviamente preparado.

O processo indicado antes deixa em aberto um período de mais de um ano com a agravante de ser o mais actual. Na verdade as revistas de resumos só incluem os trabalhos das revistas científicas convencionais passados alguns meses e os índices das revistas de resumos aparecem com um atraso de 8 a 10 meses. Impõe-se, então, a consulta das diversas revistas científicas correspondentes a esse período. A publicação «Current Chemical Papers» que apresenta apenas os títulos dos trabalhos, nomes de autores, nome, número de volume, e pagina da revista original, facilita essa tarefa.

Resolução de racémicos por cromatografia

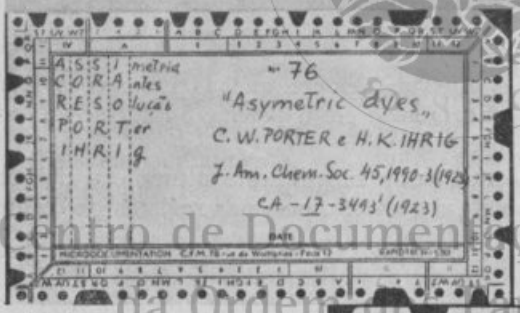
Chem Abst. visto em: racemic compounds
resolution
asymmetry

Indices decenais:

1907-16 - nada
1917-25 - ~~17: 3446~~
1927-36 - nada
1937-46 - 35: 3817[9]; 37: 6644[4], 7411[3,9], 39: 4185[9]; 35: 5102[9]; 37: 5697[9]; 39: 660[9].

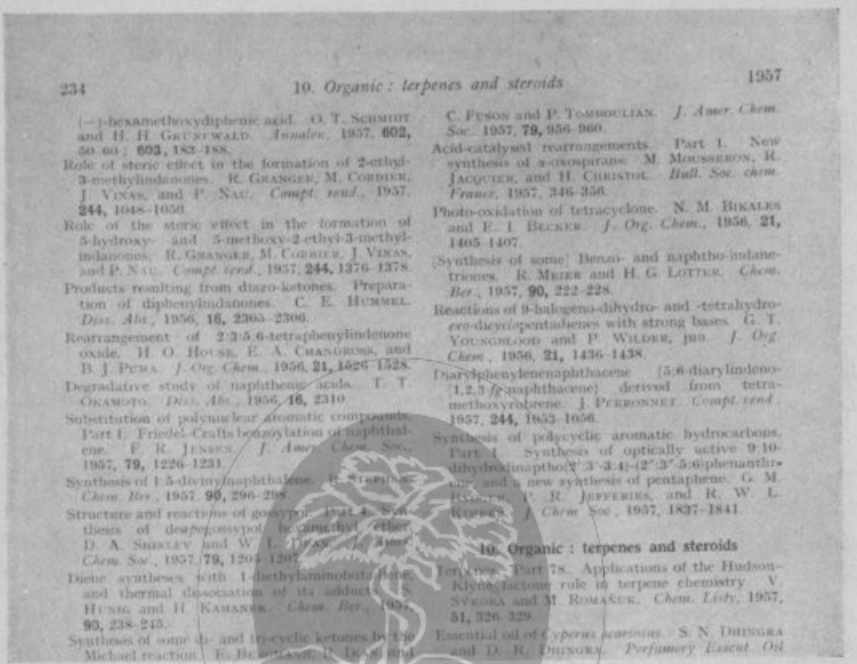
Indices anuais

1947 - nada
1948 - 5300f.
1949 - nada
1950 - nada
1951 - nada
1952 - 2491i, 7975h, 11004c, 5930a, 11064d, 9070g
1953 - 2013b, 4679e, 5916b
1954 - 1957i, 771g, 5065i, 11231d, 3167, 7983g, 4448i
1955 - 5344c, 1554bf, 11357c, 9582i, 1600b



The resolution of a racemic dye by the selective action of wool has been effected.

A typical dyeing expt. showing selective absorption is the following: 1g of the dl-dye in 75cc AcOH was treated with 2.5g wool at 20° for 24 hrs, when the filtered soln. showed a rotation of -0.66°. Fresh wool was then added and after 48 hrs the reading was -0.91°;



234 10. *Organic : terpenes and steroids* 1957

(−)-hexamethoxydiphenic acid. O. T. SCHMIDT and H. H. GRÜNEWALD. *Ann.*, 1957, **602**, 50–60; **603**, 183–188.

Role of steric effect in the formation of 2-ethyl-3-methylindanones. R. GRANGER, M. CORDIER, J. VINAS, and P. NAU. *Compt. rend.*, 1957, **244**, 1048–1050.

Role of the steric effect in the formation of 5-hydroxy- and 5-methoxy-2-ethyl-3-methylindanones. R. GRANGER, M. CORDIER, J. VINAS, and P. NAU. *Compt. rend.*, 1957, **244**, 1376–1378.

Products resulting from diazo-ketones. Preparation of diphenylindanones. C. E. HUMMEL. *Diss. Abs.*, 1956, **16**, 2305–2306.

Rearrangement of 2:3:5:6-tetraphenylindenone oxide. H. O. HOUSE, E. A. CHANDROSS, and B. J. PUMA. *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 1526–1528.

Degradative study of naphthenic acids. T. T. ONAMOTO. *Diss. Abs.*, 1956, **16**, 2310.

Substitution of polynuclear aromatic compounds. Part I. Friedel-Crafts benzoylation of naphthalene. F. R. JENSEN. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1226–1231.

Synthesis of 1:5-divinylnaphthalene. E. [illegible]. *Chem. Ber.*, 1957, **90**, 296–298.

Structure and reactions of gossypol. Part 4. Synthesis of desoxygossypol hexamethyl ether. D. A. SHIRLEY and W. L. [illegible]. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1204–1207.

Diene syntheses with 1-diethylaminobutadiene, and thermal dissociation of its adducts. S. HÜNIG and H. KAHANEK. *Chem. Ber.*, 1957, **90**, 238–245.

Syntheses of some di- and tri-cyclic ketones by the Michael reaction. E. BERGMANN, R. ISAAC, and C. FUSON and P. TOMBOULIAN. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 956–960.

Acid-catalysed rearrangements. Part 1. New synthesis of α-oxospirans. M. MOUSSERON, R. JACQUIER, and H. CHRISTOL. *Bull. Soc. chim. France*, 1957, 346–356.

Photo-oxidation of tetracyclone. N. M. BIKALES and E. I. BECKER. *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 1405–1407.

Synthesis of some Benzo- and naphtho-indanetriones. R. MEIER and H. G. LOTTER. *Chem. Ber.*, 1957, **90**, 222–228.

Reactions of 9-halogeno-dihydro- and -tetrahydro-*exo*-dicyclopentadienes with strong bases. G. T. YOUNGBLOOD and P. WILDER, jun. *J. Org. Chem.*, 1956, **21**, 1436–1438.

Diarylphenylenenaphthacene (5:6-diarylindeno-[1,2,3-*fg*]-naphthacene) derived from tetramethoxyrubrene. J. PERRONNET. *Compt. rend.*, 1957, **244**, 1853–1856.

Synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons. Part 1. Synthesis of optically active 9:10-dihydro-dinapthoo(2′:3′:3:4)-(2″:3″:5:6)phenanthrene, and a new synthesis of pentaphene. G. M. BADGER, J. R. JEFFERIES, and R. W. L. KIMBER. *J. Chem. Soc.*, 1957, 1837–1841.

10. Organic : terpenes and steroids

Terpenes. Part 78. Applications of the Hudson-Klyne lactone rule in terpene chemistry. V. SYNORA and M. ROMAŇUK. *Chem. Listy*, 1957, **51**, 326–329.

Essential oil of *Cyperus scariosus*. S. N. DHINGRA and D. R. DHINGRA. *Perfumery Essent. Oil*

Parte superior de uma página da revista «Current Chemical Papers»

Consultar-se-ão, depois, as revistas sempre que as indicações fornecidas pelos resumos mostrem conveniência em o fazer e anotar-se-ão todas as indicações que possam ter interesse.

Uma primeira dificuldade que pode surgir nesta altura é a de saber exactamente qual o nome completo da revista, pois nas revistas de resumos só se indica a abreviatura internacional.

Exemplo:

J. Am. Chem. Soc. **45**, 1990-1993 (1923).

A publicação «List of Periodicals Abstracted by Chemical Abstracts with key Library Files and other Information», The Ohio, State Univ. Columbus 10 (1946) responde a essa questão assim como a outras como: qual o editor?, preço?, bibliotecas americanas em que se encontra?

Assim, na página XCIII encontra-se:

Journal of the American Chemical Society, the. m. 68. $8.50 * ($.75 *: back nos. $.80) d, $8.50 + $1.50 postage for countries outside of the Pan-American Postal Union, $8.50 + $.50 postage can. American Chemical Society, 1155-16th St., N. W., Washington 6, D.C. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 12.

... ...

Do nome da revista ressalta, a negro, a abreviatura internacional; m. significa que é uma publicação mensal *; d. preço no país em que se publica ** (domestic); a editora é, neste caso, a American Chemical Society. Os números indicados no final referem-se a bibliotecas americanas e canadianas onde a revista pode ser encontrada. A correspondência entre os números e nomes das bibliotecas encontra-se nas páginas II a VI. Assim

1 = Abbott Laboratories, North Chicago, Ill.
2 = Agriculture, US. Dept. of, Washington 25 D.C.
3 = Akron, University of, Bierce Library, Akron 4, Ohio.
... ...

Existem diversas publicações que indicam a distribuição das revistas científicas nas bibliotecas de outros países. Citamos ainda a título de exemplo: L. Bultingaire «Inventaire des périodiques scientifiques des bibliothèques de Paris». Masson, Paris, com suplementos para o período de 1929 a 39. Essa publicação tem sido actualizada pelo Centre National de la Recherche Scientifique.

A distribuição das revistas científicas pelas bibliotecas portuguesas é também conhecida graças aos bons ofícios dos serviços do «Centro de Documentação Científica do Instituto de Alta Cultura» ***. Estão já publicados vários volumes referentes à distribuição das revistas de vários sectores do saber. Além disso, o Centro de Documentação dá informações directamente a todos os interessados.

Sucede que, algumas vezes, não se encontra na mesma cidade ou no mesmo país uma determinada revista ou é, por qualquer razão, difícil a sua consulta. Pode então recorrer-se a fotocópias ou microfilmes. Estes últimos saem mais baratos e são de preferir para grande número de páginas mas têm o inconveniente de exigir aparelhos de leitura apropriados.

Existem actualmente, em muitos países, organizações científicas que se encarregam desse trabalho. A «American Chemical Society» tem um serviço de fotocópias **** e microfilmes destinado aos sócios e aos assinantes do Chemical Abstracts ao preço de $1.10 até 7 páginas de fotocópia ou até 50 páginas de microfilme.

Nos Estados Unidos há ainda outros serviços de fotocópias e de microfilmes como o da Armed Forces Medical Library, 7th Street and Independence Ave., SN Washington 25, D.C.

Na Grã-Bretanha a Chemical Society e em França o CNRS, dispõem igualmente de um serviço de fotocópias e microfilmes.

As fotocópias e os microfilmes são as formas mais vulgares de reprodução de livros ou revistas. Existe no entanto outra mais recente que é a de microficha («microcard»).

A «microcard» é uma ficha de cartolina com as dimensões 7,5×12,5 cm onde se encontram microfotografadas em positivo, nalguns casos, até

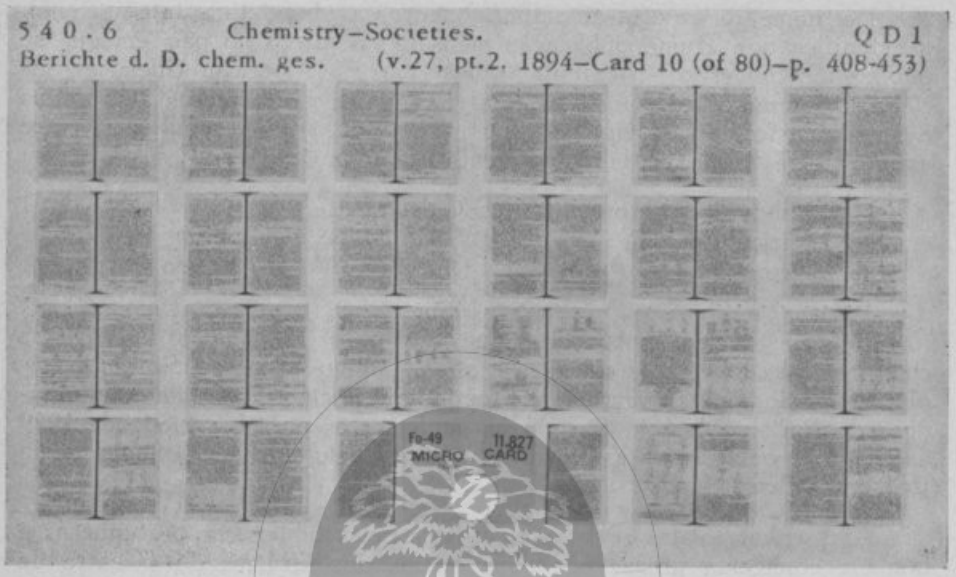
---

* Actualmente quinzenal.

** O preço é actualmente mais elevado.

*** O Centro é dirigido pelo Dr. Zeferino Paulo, a quem se deve pràticamente toda a esplêndida organização, e está situado em Lisboa na Rua Castilho, 27-3.º, Tel. 45147.

**** Am. Chem. Soc. Photocopying Service, US Dept. of Agriculture Library, Washington 25, D.C.



«Microcard» * correspondente às páginas 408-453 do vol. 27
do «Berichte der deutschen chemische Gesellschaft»

«Microcard * correspondente às páginas 1-51 do vol. 18
do «Chemisches Zentralblatt»

---

* As amostras de «microcards» reproduzidas foram gentilmente cedidas pela «The Microcard Foundation».

cem páginas. As «microcards» representam também uma forma de publicação e só se justificam para reprodução quando se pretende tirar várias cópias do mesmo original, pelo menos mais do que quinze, para que o preço seja compensador.

Nos Estados Unidos duas grandes organizações dedicam-se a essa forma de reprodução:

The Microcard Foundation *
Box 2145, Madison 5, Wisconsin

e

Microcard Corporation
Box 672, La Crosse, Wisconsin

Muitas das Revistas de Química mais importantes como: Chemisches Zentralblatt, Berichte der deutschen chemische Gesellschaft, Annalen der Chemie, etc., livros como o Beilstein, etc., encontram-se reproduzidos desta forma e podem assim obter-se actualmente a preços muito inferiores aos anteriores.

Algumas editoras, como a Masson por exemplo, publicam as suas revistas na forma habitual e também sob a forma de microfichas.

A forma microficha apresenta numerosas vantagens: economiza espaço, evita a encadernação, pode ser fàcilmente substituída e permite a reedição fácil e barata de livros e revistas esgotados.

O principal inconveniente é a necessidade de um aparelho de leitura especial. A produção de leitores de algibeira *, relativamente baratos, veio diminuir muito esta única desvantagem.

A que composto químico corresponde uma marca registada? Quem o fabrica? Quanto custa?

Sob o título «Índices de Marcas Registadas» indicámos já anteriormente livros que permitem resolver as duas primeiras questões.

As revistas «Chemical and Engineering News» e «Pharmaceutical Journal» permitem-nos conhecer os preços correntes dos produtos químicos. A primeira inclui quadrimestralmente uma lista dos preços correntes nos Estados Unidos para: «chemicals, pharmaceuticals, reagents, resins, waxes, pigments and dyes, oils, raw materials, synthetic resins and plastics».

O Pharmaceutical Journal publica semanalmente na secção «Market Report» um resumo da situação do mercado europeu, das tendências para alta ou baixa e das razões que as motivaram e a seguir os preços mais recentes para

a) chemicals
b) drugs
c) oils.

---

* «Pocket Size Microcard Reader» vendido pela Microcard Corporation ao preço de vinte e cinco dólares.

Procurámos apresentar alguns aspectos da bibliografia químico-orgânica e, em linhas gerais, os caminhos a seguir na sua consulta. Apesar de bem sistematizada a literatura química só será convenientemente aproveitada por quem possua bastante prática ou tenha realizado um estudo profundo das suas fontes e dos seus métodos próprios. Por isso, em muitas Universidades, cursos sobre Bibliografia Química fazem já parte dos programas de estudos.

Publicaram-se até agora muitos livros sobre a Bibliografia Química. Fecharemos estas breves notas com a citação de alguns dos mais importantes:

A. C. S. Advances in Chemistry Series N.º 4 Searching the Chemical Literature, Am. Chem. Society, 1951.

BROWN, D. F. «Library Techniques in Searching the Chemical Literature», Washington, 1951.

CAMERON, G. R., «Manual of the Literature of Chemistry, Louisiana State University Press, 1940.

CRANE, E. J., «Twenty-eight Hundred Periodicals of Chemical Interese». Ind. Eng. Chem., News Ed. **14**, 447 (1936).

CRANE, E. J., «Periodical List of Publications». Chem. Eng. News, **25**, 2075 (1947).

CRANE, E. J. e PATERSON, A. M. «Guide to the Literature of Chemistry», 2.ª ed. J. Wiley & Sons, New York, 1957.

MELLON, M. G. «Chemical Publications». Mc Graw-Hill, New York, 1940.

POITIER, R. «La Bibliographie en Pharmacie», separata de uma conferência proferida na Faculdade de Farmácia de Paris em 1953.

SERRALACH, M., «Bibliografia Química». Claraso, Barcelona, 1946.

SINGER, T. E., «Current Abstract and Index Periodicals of Interest to Chemists». News Ed. **18**, 541-2 (1940).

SOULE, B. A., «Library guide for the Chemist». Mc Graw-Hill, New York, 1937.

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

DOSEAMENTO DA METIONINA EM PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

GAUTHIER, M. B. e LE DREFF, L.: *Ann. pharm. franc.*, 14, 532 (1956)

Depois de citarem algumas reacções coradas da Metionina e alguns métodos de doseamento os AA. indicam um baseado na acção do bromo sobre o agrupamento tio-éter da molécula. Utiliza os seguintes reagentes:

1.º — Soluto aquoso de bromato de potássio N/10.

Bromato de potássio	2,783 g
Brometo de potássio	20 g
Água destilada a q. b. p.	1.000 cc.

Este soluto deve ser titulado pelo hipossulfito de sódio N/10 após adição de iodeto de potássio.

2.º — Ácido acético cristalizável
3.º — Ácido clorídrico (d = 1,17).

Técnica: Uma amostra do produto contendo 0,100 a 0,150 g de metionina ou seus derivados é dissolvida numa mistura de 10 cc. de água e 25 cc. de ácido acético. Adicionar 3 cc. de ácido clorídrico e titular imediatamente com o soluto de bromato de potássio N/10 adicionado pouco a pouco até fraca coloração amarela persistente.

1 cc. deste sluto corresponde a:

0,00746 g de metionina (P. M. 149,2).
0,00956 g de N-acetil-metionina (P. M. 191,2).
0,01152 g de N-acetil-metionato de cálcio (P. M. 230,2).

O método foi utilizado com bons resultados num soluto contendo 2,5 % de Metionina associada com cloridrato de colina e inositol, em comprimidos e em granulados.

A. P. T.

FARMÁCIA GALÉNICA

ASSOCIAÇÃO DE VITAMINAS DO COMPLEXO B COM ÁCIDO ASCÓRBICO, EM SOLUÇÕES AQUOSAS

GAMBIER, Ana S. e RAHU, Erwin P. G.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sci. Ed.) **46**, 134 (1957)

Os AA. estudam 3 tipos de soluções:

A) Soluções de Vitaminas do Complexo B sem Vitamina B_{12}.
B) » » » » » » com » »
C) » » » » » » com Vitamina C e sem Vitamina B_{12}.

Os resultados observados foram os seguintes:

Tipo A: — Aumentando a concentração de Vitamina B_2, resulta uma maior inactivação da Vitamina B_1, por formação de tiocromo.

A presença de grande quantidade de ar sobre as soluções, facilita o processo de oxidação.

A acção redutora da tiamina e dos seus produtos de decomposição sobre a riboflavina, manifesta-se pela cristalização da cloroflavina, sòmente quando se usam altas concentrações de Vitamina B_1 (15 mg/cc ou mais), com 0,5 a 1 mg/cc de riboflavina.

Tipo B: — Um aumento da concentração de Vitamina B_1, dá lugar a uma perda proporcional de Vitamina B_{12}. Um valor de PH acima de 4-4,5, diminui a estabilidade da Vitamina B_{12}, que resulta particularmente da Vitamina B_1 decomposta.

Tipo C: — As soluções preparadas com riboflavina-5'-fosfato de sódio, são física e quìmicamente estáveis.

Finalmente chegam às seguintes conclusões:

1) A Vitamina C pode ser utilizada em soluções de Complexo B.

2) Em determinadas concentrações e a um certo valor de PH, quìmicamente, a Vitamina B_{12} é estável em combinações aquosas de Vitaminas do Complexo B, desde que sejam observados certos pormenores de preparação.

3) A riboflavina-5'-fosfato de sódio, é, não sòmente uma riboflavina, mas também uma cloroflavina solubilizadora, sem contudo, ser estabilizadora daquela.

4) Com o uso da riboflavina-5'-fosfato de sódio, a quantidade de Vitamina B_2, em combinações de Complexo B + Vitamina C, pode ser consideràvelmente aumentada.

5) O «test» artifical «aging», quando aplicado a soluções aquosas de Vitaminas áquo-solúveis, pode considerar-se rigoroso.

A. M.

A ANÁLISE DA VITAMINA B_1 POR ESPECTROFOTOMETRIA NO U. V.

LHOEST, W.: *J. Pharm. Belg.*, **38**, 495 (1956)

O A. faz um estudo muito pormenorizado das características de absorção no U. V., da tiamina, em diferentes zonas de pH, percorrendo a escala de 1 a 12 e em função do tempo.

Verificou ser possível a sua identificação pela razão das extinções a 2363 Å e 2739 Å, a qual é igual a 1,3 (numa zona de pH 1 a 7).

Nos solutos alterados por envelhecimento esta relação vai sempre aumentando. O doseamento da vitamina B_1 faz-se nos comprimentos de onda de 2363 Å ou 2739 Å, dissolvendo a tiamina em ácido clorídrico centinormal, numa concentração visinha de 20 γ por cm^3.

Uma ulterior aplicação do estudo feito da variação das extinções com o pH do soluto (zona ácida) permitiria a determinação do cloridrato de aneurina em misturas complexas.

M. B. R. L.

FARMACOGNOSIA E ANÁLISES APLICADAS

DETERMINAÇÃO DE CARNES DE OUTRAS ESPÉCIES NOS PRODUTOS DE CHARCUTARIA

BONNAND, Odete; THIERY e PIERRE, Jean: *Annales des Falsifications et des Fraudes*, **48**, 163 (1955)

Quando se põe em presença um antigénio precipitante e uma solução salina aquosa de proteína antigénica correspondente, produz-se na superfície de separação dos dois líquidos um precipitado que se traduz por um anel branco mais ou menos opaco.

Técnica do ensaio:

Faz-se uma maceração do produto a examinar de maneira que o líquido contenha 5 a 8 por mil de Cl Na. Avalia-se apròximadamente a concentração em proteínas dissolvidas precipitando-as pelo ácido tricloracético a 30 % e comparando o precipitado obtido com soluções tituladas de albuminas.

Coloca-se um cm^3 do líquido a examinar em tubo de aglutinação e introduz-se no fundo do tubo uma pipeta capilar pela qual se aspirou prè-

viamente o soro, deixa-se escorrer lentamente o soro que por ser mais denso do que o líquido da maceração, a faz subir sem que se misturem, de modo que, soro e maceração, se sobreponham exactamente.

Avalia-se a força e a especificidade do soro anti empregado. Estes variam consideràvelmente de um soro para outro e os autores afirmam que é difícil obter soros fortes e específicos e que apenas se obtêm com uma especificidade relativa que é sempre necessário avaliar. Para tanto ensaiaram soros anti com concentrações diversas de macerações de carnes correspondentes e não correspondentes.

Ex.: Um soro anti-vaca precipitará no mesmo tempo, uma maceração de carne de vaca contendo O,1 gr de proteína por litro e uma solução de carne de porco contendo 1 gr de proteína de porco por litro. Daí a necessidade de, para cada pesquiza, operar comparativamente com uma solução de carne de porco contendo a mesma quantidade de proteínas que a solução a examinar e de não concluír que está presente a carne de vaca se, no mesmo tempo, não houver reacção com a maceração de carne de porco; este tempo variará com a força do soro.

Aconselham não empregar macerações muito concentradas, não devem conter mais de 1 gr de albuminas por litro e a precipitação deve dar-se entre cinco e dez minutos.

Pode-se operar comparativamente com soluções tituladas de carne de vaca, ou melhor, com uma maceração de carne de porco em soluto de Cl Na a 5 por mil contendo quantidades variáveis de uma maceração de carne de vaca da mesma concentração da maceração da carne de porco e da maceração do produto a examinar o que permite por um estudo comparativo de intensidade e velocidade da aparição da reacção, deduzir aproximadamente o teor do produto em carne da espécie animal correspondente ao anti-soro empregado.

Preparação do anti-soro:

Faz-se uma maceração da carne em soro fisiológico, filtra-se, faz-se coagular pelo calor agitando sempre para obter um coágulo fino e fácil de injectar. Fazem-se duas ou três injecções subcutâneas com dois ou três dias de intervalo, fazem-se ainda uma ou duas injecções subcutâneas de 5 a 10 cm^3 de soro e sangra-se o coelho do coração 8 a 10 dias depois da última injecção. Obtêm-se 30 a 60 cm^3 de sangue que se recebe em tubos de centrífuga. Os soros obtidos são límpidos, levemente corados e devem ser ensaiados em relação aos antigénios correspondentes e não correspondentes. Guardam-se em ampôlas e conservam-se entre 0° e 4° C.

J. O.

BIBLIOGRAFIA

AUREOMYCIN UND ACHROMYCIN — Klinische Wirkung und deren experimentelle Grundlagen (Acção clínica e suas bases experimentais)

DR. HERMANN VONDERBANK

*Editio Cantor/Aulendorf i. Württ, 1956, 17×24 cm, 664 págs., encadernado, 4.000 ref.**, DM 36*

Este livro reúne e apresenta metòdicamente, abundante material relativo ao emprego daqueles antibióticos. Começa por fazer uma pequena introdução em que historia a sua descoberta. Entrando, pròpriamente, na obra, cita, resumidamente, diversos dados, tais como a sua obtenção, estrutura e propriedades químicas. Já com desenvolvimento descreve as suas acções «in vitro» e «in vivo», o seu mecanismo, farmacologia e toxicologia. A parte substancial do livro é, porém, a relativa ao seu emprego na clínica que versa com grande desenvolvimento os diversos aspectos com interesse, tais como, absorção, concentração sanguínea, eliminação, acções farmacodinâmicas e tóxicas, e, principalmente a sua acção antibiótica nas diversas doenças infecciosas com referência também às provocadas por protozoários, virus, rickétsias e fungos.

A. M.

PHENYLBUTAZON (Butazolidine) — Unter besonderer Berücksichtigung der Nebenwirkungen (Considerando em particular as acções acessórias)

Dr. H. K. v. RECHENBERG, Basel — Georg Thieme Verlag — Stuttgart, 1957. 93 págs., 9 figs., Gr.-8.°, cartonado DM 6.90

Este livro apresenta uma revisão da Fenilbutazona sob os diversos aspectos que interessam. Começa por fazer uma descrição das suas propriedades químicas e, em seguida indica as suas acções farmacodinâmicas sobre diversos órgãos e funções. Descreve, depois, o comportamento daquela substância introduzida no organismo e indica os casos em que se justifica mais ou menos o seu emprego.

O capítulo mais desenvolvido da obra (mais de metade do texto) diz respeito às acções acessórias da Fenilbutazona.

Finalmente, fornece dados sobre a sua posologia e modo de administração, associação e confronto com outros anti-reumáticos.

O livro cita 346 trabalhos entre os quais 6 do próprio autor.

A. M.

PROVENIÊNCIA E HISTÓRIA DAS DROGAS VEGETAIS

PROF. DR. K. HUMMEL

134 págs., 8 quadros, 1 mapa climático, 1957, 8.ª edição, encadernação em linho DM. 15.80

Quem quiser compreender as drogas, tem de as conhecer no seu duplo sentido, como parte da natureza donde provêm e como parte da cultura humana para a qual o homem as fez.

Neste sentido o livro representa a proveniência e a história das drogas como segue:

A primeira parte trata da divulgação das plantas medicinais e das causas exteriores mais importantes da divulgação actual das plantas, sobretudo a estrutura climática da superfície global e a diferença das posições.

A segunda parte representa o desenvolvimento das drogas, desde o modesto bem de drogas do princípio da idade média até o dia de hoje.

Ao terminar descreve-se em breves palavras a transformação no conhecimento da droga, resultado do progresso interno dos estudos das ciências naturais.

REGISTO DA BIBLIOTECA

Foi registada a entrada de mais as seguintes obras na Biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana (Sindicato Nacional dos Farmacêuticos):

Actas y Trabajos del cuarto Congreso Peruano de Química. Broch. 451 págs., Lima, 1953.

ANDRADE MELO (Eimar) — *Contribuição farmacognóstica para o estudo das juremas.* (Sep. dos Anais da Fac. Nac. da Universidade do Recife). Broch. 8 págs., Recife, 1955.

Apontamento sobre a situação internacional. (Ed. S. N. I.). Broch. 17 págs., Lisboa, 1956.

BECKMAN (Harry) — *Year book of Drug Therapy.* 1956-1957. Encad. 514 págs., Chicago, 1957.

BAERHEIM SVENDSEN (Anders) — *Zur Chemie Norwegischer Umbelliferen.* Broch. 144 págs., Oslo, 1954.

BUCHI (J.), MUNZEL (K.) e FLUCK (H.) — *Komimentar zu den Praescriptiones magristales. PM.* Broch. 89 págs., Zurich, 1953.

CAETANO (Marcello) — *Problemas políticos e sociais da actualidade portuguesa.* (Ed. F. N. A. T.). Broch. 12 págs., Lisboa, 1956.

CARON DOS ANJOS (Amaury) — *Aplicação do doseamento limite em preparações alcaloidicas.* Broch. 54 págs., Curitiba, 1954.

CIFERRI (Raffaele) — *Novas aquisições no campo das plantas medicinais.* Broch. 12 págs., Recife, 1956.

Collectanea Pharmaceutica Suecica 1955. Encad. 56 págs., Stockholm, 1956.

CORREIA RALHA (A.). — *Conferência proferida na sessão solene para distribuição de distintivos aos alunos do curso de aperfeiçoamento profissional do Sind. dos Ajudantes de Farmácia em 1 de Novembro de 1956.* (Sep. de «O Farmacotécnico»). Broch. 15 págs., Lisboa, 1956.

CRUZ (António) — *Da organização dos mesteres do Porto.* (Ed. F. N. A. T.). Broch. 31 págs., Lisboa, 1956.

Dez anos de acção médico-social. (Ed. Serviços Médico-Sociais). Broch. 3 págs., 5 mapas, Lisboa, 1946.

Drugi Kongres Farmaceutica Jugoslavije. Broch. 108 págs., Belgrado, 1956.

Formulary and Handbook. Encad. 253 págs., Baltimore, 1942.

FUENTES (Oscar Fernando) — *Determinación cuantitativa de estrógenos en orina de hombre normal y homosexual.* Broch. 13 págs., Lisboa, 1954.

GÂNDARA (A.) — *Relatório do delegado dos trabalhadores portugueses.* (Ed. Sind. Nac. dos Jornalistas). Broch. 21 págs., Lisboa, 1956.

Grémio dos Armazenistas de Drogas e Produtos Químicos e Farmacêuticos. Relatório e Contas da Direcção. Gerência 1956. Broch. 71 págs., Lisboa, 1956.

Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas. Relatório e Contas da Direcção 1955. Broch. 58 págs., Lisboa, 1956.

GRIFFENHAGEN (George B.) HUGHES (Calvin H.) — *The History of the Mechanical Heart.* Broch. 22 págs., Washington, 1956.

Guia de la Universidad de Madrid. Broch. 418 págs., Madrid, 1956.

Hommage au Doyen Albert Astruc. Broch. 18 págs., Montpellier, 1956.

Inquérito à Indústria do Sal. (Ed. C. R. P. Q. F.). Broch. 738 págs., Lisboa, 1956.

Instruções para o ano académico de 1956-1957. (Ed. Inst. Med. Tropical). Broch. 46 págs., Lisboa, 1956.

(Continua)

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOUTRINA

O GRAVE PROBLEMA DAS FARMÁCIAS PRIVATIVAS

Até há quarenta anos, aproximadamente, os medicamentos eram exclusivamente preparados nas farmácias e os preços desses medicamentos também eram, como ainda hoje o são, calculados segundo as taxas e regras estabelecidas no Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações. Deste modo se obtinha, em todas as farmácias a uniformidade de preços que, além de conferir ao exercício da profissão aquele carácter de austeridade que lhe é peculiar, impedia o sempre possível aviltamento do remédio a que a concorrência de preços poderia conduzir.

A concorrência de preços dos medicamentos foi, portanto, desde longa data condenada com o único fim de colocar o doente ao abrigo do iminente risco de vir a utilizar um remédio mal preparado ou falsificado.

Seria estultícia crer na probidade do preparador só porque ele tem o indeclinável dever de ser probo. Admitiu-se sempre como possível que a maior probidade é susceptível de ser abalada quando o ambiente, as solicitações e um baixo nível de vida convidam à corrupção.

Daqui a imposição por todos os governos, através dos departamentos da Saúde, do Regimento dos Preços dos Medicamentos cuja primeira finalidade era, e é, impedir a concorrência pelo abaixamento dos preços e as suas consequências.

Hoje que os medicamentos tanto são preparados nas farmácias como nos laboratórios de indústria farmacêutica, o problema continua a ter a maior actualidade se bem que por vezes, menos reflectidamente, e quase sempre por razões de ordem aparentemente social, se feche os olhos às realidades. Mas o que é certo é que o fundamentado receio de que o medicamento possa ser aviltado pela concorrência, leva a manter-se em vigor o Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações (nem sempre devidamente actualizado como seria de desejar), e se exige que os medicamentos especializados sejam transaccionados com base nos preços superiormente aprovados e segundo regras e percentagens rìgidamente estabelecidas de modo a que os produtores não possam, deixando ao seu livre arbítrio aumentar esses descontos, entrar em concorrência. (Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados).

Tais medidas não têm só por fim, como muitos parecem supôr, a defesa da indústria no sentido de a manter próspera; têm sim, e ântes que tudo o mais, a defesa do doente, primeira e última vítima de qualquer indisciplina.

Ora sucede verificar-se a legítima necessidade de se obter medicamentos mais baratos com o fim de satisfazer as prementes necessidades das classes econòmicamente débeis ou verdadeiramente pobres *sem o risco de vir a cair no aviltamento dos remédios.*

Esta finalidade foi atingida por dois processos:

a) concessão de descontos especiais pelas farmácias;

b) preparação dos medicamentos em farmácias privativas.

A primeira modalidade — cedência de descontos especiais — foi aplicada com lógica e bom senso aos casos das Associações de Socorros Mútuos. Os medicamentos para os sócios destas instituições não são cedidos gratuitamente. As verbas destinadas ao seu pagamento saem da quotização de todos os sócios que se agrupam de modo a que mùtuamente se possam auxiliar. Como estas Associações constituem clientes especiais cujos fins são puramente humanitários, permitiu-se às farmácias a cedência de preços também especiais, sempre superiormente autorizados.

Há-de ser certamente este o processo que mais tarde ou mais cedo se virá a aplicar à Previdência porque ele é o único que não contraria as leis da Saúde, o Corporativismo, e os legítimos interesses dos produtores e distribuidores sem pôr em risco a qualidade do medicamento. Este processo aliado à comparticipação do beneficiário no custo dos medicamentos e tomadas as precauções necessárias, pela imposição de severas

sanções tanto aos fornecedores como aos fornecidos, satisfará plenamente tanto a própria Previdência Social como as actividades que produzem e distribuem os medicamentos.

A segunda modalidade — fabricação dos medicamentos em farmácias privativas — destinou-se sempre àquelas instituições que entregavam os medicamentos, gratuitamente, às classes pobres: Organismos de Assistência e Misericórdias.

Estas farmácias eram portanto autorizadas a funcionar com o único fim de se permitir às instituições suas proprietárias o fornecimento gratuito de medicamentos às classes suas protegidas, libertando esses medicamentos dos vários «onus» que recaem sobre as farmácias particulares e dos proventos dos seus proprietários. A autorização superior da concessão dum alvará de farmácia privativa era e é, tàcitamente, dada com a exclusiva finalidade de circunscrever a sua actividade aos protegidos das instituições requerentes, libertando estas dos encargos que sobre eles recairiam se tivessem de recorrer às farmácias particulares, tributárias do Estado.

Hoje a ideia de farmácia privativa está completamente modificada e deturpada mercê de razões a que não são estranhas defeituosas noções de ordem social. Hoje o interesse — e não a necessidade, cuja prova devia ser exigida — de se possuir uma farmácia privativa não está de modo nenhum ligado à ideia de se pretender fazer assistência farmacêutica. O único objectivo é o de se poder adquirir os medicamentos nos produtores saltando por cima dos legítimos direitos dos distribuidores (farmácias), de modo a fazer beneficiar — através do repúdio desses direitos — determinadas classes longe de poderem ser consideradas pobres e muito menos indigentes. Assim se irão desrespeitando, à margem da doutrina Corporativa, legítimos e legais interesses e depauperando, em benefício dos que não precisam, a economia dos farmacêuticos até ao ponto, que não virá longe, de estes não poderem por falta dos seus naturais clientes fazer a assistência farmacêutica de que foram incumbidos e de que o País necessita.

Mas o que é mais grave é que muitas dessas farmácias privativas além de não fazerem qualquer assistência — assistir é auxiliar ou dar à própria custa — chegam ao ponto de não identificarem os seus beneficiários estendendo desse modo a sua desleal actuação a indivíduos que não têm a essas farmácias qualquer direito de acesso.

Perguntar-se-á: Mas qual será a vantagem por parte dessas farmácias de estender esse direito a indivíduos que o não têm? Não virá esse acréscimo de movimento trazer mais trabalho sem honra nem proveito?

É precisamente a esta pergunta que vamos procurar responder desassombradamente.

Estas farmácias não trazem hoje para as entidades suas proprietárias, qualquer encargo, o que aliás é absurdo. Algumas não pagam qualquer contribuição nem licença e as restantes despesas são pagas à custa duma pequena percentagem retirada dos descontos com que os medicamentos são adquiridos: por exemplo o desconto de pronto pagamento, isto é, 3 %. É desta pequena percentagem que têm que sair as verbas para pessoal, luz, telefone, renda da casa, Previdência e enfim todas as despesas duma farmácia. Ora se a percentagem de lucro é pequena (3 %) e as despesas são quase as normais, torna-se absolutamente necessário que o movimento seja tão grande que as possam cobrir.

Limitar, como seria curial, o movimento da farmácia aos indivíduos com direitos a serem fornecidos, isso traria um «deficit» e a entidade proprietária que pediu o alvará duma farmácia privativa com fins assistenciais... não quer encargos.

Resolução? Alargar deslealmente as vendas aos estranhos e às famílias, parentes, aderentes, amigos e conhecidos dos beneficiários, etc., etc., isto é, invadir o campo das farmácias particulares tributárias do Estado.

Fazem todas as entidades proprietárias destas farmácias privativas qualquer deligência no sentido de limitar honestamente os seus fornecimentos aos indivíduos que têm direitos? Evidentemente que não. Nem uma circular, nem um aviso, nem um conselho, nem a ameaça duma sanção!

Existe uma única preocupação: aumentar o seu movimento de modo a que se possa pagar ao pessoal, aumentar o seu número — o que constitui um ciclo vicioso —, e não trazer o mais pequeno encargo à entidade proprietária porque senão ela acaba com a assistência (?) que vem benemèritamente (?) fazendo à custa alheia.

Tal estado de coisas não se coaduna de modo algum com o Espírito Corporativo que repudia a luta de classes e todos os processos de concorrência desleal.

Desta concorrência resulta o mal estar económico das farmácias que as leva a especular junto dos produtores no sentido de obterem preços mais baratos. Desta maneira de proceder vem a concorrência entre os fabricantes e desta concorrência o perigo para o doente.

Se os medicamentos não são tão baratos como noutros países em que as percentagens dadas às farmácias são até mais remuneradoras do que no nosso, procure-se baixar o seu preço.

O que não podemos compreender é que essa política do abaixamento dos preços dos medicamentos se baseie exclusivamente no consentimento de concorrências ilegais e desleais de várias ordens que conduzem anticorporativamente à indisciplina e ao caos algumas importantes actividades cuja economia — estabelecida e orientada pelo Estado — devia ser feita respeitar — pelos organismos a quem foi incumbido essa tarefa — e cuja utilidade pública parece-nos não carecer de demonstração.

Numa palavra, pode dizer-se que quando se concede hoje um alvará de farmácia privativa, não se faz mais do que autorizar, legalizando, o atropelo aos legais e legítimos direitos duma classe em benefício de outras que estão longe de poderem ser consideradas, em relação ao nível de vida do nosso País, como pobres ou mesmo como econòmicamente débeis.

M. T.

DAS AMOSTRAS GRATUITAS

Pelo Farm. Dr. Eurico João Schlemm

Há um caso, na vida farmacêutica brasileira, que talvez seja único no mundo. Cremos, mesmo, que não tenha similar em nenhuma outra nação, onde a indústria farmacêutica é bem mais adiantada do que a nossa. E é deveras de se estranhar: trata-se das *amostras gratuitas* fornecidas pela indústria farmacêutica.

De antemão, pergunta-se: por que, amostra gratuita? Dada para quê, com que fim? Dada aos hospitais e médicos para ser aplicada em doentes indigentes? Dada para ser *experimentada* em doentes nos hospitais ou pelos médicos em seus consultórios?

Se é distribuída a *amostra* para ser aplicada aos indigentes nos hospitais, não haverá suficiente produto com esse fim, pois sabemos que os nosocômios compram em grande quantidade os medicamentos de que necessitam.

Se é distribuída para ser experimentada nos doentes, nos hospitais e nos consultórios médicos, achamos uma inutilidade esta distribuição, porquanto tendo sido o produto já aprovado pelo Departamento Nacional de Saúde, prescinde dessa experimentação.

Qual, pois o *fim* da amostra gratuita? Francamente, não atinamos com a finalidade dessa distribuição. O que vemos, isso sim, são os consultórios de médicos, dentistas e até as casa de parteiras e curandeiros, todos atopetados de amostras de todos os calibres e qualidades, que, muitas vezes, não são nem aproveitadas. Vemos consultórios com, às vezes, amostras no valor de dezenas de milhares de cruzeiros.

Por que esse desperdício de produtos? Quem os paga? Não poderia ser o preparado lançado bem mais barato no mercado se não houvesse esse derrame de amostras?

Não se dá amostra de coisa nenhuma, para quem quer que seja, nestes dias que atravessamos, com carestia de tudo, de matéria-prima, de embalagem, de vasilhame, de papel, de mão de obra. Com excepção da indústria de artigos de toucador, de perfumaria, de artigos de luxo, portanto, nenhuma outra distribui *amostras*. Por que é, então, que a indústria farmacêutica brasileira ainda permanece com este critério, que achamos erróneo? Por que ela mesma não trata de abolir esse sistema de propaganda, oneroso, dispendioso, gravoso? Por que continuar com essa propaganda, que poderíamos classificar de *demagógica*, aferrando-se a um processo antiquado, pensando que *é preciso dar para vender?*

A indústria farmacêutica concorre, assim, para mais se enraizar no espírito público a crença de que a Farmácia, no Brasil, é o melhor e o mais lucrativo dos negócios, onde se arranca do bolso do cidadão, com toda a desfaçatez, o dinheiro tão duramente ganho por ele, crença essa que já vem desde os idos tempos, quando diziam que, para a farmácia, bastava um poço no fundo do quintal e ao lado dele um pé de limoeiro...

* * *

Com a distribuição das amostras têm prejuízo:

1 — A indústria farmacêutica
2 — O comércio varejista
O Fisco.

PREJUIZO A INDÚSTRIA

Com a lei federal que rege a matéria, sobre Isenção de Imposto, Decreto-Lei 301, de 24 de Fevereiro de 1938, a indústria fica onerada com uma porção de obrigações para com o fisco federal, a fim de poder lançar o produto isento do imposto.

É ela obrigada a uma escrituração especial de todos os produtos saídos da fábrica, unidade por unidade, rotulagem especial, quer nos vidros ou nas ampolas, embalagem adequada, como vidros em miniaturas, caixas para as injecções também em miniaturas, extracção de talões próprios para as quantidades fabricadas e distribuídas.

Vemos, por aí, que é um grande onus que a indústria tem de suportar com tal distribuição aos consultórios e aos hospitais.

PREJUIZO AO COMÉRCIO VAREJISTA

Não há dúvida alguma de que o comércio farmacêutico tem prejuizo com a distribuição gratuita de amostras. São centenas de produtos que todos os dias deixam de ser vendidos aos consumidores, por que estes conseguiram uma amostra com algum médico conhecido, o qual, quando solicitado, dá uma busca no seu estoque e de lá sai este ou aquele preparado.

São produtos de preços os mais diversos, elevados e baratos, desde o kotrol até ao melhoral... E o que se nota na prática é que a maior parte dos produtos distribuidos pelos médicos é fornecida a clientes amigos, que podem arcar com a despesa da compra do produto numa farmácia, e, não, dada ao pobre que não pode comprá-lo. Reconhecemos que não cabe à culpa, no caso, nem à lei nem tampouco à indústria farmacêutica. No entanto, apontamos a ocorrência que todos os dias a prática nos mostra.

PREJUIZO AO FISCO

Havendo prejuizo ao comércio varejista, há, também, imprescindivelmente, o prejuizo ao fisco, quer o estadual, pela menor venda no balcão, donde a menor arrecadação do Imposto de Vendas e Consignações, quer o federal, com a diminuição do Imposto sobre a Renda, com a menor arrecadação do mesmo Imposto de Vendas e Consignações.

* * *

Com essas ponderações, achamos que não deveria mais ser feita a propaganda de produtos farmacêuticos, como até hoje por intermédio de *amostras gratuitas*. A indústria farmacêutica faria a propaganda do produto lançado, junto aos médicos, sòmente através de literaturas.

A Saúde Pública e o Fisco Federal só permitiriam a propaganda do produto, em folhetins impressos, onde estariam todos os esclarecimentos, desde a fórmula do produto até às indicações necessárias, para a orientação certa do profissional, de como aplicar com segurança e eficiência o medicamento anunciado.

Teríamos assim uma propaganda mais simpática dos preparados farmacêuticos, que não viria trazer prejuizos a quem quer que seja: indústria e comércio varejista farmacêutico ou fisco.

CONCLUSÕES

Como consequência destas ponderações, apresentamos um anteprojecto que, depois de discutido e apreciado por esta digna Assembleia, poderá ser enviado ao Congresso Nacional.

Artigo 1.º — Fica proibida a distribuição de amostras gratuitas de produtos farmacêuticos em todo o território nacional.

Artigo 2.º — A propaganda dos produtos farmacêuticos junto aos médicos, dentistas, farmacêuticos, veterinários e parteiras, sòmente poderá ser feita por intermédio de impressos.

Artigo 3.º — A indústria farmacêutica é obrigada a distribuir todos os anos a todos os hospitais em funcionamento no território nacional, gratuitamente, 1 % dos produtos distribuidos como amostras gratuitas na data desta lei.

Parágrafo Único — A percentagem de que trata o Artigo 3.º será distribuida em doze cotas mensais.

(Do «Boletim da IX Convenção Brasileira de Farmacêuticos. Pág. 204 — Curitiba, 1953)

CENTRO DE ESTUDOS FARMACOGNÓSICOS DO ULTRAMAR

Em 2 de Junho de 1955 resolveu a Direcção do Sindicato por proposta do seu Secretário, Dr. Luís Matias Torres, dirigir os seus esforços no sentido da criação dum núcleo científico para o estudo das plantas medicinais das nossas províncias ultramarinas. Esta iniciativa, que cada vez se considerava mais premente, veio secundar e tentar dar continuidade a trabalhos de muitos ilustres mestres e colegas dentre os quais citaremos os Profs. Pires de Lima, Mendes Ribeiro, Lopes Rodrigues, Pinheiro Nunes e os Drs. Piedade Noronha e M. Serpa dos Santos.

Verificava-se com efeito, ùltimamente, uma descontinuidade no estudo da rica flora do nosso Ultramar, cujas principais causas — embora isso pareça estranho — consistiam na extrema dificuldade em obter o material para estudo em condições aceitáveis. Se sob o ponto de vista científico o caso se apresentava deste modo, sob o ponto de vista económico, o mesmo naturalmente se verificava pois a exportação de qualquer das nossas províncias ultramarinas é pràticamente nula neste aspecto — e poderia contudo ser uma das suas boas riquezas.

Solicitou então a Direcção do Sindicato uma audiência a Sua Excelência o Ministro do Ultramar, Prof. Raúl Ventura, a quem expôs os motivos da visita e as finalidades que se pretendiam obter.

Recebeu o Sr. Ministro da melhor maneira a iniciativa, considerando o assunto merecedor de cuidada atenção. Sugeriu à Direcção do Sindicato que, como técnico no assunto, fosse apresentado pelo próprio Organismo um plano que melhor concretizasse aquilo que se pretendia. Dando satisfação aos desejos de S. Ex.ª esta Direcção apresentou no dia 20 de Fevereiro de 1956 o projecto que publicamos no final, em cuja elaboração colaboraram larga e eficazmente os dirigentes da Secção do Sindicato no Porto, Prof. Vale Serrano e Dr. João Alves da Silva e também o Prof. Alberto Correia da Silva que se deslocou inclusivamente a Lisboa para acompanhar os trabalhos da Direcção e com ela colaborar.

De novo muito amàvelmente recebidos pelo Sr. Prof. Raúl Ventura, prometeu S. Ex.ª dar o melhor seguimento ao assunto naturalmente através da Junta das Missões Geográficas e de Investigações do Ultramar. Da iniciativa deu esta Direcção pleno conhecimento aos estabelecimentos de ensino farmacêutico do País, não só por motivo do aspecto científico e académico de que se reveste o problema, mas também pela menção que deles se faz no plano apresentado, no qual se julgou mais aceitável aproveitar o que já está feito em instalações e pessoal criado, preferindo contribuir assim, para uma melhoria das condições de trabalho existentes do que ir para soluções sem dúvida mais grandiosas mas certamente de efectivação mais duvidosa e de funcionamento, com certeza, não tão eficiente.

Em Novembro de 1956 foi pedida a comparência do Presidente da Direcção do Sindicato na Junta das Missões Geográficas e de Investigações do Ultramar, tendo nessa altura o Presidente da Comissão executiva dessa Junta, o Prof. Carrington da Costa — a quem devemos palavras de muita cordialidade e compreensão pela nossa missão — informado que estava assente, em princípio, a criação do Centro de Estudos Farmacognósicos do Ultramar, com sede (burocrática) na Faculdade de Farmácia do Porto, estabelecimento escolhido por ser a única Faculdade existente e, tal como se solicitava, com possibilidades de ramificação a todos os estabelecimentos de ensino farmacêutico e até a outros locais onde houvesse quem se propusesse trabalhar para o Centro.

Reforçando a sua concepção do assunto, oficiou seguidamente a Direcção do Sindicato ao Sr. Prof. Carrington da Costa, Presidente da referida Junta das Missões, alvitrando o aproveitamento dos investigadores e instalações existentes, também, nas Escolas de Farmácia, para a consecução dos fins em vista, e sugerindo os nomes dos seguintes investigadores que, em sua opinião, poderiam colaborar com o Centro: Professores Albano Pereira e Alberto Correia Ralha, de Lisboa e Aloisio Fernandes Costa, de Coimbra.

Finalmente em 6 de Dezembro de 1956 recebia a Direcção do Sindicato da Junta das Missões Geográficas e de Investigações do Ultramar o ofício n.º 3625, datado de Novembro, cujo teor transcrevemos:

«Em referência aos ofícios n.ºs 487/56 e 488/56, de 15 do corrente mês, tenho a honra de a seguir transcrever a V. Ex.ª o despacho que Sua Excelência o Ministro do Ultramar se dignou exarar em 24 deste mês, quanto à criação na Faculdade de Farmácia do Porto de um agrupamento científico desta Junta para os estudos farmacognósicos do Ultramar:

«Concordo com a constituição do Agrupamento, a começar a funcionar no próximo ano, por não haver vantagem em aproveitar este mês.

Desejaria que o Agrupamento se mantivesse sempre em colaboração com o Sindicato, que teve a iniciativa e pode dar contribuição muito útil.

Comunique-se também ao Sindicato. 24-11-956. — *R. Ventura*».

Aproveito a oportunidade para apresentar a V. Ex.ª os nossos melhores cumprimentos».

Teve assim o seu epílogo, da maneira mais feliz, a iniciativa do nosso Sindicato.

A S. Ex.ª o Ministro do Ultramar, dirigiu a Direcção o seguinte ofício de agradecimento:

Senhor Ministro do Ultramar
Excelência:

Recebeu a Direcção deste Sindicato Nacional um ofício do Ex.mo Senhor Presidente da Comissão Executiva da Junta das Missões Geográficas e de Investigações do Ultramar em que se transcreve o despacho de Vossa Excelência de 24 de Novembro último, por virtude do qual foi constituído o Centro de Estudos Farmacognósicos do Ultramar, conforme solicitação deste Sindicato.

Se, por um lado, esta Direcção se sente grata a Vossa Excelência pela criação do referido Agrupamento, por outro lado muito reconhecida fica pela consideração dispensada e pelas palavras com que Vossa Excelência se dignou estimular este Organismo, cuja contribuição — ao fim em vista — Vossa Excelência houve por bem classificar de «muito útil».

Reafirmando a Vossa Excelência o desejo de contribuirmos para a plena eficiência daquele Centro de Estudos, reiteramos a Vossa Excelência os nossos melhores agradecimentos.

A BEM DA NAÇÃO

Lisboa, 10 de Dezembro de 1956.

O Presidente
(a) *Carlos Silveira*»

No momento de dar conhecimento à classe e particularmente aos colegas do Ultramar, da criação do Centro de Estudos, cabe aqui de novo uma palavra de gratidão a Sua Excelência o Ministro pela maneira atenciosa como sempre nos recebeu e pelo carinho que a nossa iniciativa lhe mereceu, ao Ex.mo Senhor Prof. Carrington da Costa pelo apoio que deu e pelo desenvolvimento que projecta dar ao Centro e a todos quantos de qualquer modo contribuiram com o seu esforço para que a Classe Farmacêutica fosse atendida numa justa pretensão.

PROJECTO

CENTRO DE ESTUDOS FARMACOGNÓSICOS DO ULTRAMAR

O Centro de Estudos Farmacognósicos do Ultramar tem os seguintes objectivos:

a) — *estudar a farmacognosia e farmacodinamia das plantas medicinais da flora ultramarina, abrangendo neste estudo não apenas as espécies já consagradas pelo uso farmacêutico mas também as espécies empìricamente utilizadas pelos indígenas das respectivas regiões, plantas tóxicas de uma maneira geral e plantas ricas em óleos essenciais;*

b) — *intensificar e coordenar as investigações fitoquímicas, nomeadamente as que se relacionam com a farmacodinamia e com a economia geral e a protecção da flora medicinal das províncias ultramarinas;*

c) — *preparar novos investigadores, auxiliares e outros técnicos necessários ao Centro, os quais servindo os mesmos fins de investigação e estudo, possam ser úteis ao seu objectivo ou servir nos quadros técnicos do Ultramar.*

Para efectivação dos objectivos referidos, competirá ao Centro de Estudos Farmacognósicos do Ultramar, de harmonia com os planos e directivas da Junta das Missões Geográficas e de Investigações do Ultramar, realizar:

a) — *os trabalhos laboratoriais necessários para o conhecimento da estrutura e caracteres microscópicos das espécies colhidas, da sua composição química, riqueza em princípios activos e actividade farmacodinâmica, trabalhos esses que poderão vir a ser realizados nos laboratórios oficiais já existentes nos estabelecimentos de ensino farmacêutico dos centros universitários do País pela forma que viesse a ser acordada com os respectivos directores, aproveitando assim não só serviços e instalações já criadas, mas sobretudo uma experiência adquirida em anteriores investigações da mesma índole;*

b) — *publicar os trabalhos e estudos realizados;*

c) — *elaborar os planos anuais e trienais dos seus trabalhos para serem aprovados pela Junta das Missões;*

d) — *reunir e coordenar fontes de informação e de consulta (livros, revistas, etc.), com o fim de melhor levar a cabo a sua missão de conhecimento e estudo das plantas do Ultramar.*

Lisboa, 20 de Fevereiro de 1956.

A DIRECÇÃO

A CLASSIFICAÇÃO DO FARMACÊUTICO DO QUADRO ULTRAMARINO

Em Outubro do ano que findou, a propósito da saída do Decreto n.º 40 709 e no seguimento de diligências que já anteriormente à saída deste diploma fizera no sentido de ser revista a posição ocupada pelos farmacêuticos, a Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos avistou-se com S. Ex.ª o Ministro do Ultramar a quem entregou a seguinte exposição:

«Senhor Ministro do Ultramar
Excelência:

A Direcção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, Organismo ao qual incumbe o estudo e a elaboração de propostas relativas à melhoria da situação económica, científica, moral e social dos farmacêuticos portugueses, pede respeitosamente a Vossa Excelência licença para expôr o seguinte:

Com a publicação do Decreto n.º 40 709, de 31 de Julho de 1956, que fixou os vencimentos e a equiparação de categorias por grupos dos funcionários do Ultramar, manteve-se a mesma injustificada situação dos farmacêuticos estabelecida pelo Decreto n.º 35 711, de 18 de Julho de 1946.

Com efeito, verifica-se certa inferioridade na classificação atribuída ao farmacêutico, em relação ao médico e ao veterinário, pois a licenciatura em Farmácia é um curso Universitário de idêntica categoria e igual grau académico aos das licenciaturas em Medicina e Medicina Veterinária e, como tal, equiparadas nos diversos Serviços do Estado, incluindo Forças Armadas, na Metrópole.

Da análise dos mapas anexos ao referido Decreto n.º 40 709, conclui-se que os Médicos e Veterinários ingressam no quadro comum, tal como os Farmacêuticos, na 2.ª classe, mas enquanto estes são incluídos na categoria «J» àqueles é atribuída a categoria «H».

Só na promoção à 1.ª classe se verifica a inclusão dos Farmacêuticos na categoria «H», ao passo que os Médicos e Veterinários de 1.ª classe alcançam a categoria «F» (Mapa X). Esta categoria «F» só é atingida pelos Farmacêuticos inspectores, lugar a que, dada a exiguidade do quadro, poucos chegam.

Em face do exposto, julga a Direcção deste Sindicato Nacional que as categorias atribuídas aos Farmacêuticos do quadro do Ultramar se não coadunam com a natureza do seu curso, manifestamente colocado em inferioridade relativamente aos cursos de Medicina e Veterinária.

Roga, pois, a Vossa Excelência se digne considerar o assunto em seu elevado critério.

A BEM DA NAÇÃO»

S. Ex.ª o Senhor Prof. Raúl Ventura prometeu dar toda a atenção ao nosso pedido; estamos pois certos de que serão satisfeitas as justas aspirações dos colegas que trabalham no nosso Ultramar que muito bem poderão servir a Farmácia portuguesa, as províncias ultramarinas e consequentemente a Nação, se forem devidamente amparados e a sua missão justamente compreendida.

«CASAS DOS FARMACÊUTICOS»

EXPANSÃO DO MOVIMENTO

Tal como prometemos no número anterior, continuaremos a dar notícias da expansão que o movimento para a construção das «CASAS DOS FARMACÊUTICOS» vai assumindo.

Como se referiu, procedeu-se a novo envio, pelo correio, a cerca de dois mil farmacêuticos, da circular solicitadora de comparticipação no movimento e do boletim de inscrição.

Além do acréscimo de trabalho para o pequeno número de colaboradoras que de coração se devotou ao andamento deste simpático movimento de solidariedade humana, novas despesas se contraíram: nova impressão de circulares e boletins de inscrição, mais envelopes, novos portes de franquia postal.

A tentativa impunha-se, no entanto, dado que o apelo feito antes havia sido já perdido, caído no esquecimento ... e as novas despesas seriam fàcilmente cobertas por um número ainda muito reduzido de novas comparticipações que surgissem.

O resultado desta equação foi positivo. Como consequência da nova campanha de apelo, novas inscrições chegaram. E confiamos que ainda outras hão-de aparecer.

Novamente pedimos a todos aqueles que têm a compreensão da nobreza do movimento e dispõem da intenção de se inscreverem para que não demorem o envio do boletim de inscrição preenchido. Nunca será tarde para a sua chegada, mas vença-se a inércia e o descuido em quantos pensam e desejam, realmente, colaborar na humanitária obra, não vão a mesma inércia e descuido inutilizar essa intenção, por protelamento da sua concretização.

Confiamos que ainda muitos atenderão seus próprios sentimentos de fraternidade, não esquecendo, também, quanto devem ao próprio prestígio do nome da classe a que pertencem.

Aguardemos confiados novas inscrições. E não guardem para mais tarde!

A título informativo e porque cremos que muitos comparticipantes gostarão de saber qual é o relevo que o movimento já assumiu, damos em seguida um pequeno resumo informativo da expansão do mesmo.

Até ao dia 8 de Maio inscreveram-se 249 farmacêuticos. Além destes, inscreveram-se, também, alunos de Farmácia de Lisboa e Porto.

Por curiosidade, vamos dar um resumido esquema como se têm distribuído as respostas a esta obra (que tem sido calorosamente elogiada por todos quantos sobre ela nos têm escrito) e o quantitativo médio das inscrições.

Até àquela data receberam-se de:

LISBOA: 118 inscrições, com a mensalidade de 4.347$20 (média individual de 36$84).

PORTO: 25 inscrições, com a mensalidade de 851$60 (média individual de 34$06).

COIMBRA: 8 inscrições, com a mensalidade de 165$00 (média individual de 20$62).

RESTANTE PROVÍNCIA: 99 inscrições, com a mensalidade de 2.968$00 (média individual de 29$97).

AÇORES: 2 inscrições, com a mensalidade de 70$00 (média individual de 35$00).

ÁFRICA: 3 inscrições, com a mensalidade de 150$00 (média individual de 50$00).

Ainda se inscreveram alunos de Farmácia da Escola de Lisboa, com a mensalidade total de 85$50 e alunos da Faculdade de Farmácia (Porto) com a mensalidade de 120$00.

É curioso assinalar que se verificam certas irregularidades geográficas na resposta ao movimento, embora de toda a parte do quadrilátero continental nos tenham chegado inscrições.

A categoria das terras, por vezes, também não tem sido acompanhada...

Há cidades importantes que não estão presentes, enquanto que terras pequenas mostraram ser grandes de coração! Por exemplo, Montemor-o-Novo conta 3 inscrições, Alpiarça 2, Arganil 2.

Não acreditamos, porém, que cidades como Setúbal ou Faro, etc. se venham a manter em silêncio, sem um nome farmacêutico que as represente!

INÍCIO DAS CONSTRUÇÕES

O total líquido adquirido até este momento encontra-se depositado num banco em nome de 3 comissionados.

Muito em breve vamos dar os primeiros passos para se iniciarem as primeiras construções. Esperamos no próximo número da Revista poder-se dar já notícias agradáveis a este respeito.

Pensou-se que não deixaria de ser interessante ligar o nome da Farmácia Nacional, em toda a terra portuguesa, à obra magnífica do «Património dos Pobres», construindo uma «Casa dos Farmacêuticos» em cada uma das províncias do País.

A ideia, porém, não poderá vingar, por não se atingir o capital necessário, salvo se crescesse o número de inscrições ...

Três ou quatro colegas a quem expusemos a ideia acharam-na deveras interessante.

Não seria impossível, mas até relativamente fácil fazê-la vingar. Porém, para que ela se pudesse concretizar, seria necessário uma comparticipação de muitos que até agora se mantiveram silenciosos...

Surgirá essa compreensiva boa vontade? Terá esta sugestão o condão de despertar um maior interesse da Província no sentido de se conseguir a edificação de «casas» por todo o País?

Todos os que tencionam solidarizar-se com este nobre movimento de combate à miséria de alojamento em que se vêem constrangidos a se abrigarem muitos dos nossos semelhantes não bafejados pela fortuna de viver num lar decente, devem inscrever-se quanto antes, certos de que cometem uma bela obra de humanitarismo num mundo onde por vezes impera o egoísmo desenfreado.

A todos, a Comissão envia, mais uma vez, o seu caloroso Bem Hajam.

L. S. C.

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

156) *Pergunta* — Muito agradecia o favor de me dizerem qual o preço a atribuir à seguinte fórmula:

Salofena ... ... 50 centigramas.
Num supositório n.º 6

M. A. T. A.

Resposta — O preço da fórmula que indica é de 12$10, assim calculado:

Salofena, 3 g	5$00
Manteiga de cacau, 15 g	2$10
Manipulação de 6 sup.	5$00

M. T.

157) *Pergunta* — Muito grato ficaria se fizessem o favor de me dizer a diferença que existe entre o *Xarope de Limão* e o *Xarope de casca de Limão*. Nos livros que possuo só encontro referência a este último. — *A. M. V. (Lisboa).*

Resposta — O xarope de limão equivale ao xarope de ácido cítrico, cuja fórmula se encontra na Farmacopeia Portuguesa de 1876. Prepara-se adicionando a 980 g de xarope de casca de limão, 10 g de ácido cítrico dissolvido em igual peso de água destilada. A fórmula do xarope de limão figura em diversas farmacopeias e por nos parecer muito prática transcrevemos a da Farmacopeia Francesa que é a seguinte:

Ácido cítrico pulverizado	10 g
Xarope comum	970 g
Alcoolatura de casca de limão	20 g

Dissolver o ácido cítrico no xarope comum e adicionar a alcoolatura de limão. Misturar.

Deve resguardar-se da luz. — *S. D.*

158) *Pergunta* — Rogo informar na R. P. F. o que se entende por *mistura iodada.* — *A. R. de M.*

Resposta — «O Monitor de Farmácia» (N.º 206 de 1 de Janeiro de 1939, p. 8), indica a seguinte fórmula de mistura iodada, mencionando ser muito usada em Coimbra:

Borato de sódio em pó	15 g
Iodo	15 g
Éter	90 g
Álcool a 95°	90 g
Clorofórmio	90 g

Para uso interno, como modificador do metabolismo, conhecemos com idêntica denominação a composição seguinte:

Iodeto de sódio	20 g
Soluto de arsénito de potássio (Fowler)	2 g
Tintura de beladona	5 g
Xarope de casca de laranja (v. nota)	
Água destilada ..... ãã ad	250 g

(BÉGUIN, J., «Prescriptions Magistrales», Société Suisse de Pharmacia, Zurich, 1951, p. 101).

NOTA — Segundo a Ph. Helv. este xarope é composto de 5 p. de Extracto fluido de casca de laranja amarga, 10 p. de Alcoolatura de casca de laranja doce e de 85 p. de xarope comum. — *S. D.*

159) Pergunta — Sempre no bom desejo de servir a minha profissão conscienciosamente, quando me surge qualquer dúvida tento explicá-la através dos livros. Sucede, porém, que no caso que vou expôr nada encontrei que me satisfizesse e daí a razão de incomodar V. Ex.ªs.

Uma receita médica prescreve:

Pomada de óxido amarelo de mercúrio resorcinada a 1 %, duzentos gramas.

Preparei com espátula de osso a pomada do ox. am. de Hg e juntei no final a resorcina dissolvida em água e incorporada num pouco de vazelina. Na ocasião, ficou amarela mas passado algum tempo foi escurecendo e ficou amarelo torrado intenso. A resorcina empregada estava branca, absolutamente branca. A técnica foi bem empregada? Há outro *modus faciendi?* Ou trata-se duma incompatibilidade? — *Anaudusil.*

Resposta — A pomada de óxido amarelo de mercúrio escurece devido à acção oxidante desta substância sobre os excipientes. E, concorrem para esta alteração, não só matérias orgânicas diversas que impurificam a vaselina, quando seja este corpo o excipiente, mas também vestígios de outras impurezas que podem acompanhar o óxido de mercúrio por insuficiência de purificação. Para atenuar todas estas acções, deve usar-se vaselina prèviamente tratada por permanganato de potássio e o óxido amarelo de mercúrio, de preparação recente, deve ter sido cuidadosamente lavado com água destilada até que hajam desaparecido todos os vestígios dos reagentes usados na sua preparação.

A lanolina que geralmente figura na formulação desta pomada desempenha um papel de protecção do óxido.

Ainda assim, apesar dos cuidados muito especiais postos nesta preparação, não esquecer que a F. P. recomenda preparar este medicamento na ocasião do emprego. Finalmente, adicionar a resorcina finamente dividida (não dissolver!) e acautelar a preparação da acção da luz. Usar espátulas de aço inoxidável ou de outro material equivalente. — *S. D.*

160) *Pergunta* — Para repetir, apareceu na minha farmácia a seguinte fórmula:

Água de Rosas	200 g
Leite espesso de amêndoa	50 g
Sulfato de aluminio	4 g

Peço o favor de me dizerem a fórmula do *leite espesso de amêndoa* ou onde a posso encontrar. — *N. O. B.*

Resposta — Desconhecemos a fórmula solicitada, no entanto, permitimo-nos sugerir que substitua o leite de amêndoas pela Emulsão comum adicionada de 1 % de Goma adraganta e 10 % de Óleo de amêndoas. O aumento de viscosidade torna a preparação mais estável, apesar da incompatibilidade que se verifica em face do Sulfato de alumínio. — *S. D.*

161) *Pergunta* — Rogo a V. Ex.ª se digne ordenar respostas, na secção de *Perguntas e Respostas*, habitual na «Revista», às três seguintes perguntas:

1.ª — Um director-técnico, que era proprietário duma farmácia, se fizer trespasse da mesma a um seu colega, ficará a considerar-se o estabelecimento como nova farmácia?

2.ª — Sendo considerada nova farmácia poderá continuar a exercer no mesmo local? ou terá que a deslocar, a fim de respeitar o raio de acção de 300 metros, pois existe uma outra distante apenas cerca de 50 metros?

3.ª — Poderá um director-técnico duma farmácia celebrar com um estranho uma escritura de conta em participação? — J. S.

Resposta — 1.ª — Não. A farmácia é a mesma, simplesmente mudou de proprietário.

2.ª — Prejudicada.

3.ª — Trata-se dum contrato particular que as leis do exercício e da propriedade não proibem expressamente. Perante as leis da Saúde o proprietário e director-técnico continua a ser um farmacêutico e a sua responsabilidade não sofre qualquer alteração. — M. T.

162) *Pergunta* — Um cliente pede-me 100 comprimidos de Sulfatiazol. Rogo o favor de me aconselharem o preço que deverei fazer uma vez que no Regimento vém o preço de $80 por comprimido e o de 80$00 para os 100 comprimidos; parece-me exagerado, dada a quantidade pedida. — A. R. L.

Resposta — O número de comprimidos permite aplicar o n.º 12.º das Disposições Gerais do Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações.

Julgamos, portanto, de aconselhar fazer o preço entrando no cálculo com o preço da matéria-prima e a respectiva manipulação. Assim esse preço seria de Esc.: 63$30, que nos parece razoável e justificável. — M. T.

163) *Pergunta* — A Farmacopeia de 1876 diz, a respeito da Pepsina, que este produto natural *não tem, por si só, emprego médico*. E acrescenta: *empregue, quando não houver indicação especial, a Pepsina acidificada.*

A moderna Farmacopeia nada diz a este respeito. Pergunta-se:

Quando o médico receita *Pepsina* qual é a que se deve empregar? — A. A. V. T.

Resposta — O conceito sobre a actividade da pepsina inserto na Farm. Port. de 1876, é hoje obsoleto. De facto, só nos raríssimos casos em que o doente tem uma hipocloridria (certos tipos de anemia, etc.) é que se torna necessário administrar compostos de ácido clorídrico — ou cl. de betaina (como existe no produto Acidol-Pepsina, Pepsidol, etc.).

Portanto a Farm. Port. actual como as modernas Farmacopeias não inserem senão um tipo de Pepsina e é este que deve ser sempre empregado. — A. M. L.

164) *Pergunta* — Venho rogar a V. Ex.ªs o especial obséquio de, na v/ conceituada revista, me informarem:

— Qual a fórmula do *elixir de fenobarbital*, ou em que formulário ele vem consignado?

— Quais as propriedades físico-químicas e terapêuticas do *sulfato de codeína*?

— Terá o sulfato de codeína vantagem sobre o *brometo de codeína*, na seguinte preparação contra a coqueluche?:

Sulfato de codeina	0,25 g
Sacarina	0,03 g
Antipirina	3 g
Tintura de beladona	2,5 cc
Elixir de fenobarbital — q. s. para 120 cc	

Mande para tomar às colheres. — A. S.

Resposta — O elixir de fenobarbital segundo F. E. U. tem a seguinte composição:

Fenobarbital	4 g
Alcoolatura de casca de Laranja	30 cm³
Soluto a 1 % de vermelho N.º 2 F. D. C.	10 cm³
Álcool	125 cm³
Clicerina	450 cm³
Xarope comum	150 cm³
Água destilada qbp	1000 cm³

Dissolva o fenobarbital no álcool, junte a alcoolatura, a glicerina, o xarope, o soluto corado e a água destilada. Misture bem e filtre, se necessário, de forma a conseguir um elixir límpido.

O sulfato de codeína apresenta-se sob a forma de cristais brancos, geralmente aciculares, ou como pó branco. Efloresce ao ar seco e é afectado pela luz. O seu soluto aquoso é pràticamente neutro ou fracamente ácido ao tornesol. $[\alpha]_D^{15}$ -101°. Um grama dissolve-se em 30 cm³ de água, 6,5 cm³ de água a 80° e em 1280 cm³ de álcool e em 440 cm³ de álcool a 60°. Insolúvel em clorofórmio e éter.

As propriedades terapêuticas são as da codeína.

Quanto à terceira pergunta não se nos afigura ter o sulfato de codeína vantagens especiais sobre o brometo na fórmula citada. — O. P.

III — DISPOSIÇÕES OFICIAIS

COMISSÃO DE REVISÃO DO REGIMENTO DOS PREÇOS DOS MEDICAMENTOS

Por determinação do Sr. Ministro do Interior passou a fazer parte da Comissão Permanente para a elaboração e revisão anual do Regimento dos Preços dos Medicamentos, como representante do Grémio Nacional das Farmácias, o farmacêutico Sr. António Augusto Duarte da Silveira.

DEPÓSITOS DE MEDICAMENTOS EM ASSOCIAÇÕES DE SOCORROS MÚTUOS

A Direcção-Geral da Previdência e Habitações Económicas, do Ministério das Corporações, fez expedir sob o n.º 70, em 27 de Novembro de 1956, uma circular a todas as Associações de Socorros Mútuos com instruções de ordem administrativa, na qual se regista o seguinte, sob a rubrica de

MEDICAMENTOS

«Lembra-se que é ilegal a constituição ou manutenção de depósitos de medicamentos nas Associações de Socorros Mútuos, quando não tenham farmácia privativa; aliás, as vantagens da sua existência são mais aparentes do que reais, já pelos encargos com a manutenção do próprio depósito, já porque os descontos conseguidos são anulados pelas existências que se desactualizam e deixam de ser consumidas».

(*Bol. I. N. T. P.*, *23*, 736 (1956).

IV—NOTICIÁRIO

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS DA ÍNDIA PORTUGUESA

Foram sancionados e empossados os novos copos gerentes do S. N. dos Farmacêuticos da Índia Portuguesa, cuja composição é a seguinte:

Presidente da Assembleia — Noémia Correia da Silva Albuquerque; *Secretários* — Ganaxama Sinai e Eduardo Abreu; *Direcção* — Narcinva Vitol Xetió, Giotoma Camotim Sancoalcar, Visvonata Priolcar e Francisco Meneses.

PROF. GUILHERME DE BARROS E CUNHA

Na Faculdade de Letras da Universidade de Bordeus foi conferido, no passado mês de Março, o grau de Doutor «Honoris Causa» ao Sr. Prof. Guilherme de Barros e Cunha, ilustre Director da Escola de Farmácia de Coimbra.

CONGRESSOS

X CONGRESSO INTERNACIONAL DE HOSPITAIS — Sob o patrocínio de S. Excelência o Senhor Presidente da República terá lugar em Lisboa, de 3 a 7 de Junho próximo, o X Congresso Internacional de Hospitais, organizado pela Federação Internacional de Hospitais — realizando-se os trabalhos do Congresso no Hospital de Santa Maria.

CONSELHO DA F. I. P. — Terá lugar este ano, na Iugoslávia, a reunião do Conselho da Federação Internacional Farmacêutica, cujas sessões decorrerão de 25 a 28 de Setembro próximo. A União das Sociedades Farmacêuticas da Iugoslávia convida todos os membros da F. I. P. a participar daquela reunião e a assistir à sessão inaugural do Congresso de Medicina e Farmácia Militares iugoslavas em Belgrado, no dia 29 do mesmo mês.

XVII CONGRESSO INTERNACIONAL DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS — Sob os auspícios da Federação Internacional Farmacêutica, realizar-se-á em Leiden ou em Amesterdão, de 12 a 14 de Setembro, do ano corrente, o XVII Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas. O seu programa provisório está assim delineado:

12 de Setembro — Sessão inaugural, às 10 horas; Simposium sobre Heparina, das 10,30 ás 17 h.; 4 temas oficiais sobre Bioquímica, Clínica, Farmácia e Fisiologia.

13 de Setembro — Comunicações científicas livres, das 9,30 ás 18 h.

14 de Setembro — Comunicações científicas livres, das 9,30 às 12,30 h.; Sessão de encerramento, ás 12,30 h.

As inscrições, depois de 1 de Maio, serão tratadas no Instituto de Farmácia da Universidade: 32, Hugo Grootstraat, Leiden (Holanda); na Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, em Lisboa, prestam-se quaisquer outras informações.

QUARTO CONGRESSO PAN-AMERICANO DE FARMÁCIA E BIOQUÍMICA — De 3 a 9 de Novembro de 1957 reunir-se-á em Washington, D. C., no Hotel Mayflower, o IV Congresso Pan-Americano de Farmácia, que compreende as seguintes secções:

a) História da Farmácia e da Bioquímica;
b) Farmácia de Hospital;
c) Indústrias Farmacêuticas;
d) Editores de Publicações Farmacêuticas e Bioquímicas;
e) Química e Bioquímica Farmacêuticas;
f) Economia e Adminisetração Farmacêuticas;
g) Ensino de Farmácia;
h) Farmacognosia, Fitoquímica e Botânica;
i) Farmacologia;
j) Farmacopeias e Formulários;
k) Legislação e Deontologia Farmacêuticas;
l) Farmácia Prática.

Este Congresso é organizado sob os auspícios das associações farmacêuticas dos Estados Unidos e com a cooperação das entidades oficiais e do Serviço de Saúde Pública, tendo por finalidade o progresso da farmácia nas Américas.

Além dos membros do Congresso, americanos, haverá *observadores* que podem ser entidades de qualquer país e ainda *membros correspondentes* que serão os farmacêuticos e bioquímicos impossibilitados de assistir aos trabalhos do Congresso, cuja inscrição custa 5 dólares.

Na Secretaria do Sindicato N. dos Farmacêuticos, em Lisboa, prestam-se outras indicações.

ASSOCIAÇÃO PARANENSE DE FARMACÊUTICOS

Foram eleitos os novos corpos gerentes desta Associação para o biénio 1957-1959, os quais ficaram assim constituídos:

Directoria — Presidente, Prof. Carlos Stellfeld; Vice-Presidente, Dr. Júlio Petrich da Costa; 1.º Secretário, Dr. Amaury Caron dos Anjos; 2º. Secretário, Dr. Luiz M. Scavazza; Tesoureiro, Prof. Octávio Pereira dos Anjos; Orador, Prof. Antenor Pamphilo dos Santos; Bibliotecária, Dr.ª Kalina Szlachta; Director Social, Dr. Avanyr Alvir Gau; Director Científico, Dr. Menotti Pannunzio Filho.

Conselho Fiscal — Dr. Affonso Araújo; Dr. Affonso Wischral e Dr. Ney Marques de Macedo.

FALECIMENTOS

ALBINO ANTÓNIO FREIRE DE ANDRADE

Em 26 de Janeiro último faleceu na sua residência em Lisboa, o decano dos farmacêuticos portugueses Sr. Albino António Freire de Andrade. Prestes a completar 100 anos de idade, pois nascera a 1 de Março de 1857, o nosso colega Freire de Andrade estava ainda ligado ao exercício da profissão que abraçara: era um dos directores do Laboratório Andrómaco, de Lisboa, que desinteressaramente coopera na publicação desta Revista.

O extinto era diplomado em Farmácia pela antiga Escola Médico-Cirúrgica de Lisboa, cujo curso terminou em 22 de Dezembro de 1881 e exerceu o cargo de presidente da Sociedade Farmacêutica Lusitana, tomando parte activa durante muitos anos na vida da veneranda colectividade. Estava inscrito como sócio do Sindicto Nacional dos Farmacêutico, desde 1939. Projectava a Direcção deste Organismo prestar uma homenagem ao distinto colega no dia do seu centenário, mas a sua morte, ocorrida pouco mais de um mês antes, frustrou a iniciativa, o que muito nos penalizou.

A Direcção do Sindicato fez-se representar no funeral, tendo apresentado pêsames à família do extinto.

*

Durante o trimestre em curso registou-se também o falecimento dos seguintes colegas, a cujas famílias endereçamos o nosso sentido pesar:

Abílio Botelho — Vila do Porto.
António Rosado Pinto — Setúbal.
Francisco Rodrigues Borges Júnior — Lisboa.
Isidro Marques Baptista — Mação.
José Joaquim Duarte Imaginário — Chamusca.
José Marques Rodrigues — Lisboa.
Luís Filipe Maceira de Magalhães — Lisboa.

SERVIÇOS DE FISCALIZAÇÃO

Por venda ilegal de medicamentos a Fiscalização Privativa deste Sindicato autuou, no presente trimestre, os seguintes estabelecimentos:

Drogaria de João António Rodrigues — Rua de Alcântara, 25 — Lisboa.
Casa Xavier — Perfumaria — Rua de St.ª Justa, 84 — Lisboa.
Drogaria Valente — Sarilhos Grandes.
Ervanária — (Eufémia Neves Marques) — Praça da Figueira, 6 — Lisboa.
Mercearia — (Vicente António João) — Alcabideche.
Drograria Orquil — Rua de St.ª Catarina, 394 — Porto.
Consultório Médico (António Júlio Costa Carvalho) Assafora — Sintra.
Casa de Saúde do Telhal — (José Caetano Pinto) — Telhal.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIA

Por transmissão de propriedade das farmácias abaixo indicadas assumiram a respectiva direcção técnica os seguintes farmacêuticos:

Nomes	Farmácias	Localidades
Jaime M. Nogueira de Barros	Central — Barros	Freamude
Maria Albina R. R. Baptista	Reigota Baptista	Mesão Frio
Cristóvão de M. Leite	Gameiro	Alpiarça
Maria L. Cruz Rodrigues	S. Marçal	Lisboa
Ernesto V. Ferreira	Central	S. Martinho do Porto
Maria A. M. Pereira Janeiro	Lemos & Filha	Albergaria-a-Velha
João Ferreira Leite	Confiança	Poutena — Vil. do Bairro
Célia F. da Encarnação	Taborda	Fundão
Fernando T. Cavique dos Santos	Neoterapia	Lisboa
Maria de L. Martins Varela	Central	Serpa
Maria A. Campos Pereira	Vaz	Vinhais
Maria E. Nunes Beja	Henasil	Coimbra
Maria A. Branco Barbas	Rodrigues Silva	Coimbra
Maria E. F. P. Moreira Osório	Oliva Teles	Praia da Granja
Francisco N. Alves Bento	Bento	Mcuriscas
Maria M. Pontes Sequeira	Eusébio	Faro
Carlos Alcobia dos Anjos	Torreense	Torres Vedras
José Luís Palma	Vieira	Lisboa
Maria Iesuína M. Pires Rocha	Pereira	Sousel
Maria Judite T. Pais	Barros	Santo estêvão—Benavente
Maria do C. C. Catarino	Oleirense	Oleiros — Funchal
Aurélio Sabino da Silva	Almeida	Funchal
Maria O. A. Ferreira Marques	Coutinho	Vila das Aves—S.to Tirso
Maria I. B. Gouveia Martins	Moura	Almada
Luís de Oliveira Torres	Torres	Redinha — Pombal
Maria Alice Campos António	Lumiar	Lisboa
Maria de Lourdes Baptista	Salta Júnior	Serpa
Maria Celestina A. Barbosa	Scbrado	Campelo — Valongo
Camilo José Condeça	Duarte	Beja
Maria F. Pires Correia Mourão	Central	Montemor-o-Velho
Maria José Lopes Barbosa	Costa Lima	Porto
Ildefonso Tito Guedes Júnior	Martins, Herdeiros	Lisboa
Maria Alice Moreira de Pinho	Nova da Madalena	Chaves
Marília Silva Pereira Lopes	Gomes	Várzea — Penafiel

REGISTOS DIVERSOS

★ A Farmácia Catarino, de Proença-a-Nova, passou a denominar-se *Farmácia Roda*.

★ A Farmácia Dimar, de Lisboa, passou a ser exclusivamente propriedade da farmacêutica Maria Margarida Leal de Carvalho Pereira Norberto.

★ A Farmácia do Laboratório Farmacológico, de Lisboa, passou a pertencer à firma J. A. Fernandes,Sucr.

★ A farmacêutica Maria Henriqueta Lopes de Carvalho cedeu a quota que possuia na Farmácia Rodrigues da Comenda, Lda. (Comenda — Gavião) à farmacêutica Silvina Coelho da Luz Correia.

★ Pela farmacêutica Maria de Lourdes Macedo foi adquirida a quota que o farmacêutico Bernardo Augusto da Costa Simões possuia na Farmácia Curado de Oliveira, Lda., de Setúbal.

★ A farmacêutica Maria da Piedade Rio Tinto cedeu a quota que possuia na Farmácia Arga, Lda., à farmacêutica Tecla Bragança Canada.

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção Geral de Saúde foram licenciadas as seguintes farmácias:

N.º e data do Alvará	Farmácia e Localidade	Director Técnico ou Proprietário
733 (18-10-1956)	Tagus — Lisboa	Maria E. C. G. Sá P. Pinto
734 (20-10-1956)	Algarve — Almada	Maria E. Ferreira Mendes
735 (20-10-1956)	Ibéria — Lisboa	Amândio Martins e A. Mató
736 (20-10-1956)	Oliveira Bomba — Faro	Maria G. Oliveira Bomba
737 (23-10-1956)	Pinto Leite — Landim (Vila Nova de Famalicão)	Eugénia A. Cardoso
738 (27-10-1956)	Central — Cortegaça (Ovar)	Maria M. Serralva e Silva
739 (15-11-1956)	Pátria — Lisboa	Maria E. A. Pinto V. Lopes
740 (27-11-1956)	Nova — Póvoa de S.to Adrião	Paulina C. Magalhães
741 (3-12-1956)	Viriato — Viseu	Lisette A. L. L. Ferreira
742 (10-12-1956)	Carmele — Amadora	Carmele S. Barbosa
743 (19-12-1956)	Santa Maria — Lisboa	Henrique A. Silva
744 (19-12-1956)	Central—S. Martinho do Porto	Ernesto V. Ferreira
745 (20-12-1956)	Fátima — Lisboa	Maria V. M. Costa Figueiredo
746 (7- 1-1957)	Saúde — Aveiro	Maria H. T. Prado e Castro
747 (31- 7-1956)	Sobrado — Sobrado (Valongo)	Maria T. Oliveira Barrosa
748 (31- 8-1956)	S. João — Braga	Orlando P. Rafael Pinto e Mariana A. R. Casal Vilaça
749 (5- 1-1957)	Santa Cruz — Coimbra	Elvira de J. Nunes Gouveia
750 (29- 2-1956)	Santa Isabel — Coimbra	António Gonçalves Dias
751 (8- 2-1956)	Universitária — Lisboa	Silvia Baptista Vaz
752 (15- 1-1957)	Comenda—Comenda (Gavião)	Far. Rodrigues da Comenda, Lda.
753 (5- 2-1957)	Pinto — Rosmaninhal (Idanha-a-Nova)	Florinda Pinto Barata
754 (5- 2-1957)	Vale de Prazeres — Vale de Prazeres (Fundão)	Armando C. R. e Vasconcelos
755 (23- 2-1957)	Soc. Farm. Ascenso, Lda. — Olivais (Lisboa)	Soc. Farmacêutica Ascenso, Lda.
756 (28- 2-1957)	Santos — Ílhavo	Manuel A. Oliveira Santos
757 (12- 3-1957)	Moderna — Castanheiro Norte	Laura Júlia A. Ribeiro
758 (12- 3-1957)	Confiança — Bragança	Maria Augusta P. Lopes
759 (12- 3-1957)	Da Vilarinha — Porto	Maria A. Oliveira Pinheiro
760 (15- 3-1957)	Bragança — Mirandela	Alzira de A. Lemos
761 (25- 3-1957)	Do Mosteiro — Águas Santas (Maia)	Maria J. C. Rodrigues Santos
762 (1- 6-1956)	Almiro—Caparrosa (Tondela)	João Almiro M. M. e Castro

FARMÁCIA À VENDA

Única na localidade. Apura em média 40 contos por mês. Existência actual 210 contos. Informa a Secretaria do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos.

Composto e impresso na Editora Gráfica Portuguesa, Limitada, Rua Nova do Loureiro, 18-34 — Lisboa

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE
SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)
SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA

VOL. VII ✶ 1957 **ABRIL - JUNHO ★ N.º 2**

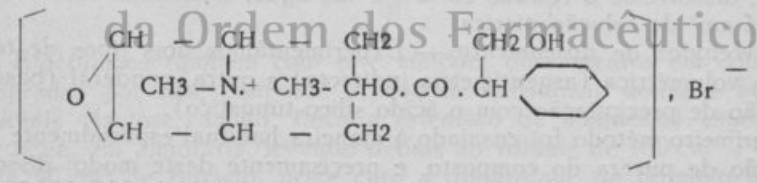
TRABALHOS ORIGINAIS

IDENTIFICAÇÃO E DOSAGEM DO BROMETO DE METESCOPOLAMINA E SEUS PREPARADOS GALÉNICOS (*)

ALUÍSIO MARQUES LEAL
Director dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Escolar de Santa Maria

MARIA AMÉLIA ANDRADE
Lic. em Farmácia

Entre os novos medicamentos anti-colinérgicos e antispasmódicos ùltimamente introduzidos na clínica, merece relevo especial, pela sua grande actividade (cerca de vinte vezes maior que a da atropina) e quase ausência de acções acessórias desagradáveis, o metilbrometo do tropato de epoxitropina, V-0382, ou brometo de metescopolamina (**), estudado, sob o ponto de vista farmacológico e clínico, especialmente por KIRSNER e PALMER [1] e ZUPKO e PROKOP [2], e que tem a seguinte fórmula:



Dada a falta de documentação publicada sobre identificação e doseamento deste composto, de modo a permitir o seu ensaio de pureza e a verificação dos seus preparados galénicos, efectuámos o estudo de algumas propriedades físico-químicas, tendo esse fim em vista — experiências essas que constituem o assunto do presente trabalho.

(*) — Trabalho apresentado ao 3.º Congresso Hispano-Português de Farmácia (Santiago de Compostela, Agosto de 1954).

(**) — Nome genérico aceite pela Comissão dos «N. N. R.» (*J. Am. Med. Assoc.*, **154**, 764, (1954).

PARTE EXPERIMENTAL

1) *Propriedades físico-químicas:* — Os nossos ensaios foram efectuados com três amostras do produto, de origem americana (*), que se apresentavam sob a forma de pó branco, cristalino, de p. f. = 226-230°, cor. (dec.) (aquecimento rápido; imersão do tubo no banho a + 215°).

O brometo de metescopolamina é muito solúvel na água (com reacção sensivelmente neutra), e na acetona diluida; pràticamente insolúvel no álcool, eter e clorofórmio; a solução aquosa a 5 % apresenta um desvio rotatório $[\alpha]$ D = + 22°,6 (³).

Tal como os outros principais alcaloides de núcleo tropânico, dá as clássicas reacções de Vitali e de Wasicky; mas, ao contrário da atropina, cora de amarelo alaranjado pelo ácido azótico, e também pelo ácido sulfúrico (intensificando-se a coloração pelo NO3H).

A solução aquosa a 2 % não precipita pela soda, nem pela amónia; estas soluções, mesmo mais diluidas, precipitam pelos principais reagentes gerais dos alcaloides, nomeadamente o iodo (pp. castanho, imediato), o ácido silico-túngstico (pp. branco, imediato, abundante), o reagente de Nessler (pp. branco-amarelado, imediato, flocoso) e o ácido pícrico (pp. amarelo).

A obtenção do picrato e determinação do seu ponto de fusão, permitem uma identificação segura do brometo de metescopolamina, e sua diferenciação da atropina e escopolamina quer no prduto puro, quer ainda nos comprimidos. A reacção foi praticada por nós sobre a solução a 1 %, adicionando duas vezes o seu volume de soluto aquoso saturado de ácido pícrico; nestas condições obtem-se uma turvação imediata, abundante, sem aspecto micro-cristalino inicial; mas ao fim de alguns minutos o pp. do picrato separa-se nitidamente e apresenta-se sob a forma de massas esféricas micro-cristalinas constituidas por agulhas finas (**). O picrato, lavado e seco, tem p. f. = 151°-153° (tubo imerso no banho a 95-100°) (***).

Na utilização desta reacção para a identificação dos comprimidos, esgota-se o pó equivalente a cerca de 100 mg de brometo de metescopolamina com 2 × 20 cm³ de acetona diluida (2 + 1); filtra-se, evapora-se à secura, dissolve-se o resíduo em 2 cm³ de água, e adiciona-se à solução filtrada 4 cm³ de solução pícrica.

2) *Métodos de doseamento:* — Experimentámos dois tipos de técnicas, uma volumétrica (argentimetria indirecta) e outra, ponderal (baseada na reacção de precipitação com o ácido sílico-túngstico).

O primeiro método foi ensaiado à maneira habitual especialmente para verificação de pureza do composto, e precisamente deste modo: dissolver cerca de 0,30 g (p), em 25 cm³ de água, juntar 5 cm³ de NO_3H, 25 cm³ de NO_3Ag, N/10 e completar com água 100 cm³ agitar, filtrar e titular 50 cm³ de filtrado com sulfocianato de amónio, N/10 (n cm³), em presença de 3 cm³ de solução de alúmen-férrico.

(*) — American Roland Corp.

(**) — Nas mesmas condições o sulfato de atropina dá um pp. microcristalino, quase imediato (com formas lamelares e maclas em roseta) nitidamente diferente.

(***) — Os picratos de atropina e de escopolamina têm respectivamente os seguintes pontos de fusão: 175-176° e 190°.

Tomando para peso molecular do brometo de metescopolamina 398, a percentagem será: (25 — 2n) *3,98*. No quadro seguinte resumem-se os resultados obtidos nalguns doseamentos, os quais são bastante constantes e satisfatórios:

Ensaios	Peso da amostra (p)	NO_3Ag (25-2n)	% obtida
1	0,2984	7,6	101,3
2	0,3000	7,5	99,5
3	0,3000	7,5	99,5
4	0,3009	7,7	101,1
5	0,3000	7,5	99,5
6	0,3000	7,6	100,8

(QUADRO 1)

Depois de alguns ensaios preliminares que mostraram que o pp. com o ácido sílico-túngstico era mais denso em meio fortemente clorídrico e a frio, e que era solúvel na acetona, assentámos na seguinte técnica ponderal: dissolver cerca de 30 mg (p) em 50 cm^3 de água, juntar 2 cm^3 de ClH e 3 cm^3 de solução a 10 % de ácido sílico-túngstico; deixar depositar o pp. durante algum tempo (15 a 30 m., agitando para facilitar a deposição) e filtrá-lo por cadinho de placa porosa tarado (G3 ou G4); lavar com 3× 5 cm^3 de água e secar na estufa a 70°, até peso constante (P).

Admitindo que o pp. do sílico-túngstato de metescopolamina tem a fórmula clássica habitual [4]:

$$SiO_2, 12\,WO_3, 2.OH_2, 4\,Base + n.OH_2$$

e que n = 1, a percentagem de brometo de metescopolamina será:

$$P \times 0{,}355 \frac{100}{p} = 35{,}5 \frac{P}{p}$$

Efectuámos também com este método, doseamentos em comprimidos preparados por nós, contendo 2,5 mg de substância activa e adjuvantes habituais (lactose, amido, talco e estearato de magnésio) esgotando 24 com água, em almofariz, levando depois ao volume de 100 cm^3 e operando sobre 50 cm^3 de filtrado; neste caso a quantidade de brometo de metescopolamina será, naturalmente:

$$P \times \frac{0{,}355}{12}$$

No quadro 2 acham-se resumidos os resultados obtidos em alguns doseamentos do produto puro e daquele preparado galénico, os quais mostram que o método, embora pouco brilhante como elemento de avaliação de pureza, tem interesse prático no ensaio dos comprimidos.

Ensaios	Produto puro			Comprimidos		
	Peso de amostra, em g	Peso do pp. em g	% obtida	Peso do pp. em g	Br. de metesc. por comp. em mg	% em relação ao teórico
1	0,0301	0,0860	101,9	0,0840	2,49	99,6
2	0,0322	0,0871	96,0	0,0862	2,55	102,0
3	0,0300	0,0865	102,4	0,0910	2,69	107,6
4	0,0300	0,0804	95,1	0,0840	2,49	99,6
5	0,0300	0,0794	94,3	0,0828	2,45	98,0
6	0,0300	0,0832	98,5	0,0821	2,43	97,2

(QUADRO 2)

CONCLUSÕES

1) O brometo de metescopolamina distingue-se fàcilmente da atropina não só pelo seu comportamento perante os ácidos sulfúrico e azótico, mas sobretudo pelo aspecto microcristalino e ponto de fusão do seu picrato, o qual permite uma identificação segura deste novo anti-colinérgico nos seus comprimidos, após extracção com a acetona diluída.

2) Na determinação quantitativa do composto, com fins de verificação de pureza, pode usar-se satisfatòriamente uma argentimetria indirecta, tipo Charpentier-Volhard.

3) Embora de resultados um pouco mais irregulares, o método ponderal com ácido sílico-túngstico, pode servir perfeitamente para a verificação dos comprimidos de brometo de metescopolamina, após esgotamento aquoso.

SUMMARY

1) — Metescopolamine bromide easily distinguishes from atropine, owing not only to its behaviour with sulphuric and nitric acids but, above all, to its microcrystaline appearance and the melting point of its picrate, that offers a means for sure testing of this new anticolinergic substance in tablets, after extraction by means of dilute acetone.

2) — In order to assay the degree of purity for the quantitative determination of this compound, an indirect argentimetric method may be used, in the Kindof Charpentier-Volhard method.

3) — The gravimetric method with silico-tungstic acid, though giving/not so regularly results may be thoroughly employed in the testing of metescopolamine bromide tablets, after water exhaustion.

BIBLIOGRAFIA

(1) Kirsner, J. B. e Palmer, W. L.: *J. Am. Med. Assoc.*, **147**, 1620 (1952).
(2) Zupko, A. G. e Prokop, P. L. D.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **43**, 35, 1954.
(3) Ref. da Am. Roland Corp.
(4) Lebeau P. e Courtois, G.: «Traite de Pharmacie Chimique», (Paris 1946).

(Trabalho efectuado no Laboratório da Companhia Portuguesa de Higiene).

ELEMENTOS DE LABORATÓRIO SOBRE A CERA DE ABELHAS DE ANGOLA

CARLOS AVELLAR PEREIRA DYLÉNIA CRISTINA DA SILVA SANTOS

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este trabalho foi executado, com amostras enviadas pela Junta de Exportação de Angola, na secção de análises químicas do Laboratório Farmacotécnico dos Serviços de Saúde e Higiene, a cargo do qual está o serviço analítico daquele Organismo.

Na Província de Angola, csalvo raros casos, numa ou noutra fazenda, o agricultor não se preocupa com a apicultura.

A obtenção da cera, está quase que exclusivamente nas mãos do indígena que a colhe, tirando os favos existentes nas árvores, pedras ou no próprio solo, a molda em esferas e a vende ao comerciante.

De curioso é que muitas vezes, a indicação da colmeia é dada por um pequeno pássaro, conhecido num grande número de regiões pelo nome de «Seque», insistindo com o homem até o levar ao local do enxame, aguardando a curta distância o momento de receber o seu quinhão em larvas e mel.

Preparação da cera pelo indígena

Colhidos os favos por processos verdadeiramente primitivos — pois os enxames são afugentados pelo fogo e a maior parte das vezes queimados — depois de espremidos, para obtenção do mel, são amassados e moldados em esferas, ou mais raramente fundidos nos mais variados recipientes e então a cera é coada através de um pano, no geral de sarapilheira, para buracos abertos no solo.

Após arrefecimento, é retirada dos buracos e grosseiramente limpa dos detritos aderentes.

Purificação da cera

Como a cera adquirida ao indígena vem com bastantes impurezas, cêrca de 25 a 30 %, é a mesma purificada por fusão em água quente, com a qual está em contacto durante algumas horas.

Obtenção das amostras

As amostras ensaiadas, foram obtidas pela Junta de Exportação de Angola, da firma A. Santos Pinto & C.ª e Associação Comercial do Moxico, de ceras das regiões de Malange e Vila Luso.

Preparação das amostras

Fundimos separadamente, em banho de água, cada uma das amostras a ensaiar, homogeneizámo-las o mais possível, por agitação com uma vareta de vidro, deixando-as solidificar durante 24 horas.

Das amostras assim preparadas retirámos as quantidades necessárias para os ensaios.

Características das amostras

Aspecto — Substância amorfa, plástica, apresentando fractura granulosa.

Consistência — Tenaz.

Tacto — Não é untuosa, nem adere à pele.

Cor — Amarelo, ligeiramente avermelhado.

Cheiro — Próprio, lembrando o mel.

Sabor — Levemente balsâmico.

Por fusão — Mancha o papel.

Solubilidade — Solúvel no sulfureto de carbono, benzeno, nas essências e nos óleis, no éter fervente e clorofórmio; pouco solúvel no alcool fervente e insolúvel ou quase insolúvel na água, no éter e no alcool frios.

Prova de empaste

Apertámos uma pequena porção de cera a ensaiar — solidificada 24 horas depois da sua fusão — entre o dedo polegar e o indicador.

Com todas as amostras obtivemos um produto homogénio, sem brilho, que amoleceu com o calor dos dedos sem os untar, mesmo quando entre estes durante largo tempo.

Exame microscópico

Todas as amostras apresentaram uma estrutura amorfa. Dissolvidas na essência de terebintina e depois de solidificadas por evaporação do dissolvente, mostraram um aspecto cristalino.

Peso específico

Técnica: Fizemos a sua determinação pelo método de Hager. Para isso, começámos por obter grânulos de cera, das amostras a ensaiar, deixando-as cair depois de fundidas, gota a gota, sobre álcool de 70°, frio.

Enxugámos os grânulos em papel de filtro e abandonámo-los durante 24 horas, a fim de solidificarem convenientemente.

Ensaiámos cada uma das amostras introduzindo os seus grânulos numa série de 10 pequenas provetas, contendo alcool de densidade variável entre 0,960 e 0,970.

Verificámos que todas elas ficaram em equilíbrio em qualquer ponto do líquido correspondente às densidades seguintes:

Número de ordem das amostras	Peso específico (método de Hager)
1	0,9650
2	0,9654
3	0,9660
4	0,9652
5	0,9654
6	0,9660
7	0,9644
8	0,9650
9	0,9650
10	0,9660
11	0,9650
12	0,9652
13	0,9650
14	0,9662
15	0,9662

Limites das densidades encontradas — 0,9644 a 0,9662.

Ponto de fusão

Base do método: Determinação da temperatura a que funde a cera, por aquecimento lento, quando introduzida num tubo capilar.

Utilizámos o aparelho recomendado pela I. G. P. A. I., que é constituido por dois pequenos recipientes de vidro de diâmetros bastante diferentes — no nosso caso «goblets» — para se introduzirem um dentro do outro; um termómetro graduado em décimos de grau, com alcance de temperatura máxima de 100°C. e vários tubos em U, de vidro incolor, com as duas hastes de tamanhos diferentes e obedecendo a:

Diâmetro interior do tubo	0,15	mm.
Espessura máxima da parede	0,20	mm.
Altura da haste mais curta	60	mm.
Altura da haste mais comprida	80	mm.

Técnica: Fizemos passar a cera fundida para a haste mais longa de um dos tubos capilares de molde a ocupar cerca de 1 cm. de comprimento e ficar distanciada da curvatura do tubo, outro centímetro. Deixámos consolidar durante 24 horas a uma temperatura inferior a 10° C. e unimos o tubo pela haste maior ao reservatório do termómetro, ficando a sua curvatura ao nível da extremidade deste.

Introduzimos o termómetro e o tubo com a cera, na água contida num «goblet» — que estava suspenso dentro de outro, também com este líquido — de maneira a que as extremidades do tubo ficassem fora da água.

Aquecemos suavemente a água, uniformizando a sua temperatura por agitação, para que esta subisse apenas 1° C., por minuto e lêmos o número de graus, precisamente quando a cera, por fusão, ficou transparente.

Repetimos o ensaio três vezes e achámos as médias.

Número de ordem das amostras	Temperatura de fusão (média de três ensaios)
1	63° C.
2	63,25° C.
3	63,5° C.
4	63,5° C.
5	63° C.
6	63,25° C.
7	63,5° C.
8	63° C.
9	64° C.
10	63,5° C.
11	63° C.
12	63,5° C.
13	64° C.
14	63° C.
15	63,5° C.

Limites das temperaturas de fusão encontradas — 63° a 64° C.

Índice de refracção

Determinámos o índice de refracção das ceras a ensaiar, no butiro-refractómetro de Wollny, à temperatura de 70° que reduzimos para 40°.

Número de ordem das amostras	Índice refractométrico a 40° C.
1	44
2	43,9
3	44
4	44,4
5	43,4
6	44
7	43,4
8	44
9	44
10	43,9
11	44
12	43,4
13	44,4
14	44,4
15	43,9

Limites dos índices refractométricos encontrados — 43,4 a 44,4

Dosagem da água

Base do método: Diferença de peso da substância a ensaiar, antes e depois de levada à estufa, à temperatura de 100-105° C.

Técnica: Para uma pequena cápsula, prèviamente seca, e tarada, pesámos 5 gramas de cera a ensaiar e levámos à estufa durante 1 hora à temperatura de 100-105° C.

Deixámos arrefecer no excicador e repetimos o ensaio até peso constante.

Número de ordem das amostras	Água, grs. %
1	0,132
2	0,145
3	0,220
4	0,240
5	0,198
6	0,080
7	0,080
8	0,110
9	0,200
10	0,160
11	0,160
12	0,110
13	0,200
14	0,360
15	0,070

Limites das umidades encontradas — 0,07 a 0,36

Dosagem das impurezas

Base do método : Solubilização da cera, pelo clorofórmio, e separação das suas impurezas por filtração.

Técnica : Para um filtro prèviamente seco e tarado, colocado num funil, deitámos 5 gramas de cera a ensaiar.

Fundimos na estufa à temperatura de 110° C. e deixámos filtrar o mais possível. Lavámos o filtro com clorofórmio quente, até completo arraste da cera, e secámos este na estufa durante 30 minutos, à temperatura de 110° C..

Deixámos arrefecer no excicador e pesámos.

Número de ordem das amostras	Impurezas, grs. %
1	0,92
2	0,92
3	0,96
4	0,60
5	0,30
6	0,60
7	0,50
8	0,20
9	0,20
10	0,60
11	0,20
12	0,60
13	0,20
14	0,30
15	1,80

Limites das impurezas encontradas — 0,20 a 1,80

Índice de acidez

Base do método :Determinação da quantidade de uma solução alcalina titulada, para neutralizar os ácidos livres da cera.

Técnica : Para um matrás deitámos 3,5 gramas de cera a ensaiar e 50 c. c. de alcool étílico neutro. Dissolvemos a quente: adicionámos-lhe V gotas de um soluto alcoólico de fenolftaleína a 2 % e de uma bureta, pouco a pouco, soluto alcoólico N/10 de hidróxido de potássio até viragem para cor rósea persistente, operando sempre sob a acção do calor.

Lemos o números de c. c. de soluto alcalino gasto e anotámos.

Número de ordem das amostras	Índice de acidez
1	19,39
2	19,60
3	18,10
4	18,60
5	19,40
6	20,35
7	17,90
8	20,20
9	20,00
10	18,30
11	20,00
12	20,03
13	19,70
14	19,90
15	20,35

Limites dos índices de acidez encontrados — 17,90 a 20,35

Índice de saponificação

Base do método : Determinação da quantidade de uma solução alcalina titulada para saponificação da cera.

Técnica : Para um matrás introduzimos 2 gramas de cera a ensaiar, 25 c. c. de um soluto alcoólico N/2 de hidróxido de potássio e uns grânulos de pedra pomes. Adaptamos-lhe uma rôlha com um tubo de vidro com mais de 1 metro de comprimento — para servir de tubo de refluxo — e aquecemos durante 6 horas a banho de água fervente.

No dia seguinte levámos novamente ao banho de água, cerca de 20 minutos, retirámos o tubo de refluxo, juntámos-lhe V gotas de um soluto alcoólico de fenolftaleína a 2 % e de uma bureta, soluto N/2 de ácido clorídrico até desaparecimento da cor vermelha, mantendo-se o líquido quente, para se evitar a solidificação.

Lemos o número de c. c. gasto e anotámos.

Fizemos um ensaio a branco, operando nas mesmas condições do ensaio anterior.

Número de ordem das amostras	Índice de saponificação
1	95,30
2	89,80
3	89,80
4	92,60
5	89,10
6	93,90
7	91,20
8	87,00
9	92,60
10	92,60
11	89,80
12	93,90
13	88,90
14	87,00
15	90,40

Limites dos índices de saponificação encontrados — 87 a 95,3

Índice de esterificação

É obtido por diferença entre os resultados encontrados nos índices de saponificação e de acidez.

Número de ordem das amostras	Índice de esterificação
1	75,90
2	70,20
3	71,70
4	74,00
5	69,60
6	73,55
7	73,30
8	66,80
9	72,60
10	74,30
11	69,80
12	73,50
13	69,20
14	67,10
15	69,70

Limites dos índices de esterificação encontrados — 66,8 a 75,9

Quociente de Hubl

É determinado estabelecendo-se a razão entre os resultados obtidos nos índices de esterificação e de acidez.

Número de ordem das amostras	Quociente de Hubl
1	3,9
2	3,6
3	3,8
4	3,9
5	3,6
6	3,6
7	4,1
8	3,3
9	3,6
10	4,1
11	3,5
12	3,6
13	3,5
14	3,4
15	3,4

Limites dos quocientes de Hubl encontrados — 3,3 a 4,1

Determinação de algumas das principais substâncias usadas na falsificação da cera de abelhas

Pesquisa de féculas: Num «goblet» fizemos ferver água contendo um pouco da amostra a ensaiar e adicionámos ao líquido umas gotas de soluto de lugol.

Nos vários ensaios, não obtivemos qualquer coloração azulada — ausência de féculas.

Pesquisa de resina (Colofonia): Por aquecimento fundimos 3 gramas da amostra a ensaiar num pouco de alcool de 80° e agitámos bem.

Após arrefecimento, filtrámos e evaporámos o filtrado até obtenção de resíduo. Adicionámos a este um pouco de anidrido acético e umas gotas de soluto sulfúrico (1).

Não obtivemos nos ensaios efectuados qualquer coloração violácea — ausência de resina.

Pesquisa de estearina (2): Pesámos 3 gramas de cera a ensaiar e introduzimos esta num matrás de 100 c. c., contendo 10 c. c. de alcool de 80°;

(1) De densidade 1,53.

(2) Esta reacção só tem valor, nas concentrações de estearina superiores a 1 %, com as quais se dá uma forte turvação ou precipitação, devendo-se ter em conta também a possível existência de resina.

aquecemos até completa fusão da cera e deixámos arrefecer, agitando de quando em quando. Filtrámos e adicionámos ao filtrado água destilada.

Nos ensaios o líquido ficou só ligeiramente opalescente — ausência de estearina.

Pesquisa de parafina e ozokérite: Num «goblet» contendo um pouco de alcool amílico, dissolvemos 2 gramas da cera a ensaiar e aquecemos com ácido sulfúrico. Após destruição desta, não se observou qualquer camada sobrenadante em nenhuma das amostras — ausência de parafina e ozokérite.

Confirmámos esta reacção, com o aquecimento de uma parte aliquota das amostras, no ácido sulfúrico concentrado, à temperatura de 60° C..

Não obtivemos coloração negra.

Pesquisa da cera de carnaúba: Para um tubo de ensaio contendo 20 c. c. de alcool butílico normal, deitámos 0,1 gr. da amostra a ensaiar. Dissolvemos a cera mergulhando o tubo em água fervente, agitando-o cuidadosamente durante o aquecimento. Terminada esta operação introduzimos novamente o tubo num banho de água à temperatura de 60° C. e deixámos arrefecer durante 2 horas.

Retirámos uns cristais que se formaram e observámos ao microscópio serem constituidos por agulhas e ramos estrelados, sem o aparecimento de massas amorfas — ausência de cera de carnaúba.

Idênticos resultados obtivemos em todas as amostras.

Pesquisa de cera do Japão e outras gorduras: Num tubo de ensaio fundimos cerca de 1 grama de cera a analisar, juntámos-lhe uns cristais de bissulfato de potássio fundido, e aquecemos a fogo directo.

Em todas as amostras notámos um cheiro irritante, mas diferente do da acroleína, o que confirmámos pela introdução, na entrada do tubo, de um papel indicador [1].

Corantes estranhos

Pesquisa de cúrcuma: Para um tubo de ensaio deitámos cerca de 1 grama de raspas da cera a ensaiar e um pouco de amoníaco; agitámos convenientemente e observámos a coloração formada.

Em nenhuma das amostras obtivemos coloração vermelho escuro — ausência de cúrcuma.

---

[1] Tiras de papel de filtro embebidas numa solução de nitroprussiato de sódio e piperidina.

Quadro dos limites encontrados (cera amarela)

Determinações	Limites
Peso especifico a 15° C.	0,9644 a 0,9662
Ponto de fusão	63° a 64°
Índice de refracção a 40°	43,4 a 44,4
Água	0,07 a 0,36
Impurezas	0,20 a 1,80
Índice de acidez	17,90 a 20,35
Índice de saponificação	87 a 95,3
Índice de esterificação	66,8 a 75,9
Quociente de Hubl	3,3 a 4,1

CONCLUSÃO

Os limites das determinações efectuadas — que são os da maior importância — enquadram-se perfeitamente dentro das normas ou métodos estabelecidos por vários países para a cera de abelhas (cera amarela), o que prova não haver alteração na composição da cera de abelhas de Angola nem a existência de falsificações nos produtos ensaiados.

SUMMARY

The limits for the tests assayed — the most important in fact — are frankly found within the rules or methods established in several countries for beeswax (yellow wax) thus showing that no alteration exists in the composition of beeswax from Angola; nor any adulteration in the products tested is verified.

Luanda, Dezembro de 1955.

REVISÕES DE CONJUNTO

DETERMINAÇÃO DA ACTIVIDADE PROTEOLÍTICA DA PEPSINA

MANUEL LOPES
Assist. da Esc. Farm. de Lisboa

GENERALIDADES

A determinação da actividade proteolítica da pepsina, tal como de outras proteases, tem sido objecto de numerosos trabalhos. Porém, só há pouco tempo se têm obtido conhecimentos que abrem perspectivas ao estabelecimento de técnicas de determinação quantitativa satisfatórias.

Efectivamente, a degradação enzimática das proteínas constitue um problema bastante complexo e ainda bastante mal conhecido. Em 1888, LEON GARNIER (1), referindo-se às fases sucessivas por que passam as substâncias albuminóides até chegar ao estado de peptonas, por acção da pepsina, escrevia:

«Em primeiro lugar dissolvem-se sob a influência do ácido clorídrico, transformando-se em ácido-albumina ou syntonina, a qual depois, pelo contacto com a pepsina, passa pouco a pouco ao estado de peptona». Acentua o A., no entanto, que o fenómeno na realidade não é tão simples como parece por esta simples descrição, porquanto a experiência tem mostrado que se deve admitir, entre a syntonina e a peptona verdadeira, um ou vários produtos intermediários de existência passageira que, por uma acção prolongada do fermento, se convertem em peptona. Entre estes produtos intermediários contam-se as propeptonas de Schmidt-Mulheim e a hemi-albuminose de Kühne.

A par do imperfeito conhecimento da acção enzimática da pepsina, tal como de outros fermentos, também pouco se conhece da sua natureza. Na verdade a maior parte dos ensaios realizados com o fim de conhecer a constituição da pepsina não forneceram resultados que permitam esclarecer a estrutura deste fermento.

Descoberta já em 1836 por SCHUMANN (2), só há pouco tempo foi estabelecido o seu peso molecular aproximado — 34.000.

Este fermento contém poucos amino-ácidos básicos pelo que o seu ponto isoeléctrico e o seu pH se situam na zona ácida.

Os trabalhos recentes de V. W. ARNDT e RILEY (3), utilizando um método de dispersão com Raios X, contribuiram para o estabelecimento da estrutura da pepsina.

Ensaios de avaliação da actividade proteolítica

Os métodos de ensaio da pepsina até agora estabelecidos não permitem um doseamento pròpriamente dito, mas apenas comparar a actividade das várias pepsinas, ou determinar a rapidez ou a cinética da acção da pepsina.

Temos assim ensaios comparativos, no primeiro caso, e ensaios quantitativos no segundo.

Nestes ensaios pode seguir-se um dos seguintes caminhos:

1.º — medir a velocidade de digestão de um prótido insolúvel por acção da pepsina;

2.º — fazer actuar a pepsina sobre um prótido já dissolvido e medir o

tempo necessário para prosseguir a digestão até um ponto determinado ou avaliar o prótido não atacado;

3.º — fazer o estudo da clivagem dos prótidos por métodos químicos, determinando as funções ácidas após bloqueamento das funções amina pelo formol (Sörensen);

4.º — fazer actuar a pepsina sobre um prótido já dissolvido e medir o progresso da digestão por métodos físicos: conductibilidade, viscosidade, turvação, etc.

Qualquer destes ensaios exige que se opere sempre em condições idênticas de concentração, temperatura, acidez e sobre uma substância proteica determinada e o melhor definida possível.

Ensaios quantitativos

Neste tipo de ensaios incluem-se os métodos de PETIT e de MAQUENNE. Nestes ensaios há a considerar:

1.º — O substracto proteico: CORSIVAT [4] e GUIBOURT propuseram a fibrina de porco como um dos melhores substractos proteicos. Inicialmente empregava-se a fibrina escorrida, que apresenta o inconveniente de não conter sempre o mesmo teor de humidade e por isso tem sido substituída pela fibrina seca a 40°C, que fornece um produto sempre idêntico, embora mais difícil de digerir que a fibrina escorrida.

CORTESI propôs a edestina, globulina das sementes do cânhamo, substracto solúvel, bem definido, que pode substituir vantajosamente a fibrina.

A clara de ovo foi também proposta e tem sido adoptada por grande parte das farmacopeias. O ovo deve ser cozido em condições bem determinadas de tempo e temperatura e depois passado por tamis.

Tem-se verificado que as condições de coagulação, de divisão e a própria idade do ovo têm influência considerável nos resultados obtidos, não permitindo muitas vezes resultados reproduzíveis.

2.º — A acidez: A pepsina exerce a sua actividade proteolítica em determinadas condições óptimas de acidez, variando no entanto com a natureza do substracto proteico e o estado deste substracto e ainda com a natureza da própria pepsina. Parece que as melhores condições são a pH compreendido entre 1,7 e 2,6.

A acidez do meio de ensaio tem sido obtida com ácido láctico, ácido clorídrico ou com tampões. Porém, nenhum destes tampões permite manter um pH constante, porque as impurezas associadas à pepsina podem modificar o pH. Por outro lado o emprego de tampões mais efectivos é muitas vezes inadequado porque a forte ionização inibe a acção da pepsina.

3.º — Temperatura: A temperatura mais favorável é de 50°. A temperatura faz variar o resultado do ensaio.

É necessário estabelecer o equilíbrio da temperatura antes de pôr em presença o substracto e o fermento, não só para evitar a alteração da pepsina pelo ácido mas também porque o tempo necessário para obter o equilíbrio da temperatura da mistura de reacção poderá variar e originar variação do resultado. Parece preferível conduzir a operação em termostato de água do que em estufa.

4.º — Duração do ensaio: A duração média é de 6 horas; porém alguns A.A. preferem 10 a 12 horas e outros 2 a 5 horas.

O tempo estabelecido por cada técnica é normalmente convencional.

5.º — Termo de reacção: Deve observar-se exactamente, porquanto o resultado pode variar consoante a temperatura a que se pratica o ensaio com ácido azótico.

Método de Petit

A farmacopeia francesa adoptou este método, operando pela seguinte técnica:

Dissolver em balão marcado de 100 ml 1 g de pepsina em água destilada e completar o volume de 100 ml.

Introduzir num balão de 125 ml, com rolha de vidro:

Soluto de pepsina a 1 %	5 ml
Ácido clorídrico N/1	4,5 ml
Fibrina de porco seca (reagente)	2,5 g
Água destilada	60 ml

Agitar e colocar o balão em termostato a 50ºC. Digerir por 6 horas, agitando frequentemente até completa dissolução da fibrina e depois de hora a hora.

Determinar o pH do líquido de reacção no fim da operação, utilizando a heliantina. Este pH deve ser 3,4. Arrefecer ràpidamente o líquido e filtrar até obter filtrado límpido.

A 10 ml do filtrado à temperatura de 17-19ºC juntar 1 ml de ácido azótico. O líquido deve ficar límpido.

Método de Maquenne

Introduzir em vários balões 10 g de fibrina fresca, 60 g de água acidulada com 1 % de ácido clorídrico e mantê-los a b/m a 30º. Juntar então a cada balão respectivamente doses decrescentes de pepsina: 0,25, 0,23, 0,2, 0,16 g. Deixar em contacto por 6 horas e, depois de filtração e arrefecimento a 20ºC, juntar XX gotas de ácido azótico a cada balão.

Se nos 3 primeiros balões não se produz precipitado e precipita o 4.º balão, diz-se que o título da pepsina está compreendido entre 50 e 60.

Por este método determina-se o poder peptonizante mínimo da pepsina.

As farmacopeias inglesa, espanhola, argentina, mexicana, chilena, belga, portuguesa e o Formulário nacional americano adoptaram ensaios quantitativos, empregando como substracto proteico a albumina de ovo coagulada.

As farmacopeias inglesa, americana, argentina, mexicana, etc. exigem pepsinas de títulos elevados — 3.500 ou 2.500 —, enquanto outras farmacopeias, como a portuguesa exigem títulos baixos — 100.

As farmacopeias inglesa e americana fazem a leitura da reacção pelo volume de albumina não dissolvida, enquanto as técnicas de outras farmacopeias, como a portuguesa, espanhola, etc. mandam filtrar o produto de reacção e ensaiar o filtrado com ácido azótico.

Nenhuma das técnicas referidas permite um ensaio quantitativo rigoroso, mas apenas são ensaios limites convencionais destinados a determinar um mínimo de actividade em condições estabelecidas por cada método. Pràticamente é a técnica americana a única que estabelece um ensaio comparativo com uma pepsina padrão, reduzindo assim os erros provenientes da técnica operatória, enquanto as técnicas da farmacopeia francesa e inglesa são menos rigorosas e os resultados obtidos estão mais sujeitos a erros.

Ensaios Comparativos

Estes métodos são frequentemente usados em biologia. Têm sido propostos vários métodos, alguns dos quais se baseiam nas propriedades físicas dos líquidos de digestão. Assim, podem observar-se variações do poder rotatório; variações da viscosidade; variações das propriedades espumantes que possuem as soluções de albumina e que as peptonas não têm.

Os métodos biológicos baseiam-se na quantidade de substâncias proteicas digeridas num tempo determinado.

Destes métodos destacamos os seguintes:

Processo de Mett:

Introduz-se num tubo capilar a albumina de ovo, que se coagula pela água a 95°C exactamente por 5 minutos. Abandona-se o tubo durante 3 a 4 dias antes de o utilizar. Corta-se em pequenos pedaços e põem-se a digerir estes tubos de albumina em condições determinadas. Faz-se um ensaio comparativo com uma pepsina de título conhecido. Mede-se o comprimento das porções de tubo em que a albumina se dissolveu. Os resultados são calculados segundo a lei de SCHÜTZ-BORISOW ([5]), em função do quadrado da soma média do comprimento dos cilindros de albumina solubilizada nos extremos de cada tubo, num intervalo de tempo constante.

Assim, se um líquido digerir 2 mm de albumina e outro 3 mm no mesmo tempo, as quantidades relativas de pepsina são de 4 para 9.

Processo de Ridder e Schmidt:

Escolhem-se 2 cilindros de albumina do mesmo peso. Um seca-se a 120°C e depois pesa-se; o outro é posto a digerir no líquido com pepsina durante um tempo determinado. No fim deste tempo retira-se do líquido de digestão, seca-se e pesa-se.

Procede-se comparativamente com uma pepsina padrão. Comparam-se os pesos de albumina dissolvida nos dois casos.

Processo de Grutzner:

Cora-se a fibrina com picrocarminato de amónio e utiliza-se esta fibrina corada no ensaio da pepsina.

À medida que a fibrina se dissolve abandona a sua substância corante, podendo-se avaliar por colorimetria a quantidade de fibrina dissolvida e comparar o resultado da pepsina a analisar com o da pepsina padrão.

Processo de Brücke:

Fazem-se diluições de duas pepsinas

$$P, \frac{P}{2}, \frac{P}{4}, \frac{P}{8}, \frac{P}{16}, \text{ etc. e } p', \frac{p'}{2}, \frac{p'}{4}, \frac{p'}{8}, \frac{p'}{16}, \text{ etc.}$$

Junta-se ácido clorídrico a 1 % em igual quantidade a todas as diluições e põem-se na estufa com o mesmo peso de albumina de ovo cortada em cubos idênticos. Depois de um certo tempo, observa-se em cada série, entre os balões em que o cubo de albumina foi completamente digerido, qual o que contém a menor quantidade de pepsina.

Por exemplo, se os mesmos pesos de albumina foram dissolvidos nas diluições $\frac{P}{4}$ e $\frac{p'}{8}$ temos que $\frac{P}{4} = \frac{p'}{8}$ ou seja $p' = 2P$.

Isto é, a pepsina p' é duas vezes mais activa que a pepsina P.

De todos estes métodos comparativos é o de METT o que tem sido mais usado.

CRIPPA ([6]) utilizou o método original de METT, depois de lhe introduzir modificações técnicas, no estudo de numerosos catalizadores bioquímicos relacionados com a proteolise pépsica. Este A. estudou o grau de inibição ou de activação da proteolise em meio pépsico, de muitas substâncias de funções químicas bem determinadas.

Entre as substâncias capazes de provocar variação considerável na actividade proteolítica da pepsina in vitro, CRIPPA estudou especialmente o fenol e os seus derivados ([7]) : p-nitrofenol, p-aminofenol, p-clorofenol, o-clorofenol, p-bromofenol e também os polifenóis: resorcina, pirocatequina, hidroquinona, floroglucina, pirogalhol, etc., verificando que todas estas substâncias têm uma considerável acção inibidora sobre a proteolise.

Também o mesmo A. ([8]) estudou por este método a acção da ureia sobre a proteolise in vitro, verificando que ela é um bom promotor da proteolise.

Derivados da ureia como a tioureia são também promotores, enquanto o etiluretano, o biureto e o ácido barbitúrico são inertes e a guanidina, creatina e criatinina são inibidores da acção pépsica.

CAVICCHI SANDRI ([9]), utilizando o mesmo método, estudou a acção da nicotina sobre a actividade pépsica in vitro, verificando que ela manifesta uma nítida acção inibidora da proteolise.

O mesmo A. ([10]), empregando este método em ensaios in vitro, verificou que a cafeina manifesta uma nítida acção promotora da proteolise.

Por outro método E. TRIA ([11]) verificou a acção activante do ácido ascórbico e a acção inibidora dos ácidos gordos.

Outros métodos

TSUTOMU YAMAHA ([12]) descreve um método nefelométrico de doseamento da actividade da pepsina, cuja técnica resumida é a seguinte:

A mistura de 2 ml de caseína a 0,3 % ajustada a pH-2,2,1 ml de tampão de ácido clorídrico e acetato de sódio a pH-2,2 e 1 ml de soluto de pepsina é digerida a 50°C. A 1 ml da mistura de reacção juntar sucessivamente 1 ml de hidroxido de sódio 0,075N, 2 ml de goma arábica a 2 % e 2 ml de ácido tricloracético a 5 % e determinar o coeficiente de extinção a 400 Mμ.

O A. verificou que os resultados obtidos por este método estão de acordo com os obtidos por determinação da tirosina no filtrado desproteinizado.

Nenhum dos métodos referidos permite um doseamento satisfatório e rigoroso da pepsina.

Os métodos comparativos fornecem resultados que, dentro de certos limites, permitem comparar a actividade de cada produto com a de uma pepsina tomada como padrão. Os métodos quantitativos são apenas ensaios limites convencionais destinados a avaliar a actividade mínima duma pepsina, em determinadas condições.

Apenas a técnica americana é simultâneamente um ensaio comparativo e quantitativo, mas ainda um ensaio limite.

Realmente pode estabelecer-se aproximadamente a relação das actividades respectivas de diferentes preparações do mesmo fermento, quando se comparam velocidades iniciais de reacção; porém, no final da reacção apenas se podem obter valores de ordem de grandeza aproximada e, portanto a precisão dos ensaios é muito pequena.

Os produtores de pepsina exprimem empírica e relativamente às unidades das farmacopeias a actividade enzimática dos seus produtos. Em consequência existem no mercado pepsinas cujo título indicado varia entre largos limites.

Os produtores e utilizadores de pepsina empregam hoje um ensaio pouco mais do que qualitativo como ensaio quantitativo.

Assim se justificam as divergências encontradas nos ensaios das várias pepsinas e a necessidade de estabelecer um método mais rigoroso para medir a actividade proteolítica.

Os trabalhos de M. R. BARRÉ ([13]), sobre a influência do ácido fítico na digestão pépsica de diferentes proteínas, serviram de base a M. JEAN-EMILE e MME. HENRIETTE VILLIERS-HUIBAN ([14]) para fazerem o estudo da apreciação quantitativa da actividade das preparações de pepsina.

Na verdade, várias publicações ([15, 16, 17, 18 e 19]) têm posto em evidência a formação de combinações entre diversos derivados fosfatados e as proteínas. Entre vários derivados fosfatados estudados, o ácido inositohexafosfórico (ácido fítico) é o que fornece combinações mais estáveis e mais ricas em fósforo ([20]).

Estas combinações manifestam-se pela insolubilização das proteínas abaixo do seu ponto isoeléctrico a um pH próximo de 2.

A combinação do ácido fítico-proteína parece efectuar-se por salificação dos agrupamentos básicos ionisáveis da proteína pelas funções ácidas do ácido fítico.

A modificação das cargas eléctricas devida à salificação e a modificação da estrutura arquitectónica da proteína provoca a sua insolubilização. Em virtude do valor do pK das seis funções ácidas fortes do ácido fítico, a combinação é mais estável entre pH — 2 e 3., e nestas condições a combinação é estequiométrica, isto é, a cada átomo de fósforo do ácido fítico corresponde um grupo básico ionisável da proteína.

BARRÉ verificou que o ácido fítico se comporta como um inibidor activo da digestão pépsica.

Este A. propõe um novo método de determinação da actividade das proteases pela seguinte técnica:

O substracto proteico é posto a digerir pela protease em condições de pH, temperatura e tempo determinadas. Depois o substracto não hidrolisado ou pouco hidrolisado é precipitado pelo ácido fítico a pH próximo de 2,5 e é em seguida doseado, redissolvendo-o directamente no reagente para dar a reacção do biureto.

COURTOIS e VILLIERS-HUIBAN (citado), baseados nos trabalhos de BARRÉ e outros, realizaram ensaios orientados no sentido de estabelecer uma técnica precisa e de fácil execução, fundada na precipitação fítica da proteína não degradada pela pepsina.

Sabendo-se que o ácido fítico é um reagente precipitante das proteínas

de elevado peso molecular, que se podem utilizar na determinação da actividade proteolítica da pepsina, mas já não precipita com produtos de degradação delas, por exemplo peptonas — porque com as proteínas de baixo peso molecular a salificação dos grupos básicos pelo ácido fítico não provoca modificações na arquitectura geral da molécula de modo a originar a sua insolubilização — houve que escolher o substracto, isto é, a proteína sobre a qual actuaria o fermento.

Os A.A. preferiram o uso de um substracto solúvel, melhor que a fibrina, a caseína e a albumina de ovo coagulada.

A utilização de um substracto em solução evita a necessidade de agitação regular durante o ensaio.

Está em estudo a possibilidade do emprego de polipeptidos sintéticos. Entretanto têm-se utilizado proteínas globulares por serem as que mais frequentemente se encontram nos alimentos e portanto aquelas sobre que actua normalmente a pepsina quando usada com fins terapêuticos.

Os A.A. escolheram a edestina — globulina das sementes de cânhamo, que se encontra no mercado em bom estado de pureza (*).

As técnicas operatórias foram as seguintes:

a) *Substracto:* Soluto de edestina a 20 mg/ml — triturar 2 g de edestina, em almofariz, com 10 ml de água destilada, juntar, gota a gota e triturando, 2,5 ml de ácido clorídrico N/1 e completar 100 ml. Conservar a cerca de 0°C.

b) *Soluto tampão:* Juntar 50 ml de cloreto de potássio M/5 com 30 ml de ácido clorídrico N/5 e completar 200 ml com água destilada.

c) *Enzima:* Prèviamente seco em exsicador de vácuo à temperatura ambiente até peso constante. No momento do ensaio a pepsina é dissolvida por agitação no soluto tampão.

d) *Condições da hidrólise:* Para 3 tubos de centrifuga de fundo cónico de 45 ml de capacidade, numerados de 1 a 3 medir pela ordem os reagentes:

	Tubo n.º 1	Tubo n.º 2	Tubo n.º 3
Soluto de edestina a 2 %	2,5 ml	0 ml	2,5 ml
Soluto tampão	2,5 ml	2,5 ml	3,5 ml
Água destilada	10 ml	11 ml	10 ml

Colocar os tubos em b/m a 37°C por 30 minutos e juntar 1 ml do soluto de pepsina aos tubos 1 e 2; manter os 3 tubos durante um tempo determinado no banho a 37°. Terminado este tempo de hidrólise arrefecer os tubos o mais ràpidamente possível em água gelada, juntar a cada tubo 2,5 ml de ácido fítico M/20 e completar o volume de 20 ml com água destilada.

O precipitado que se forma imediatamente sedimenta por repouso na geleira durante 30 minutos. Os tubos devem ser mantidos em banho de água arrefecida porque a pepsina conserva uma pequena parte da sua actividade em presença do ácido fítico.

Os tubos são em seguida centrifugados a 6.000 rotações durante 10 minutos. O líquido sobrenadante é recolhido e o tubo é invertido sobre papel de filtro para escorrer — o precipitado fica muito aderente ao tubo.

(*) H. La Roche.

A precipitação pelo ácido fítico das proteínas não digeridas, enquanto os produtos da proteólise ficam em solução, deixa várias possibilidades de aplicação analítica:

a) Doseamento da proteína associada ao ácido fítico no precipitado.
b) Doseamento dos produtos de digestão na fracção solúvel.
c) Emprego dum volume conhecido de ácido fítico e determinação do ácido fítico não precipitado com a proteína.

Relativamente à alínea *a*) os A.A. determinaram no precipitado:

1) O teor em azoto total pelo método Kyeldhall;
2) O teor em fósforo fítico doseando o ácido ortofosfórico depois de mineralização;
3) Doseamento colorimétrico da proteína precipitada utilizando a reacção do biureto.

Quanto à alínea *b*) é possível determinar as ligações peptídicas intactas pela técnica do biureto, ou um aminoácido particular como a tirosina ou ainda o azoto total.

Quanto à alínea *c*), para o doseamento do ácido fítico os A.A. preferiram ao doseamento do ácido ortofosfórico depois de mineralização, o método volumétrico com percloreto de ferro utilizando o sulfocianato de amónio como indicador.

Elementos de escolha dos métodos analíticos

Os A.A. verificaram que o doseamento da tirosina conduzia a percentagens de hidrólise mais elevadas do que as obtidas pelas outras técnicas.

Com efeito, este doseamento só representa um aspecto limitado da proteólise — o ataque das ligações peptídicas onde está ligada a tirosina.

As outras técnicas permitem seguir de uma maneira menos específica mas mais geral a degradação pépsica da edestina. Na realidade estes doseamentos globais fornecem resultados ligeiramente diferentes porque traduzem aspectos muito distintos duma reacção muito complexa. Por um lado, as taxas de ácido fítico combinado com a proteína precipitável correspondem ao teor em grupos básicos desta proteína. Por outro lado, a reacção do biureto sobre o precipitado indica a proporção de ligações peptídicas intactas. E ainda, duma maneira mais abstracta, a taxa de azoto total do precipitado representa apenas a média de uma mistura de aminoácidos combinados pelas ligações peptídicas.

Para avaliar a actividade duma preparação farmacêutica de pepsina, parece preferível escolher as técnicas mais rápidas e mais fáceis de executar entre as que têm o mesmo valor teórico.

Portanto, segundo este critério, as duas técnicas a preferir seriam:

— O doseamento da proteína precipitada pela reacção do biureto, por colorimetria;

— E a titulação volumétrica do excesso de ácido fítico.

Estes dois doseamentos são realizáveis no mesmo ensaio, pois um é feito no precipitado e o outro no líquido sobrenadante.

As percentagens de hidrólise avaliadas por estas duas técnicas são da mesma ordem de grandeza.

Os A.A. ao escolherem um modo de exprimir os resultados dos novos ensaios propostos, preferem referir a actividade das preparações de pepsina à de uma amostra de referência, por exemplo a pepsina cristalizada de

Northrop, enquanto não se dispuser de preparações definidas mais activas, e fugir à criação de uma nova unidade arbitrária que viria provocar confusões com as antigas unidades que vêm sendo usadas empìricamente.

O título das pepsinas comerciais indicaria assim a proporção de pepsina padrão que elas conteriam.

Os ensaios realizados mostram que, para titular uma pepsina por uma técnica baseada no ácido fítico, as medidas de actividade devem ser efectuadas em condições em que se aprecie a velocidade inicial da proteólise. Propõem a seguinte técnica operatória:

— Determinar a percentagem de hidrólise da edestina por x Mg de pepsina padrão com diversos tempos de reacção. Inscrever em abcissas os tempos e em ordenadas as percentagens de hidrólise e traçar uma linha de titulação. Pelo ponto correspondente a 25 % de hidrólise tirar uma paralela ao eixo das abcissas. No ponto de intersecção desta paralela com a linha de titulação tirar uma perpendicular que encontra o eixo das abcissas num ponto correspondente ao tempo t_1 necessário para obter 25 % de hidrólise.

Estabelecer do mesmo modo a linha de actividade em função do tempo com y Mg de pepsina a analisar: seja t_2 o tempo necessário para atingir 25 % de hidrólise.

A relação $\frac{t_1 - x}{t_2 - y} \times 100$ representa a percentagem de pepsina padrão na preparação a ensaiar.

DUMAZERT, GHIGLIONE e BOZZI-TICHADOU ([20]) utilizaram também o ácido fítico para insolubilizar a globulina não digerida por proteólise parcial com a pepsina, a papaína e as proteases pancreáticas.

Todos estes trabalhos recentes abriram caminhos para o estabelecimento de novas técnicas de doseamento da actividade das proteases, prevendo-se o abandono dos ensaios limites pouco rigorosos actualmente inscritos nas farmacopeias.

BIBLIOGRAFIA

([1]) GARNIER, Leon: «Ferments et Fermentations», Paris (1888).
([2]) LENHARTZ, E.: «Fisiologia Química», Barcelona (1949).
([3]) ARNDT, U. W. e RILEY, D. P.: *Phil. Trans. Roy. Soc.*, London. A 247, 409 (1955) por *C. A.* **49**, 9702-b. (1955).
([4]) GORIS, Al.; LIOT, A. et JANOT, M. M.: «Pharmacie Galénique» (1949).
([5]) SCHÜTZ, E.: *Z. Physiol. Chem.*, **9**, 577, por *Il Farmaco* Ed. Cient., **10**, 599, (1955).
([6]) CRIPPA, G. B. e col.: *Gazz. chim. ital.* **68**, 4, 224, (1938). Ref. por (9).
([7]) CRIPPA, G. B. e MAFFEI, S.: *Gazz. chim. ital.* **69**, 171 (1939). Ref. por (9).
([8]) CRIPPA, G. B. e MAFFEI, S.: *Gazz. chim. ital.* **69**, 263 (1939). Ref. por (9)
([9]) SANDRI, G. C.: *Il Farmaco*, Ed. Cient. **10**, 502 (1955).
([10]) SANDRI, G. C.: *Il Farmaco*, Ed. Cient. **11**, 1009 (1956).
([11]) TRIA, E.: *Rend. Accad. Lincei*, **29**, 632, (1939), Ref. por (9).
([12]) TSUTOMU YAMAHA: *Bull. Natl. Hyg. Lab.*, Tokyo, n.º 72, 109 (1954) por *C. A.*, **49**, 7185-i (1955).
([13]) BARRÉ, M. R.: *Ann. pharm. franc.* **14**, 182 (1956).
([14]) COURTOIS, M. J.-E et VILLNERS-HUIBAN H.: *Ann. pharm. franç.* **14**, 639 (1956).
([15]) BARRÉ R.: *Bull. soc. chim. biol.* **33**, 1473 (1951), Ref. por (13).
([16]) BARRÉ R.: «Thèse Doct. Sc. phys.», Paris (1953). Ref. por (13).
([17]) BARRÉ R.: et COURTOIS, J. E.: *Bull, soc. chim. biol.* **35**, 931 (1953). Ref. por (13).
([18]) BARRÉ R.: et COURTOIS, J. E.: *Bull. soc. chim. biol.* **31**, 740 (1949). Ref. por (13).
([19]) BARRÉ R.: et COURTOIS, J. E.: *Bull. soc. chim. biol.* **35**, 913 (1953). Ref. por (13).
([20]) DUMAZERT, C., GHIGLIONE, C. et BOOZZI-TICHADOU, M.: *Bull. soc. chim. biol.*, **37**, 40, 1956, Ref. por (14).

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

DETERMINAÇÃO DA ISONIAZIDA EM PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO p-AMINOSALICILATO DE SÓDIO

MITCHELL, B. W.; HAUGAS, E. A. e Mc ROE, C. S.; *J. Pharm. Pharmacol*, **9**, 42 (1957)

O emprego frequente das associações da isoniazida com o sal sódico do ácido p-aminosalicílico no tratamento da tuberculose levantou o problema da verificação química destes preparados galénicos.

A maioria dos métodos descritos para a dosagem da hidrazida do ácido isonicotínico baseiam-se em reacções de oxidação e como tais têm inconvenientes em virtude do ácido p-aminosalicílico poder ser também oxidado.

Outras técnicas baseadas em titulações em meios não aquosos e em métodos polarográficos e colorimétricos ou não são suficientemente precisas ou requerem aparelhagem especial e em muitos casos a presença do ácido p-aminosalicílico causa também interferências.

Os AA. do presente trabalho, segundo a técnica descrita, reduzem a hidrazida em meio alcalino em presença de cobre e zinco e por destilação recolhem num soluto ácido titulado o amoníaco produzido, conseguindo resultados variando entre 95 e 100 por cento.

Reagentes utilizados:

Zinco em pó.
Soluto aquoso de sulfato de cobre a 25 por cento p/v.
Soluto aquoso de hidroxido de potássio a 2,5 por cento p/v.
Ácido sulfúrico N/10.
Soluto de hidróxido de sódio N/20.

Técnica:

Agitar cerca de 10 g de zinco em pó com 25 cm³ de água e 10 cm³ de soluto de sulfato de cobre a 25 por cento num balão de litro até que o líquido sobrenadante esteja quase incolor.

Decantar o líquido e lavar o resíduo por três vezes com 25 a 50 cm³ de água de cada vez.

Adicionar ao resíduo 5 g da amostra de p-aminosalicilato de sódio-isoniazida, rigorosamente pesados, contendo de 50 mg a 150 mg de isoniazida, juntar 400 cm³ de soluto de hidróxido de potássio a 2,5 por cento e destilar a mistura, recebendo o destilado em 25 cm³ de ácido sulfúrico N/10, até que tenham passado 100 cm³ a 150 cm³.

Titular o excesso do ácido com soluto de hidróxido de sódio N/20 usando como indicador o vermelho de metilo em presença do azul de metilene.

Cada cm³ de ácido sulfúrico N/10 equivale a 0,006858 g de isoniazida.

J. A. B.

ANÁLISE QUÍMICA DE MEDICAMENTOS: OS GRUPOS PRINCIPAIS NA ANÁLISE QUALITATIVA

FISHER, P. e BÜRGIN, A.: *Pharm. Acta Helv.*, **31**, 518 (1956)

Durante a separação analítica de medicamentos pelo método de Mühleman e Bürgin obtêm-se resíduos de extracção clorofórmica em meio sulfúrico ou tartárico (purinas, derivados da pirazolana, derivados do ácido nicotínico, alcalóides do ópio) e também resíduos de extracção com clorofórmio + isopropanol (morfina e derivados, oxiquinoleina, pilocarpina).

Os AA. propõem um método de separação destes produtos que permite identificá-los depois, pelas suas constantes físicas.

Usam-se para isso a cromatografia ascendente sobre papel (duro e embebido em cloreto de potássio) utilizando misturas de dissolventes (butanol + ClH ou éter de petróleo + ClH + água) e como dispositivo uma simples proveta alta.

Os compostos isolados do cromatogama (e depois de revelados por meio duma solução de iodo + iodeto de platina) foram identificados por vários processos microquímicos (sublimação directa, micro-destilação, precipitação sob a forma de iodoplatinatos, etc.).

A. M. L.

FARMÁCIA GALÉNICA

EXTRACÇÃO POR ELECTRODIALISE — SUA APLICAÇÃO À ANÁLISE DE MEDICAMENTOS E ISOLAMENTO DE ALCALOIDES DAS DROGAS

MOLLET, L.: *J. Pharm. Belg.*, **12**, 3 (1957)

Denomina-se electrodiálise a associação da electrolise e da diálise, operadas conjuntamente num mesmo aparelho.

O A. faz uma boa revisão do método e apresenta trabalho original de interesse analítico e possìvelmente até industrial.

A primeira parte trata da descrição pormenorizada (com esquemas e fotografias) dos tipos de aparelhos utilizados, que são modificações do de Maricq e Rochat, citando-se electro-dialisadores simples e duplos.

Depois estuda-se o comportamento electrodialítico dos iões, dentro dos seguintes capítulos:

1) influência da constante de dissociação;
2) influência do pH dos compartimentos;
3) influência de substâncias secundárias;
4) influência das membranas;
5) influência do ião a extrair;
6) influência da quantidade de electrólito.

O último capítulo trata pròpriamente da parte experimental, com aplicação aos fins em vista:

a) *Análise de medicamentos*

Citam-se exemplos diversos dos quais destacamos em especial os seguintes: pesquisa de alcalóides em pós compostos; extracção quantitativa de alcalóides em xaropes; determinação quantitativa de alcalóides em supositórios, comprimidos e pílulas de composição complexa.

b) *Extracção de alcalóides de drogas vegetais*

Citam-se diferentes exemplos de técnicas ensaiadas em escala laboratorial, das quais destacaremos: obtenção da totaquina; alcalóides totais da beladona; alcalóides totais da ipeca; alcalóides totais da Rauwolfia.

A. M. L.

CONTRIBUIÇÃO PARA A DOSAGEM DOS ÉSTERES DO CLORANFENICOL NAS PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS

WULLEN, H.: *J. Pharm. Belg.*, **39**, 134 (1957)

O A. descreve as três seguintes fórmulas de suspensões de estearato ou palmitato de cloranfenicol:

	I gramas	II gramas
Estearato de cloranfenicol	5,45	4,75
Tween 80	5	—
Laurilsulfato de sódio	—	0,030
Metilcelulose	—	0,200
Nipagina	0,200	0,100
Álcool	0,200	—
Açúcar	50	50
Tintura de canela	0,200	0,200
Tintura de limão	0,200	0,200
Tintura de laranja	—	0,100
Vanilina	0,080	—
Corante amarelo	—	vestígios
Água q. b. p.	100	100

	III gramas
Palmitato de cloranfenicol	5
Tween 80	0,5
Carboximetilcelulose sódica	1
Nipagina sódica	0,2
Glicerina	10
Açúcar	27
Água q. b. p.	100

Efectuou o doseamento dos ésteres do cloranfenicol nestas e noutras suspensões, por um método colorimétrico directo, adaptado da técnica de Bratton Marshall para as sulfamidas. O método baseia-se na redução do grupo NO_2 da molécula do cloranfenicol a NH_2 e diazotação da função amina, seguida de copulação com naftiletilenadiamina, obtendo-se coloração que permite a dosagem espectrofotométrica, a 550 mμ.

São dados os seguintes pormenores de técnica:

Pesar uma quantidade de suspensão correspondente a 25 a 30 mg de cloranfenicol, + 5 cm³ OH_2 + 50 cm³ de acetona, agitar e aquecer a B. M. com refluxo 15 m. Completar 100 cm³ com acetona. Deixar em repouso. Tomar 4 cm³ de solução límpida + 10 a 15 cm³ de solução acetónica de ácido clorídrico (10 cm³ de ácido clorídrico + 90 cm³ de acetona) e 0,2 gr de grenalha de zinco. Aquecer 30 minutos a B. M., a temperatura inferior a 50°. Completar 20 cm³ com acetona. Tomar 2-4 cm³ desta solução (correspondente a 100 mcg a 200 mcg de produto) + 1 cm³ de solução acetónica de NO_2 Na a 0,1 % (0,1 gr NO_2 Na + 50 cm³ OH_2, completar 100 cm³ com acetona); deixar 5 minutos; juntar 1 cm³ de solução acetónica de sulfamato de amónio a 0,5 % (0,5 gr de sulfamato de amónio + 50 cm³ de água, completar 100 cm³ com acetona) e, ao fim de 3 minutos, 1 cm³ de solução acetónica de cloridrato de naftiletilenadiamina a 0,1 % (0,1 gr de cloridrato de naftiletilenadiamina + 5 cm³ OH_2, completar 100 cm³ com acetona). Aquecer a B. M. ± 50°, 30 minutos e completar 10 cm³ com acetona.

Preparar um branco seguindo a técnica descrita, com omissão do zinco.

Fazer a curva padrão com uma solução de 25 a 30 mg de palmitato ou estearato de cloranfenicol em 5 cm³ de OH_2 + q. b. de acetona para 100 cm³.

Os desvios médios encontrados são da ordem de 5 %.

M. B. R. L.

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

A ACÇÃO PROTECTORA DA QUELINA NAS ÚLCERAS GÁSTRICAS EXPERIMENTAIS PROVOCADAS PELA FENILBUTAZONA

La Barre, J. e Desmarez, J. J.: *C. R. Soc. Biol.*, **150**, 1806 (1956)

Os AA. procuraram os efeitos eventualmente protectores da quelina no rato submetido a uma administração diária de fenilbutazona. A fim de

precisarem as quantidades convenientes de fenilbutazona e quelina a utilizarem, várias séries de ratos foram prèviamente experimentados.

Estabelecidas essas condições e praticando estas provas em mais de 200 ratos, foi-lhes dado observar que a quelina mostrou dispôr em 80 % dos casos da propriedade de proteger os animais tratados por doses asseguradamente ulcerosas de fenilbutazona. Mesmo nos 20 % dos casos restantes, as úlceras foram muito menos numerosas e menos volumosas e só excepcionalmente apresentavam um carácter hemorrágico.

(Vem a propósito referir que os mesmos autores, noutro trabalho, *Ib.*, p. 1804 deram conta de que a quelina possui a propriedade de reduzir por forma acentuada a secreção gástrica, o que fará pensar que o poder antiulceroso deste composto deverá ser em grande parte atribuído à frenação secretória, tanto mais que, noutro trabalho, *Ib.*, p. 1820, estudando o mecanismo da acção da quelina ao nível gástrico, verificaram não estar ligado a um efeito inibidor sobre a anidrase carbónica).

L. S. C.

BIBLIOGRAFIA

ATTI — III° CONGRESSO DELLA SOCIETÁ ITALIANA DI FARMACIA OSPITALIERA — Torino, 10-13 Maggio 1956

Recebeu a nossa Biblioteca esta publicação que ao longo das suas 200 páginas nos mostra a actividade do referido Congresso realizado em Torino no Ospedale Maggiore de 10 a 13 de Maio de 1956.

Neste livro se podem ler as conferências e comunicações apresentadas no referido Congresso versando assuntos de: Análise farmacêutica; Estabilização de preparados farmacêuticos; Responsabilidade profissional do farmacêutico hospitalar; Movimento de medicamentos estupefacientes na farmácia hospitalar; Contabilização de medicamentos e materiais fornecidos pela farmácia hospitalar, etc., etc.

Muito agradecemos a oferta desta publicação cuja leitura será proveitosa principalmente aos farmacêuticos hospitalares.

A. PERQUILHAS TEIXEIRA

MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS E PRODUTOS QUÍMICOS MEDICINAIS

Editado pela Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos está à venda nas livrarias o 1.° volume de *Medicamentos Especializados e Produtos Químicos Medicinais* que contém dados estatísticos, enumeração de firmas e laboratórios do continente, ilhas e ultramar, legislação e determinações oficiais, etc. Custam o 1.° volume 25$00 e o 2.° volume 35$00 (este a sair brevemente).

PSYCHICHE UND PHYSIOLOGISCHE WIRKUNGEN DES WETTERS

(Efeitos psíquico e psicológico do tempo)

Dipl. Psych. HANS MÜCHER em colaboração c/ Dr. GERHARD GRÜNEWALD.

Editio Cantor/Aulendorf i. Württ.

1957 — 17 × 24 cm — 123 págs. — preço 12.50 DM.

ILLUSTRIERTER APOTHEKER - KALENDARIUM — 1957

Recebemos da casa editora alemã «Deutscher Apotheker-Verlag, de Stuttgart (Estugarda) um interessante calendário ilustrado para o ano corrente com duas listas de obras da sua edição.

Agradecemos a amável oferta que apresenta numerosas gravuras antigas e modernas de assuntos de interesse médico e farmacêutico entre os quais salientamos os três seguintes:

— Estátua de Avicena existente na Farmácia Azevedo, do Rossio.

— Vasos de faiança da colecção E. Mosch em S. João do Estoril.

— Faculdade de Farmácia do Porto.

SECÇÃO PROFISSIONAL

I — DOUTRINA

O FARMACÊUTICO COMO ANALISTA (*)

J. F. VALE SERRANO
Prof. ext. da Fac. de Farmácia

O assunto que vos trago hoje é, estou certo, o menos atraente e o mais árido de todos os que aqui foram trazidos.

Ao falar sobre «O farmacêutico como analista», penso que devo, eu próprio, proceder como um analista. Isto é, fazer uma análise objectiva de dados concretos para daí tirar conclusões lógicas. Ora, todas as operações de uma análise devem ser justificadas pelo fim a atingir. Seria imperdoável complicar uma técnica apenas com o propósito de tornar a análise mais espectacular. Pela mesma razão, devo evitar um adjectivo mais sonoro se ele não exprime exactamente a qualidade que pretendo, devo esquivar-me a um advérbio mais tentador se ele não é funcionalmente útil na construção da frase. Devo empregar uma linguagem concisa, sem artifícios que poderiam tornar a exposição mais agradável, mas teriam o risco de roubar nitidez aos factos.

A linguagem que vou usar (e não deveria, nem saberia, talvez, usar outra) contribuirá, em grande medida, para que, dos assuntos aqui trazidos, este seja o menos atraente e o mais árido.

Acresce ainda que, sobre este tema, me será difícil descobrir qualquer aspecto novo que realmente mereça ser focado, tantos têm sido já os comentários feitos e as sugestões apresentadas. Até mesmo neste lugar, há dois anos, o Prof. Correia da Silva o abordou de passagem, com a sua habitual ponderação e autoridade. Mas procurarei reunir, o melhor que possa, os aspectos, comentários e sugestões, tentando dar do problema uma visão de conjunto.

Que o problema tem interesse parece fora de dúvida. E suponho que, mercê de circunstâncias especiais, tem neste momento indiscutível oportunidade.

Receio, apesar disso, não conseguir evitar o enfado dos que me escutam. Esforçar-me-ei por diminuí-lo, sendo breve.

Pode situar-se na segunda metade do século XVIII o início do período científico da análise química que, durante todo o século XIX, se desenvolve e se aperfeiçoa de modo notável. São os nomes prestigiosos de Lavoisier, Gay-Lussac, Dalton, Mohr, Bunsen, Kirckhoff... a marcar «etapes» sucessivas da história da análise, a recordar contribuições importantíssimas para o seu aperfeiçoamento.

Datam de então os métodos ponderais, gasométricos e volumétricos — os métodos que podemos considerar clássicos.

Mas é, sem dúvida, já no nosso século e, sobretudo, nos últimos trinta anos, que a análise química caminha a passos de gigante, com o aperfeiçoamento constante das técnicas, com a introdução sucessiva de novos métodos, com o desenvolvimento crescente das possibilidades, cada vez se exigindo menores tomadas de ensaio, cada vez mais aumentando a sensibilidade e o rigor.

Tantas e tantas técnicas geniais, fazendo da Química analítica um dos mais complexos e mais variados ramos da Ciência dos nossos dias.

Tão variado e tão complexo que variados e complexos têm de ser os conhecimentos do analista de hoje. Como estamos longe dos tempos em que para trabalhar em análise química bastaria dominar a Química! Nos nossos dias, quase podemos dizer que não são os conhecimentos de Química os mais importantes. A Física e a Matemática são, pelo menos, tão importantes como a própria Química, tanto como ela necessárias para cons-

(*) Conferência proferida na Faculdade de Farmácia, em 26 de Março de 1957, no «Convívium» organizado pela J. U. C., J. U. C. F. e Associação dos Estudantes da F. de Farmácias.

ciente realização de uma análise química e correcta interpretação dos seus resultados. E só será um verdadeiro analista aquele que realiza uma análise com perfeita consciência, com perfeito domínio da técnica e dos seus fundamentos.

Ao automatismo cada vez maior de certos instrumentos corresponde, um tanto paradoxalmente, uma maior exigência na preparação do analista.

Mais rapidez, mais comodidade, maior sensibilidade, maior precisão — mas também maior profundidade de conhecimentos para a execução, maior dificuldade na interpretação.

Realmente, os chamados «métodos instrumentais» tornam indispensáveis sólidos conhecimentos de Física e de Química-Física (e, portanto, de Matemática) para completamente os dominar.

São a espectrofotometria, a potenciometria, a polarografia, a dielcometria, a electroforese, a cromatografia, a ultra-centrifugação... a trazerem para a Química analítica toda uma teoria de fenómenos, conceitos, leis, abrangendo campo vastíssimo daquelas ciências.

No XV Congresso Internacional de Química Aplicada, reunido o ano passado em Lisboa, foram apresentados 64 métodos eléctricos e 65 métodos ópticos, além de métodos cromatográficos, radioquímicos e outros! Com idêntico panorama deparamos ao folhear qualquer revista da especialidade.

Não pode, por isso, o analista manter-se anacrònicamente limitado aos métodos clássicos, nem sempre possíveis e muitas vezes menos precisos nas condições em que têm de ser praticados, não pode renunciar à execução de técnicas modernas, cada vez mais correntes. Assim, a par de uma conveniente preparação de Química, tem de exigir-se-lhe hoje maiores conhecimentos de Física e melhor preparação matemática.

Mas não é só a análise química, nos seus múltiplos aspectos, que constitui a actividade do analista. Quantas vezes a análise química de uma substância exige, como complemento, um exame microscópico, um ensaio de toxicidade, uma determinação de actividade fisiológica sobre animais de experiência ou sobre órgãos isolados, da acção sobre o crescimento de micro-organismos, etc.

E são as análises bacteriológicas, parasitológicas, citológicas e outras, de índole tão diferente, mas ocupando lugar de tanto vulto.

Todos esses campos são igualmente importantes e fazem multiplicar enormemente os conhecimentos necessários para o seu desempenho. Aos conhecimentos de Química, Física e Matemática, haverá, pois, que acrescentar os de Fisiologia, Histologia, Bacteriologia, Serologia, etc.

Os vários aspectos das análises químicas e estes novos campos a que acabamos de aludir encontram-se amalgamados numa das mais comuns actividades do analista. Referimo-nos às análises de aplicação à clínica, que tanto recorrem a métodos físico-químicos, como a exames microscópicos, a técnicas de coloido-química, à experimentação em animais, etc. Para a sua prática, é indispensável uma preparação que não pode ser adquirida apressadamente, uma preparação que exige a convergência de todo um plano de estudos dirigido exclusivamente ou essencialmente para os problemas analíticos.

E não se atenda apenas à própria técnica da análise. Há que atender igualmente ao material a utilizar para a sua execução: reagentes, padrões, meios de cultura, etc. Isto põe problemas de pesagem rigorosa, de determinação de títulos, de correcção do pH e do rH, de esterilização e tantos outros.

Poucos campos no domínio da análise determinam uma tão grande dispersão, exigem conhecimentos tão variados.

E precisamente, pelo menos no nosso país, é este o campo a que corresponde um maior volume de análises e que, portanto, absorve o maior número de analistas.

Queremos, agora, referir-nos à interpretação dos resultados.

Não vamos focar o aspecto já debatido e, a nosso ver, absolutamente inconsistente da interpretação dos resultados de uma análise clínica no sentido de fazer sugestões sobre o diagnóstico. É evidente que os dados fornecidos pelo analista devem ser situados no quadro geral dos elementos reunidos pelo clínico e só nesse quadro geral devem ser interpretados. Conclusões sempre temerárias que o analista possa tirar têm, pelo menos, o perigo de sugestionar o médico assistente e de o desviar do diagnóstico correcto. A não ser, é claro, que essas conclusões sejam evidentes — o que, também é claro, pouco interesse tem, uma vez que, se não figuram explícitamente no boletim, lá vão em forma implícita.

Pretendemos falar, de um modo geral, no significado que pode atribuir-se a um resultado analítico, por si só ou em comparação com outros resultados.

Até que ponto os erros cometidos afectam o resultado encontrado?

Qual o «grau de precisão» que pode ser-lhe atribuído?

A diferença entre dois (ou mais) resultados é puramente acidental, consequência de erros fortuitos, ou pode atribuir-se-lhe alguma significação?

O que deve entender-se por «valores normais» de um parâmetro?

Determinados os valores de uma variável numa amostra suficientemente representativa, devem considerar-se normais todos os valores encontrados, ou os que se situam numa certa zona em torno da média? Na última hipótese, como limitar esta zona?

Vários pontos de um diagrama traduzem uma relação linear entre as variáveis? Se traduzem, qual, da infinidade de rectas que podem ser traçadas, a que mais rigorosamente traduz essa relação?

Numa aferição biológica, qual, para os efeitos observados, a contribuição da própria actividade da droga e em que medida esses efeitos dependem da variabilidade da reacção do animal de experiência?

Ou — o que é equivalente — como pode, numa aferição deste tipo, calcular-se o «título» da preparação ensaiada?

Variância, afastamento padrão, limites fiduciários, regressão, probits... — são termos que figuram nas respostas às questões que formulámos.

Entramos nos domínios do Cálculo estatístico, instrumento considerado hoje indispensável para resolver problemas como os que deixámos enunciados, o mesmo é dizer indispensável ao analista consciente.

Mais uma vez avulta a necessidade do estudo da Matemática, aqui particularmente do Cálculo das probabilidades.

De resto, este mesmo capítulo interessa ao conhecimento de diversas técnicas. Basta pensar que as curvas de um diagrama electroforético são realmente curvas de Gauss e que a distribuição em contra-corrente obedece às leis da distribuição normal.

Cremos estar agora em condições de comparar os planos de estudo de diversos cursos universitários, procurando imparcialmente concluir qual a preparação que fornecem para o exercício da actividade de analista.

Nesta actividade, vamos encontrar principalmente, além dos farmacêuticos, licenciados em Ciências físico-químicas, engenheiros químicos, médicos, veterinários e agrónomos.

A licenciatura em Ciências físico-químicas dá uma boa preparação matemática e sólidos conhecimentos de Física (Matemáticas gerais, Cálculo infinitesimal, Cálculo das probabilidades, Física Geral, Termodinâmica, Electricidade, Óptica, Mecânica racional, Mecânica física), sendo também relativamente completa a preparação em Química teórica (Química inorgânica, Química orgânica, Química-Física e Análise química). O programa de Análise química diz, necessàriamente, respeito mais à Análise química pura do que a aplicação a problemas concretos. As restantes cadeiras não têm qualquer relação com a prática de análises.

No curso de Engenharia químico-industrial, a preparação matemática é comparável, talvez mesmo de maior utilidade (Cálculo numérico, mecânico e gráfico; Probabilidades, erros e estatística). São igualmente comparáveis os conhecimentos de Física teórica, mas é, sem dúvida, muito mais completa a preparação em Química aplicada, não só para os problemas de fabrico, mas também para os problemas analíticos. Fazem parte do curso as disciplinas de Química analítica (geral e complementar), nas Faculdades de Ciências, e, já na Faculdade de Engenharia, Análises industriais e «Laboratórios de Química», esta estendendo-se por 3 anos. Vê-se, todavia, que o plano de estudos é, acima de tudo, dirigido para o aspecto industrial, de organização e fabrico, e só subsidiàriamente para o aspecto de «controle», evidentemente, apenas no ponto de vista químico.

Quanto ao curso de Medicina, temos que deter-nos um pouco mais na observação das disciplinas que o constituem.

A preparação matemática é nula, encontrando-se a Física e a Química apenas representadas por cadeiras semestrais. É, portanto, pràticamente nulo, também, o ensino da Química analítica, uma vez que a cadeira de Química fisiológica é, necessàriamente, dirigida num sentido diferente e que nela, de resto, só caberiam referências a análises bioquímicas.

No aspecto particular de preparação para análises clínicas, o estudo da Bacteriologia e da Parasitologia é também insuficiente, pois que lhe corresponde uma única disciplina e esta por força orientada mais com vista à profilaxia e tratamento do que ao diagnóstico laboratorial.

Por outro lado, a Anatomia e a Fisiologia estão, como seria de esperar, largamente representadas. Isto torna o médico, naturalmente, o único qualificado para um tipo muito particular de análises: as análises histo-patológicas. De resto, este campo é considerado tão confinado e com características tão próprias, que lhe corresponde, segundo resolução recente da Ordem dos Médicos, uma distinta especialização.

No curso de Medicina Veterinária nota-se a mesma falta de preparação em Matemática, Física e Química, sendo também insuficiente, no que diz respeito a aplicação laboratorial, o ensino da Bacteriologia. Figura, no entanto, no curso a disciplina de «Inspecção sanitária de alimentos de origem animal» que deve ocupar-se de algumas análises bromatológicas, mas que tem de ressentir-se da falta de bases, sobretudo de Química.

O curso de Agronomia inclui uma suficiente preparação matemática (Matemáticas gerais, Cálculo infinitesimal e Probabilidades) e uma preparação química um pouco mais cuidada, embora dirigida especialmente para os problemas agrícolas. Ali encontramos, concretamente, as cadeiras de Química agrícola e de Análises agrícolas, a par da de Química geral e Análise.

Quanto ao curso de Farmácia, será dispensável, neste lugar, qualquer comentário. Apenas diremos que, entre as 24 disciplinas que o constituem, 15 destinam-se essencialmente à formação do analista, a maior parte das restantes dando, para o mesmo fim, valiosa contribuição.

Achamos curioso mencionar aqui que a lei francesa coloca, quanto ao exercício das «análises médicas», os farmacêuticos, os médicos e os veterinários em igualdade de condições, só em circunstâncias especiais permitindo a sua prática pelos engenheiros químicos e doutores em Ciências, se possuirem estudos superiores de Química geral, Fisiologia e Química biológica. Para os laboratórios de análises anatomo-patológicas exige um doutor em Medicina.

Não podemos deixar sem um reparo o curso de analistas do Instituto Industrial. No respectivo programa, encontramos, além de uma cadeira de Química analítica, trabalhos práticos de «Análise biológica e bromatológica», numa pitoresca mistura.

Apesar de se tratar de um curso de ensino técnico, mercê de uma disposição legal verdadeiramente incompreensível, os analistas do I. I. gozam de tal protecção que, para os estabelecimentos do Estado, têm preferência absoluta sobre todos os demais candidatos, mesmo possuidores de um curso universitário! Isto conduz, muitas vezes, a situações tão absurdas que, felizmente, se torna impossível respeitar as determinações oficiais sobre concursos.

Supomos que o caso não merece mais que esta rápida referência...

Resulta evidente da comparação feita que nenhum dos cursos fornece uma preparação completa para o exercício das análises. O facto é perfeitamente natural, uma vez que, exceptuando o de Farmácia, nenhum deles se destina, realmente, a preparar analistas. Mas é, também, de toda a evidência a enorme diferença entre o nosso curso e qualquer dos restantes. Não sendo completo, o curso de Farmácia é, de longe, o menos incompleto de todos. Cerca de dois terços dos seus programas constituem preparação dirigida especialmente nesse sentido. E mesmo as disciplinas que não são especificamente de análises aplicadas concorrem para a sua formação de analista. E, por outro lado, mesmo quando o farmacêutico desempenha funções que não são primàriamente do campo das análises, na sua farmácia ou na indústria farmacêutica, é ainda, pela necessidade de verificação das matérias-primas e dos produtos fabricados, essencialmente um analista.

Destas considerações será lógico deduzir que só os farmacêuticos são competentes para efectuar análises?

Em primeiro lugar, pode ser-se um bom profissional sem ter tido para essa profissão qualquer preparação académica. Há sempre autodidactas notáveis que podem adquirir, à sua própria custa, conhecimentos completíssimos num dado ramo da Ciência. Sem dúvida, esses são casos excepcionais que não permitem nenhuma conclusão. Mas há a possibilidade de adquirir a preparação necessária fora de um plano de estudos oficializado, fora

da frequência de qualquer curso regular. A aprendizagem será, evidentemente, tanto mais fácil quanto maior o número de conhecimentos gerais ou afins que já se possuirem.

É assim que os licenciados em Físico-Químicas, por exemplo, terão a sua tarefa simplificada se quiserem dedicar-se às análises químicas. O mesmo sucede com os médicos e os veterinários, no que diz respeito às análises clínicas.

Não afirmamos, portanto, que são os farmacêuticos os únicos competentes para efectuar análises. Apenas nos atrevemos a afirmar, e parece que suficientemente apoiados em argumentos, que são os farmacêuticos os mais bem preparados para o fazer.

Pode encarar-se agora outro aspecto da questão. Bastará a preparação adquirida durante o curso para a execução conscienciosa de qualquer tipo de análises? Poderá o aluno que sai da Faculdade considerar-se um especialista? Sendo tantas as técnicas hoje utilizadas e sendo tão variados os campos de actividade do analista, é indubitável que não bastará a sua formação escolar. De resto, em nenhum curso se fazem especialistas; apenas se ministram os conhecimentos básicos sobre que assenta a especialização. Quanto ao farmacêutico e quanto à prática de análises, será de exigir um aperfeiçoamento post-escolar, então dirigido especialmente para este ou para aquele sector.

Põe-se deste modo o problema dos cursos de especialização. Mas para o farmacêutico um curso de especialização seria de facto um curso de aperfeiçoamento, enquanto que para outros um curso de especialização teria de ser realmente um curso de aprendizagem.

Nisto reside, acima de tudo, a nossa superioridade no campo das análises. Este é um campo que pertence naturalmente ao farmacêutico, embora ele não pense em defender para si o exclusivo das análises, antes compreenda e aceite a presença de outros profissionais nesse mesmo campo.

Não deixa, por isso, de ser extremamente singular que os termos do problema sejam frequentemente invertidos e ou se pretenda vedar ao farmacêutico determinado sector das análises ou, com ares de generosa condescendência, ali o considerem tolerado. Mas prossigamos...

Atendendo ao vastíssimo campo abrangido, é de concordar com a solução já preconizada de considerar, pelo menos, dois grupos independentes, a que corresponderiam dois cursos de aperfeiçoamento, eventualmente seguidos de estágio: um grupo constituído pelas análises bioquímicas e microbiológicas, outro pelas análises bromatológicas, hidrológicas, toxicológicas, etc.

Assim, os programas destes cursos de aperfeiçoamento versariam assuntos mais restritos, podendo ser, portanto, mais profundos e mais proveitosa a sua frequência. Igualmente se simplificaria o problema do estágio, pois que um estágio abrangendo, simultânea ou sucessivamente, todos aqueles sectores apresentaria obstáculos muito difíceis de remover e exigiria, decerto, um tempo excessivamente longo.

Para que, não só os cursos de aperfeiçoamento, mas a própria frequência escolar, possam produzir pleno rendimento, impõe-se, logo no início do curso, dotar os alunos com uma melhor preparação de Física e fornecer-lhes os conceitos matemáticos indispensáveis. Para tal, deveria a Farmacofísica converter-se numa cadeira anual e ser criada uma cadeira de Matemáticas aplicadas, com um programa judiciosamente escolhido. Será também de defender a inclusão de elementos de Anatomia e Fisiologia, tendo em vista os ensaios biológicos, tantas vezes praticados.

As sugestões que acabamos de fazer não têm, evidentemente, nada de original. Ao contrário, já aqui mesmo o Prof. Correia da Silva focou estes pontos e a necessidade de um estágio em análises clínicas foi defendida pelo Prof. Ramos Bandeira, no tema oficial apresentado ao II Congresso Luso-Espanhol de Farmácia, celebrado no Porto, em 1952.

No projecto dos novos estatutos do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, que, dentro em breve, deve ser submetido à aprovação de S. Ex.ª o Ministro das Corporações, igualmente se consideram cursos de aperfeiçoamento e estágio como condições necessárias para o exercício das análises.

Um aspecto que ainda não referimos, mas que honestamente não queremos evitar, é o da existência de dois ciclos no curso de Farmácia.

É evidente que toda a argumentação apresentada diz respeito aos licenciados e nós mesmos temos de concordar que os farmacêuticos do curso profissional devem ser excluídos deste campo.

De resto, todos nós, professores, alunos e profissionais, sempre discordámos da

existência dos dois ciclos. Discordámos quando da sua criação, em 1932, e, sempre que para tal tem havido ensejo, temos defendido a reunificação do curso.

(Seja-me permitido um pequeno parêntesis para recordar que, justamente em 1932, tive a oportunidade de subscrever uma exposição dos alunos desta Faculdade, dirigida ao então Ministro da Instrução Pública, em que se lamentava a solução adoptada para o ensino de Farmácia e se rebatiam alguns argumentos apresentados como justificativos dessa solução).

Neste momento, mantemos a esperança de que S. Ex.ª o Ministro da Educação Nacional, que tão inteligentemente encarou e resolveu os problemas relativos aos cursos de Medicina e Engenharia, reconheça as nossas razões quando se ocupar, como prometeu para breve, da reorganização do ensino de Farmácia. Seguramente, então, regressaremos ao curso único. E também não temos dúvidas de que esse curso único, como sucede na Espanha, na França, na Alemanha e em outros países, terá que ser um curso universitário. Só quem ignore os nossos problemas e desconheça ou não compreenda a verdadeira missão do farmacêutico, ou quem deliberadamente queira diminuí-lo na hierarquia das profissões pode defender critério diferente.

Temos, até aqui, procurado demonstrar a preparação do farmacêutico como analista, confrontando-a com a que conferem, para o mesmo fim, outros cursos universitários e mostrando como, apesar de superior em muitos aspectos, necessita de ser completada, quer aumentando ou ampliando as disciplinas do curso, quer com uma especialização post-escolar, quer ainda, sempre que possível, com um estágio que permita um contacto mais directo com os problemas reais e de o domínio da técnica, para o qual a frequência das aulas práticas não pode ser bastante.

Passaremos agora uma rápida vista de olhos sobre as oportunidades que tem o farmacêutico para exercer a profissão de analista, isto é, efectuar análises fora do campo em que, na mesma farmácia ou na indústria farmacêutica, necessàriamente as pratica.

Cremos ser de insistir na facilidade de adaptação a diversos géneros de análises, precisamente pela natureza variada da sua preparação. Mais que palavras, os factos são convincentes e dizem dessa facilidade de adaptação. Encontramos já hoje muitas dezenas de farmacêuticos 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, cimento, borracha, celulose, etc., etc. E, de um modo geral, pode afirmar-se que, em todos os casos, estão desempenhando as suas tarefas com completo êxito e superior competência.

E não é só em laboratórios bem apetrechados, nos grandes centros populacionais ou em importantes organizações fabris, que os farmacêuticos podem desempenhar a sua missão de analistas. Em escala mais modesta, mas com ainda maior utilidade, podem fazê-lo nas pequenas farmácias de aldeia, prestando, com isso, um inestimável serviço às populações rurais, não só auxiliando o médico quando, por urgência, não possa recorrer a laboratórios especializados, mas ainda em muitos outros sectores.

No Congresso do Porto, o Prof. Ramos Bandeira tratou do primeiro aspecto numa comunicação subordinada ao título «Organização dos laboratórios rurais de análises clínicas, anexos a farmácias».

E o Prof. Correia da Silva, na conferência feita aqui, há dois anos, e a que já nos referimos, encarou o assunto com mais generalidade, em termos que nos permitimos recordar:

«...Mas não é apenas na prática das análises clínicas que o farmacêutico pode exercer uma valiosa actividade analítica. No controle dos alimentos e das águas destinadas à alimentação, a sua competência técnica posta ao serviço das populações pode ser enormemente útil».

«...No nosso País, cuja organização sanitária tão deficiente se mostra, o farmacêutico podia ser aproveitado para esse fim, atendendo à sua preparação no campo das análises bromatológicas, toxicológicas e clínicas e ainda à circunstância de as pequenas farmácias oferecerem condições particularmente favoráveis à criação de pequenos laboratórios rurais, constituindo assim elementos prestantíssimos num vasto plano de higiene e de luta contra a doença».

Uma vez que a actividade do farmacêutico como analista se distribui por tantos sectores e uma vez que nesses distintos sectores se encontram, legítima ou ilegitimamente, indivíduos com tão variadas habilitações, seria de todo o ponto desejável uma regula-

mentação que delimitasse campos, atribuindo a cada profissional o que por direito lhe pertence, evitando competições, sempre prejudiciais, e que a doutrina corporativa — que é a doutrina do Estado Português — é a primeira a condenar.

Mas, se essa regulamentação for feita, que não se sobreponham às razões de melhor preparação técnica, de mais provada competência, outras razões convencionais e de valor discutível, que não seja então o farmacêutico vítima de mais uma injustiça.

E agora que, melhor ou pior, está cumprida a tarefa que me foi imposta, eu quero aproveitar o ensejo para vos dirigir — especialmente a vós, alunos da minha Faculdade — algumas palavras mais.

Por muito completo que seja um curso, por mais bem elaborados que sejam os programas, por mais competentes que sejam os professores — tudo isso é pouco, sem a colaboração activa e interessada dos alunos.

Mas, infelizmente, para uma grande parte — pretendo iludir-me a mim próprio não dizendo a maioria —, tirar um curso é passar nos exames com um mínimo de esforço, tirar um curso é obter um diploma com um mínimo de trabalho.

E não é um título académico ou uma folha de pergaminho que fazem um profissional. Para ser um profissional consciente é, antes de mais, necessário saber. E tirar um curso deve ser, antes de mais, aprender. O resto — aprovação nos exames, diploma, título — vem como compensação natural, como consequência lógica.

Estas verdades todos deveriam tê-las presentes quando frequentam a Universidade. Assim, em vez de anos perdidos, seriam anos esplêndidamente aproveitados. Terminado o curso e ao iniciar uma carreira, não haveria, como tantas vezes sucede, que adquirir apressadamente os conhecimentos mais urgentes, mas completar e desenvolver, calmamente, a preparação já obtida.

E como esse comportamento seria consolador para os que ensinam! Como custa a ver o ar de desinteresse, de tédio, com que tantos de vós assistem (quando assistem) às nossas aulas! A vossa ansiedade de aprender, a vossa curiosidade pelos factos e pelas razões seriam para nós o maior estímulo e o maior conforto, levar-nos-iam a procurar sermos melhores e a achar sempre pequeno o esforço feito para melhorarmos.

E ao ver os vossos triunfos pela vida fora, orgulhar-nos-íamos de vós e sentiríamos um legítimo orgulho de nós mesmos.

Estas palavras seriam justas ditas em qualquer Faculdade, mas são-no mais ainda ditas na nossa. É que a cada passo nos lamentamos de não gozar, o farmacêutico, no nosso país, o prestígio a que tem incontestável direito, prestígio comparável ao de outros profissionais com habilitações igualmente de categoria universitária. Mas o prestígio de uma profissão não aparece por milagre, nem se impõe com uma lei. Esse prestígio há que criá-lo; esse prestígio será o somatório dos êxitos que cada profissional consiga conquistar.

É preciso que todos vós, quando terminado o curso, vão para a vida prática compenetrados da responsabilidade que sobre vós pesa. A cada um, na modesta farmácia de uma aldeia remota, na indústria farmacêutica, no laboratório de análises, se exige que se valorize no desempenho da sua missão, se imponha pela competência afirmada cada dia — pois assim, e só assim, honra a Faculdade onde se formou e prestigia a profissão que escolheu. Mas é, decerto, ao farmacêutico analista, já porque, a maior parte das vezes, trabalha em estreita colaboração com outros profissionais de nível universitário, já porque pode a sua actividade sofrer confronto com a de outros técnicos — é, dizíamos, ao farmacêutico analista que cabe o maior quinhão dessa responsabilidade, é ele, mais que qualquer outro, que pode contribuir para dignificar a profissão que exerce, prestigiar a classe a que pertence.

Não me parece, pois, deslocada esta pequena exortação.

E porque se ajustam perfeitamente ao que eu próprio penso e porque, de certo modo, a completam, termino com alguns períodos do belo discurso proferido no Congresso Nacional da J. U. C. pela Eng.ª Maria de Lourdes Pintassilgo:

«...No ensino universitário o estudante estabelece um diálogo com o professor; enquanto este tem de ir ao encontro da mentalidade do aluno ensinando-lhe o que leu e o que investigou e o que aprendeu na sua experiência humana, num esforço sempre renovado de actualização e interesse, aquele deve manter em face do professor e do estudo uma atitude essencialmente activa. Quer dizer que ele será caracterizado pela iniciativa no estudo, pelo livre exercício da sua capacidade de reflexão e crítica, pela dedicação e

amor desinteressado à Verdade. Com o seu trabalho pessoal, as dúvidas que põe, com o desenvolvimento progressivo da sua capacidade de raciocínio científico e filosófico, o estudante pode e deve ser o estímulo do professor».

«...Mas o estudante não deve apenas actuar como estímulo de exemplos. Deve ser, ele próprio, um exemplo. Exemplo no nível do seu estudo, na seriedade da sua preparação profissional, na largueza e equilíbrio do seu enriquecimento cultural, na profundidade da formação teocêntrica da sua personalidade. Exemplo no esquema da sua vida, pura, generosa, simples, leal, a vida de um verdadeiro intelectual, consciente da responsabilidade que lhe cabe em face de Deus e dos homens».

Assim, as últimas palavras que vos dirijo são de alguém que ainda há pouco deixou a Universidade, mensagem de estudante para estudantes; não terão mais sinceridade que as minhas, mas terão, talvez, mais entusiasmo e exprimem, seguramente, maior dose de esperança, mais generosa confiança no Futuro.

II — PERGUNTAS E RESPOSTAS

165) *Pergunta* — Desejava adquirir alguns livros para a biblioteca da minha farmácia e agradecia que me indicassem quais as farmacopeias mais actualizadas assim como formulários e dispensatórios modernos — *J. R. M.*

Resposta — Entre as Farmacopeias mais actualizadas salientamos as seguintes: Americana, Inglesa e Dinamarquesa.

A Farmacopeia Dinamarquesa edita desde 1953 suplementos semestrais em folhas móveis e, embora as especificações sejam redigidas em dinamarquês inclue um formulário muito completo com os nomes em latim.

Entre os formulários e livros de Matéria médica aconselhamos os seguintes: *British Pharmaceutical Codex, Extra Pharmacopoeia* (inglesa), *United States Dispensatory, New and Nonofficial Remedies, Merck Index, National Formulary* (americano), *National Formulary* (inglês) — *A. M. V.*

III — NOTICIÁRIO

JORNADAS FARMACÊUTICAS FRANCESAS — 1957

Organizadas pela «Société de Technique Pharmaceutique» e sob o patrocínio da Academia de Farmácia, de Paris, da Ordem dos Farmacêuticos franceses e da União Federal dos Sindicatos Farmacêuticos, da França, realizar-se-ão de 7 a 12 de Outubro na Faculdade de Farmácia de Paris as «Jornadas Farmacêuticas Francesas», durante as quais serão feitas inúmeras conferências e apresentados valiosos trabalhos.

O Secretariado-Geral, a cargo de Mme. Tocque-Lichtenberger, funciona em: 2, Sequare de Luynes — Paris VII.e

SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE CROMATOGRAFIA DOS GASES

O Comité para a Aparelhagem de Análise, da Sociedade Americana de Aparelhagem, acaba de anunciar o seu primeiro «Simpósio Internacional sobre Cromatografia dos Gases», o qual terá a duração de três dias, realizando-se no «Kellog Center for Continuing Education» (Centro Kellog para Educação Permanente), em East Lansing, Michigan, de 28 a 30 de Agosto próximo.

O principal objectivo deste Simpósio é promover a discussão activa das mais recentes conquistas teóricas e práticas no domínio da cromatografia dos gases, tanto nas suas aplicações à análise laboratorial como à verificação de certas operações industriais.

Cada sessão constará de uma comunicação escrita, a expor no prazo duma hora aproximadamente, àcerca de qualquer fase específica da cromatografia dos gases, da

autoria dum especialista norte-americano ou europeu e à qual seguir-se-ão outras, com a primeira relacionadas e a duração de 10 a 15 minutos. O fim destas últimas será fornecer elementos e teorias que representem as mais recentes aquisições neste campo.

Para aproximar mais ainda o espírito dos participantes, os organizadores proporcionar-lhes-ão excelentes motivos de recreio em passeios, actividades desportivas e explêndidas instalações.

A despesa da inscrição é de 20 dólares, mas aconselha-se a inscrição o mais breve possível aos representantes dos vários sectores da vida industrial e académica, que ao Simpósio pretendam assistir ou nele participar.

Mais esclarecimentos pode fornecer (e também cartões de pré-inscrição) Henry J. Noebels, General Chairman, I. G. C. Symposium, Instrument Society of America, 313 6th Ave., Pittsburgh, Pennsylvania, U. S. A.

FALECIMENTO

PROF. DOUTOR ANÍBAL DE AMARAL E ALBUQUERQUE

Com a morte do Prof. Aníbal de Albuquerque, a Farmácia Portuguesa acaba de perder uma das suas figuras mais representativas.

Profundamente ligado aos destinos da Farmácia, desde o começo da sua brilhante carreira universitária, dedicou sempre à sua profissão um interesse e um carinho bem vincados e que em tantas oportunidades teve ensejo de demonstrar.

Soube defendê-la com nobreza e soube elevá-la com dignidade.

Dotado de uma inteligência esclarecida, de um espírito ponderado, sabendo claramente o que queria e por onde devia caminhar, dirigiu durante perto de 20 anos a Faculdade de Farmácia do Porto, com raro aprumo e superior orientação.

E, ao cabo deste longo mandato que a fatalidade da morte encerrou, deixa à sua volta uma saudade indelével que é, sem sombra de dúvida, a expressão sincera de admiração e reconhecimento de quantos com ele tiveram a ventura de conviver.

Deixa-nos uma saudade e um exemplo, uma directriz e um caminho a seguir.

De cativante distinção no trato, possuidor de uma vasta cultura, prosador de mérito, o Prof. Aníbal de Albuquerque foi um Mestre que soube impor e elevar o prestígio da sua Faculdade.

Farmacêutico distinto, professor ilustre, foi sempre intransigente defensor da nossa profissão.

A classe farmacêutica fica-lhe devedora de serviços que não deverá esquecer ao longo dos anos.

Não podemos deixar sem uma palavra de recordação e de louvor o papel que desempenhou na organização e realização dos 3 Congressos luso-espanhóis de Farmácia. Chefiou as representações portuguesas ao 1.º e ao 3.º destes Congressos, em Madrid e Santiago de Compostela, e foi o Presidente do 2.º Congresso, celebrado no Porto em 1952.

Nos discursos então proferidos pelo Prof. Aníbal de Albuquerque, a clarividência dos temas desenvolvidos e a elegância da sua prosa evidenciaram-se por tal forma que ficaram a assinalar o alto nível atingido por aquelas manifestações científicas.

Da sua intensa actividade e da sua brilhante carreira académica, queremos salientar alguns factos de especial relevo:

Fundou, em 1939, os «Anais da Faculdade de Farmácia», cuja publicação dirigiu até à sua morte.

Foi Director do Curso de Estudos Farmacológicos que o Instituto de Alta Cultura mantém na Faculdade de Farmácia.

Desempenhou as funções de vogal da 4.ª Secção da Junta de Educação Nacional.

Era membro honorário da Academia Nacional de Farmácia do Rio de Janeiro, académico de honra da Real Academia de Farmácia de Madrid e Comendador da Ordem de Afonso X, o Sábio.

A Classe Farmacêutica curva-se perante a figura saudosa do Prof. Aníbal de Albuquerque e exprime à Família do ilustre Mestre o seu mais profundo pesar.

CORPOS GERENTES DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Tomaram posse os novos Corpos Gerentes do nosso Sindicato, para o triénio de 1957-1959, os quais têm a seguinte constituição:

ASSEMBLEIA GERAL

Presidente — Prof. Doutor Ruy Telles Palhinha.
1.º Secretário — Prof. Doutor José Avelar de Almeida Ribeiro.
2.º Secretário — Prof. Doutor Luís de Sousa Dias.

DIRECÇÃO

Presidente — Dr. Carlos Fernando Costa da Silveira.
Secretário — Dr. Manuel Adriano Ferreira Pinto Basto Mourato Vermelho.
Tesoureiro — Dr. José Ramos Machado.
Vogais — Dr. João Luís Quintela Paixão Lobato da Fonseca e Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano (representante da Secção Distrital do Porto).

CONSELHO FISCAL

Efectivos — Doutor Aluísio da Cruz Marques Leal, Dr. António Augusto Moz Teixeira e Dr. Manuel da Cunha e Silva Ferraz da Costa.
Suplentes — Dr. Amândio Martins e Dr. Luís Matias Torres.

SECÇÃO DISTRITAL DO PORTO

DIRECÇÃO

Presidente — Prof. Doutor José Ferreira do Vale Serrano.
Secretário — Dr. João Alves da Silva.
Tesoureiro — Dr. Carlos Alberto de Alvão Serra.

SINDICATO NACIONAL DOS AJUDANTES DE FARMÁCIA DE LISBOA

Os novos Corpos Gerentes deste Sindicato, eleitos para o triénio 1957-1959, ficaram assim constituídos:

Assembleia-geral — Presidente, Ernesto Irineu Rodrigues Costa; 1.º Secretário, Rossini Paulo Marrafa; 2.º Secretário, António Figueiredo Soares.

Direcção — Presidente, Rodrigo Morgado Bentes; Secretário, Henrique Luízio; Tesoureiro, Jaime Santos; Vogais, Augusto Lima Monteiro e Álvaro Tenório da Silva Félix.

PROF. DOUTOR ARMANDO DE VASCONCELOS LAROZE ROCHA

Pela vaga resultante do falecimento do Prof. Doutor Aníbal de Albuquerque, saudoso Director da Faculdade de Farmácia do Porto, foi nomeado para dirigir este estabelecimento de ensino farmacêutico, o Sr. Prof. Doutor Laroze Rocha, a quem o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos teve já ensejo de cumprimentar e felicitar por tal motivo.

O corpo Redactorial desta Revista associa-se aos votos do Sindicato, desejando ao ilustre Professor e novo Director da Faculdade de Farmácia os maiores êxitos no desempenho do seu elevado cargo.

DOUTOR ALUÍSIO MARQUES LEAL

Foi designado para sócio honorário da Real Academia de Farmácia de Barcelona o nosso ilustre colega do corpo Redactorial desta Revista, Sr. Doutor Aluísio Marques Leal, Director dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de Santa Maria.

Congratulamo-nos com a escolha e felicitamos o Doutor Marques Leal pela distinção de que foi alvo.

DR.ª ESTER DA SILVA NOGUEIRA

Promovido pelo corpo docente da Escola de Farmácia de Lisboa realizou-se, no dia 5 de Junho último, um almoço de homenagem à sr.ª Dr.ª Ester da Silva Nogueira — assistente da mesma Escola — por motivo da sua aposentação. Associaram-se a esta manifestação muitos colegas e antigos alunos da homenageada que lhe tributaram a sua muita estima.

O corpo redactorial desta Revista, cumprimenta a ilustre colega.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIA

Por transmissão de propriedade das farmácias abaixo indicadas assumiram a respectiva direcção técnica os seguintes farmacêuticos:

Nomes	Farmácias	Localidades
Fernando S. Lopes Rodrigues	Arménio Ferreira	Coimbra
Maria do Céu M. Crespo S. Sousa ...	Confiança	A dos Cunhados
Marília G. Carvalho Mariano	Pinto Bastos	Aveiras de Cima
António dos S. Vieira de Carvalho ...	Santil	Fermentelos
Catarina Rosa Peralta	Castro	Poiares — Régua
Maria Ema S. de C. Severino Silva	Teixeira	Santa Cruz da Trapa
Maria A. Viana Guimarães	Freitas	Vieira do Minho
Ramiro A. Santos Leal	Pereira	Pernes
Maria M. Martins Diniz Carvalho ...	Costa	Belmonte
Viriato José P. Cardoso Teixeira ...	Confiança	Pcutena
Maria H. Fernandes de O. Guerra ...	Moderna	Cristelo — Penafiel
Maria Prazeres da Silva	S. José	Coimbra

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção Geral de Saúde foram licenciadas as seguintes farmácias:

N.º e data do alvará	Farmácia e Localidade	Direc. Técnico ou Proprietário
763 (17-4-1957)	Nova — Setúbal	João Agostinho Lopes
764 (20-4-1957)	Higiene — Trevões	Maria Luisa M. da C. Ferreira
765 (20-4-1957)	Gomes Ferreira — Porto	Benedita N. Gomes Ferreira
766 (20-4-1957)	Aparicio — Vila de Rei	Ana Petra L. Viana Aparicio, Isabel Aparicio e Pedro Aparicio
767 (1/1-5-1957)	Das Amoreiras — Lisboa	Maria Gentil Santos Cordeiro
768 (6-6-1957)	Condestável, Lda. — Lisboa	António A. Pires Rodrigues e Maria Henriqueta M. L. Carvalho
769 (29-6-1957)	Salix, Lda. — Lisboa	Maria H. Fernandes Amaro e Manuel N. de Sousa Antunes

REGISTOS DIVERSOS

★ A Farmácia Duarte, de Beja, passou a denominar-se *Farmácia Central.*

★ A propriedade da Farmácia Cardeira, de Lisboa, foi registada em nome de Francisco José Saraiva Cardeira, e a da Farmácia Rosado Pinto, de Setúbal, foi registada em nome de António Gabriel de Almeida Simal Rosado Pinto.

★ A farmacêutica D. Maria da Conceição Vilar cedeu ao farmacêutico Tébar de Oliveira Miranda a sua quota na Farmácia Neves, Lda., de Lisboa.

FARMÁCIA VENDE-SE

Localização: Barreiro. Informa a Secretaria do Sindicato N. dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO EFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

SEDE: RUA DA SOCIEDADE FARMACÊUTICA, 18 — TEL. 4 1433 — LISBOA

VOL. VII ✱ 1957 JULHO - SETEMBRO ★ N.º 3

TRABALHOS ORIGINAIS

ALGUMAS NOTAS SOBRE ELECTROFORESE EM PAPEL

SEPARAÇÃO ELECTROFORÉTICA DAS PROTEÍNAS SÉRICAS

F. GUERRA

Químico-Farmacêutico (*)

INTRODUÇÃO

Quando nos propusemos escrever o presente trabalho sobre electroforese tivémos apenas em mente dar um modesto contributo a uma técnica de trabalho laboratorial tão largamente desenvolvida baseando-nos em alguma prática adquirida e na boa vontade com que nos dedicamos a este problema.

No presente trabalho encaramos apenas o fraccionamento das proteínas séricas por electroforese.

Antes de iniciarmos pròpriamente a exposição queremos expressar ao Prof. agr. Alberto Correia Ralha, director do Centro de Estudos de Química Orgânica Farmacêutica, os nossos mais sinceros agradecimentos, não só pelo estímulo constante com que sempre nos animou mas ainda pelo interesse e carinho manifestados na resolução das nossas dúvidas e correcção dos nossos erros.

À Direcção do Laboratório Sânitas, que tão gentilmente nos cedeu o aparelho e material necessário ao desenvolvimento deste estudo, os protestos da nossa gratidão, certos de que sem esse auxílio este trabalho não teria sido possível.

(*) (Bolseiro do Centro de Estudos de Química Orgânica Farmacêutica do Instituto de Alta Cultura, anexo à Escola de Farmácia de Lisboa).

Breve resumo histórico

Em palestra proferida em 1948, TISELIUS ([45]), citou os trabalhos de HITTORF (1853) e de LODJE (1866) como os primeiros trabalhos que utilizaram corrente eléctrica para a separação de substâncias dissolvidas.

Aproveitando as diferentes velocidades de deslocação pela acção dum campo eléctrico FIELD e TEAGUE ([10]) (1907), tentaram a separação da toxina diftérica da sua antitoxina num gel de agar. Também KENDALL e JETTE ([16]) (1926) tentaram a separação de terras raras em geles. O processo começou no entanto a ter larga utilização depois que TISELIUS ([40]) (1937) conseguiu com auxílio dum sistema tampão separar uma mistura de proteínas e registar òpticamente os planos de separação de cada zona proteica. O elevado custo do aparelho associado ao seu difícil manejo limitou bastante o seu emprego.

No aparelho inicial a refracção media-se pelo princípio dos raios Toepler utilizando para registo óptico o diagrama directo de THOVERT ([39])-SVENSON ([38]), o diagrama de sombras de PHILPOTT ([33]) ou a imagem graduada de LONGSWORTH ([26]). Com as modificações de leitura a quantidade de proteínas utilizada reduziu-se extraordinàriamente e a estes aparelhos (ANTWEILER ([1]) e LABHART ([24]) — leitura interferométrica) chamaram-se micro-electroforéticos. Nasceu então a necessidade de soluções homogéneas para a separação destas misturas de proteínas tendo sido tentados métodos para estabilizar essas soluções empregando substâncias, tais como, lã de vidro, agar, gelatina, fibras de amianto, etc.

O primeiro emprego do papel embebido em solução electrolítica deve-se a KOENIG ([21]) que, juntamente com VON KLOBUSITZKY ([19]) (1939), o utilizou para separar misturas de corantes e certo pigmento amarelo do veneno de ofídeos.

HAUGAARD e KRONER ([14]), WIELAND ([43]), FISCHER ([44]) (1948) BISERTE ([4]) (1950) foram os primeiros autores a aplicar correntes galvânicas aos métodos até então descritos, de cromatografia bidimensional em papel, de separação de amino ácidos.

A partir de 1900, novos trabalhos para a separação de misturas macromoleculares vieram confirmar o valor desta técnica. Entre outros citamos os trabalhos de DURRUM ([8]), KRAUS e SMITH ([22]), MC DONALD, URBIN e WILLIAMSON ([29]), TURBA e ENEKEL ([41]), GRASSMANN e HANNIG ([12]), etc.

Vários nomes foram propostos para esta técnica. As denominações de cataforese e electroforese devem-se a HARDY ([13]) (1899) e MICHAELIS ([30]) (1909), respectivamente. De outros nomes propostos destacamos: electroforese das proteínas em papel de filtro, técnica micro-electroforética, ionografia, electrocromatografia, electroforese de zona, electrocromatoforese, electromigração, etc. Actualmente a designação mais vulgar é a de electroforese em papel.

As suas aplicações são muito variadas; na impossibilidade de enumerar todas, destacamos as seguintes: fraccionamento das proteínas, lipídeos e glucídeos do soro ou plasma humano e de outras espécies animais, da hemoglobina, fibrina e fibrinogénio (todas estas, suficientemente divulgadas em qualquer livro de electroforese), dos esteróides da urina ([17]),

proteínas do leite ([37]), de enzimas ([7]), da insulina ([36]), produtos minerais ([5, 18]), de ácidos orgânicos e fenóis ([2]), derivados do indol ([11]), alcalóides ([6, 27]), vitaminas ([35, 3]), antibióticos ([15]), amino-ácidos ([9]), esteróides ([32, 34]), de analgésicos ([42]), etc.

Alguns destes trabalhos tem sido executados em escala industrial. Resumidamente descreveremos mais adiante a técnica empregada, conhecida por «electroforese contínua em papel».

Alguns princípios gerais

As partículas de uma dispersão coloidal deslocam-se num campo eléctrico devido à sua carga superficial. No caso de partículas coradas, o seu deslocamento pode mesmo observar-se macroscòpicamente. A este fenómeno chama-se electroforese. Generalizou-se depois esta técnica a soluções verdadeiras de iões ou de moléculas polarizadas.

Na electroforese em papel empregam-se tiras de papel de filtro embebidas em sistemas tampões adequados e mergulham-se as duas extremidades das tiras em vasos contendo os mesmos tampões e onde se mergulham também os eléctrodos.

O conjunto, tal como na cromatografia de papel, fica incluido em recipiente fechado, saturado de vapor de água.

Na maior parte dos casos colocam-se as soluções a analisar em linhas paralelas às extremidades das tiras. Aplicando aos eléctrodos certas tensões, as substâncias há pouco colocadas migram segundo as suas mobilidades. Ao fim de certo número de horas, a corrente é interrompida, as tiras retiradas e secas. Como a grande maioria das substâncias submetidas à electroforese são incolores, torna-se necessário, em seguida, corá-las.

Olhando o papel, após coloração das substâncias existentes, já poderemos ter uma ideia da composição qualitativa da mistura. Para obter resultados quantitativos torna-se necessário dosear cada fracção. Para isso, ou se fazem eluições das diferentes manchas e se doseiam depois, ou então, procede-se à fotometria directa com as tiras embebidas em óleo de transparência.

Com as leituras dadas pelo galvanómetro da célula fotoeléctrica constroem-se gráficos em papel milimétrico. As áreas correspondentes a cada mancha calculam-se depois expressas em percentagem da área total.

Como as curvas se interpenetram devido a uma não completa diferenciação das manchas, é necessário corrigi-las com o auxílio do cálculo das probabilidades. Portanto, a densidade da mancha é representada por uma curva que corresponde à curva de distribuição das velocidades em torno da velocidade média (Curva de Gauss).

Para a determinação da mobilidade electroforética u podemos recorrer às seguintes fórmulas:

Numa solução livre:

$$u = \frac{v}{X}$$

sendo:

v — a velocidade
X — a intensidade do campo

Em relação a quantidades medidas no papel:

$$u = \frac{dl}{tV}$$

sendo:

d — distância
V — voltagem
l — comprimento
t — tempo

$$\text{ou } u = \frac{dqK}{ti}$$

sendo:

q — superfície da secção transversal em cm^2
K — conductibilidade
i — amperes de corrente
t — tempo

Mas estas duas equações não podem ser aplicadas ao movimento no interior das malhas do papel de filtro. A substância colocada, deslocando-se num suporte inerte, como o papel, migra através duma rede de capilares cheios de solução tampão.

Existe um deslocamento verdadeiro *d'*, maior que o deslocamento aparente *d* e um comprimento *l'* também diferente de *l*.

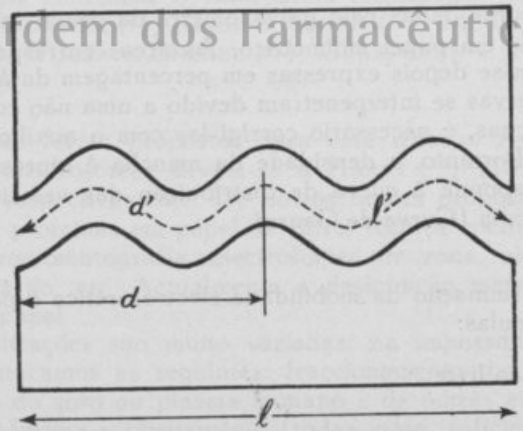


Fig. 1

$$d \neq d'$$

$$l \neq l' \qquad \text{Teremos portanto que } \frac{d}{d'} = \frac{l}{l'}$$

$$\text{ou} \quad d' = d = \left(\frac{l'}{l}\right)$$

Em solução livre, a distância percorrida por uma partícula calcula-se:

$$d = \frac{uti}{qK}$$

Na electroforese em papel:

$$d' = \frac{uti}{qaK}$$

sendo qa → a superfície da secção transversal do papel em cm².

Substituindo d por d' temos:

$$d\left(\frac{l'}{l}\right) = \frac{uti}{qaK}$$

ou

$$d = \frac{uti}{qaK}\left(\frac{l}{l'}\right)$$

O factor de correcção $\frac{l}{l'}$ — determinou-se para vários tipos de papel (WUNDERLY [46] e LEDERER [25]). Este factor de correcção pode deduzir-se, medindo em condições rigorosamente idênticas as mobilidades real (u') em electroforese livre, e aparente (u), no papel, para a mesma substância.

Na electroforese em papel intervêm ainda dois factores: a electrosmose e a evaporação.

A electrosmose provocará um deslocamento do líquido em relação ao papel. Como o papel adquire carga negativa, o fluxo electrosmótico faz-se do ânodo para o cátodo, em sentido contrário portanto ao da migração das proteínas (em condições habituais, pH entre 8 e 9, comportam-se como aniões).

KUNKEL e TISELIUS [23] serviram-se do dextrano para medir o fluxo electrosmótico. O dextrano é um polisacárido neutro que cora, tal como as proteínas, com o azul de Bromofenol.

Uma mancha de dextrano foi colocada junto da mancha das proteínas. Verificaram os autores acima citados, que o seu movimento coincidia com o movimento electrosmótico.

A migração da albumina por exemplo é-nos dada pela fórmula:

$$-u_{alb} = \frac{d_{alb} + d_{dex}}{Ft}$$

sendo d — distância percorrida
F — campo
t — tempo

Para o fluxo electrosmótico temos:

$$u_{el} = \frac{d_{dex}}{Ft}$$

No cálculo da mobilidade, deve-se atender portanto, ao deslocamento da substância por electrosmose, somando ao deslocamento observado o deslocamento sofrido pela substância não ionizada.

O outro factor a considerar, era como tínhamos visto a evaporação. Devido ao efeito de Joule, a evaporação vai diminuindo com a distância aos eléctrodos e é máxima nos extremos. Desta maneira, um fluxo de líquido sobe das tiras para o papel, diminuindo a sua velocidade conforme se aproxima do meio da tira, onde se anula e inverte o sentido. Não evitando a evaporação, fácil se torna prever, que cada substância atinge uma posição de equilíbrio, ao fim de um certo tempo, independente do seu ponto de partida.

Isto acontece quando a velocidade resultante dos três deslocamentos (migração, electrosmose e evaporação) é igual a zero.

$$V = V_m - (V_{el} + V_{ev.}) = 0$$

Esta variante tem-se designado por electroréoforese (MACHEBOEUF [28]).

Electroforese contínua em papel:

Utiliza uma folha de papel grande suspensa verticalmente, com o bordo inferior reticulado (ver fig. 1a).

Com um sistema tampão adequado às substâncias a separar, correndo a toda a largura da folha e aplicando uma fonte de energia conveniente, com dois eléctrodos adaptados aos bordos laterais, as substâncias colocadas em A deslocar-se-ão por influência combinada do campo eléctrico e do fluxo de líquido. As diversas fracções, já separadas, são recolhidas em tubos de ensaio na parte inferior do papel.

Cada partícula carregada estará portanto sujeita a duas forças, a do campo eléctrico e a do fluxo de líquido devido à gravidade, deslocando-se

obliquamente, sendo o ângulo de inclinação tanto maior quanto maior for a mobilidade *u*. Devido à electrosmose a inclinação acentuar-se-á ou diminuirá conforme as partículas possuam carga negativa ou positiva.

A evaporação também intervém transformando trajectórias rectilíneas em curvas tanto mais acentuadas quanto maior for a evaporação e menor a mobilidade.

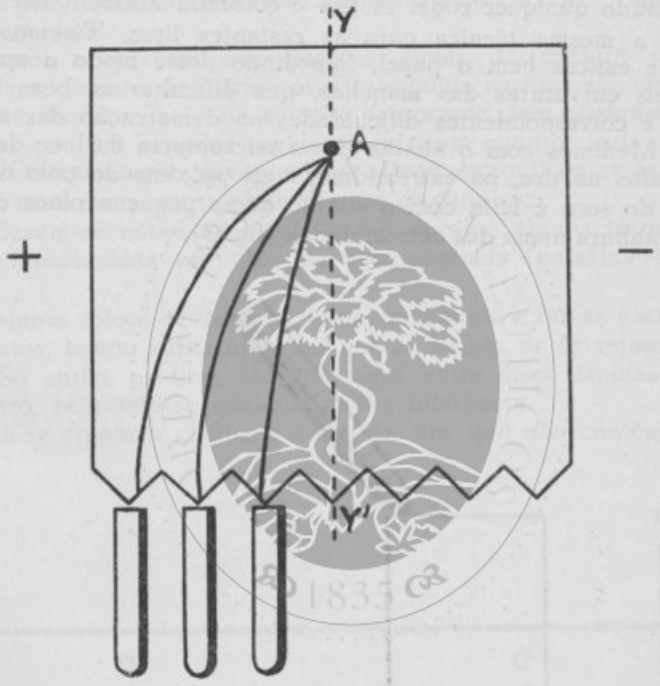


Fig. 2

TÉCNICA UTILIZADA

Aparelho — JOUAN (Tipo Wieland e Fischer) n.º 1603
Tiras do 40 × 3 cm de papel Whatman n.º 1 (3 tiras).

Soluto tampão utilizando:

Veronal sódico — 19,618 g
Acetato de sódio — 12,952 g
Ácido clorídrico $N/_{10}$ — 120 ml
Água destilada q. b. p. — 2.000 ml
pH = 8,6

Corante — Amidoschwartz 10 B (Merck). Solução saturada em álcool metílico, ácido acético.

Planímetro — K. MURBACH — Zurich

a) — Marcam-se a 16 cm duma das extremidades do papel, dois pontos a lápis, inseridos numa recta, rigorosamente paralela aos extremos da tira.

b) — A tira é mergulhada na solução tampão, com auxílio de duas pinças de plástico (para evitar qualquer contacto de mãos) e retira-se o excesso de líquido, secando ràpidamente entre duas folhas de papel de filtro, evitando qualquer ruga. A tira é colocada horizontalmente na tina usando-se a mesma técnica para as restantes tiras. Tivemos sempre o cuidado de esticar bem o papel, impedindo deste modo o aparecimento de possíveis curvaturas das manchas, que dificultariam boas leituras ao fotómetro e correspondentes dificuldades na demarcação das áreas.

c) — Medimos com o auxílio duma micropipeta 0,01 cc de soro, que são colocados na tira, na extremidade mais próxima do polo negativo. A colocação do soro é feita com o auxílio duma pequena placa de plástico, com uma ranhura numa das extremidades (fig. 3).

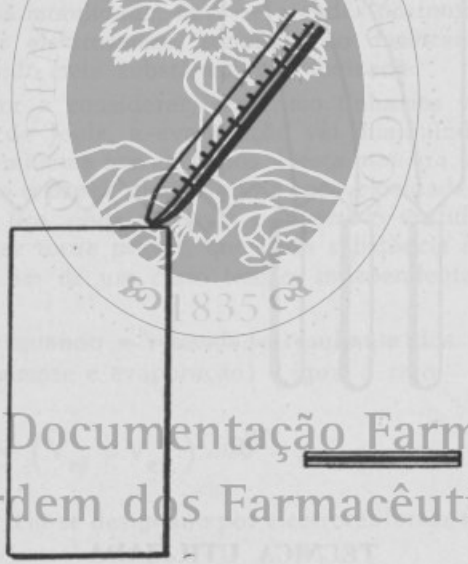


Fig. 3

Inicialmente colocávamos o soro com o auxílio só da pipeta, própria para electroforese, mas pareceu-nos mais fácil e de distribuição mais homogénea a colocação com o auxílio da placa.

A quantidade de soro por nós utilizada, um pouco excessiva, explica-se pelas perdas ocasionadas pelo processo de colocação (ficando sempre um pouco de soro aderente às paredes da pipeta e à ranhura da lâmina de plástico).

d) — Uma vez os soros colocados nas respectivas tiras, fechamos a câmara, utilizando pinças de Hoffman para melhor vedação.

e) — A electroforese é feita durante oito horas a 120 V e 3,5 mA, o que corresponde a 4 V por cm medidos na porção livre do papel (*) e à temperatura de 17° C.

f) — As tiras são depois transportadas para a estufa e secas a 100° durante dez minutos.

g) — Uma vez terminada a secagem as tiras são agitadas dez minutos na solução saturada de corante. Findo este tempo substitui-se a solução do corante por solução descorante (metanol, ácido acético), agitando durante cinco minutos.

Repetimos a operação com porções novas de mistura descorante, durante dez minutos e vinte minutos. Em seguida as tiras são mergulhadas por mais três horas e meia em solução descorante, sem qualquer agitação, substituindo esta em períodos regulares de trinta minutos cada.

h) — Terminada esta lavagem descorante, mergulham-se as tiras mais duas vezes, em metanol puro, cinco minutos de cada vez.

i) — Secam-se então na estufa a 40° durante alguns instantes, após o que são introduzidas em óleo de transparência (parafina + α-bromonaftaleno).

O conjunto coloca-se debaixo duma campânula e faz-se vácuo durante trinta minutos, tempo suficiente para que as bolhas de ar sejam retiradas.

j) — Só então, as tiras são colocadas entre duas lâminas de cristal do fotómetro, retirando-se qualquer bolha interposta.

Coloca-se frente à célula, a parte da tira que não contém proteínas

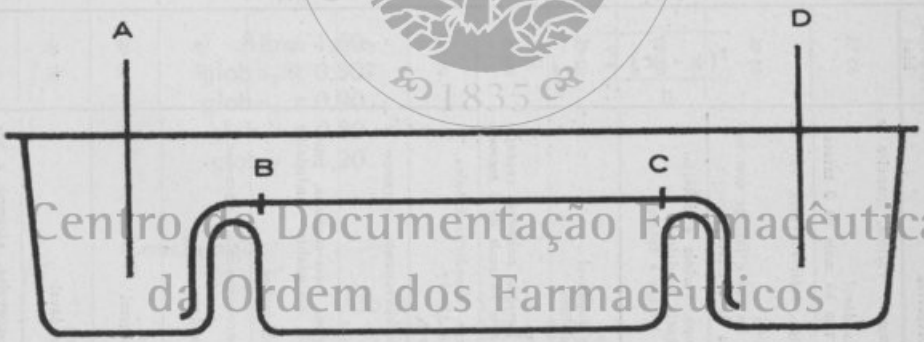


Fig. 3a

(*) Já depois de concluído o nosso trabalho lemos o artigo de MOINAT e TULLER [31], que chama a atenção para alterações do fraccionamento electroforético devidas a variações de voltagem e temperatura, durante a electroforese.

Demonstram os autores que terá de existir uma relação entre estes dois factores para que se obtenha uma boa separação das proteínas, independentemente do papel utilizado. Como condições ideais, aconselham 4,9 V/cm a 4° C, sendo esta voltagem medida na ponte, isto é, na porção livre do papel. Afirmam ainda, que até 10° C, pequenas variações de voltagem não afectam notòriamente a separação proteica; pelo contrário, em gráficos conjuntos mostram as grandes alterações obtidas com voltagens de 1,8 e 1,9 V/cm a 37° C. A voltagem deverá ser medida, 1 hora depois do aparelho ligado, não entre os bornes dos eléctrodos, mas sim entre os extremos da porção de papel não mergulhada no líquido tampão, nem em contacto com o suporte plástico (Ver fig. 3a).

QUADRO I

Soro N.º	Idade	História pregressa	Hemoglobina	V. Sedimentação	Takata-Ara	Hanger	Mac-Lagan	Weltman	Albuminuria
69	26	Doenças das crianças: sarampo, varíola, papeira e tosse-convulsa. Passado saudável Amigdalites frequentes (não tem há mais de 3 meses).	85 %	1.º hora — 7 2.º hora — 16 I. K. — 7.5	Negativo	Negativo	2 unidades	Faixa de coagulação normal	Não revelou
211	28	Doenças das crianças: sarampo, tosse-convulsa, varíola e papeira. Saudável Amigdalites e inflamação de laringe e faringe com frequência (não tem há mais de 3 meses).	88 %	1.º hora — 6 2.º hora — 15 I. K. — 6,75	Negativo	Negativo	2 unidades	»	Não revelou
71	32	Doenças das crianças: sarampo, varíola e difteria. Icterícia (Insuficiência hepática?) Não tem tido inflamação da laringe e faringe. Amigdalestomisada.	92 %	1.º hora — 18 2.º hora — 40 I. K. — 19	Negativo	Negativo	3 unidades	»	Não revelou
72	29	Doenças das crianças: sarampo. Idem passado saudável Não teve inflamação de amigdalites.	92 %	1.º hora — 7 2.º hora — 20 I. K. — 8,5	Negativo	Negativo	3 unidades	»	Vestígios ténues
91	20	Doenças das crianças não teve. Pleurisias aos 9 e 10 anos. Passado pulmonar recente. Amigdalites frequentes (não tem há mais de 3 meses).	90 %	1.º hora — 6 2.º hora — 15 I. K. — 7,25	Negativo	Negativo	3 unidades	»	Não revelou
92	17	Doenças das crianças: sarampo, apendicite crónica. Passado saudável Amigdalites há mais de 3 meses.	95 %	1.º hora — 4 2.º hora — 10 I. K. — 4.5	Negativo	Negativo	4 unidades	»	Não tem
157	21	Doenças das crianças: broncopneumonia, sarampo e tosse-convulsa. Amigdalites não tem tido.	85 %	1.º hora — 9 2.º hora — 24 I. K. — 10,5	Negativo	Negativo	6 unidades	Faixa de coagulação com ligeiro desvio para a direita	Não tem
106	32	Doenças das crianças: sarampo, tosse-convulsa, pneumonia, nefrite aguda, post amigdalite. Amigdalite misada. Queixas vagas hepáticas. Colibacilose.	90 %	1.º hora—10 2.º hora—25 I K. — 11,25	Negativo	Negativo	3 unidades	»	Não revelou
158	25	Doenças das crianças: broncopneumonia, pneumonia, sarampo e tosse-convulsa. Passado saudável Não tem tido amigdalite.	93 %	1.º hora — 3 2.º hora — 8 I. K. — 3,5	Negativo	Negativo	2 unidades	»	Não revelou
110	25	Doenças das crianças: sarampo. Fraqueza geral Teve amigdalite há 4 meses.	95 %	1.º hora — 5 2.º hora — 12 I. K. — 5,5	Negativo	Negativo	3 unidades	»	Não tem
109	17	Doenças das crianças: sarampo. Passado saudável Não tem tido amigdalite.	97 %	1.º hora — 7 2.º hora — 20 I. K. — 8,5	Negativo	+ +	5 unidades	Normal	Não revelou
212	21	Doenças das crianças: tosse-convulsa, sarampo e varíola. Passado saudável Não tem tido amigdalite.	85 %	1.º hora — 8 2.º hora — 20 I. K. — 9	Negativo	+	2 unidades	Faixa de coagulação com ligeiro desvio para a direita	Não revelou

(1 a 3 mm antes da albumina) e leva-se a agulha do galvanómetro ao zero. Aguardamos normalmente dez minutos com a célula ligada, acertando de novo o zero da agulha. Procede-se à leitura, sempre confirmada, pelo menos uma vez mais.

1) — Definem-se as curvas correspondentes a cada mancha e as respectivas áreas são lidas com o auxílio do planímetro.

A recuperação das tiras é feita por sucessivas lavagens em metanol puro, secando-as na estufa.

Para o estudo dos valores normais dados pelo aparelho para a técnica citada, fizemos o seguinte estudo (*): em dois grupos de doze indivíduos aparentemente normais, determinou-se a hemoglobina, velocidade de sedimentação, Takata-Ara, Hanger, Mac-Lagan, Weltman e Albuminúria. Fez-se ainda a história pregressa. (Ver Quadro I).

Fizeram-se colheitas, após estudo do quadro, para electroforese das proteínas e para a determinação das proteínas totais. A média dos valores obtidos para vinte casos, foi a seguinte:

Alb % — 55,2
α_1 % — 3,5
α_2 % — 8,9
β % — 12,6
γ % — 19,8

Para a determinação dos desvios utilizámos a fórmula:

Alb ± 1,60
glob α_1 ± 0,80
glob α_2 ± 0,90
glob β ± 0,80
glob γ ± 1,20

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma (xi - x)^2}{n}}$$

Concluindo:

Alb % — 55,2 ± 1,60
glob α_1 % — 3,5 ± 0,80
glob α_2 % — 8,9 ± 0,90
glob β % — 12,6 ± 0,80
glob γ % — 19,8 ± 1,20

As proteínas totais foram determinadas por dois métodos:

Microkjeldahl e Van Slyke. Os valores encontrados estavam também dentro dos limites normais.

Incluimos a seguir o traçado e respectivas manchas de alguns soros anormais (figs. 4, 5, 6, 7, 8 e 9).

(*) Este estudo foi-nos possível, graças à boa vontade e espírito de colaboração do senhor Dr. Carvalho de Almeida, analista do Laboratório Sânitas, a quem reconhecidamente agradecemos.

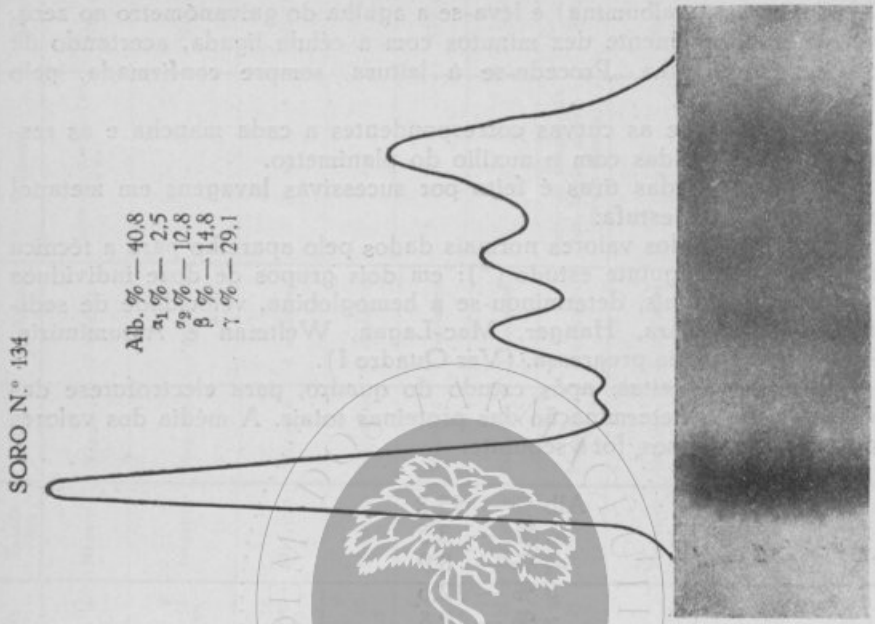


Fig. 5

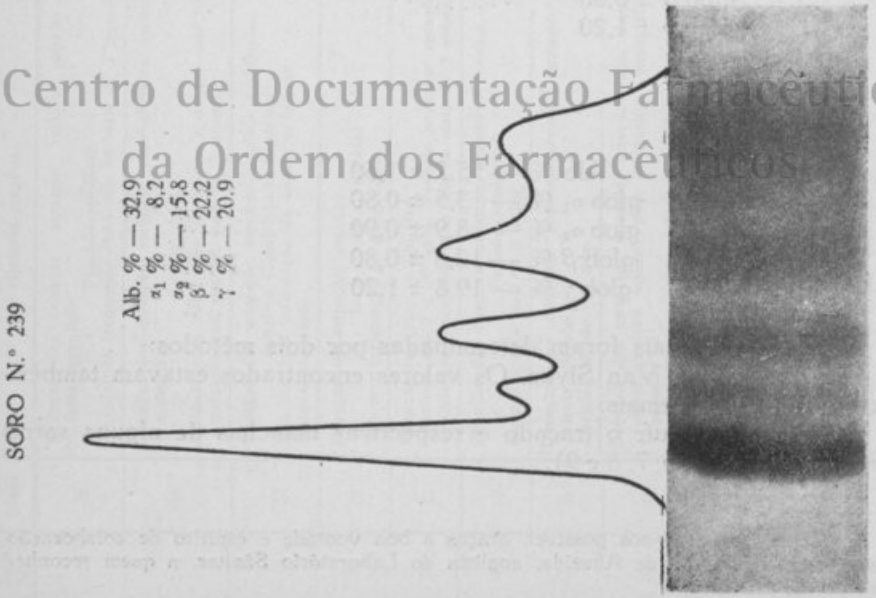


Fig. 4

SORO N.º 185

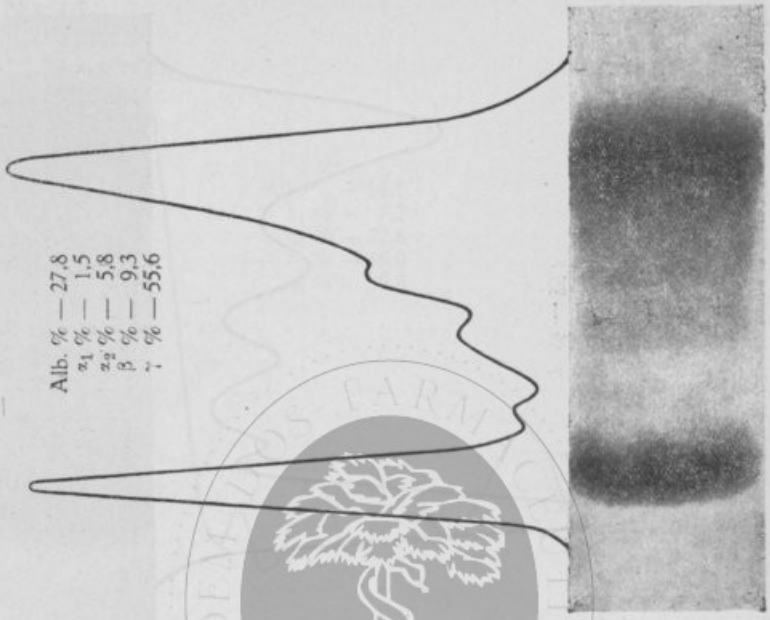


Fig. 7

SORO N.º 101

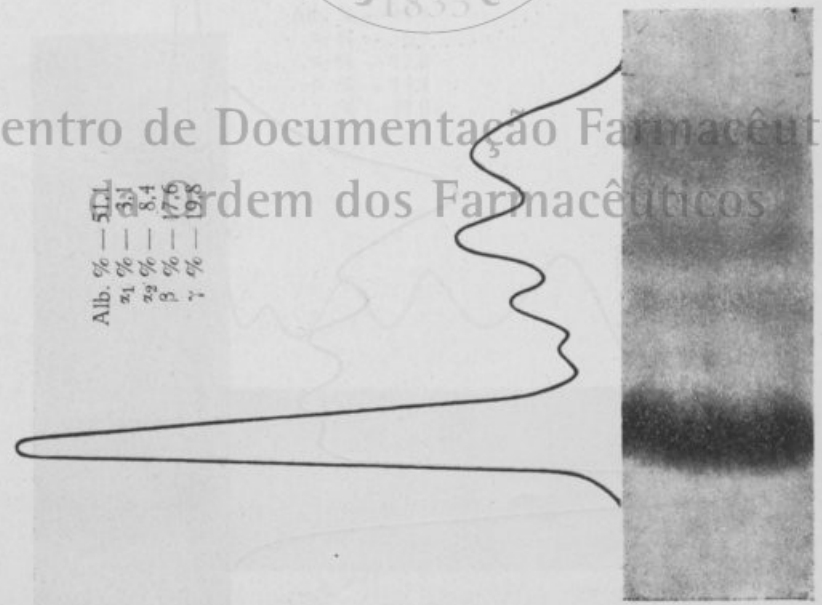


Fig. 6

SORO N.º 241

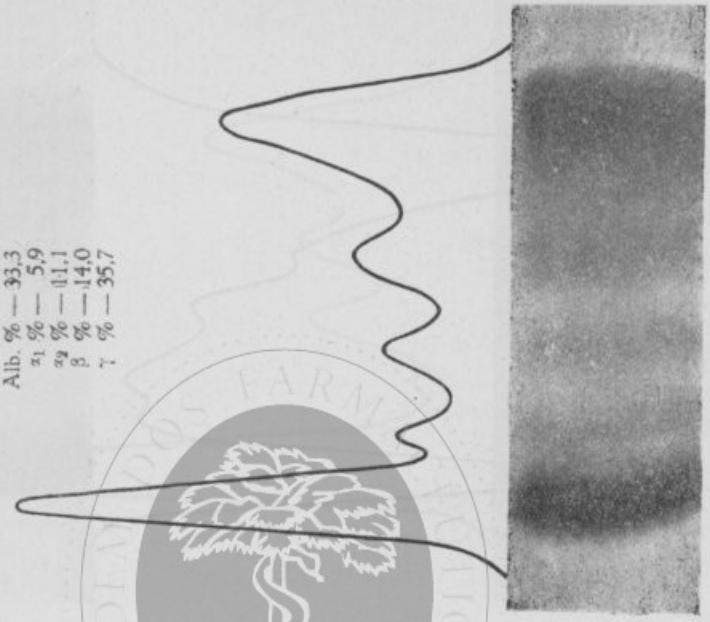


Fig. 9

SORO N.º 94

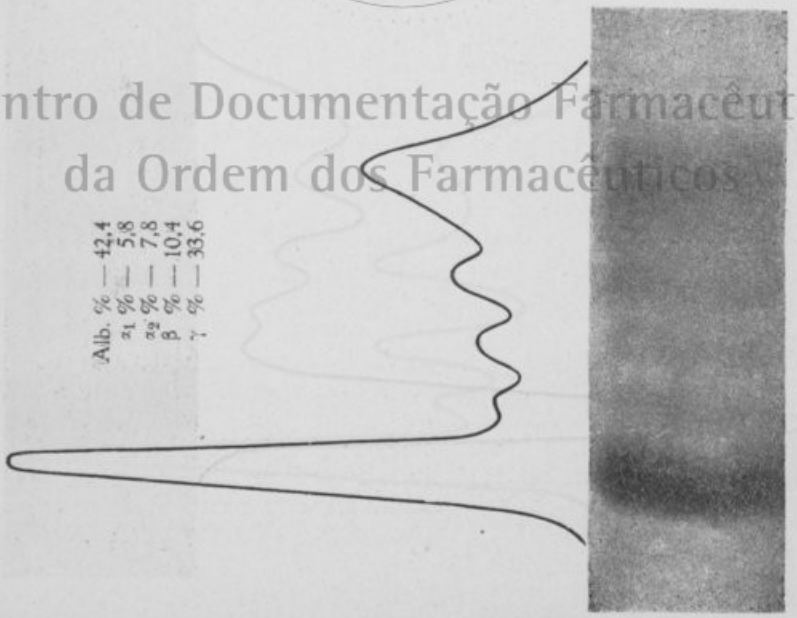
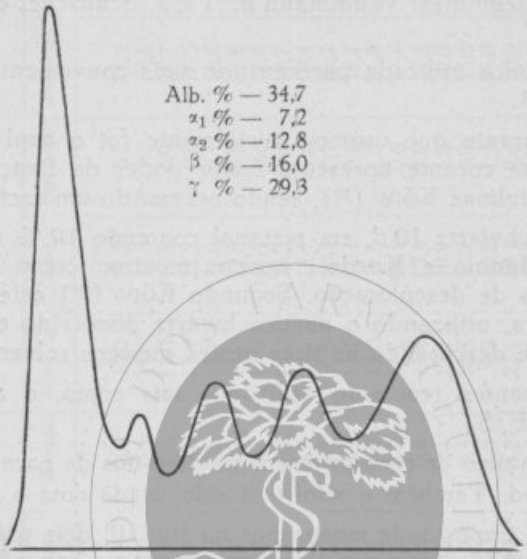


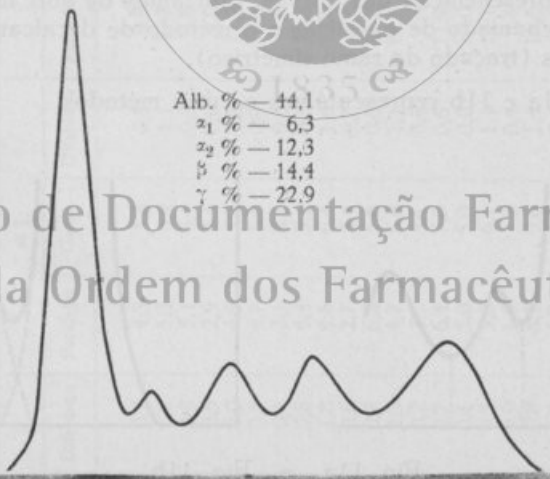
Fig. 8

SORO N.º 15

A — Leitura directa



B — Leitura feita após introdução no óleo de transparência



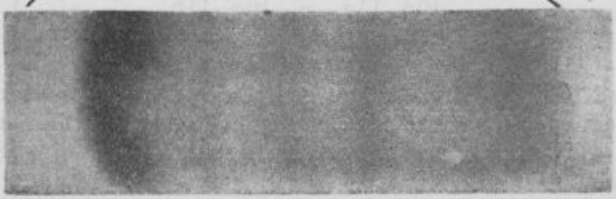


Fig. 10

Outros aspectos técnicos

a) — Vários tipos de papel podem ser empregados em electroforese. Destacamos os seguintes: Whatmann n.º 1 e 2, Schleicher e Schull, Arches, Munktell, etc...

Para a técnica utilizada pareceu-nos mais conveniente o emprego do Whatmann n.º 1.

b) — O corante que usámos inicialmente foi o azul de bromofenol. No entanto, este corante apresenta maior poder de fixação na albumina do que nas globulinas Köiw ([20]), sendo necessário um factor de correcção.

O Amidoschwartz 10 β, em metanol contendo 10 % de ácido acético (Grassmann, Hannig e Knedel) apenas mostrou como inconveniente o tempo excessivo de descoloração. Segundo Köiw ([20]) este pode ser reduzido a uma hora, utilizando o amidoschwartz dissolvido em etanol, ácido acético e água e descorando as tiras nestes mesmos solventes.

Outros corantes tem sido utilizados tais como, o azocarmim β, o verde brilhante F. S.

c) — Como óleo de transparência servimo-nos da parafina líquida com α-bromonaftaleno. Também o xilol tem sido usado com o mesmo fim.

A título de cruiosidade mostramos na fig. 10, dois gráficos da mesma tira, correspondendo o primeiro à leitura directa e o segundo, à leitura com óleo de transparência.

d) — Na diferenciação das curvas, utilizámos os dois métodos conhecidos. Método chamado de paralelas e o método de decalcamento segundo curvas de Gauss (traçado do ramo simétrico).

Nas fig. 11a e 11b representámos os dois métodos.

Fig. 11a e Fig. 11b

No quadro II, podemos ver os resultados obtidos em dezanove soros, com as respectivas diferenças para os dois métodos. As diferenças apresentadas no caso de soros normais ou com ligeiras anormalidades não foram significativas.

O número limitado de casos anormais, apresentados no mesmo quadro, não permite qualquer conclusão.

QUADRO II

Albumina				α 1.			α 2.			β.			γ.		
Soros n.os	Paralelas	Gauss.	Diferença	Paralelas	Gauss.	Diferença	Paralelas	Gauss.	Diferença	Paralelas	Gauss.	Diferença	Paralelas	Gauss.	Diferença
1	51,5	50,8	0,7	4,3	3,8	0,5	9,8	10,4	0,6	12,0	11,3	0,7	22,4	23,7	1,3
2	54,6	53,5	1,1	5,3	6,4	1,1	10,7	10,2	0,5	14,6	13,6	1,0	14,8	16,3	1,5
3a	51,2	50,9	0,3	5,1	5,4	0,3	6,8	7,4	0,6	11,2	10,3	0,9	25,7	26,0	0,3
3b	48,2	47,7	0,5	2,9	3,5	0,6	9,0	9,6	0,6	13,4	12,5	0,9	26,5	26,7	0,2
5	55,7	55,7	0,0	4,5	5,7	1,2	11,2	10,7	0,5	11,4	11,0	0,4	16,8	16,9	0,1
6a	45,8	45,3	0,5	4,7	5,6	0,9	10,4	9,7	0,7	14,7	13,8	0,9	24,4	25,6	1,2
6b	52,6	52,5	0,1	3,1	3,1	0,0	7,8	8,5	0,7	11,9	12,5	0,6	24,6	23,4	1,2
7a	49,8	50,6	0,8	5,4	5,5	0,1	10,8	11,0	0,2	14,3	13,3	1,0	19,7	19,6	0,1
7b	49,7	47,9	1,8	4,8	6,4	1,6	12,0	12,0	0,0	14,1	14,1	0,0	19,4	19,6	0,2
8	62,8	62,2	0,6	2,7	3,4	0,7	7,8	7,7	0,1	10,5	10,7	0,2	16,2	16,0	0,2
9	55,4	56,1	0,7	6,2	5,6	0,6	11,2	11,0	0,2	11,1	11,1	0,0	16,1	16,2	0,1
10	48,7	46,4	2,3	4,7	5,8	1,1	11,8	12,8	1,0	13,0	14,0	1,0	21,8	21,0	0,8
12	59,3	59,1	0,2	3,7	4,1	0,4	7,4	7,6	0,2	12,0	11,4	0,6	17,6	17,8	0,2
16	45,9	46,6	0,7	6,4	7,0	0,6	11,9	12,4	0,5	14,4	13,4	1,0	21,4	20,6	0,8
145	42,7	42,8	0,1	5,0	5,0	0,0	10,0	10,5	0,5	12,1	10,9	1,2	30,2	30,8	0,6
170	50,6	50,3	0,3	5,0	6,1	1,1	13,1	11,7	1,4	16,3	17,2	0,9	15,0	14,7	0,3
185	27,8	26,9	0,9	1,5	1,9	0,4	5,8	7,3	1,5	9,3	10,6	1,3	55,6	53,3	2,3
239	32,9	32,1	0,8	8,2	9,6	1,4	15,8	16,0	0,2	22,2	19,2	3,0	20,9	23,1	2,2
241	33,3	32,6	0,4	5,9	6,3	0,4	11,1	10,9	0,2	14,0	14,8	0,8	35,7	35,4	0,3

RESUMO

Depois de focar alguns aspectos teóricos da electroforese em papel o Autor descreve a técnica adoptada para fraccionamento das proteínas séricas humanas. Determina os valores expressos em percentagem para as diferentes fracções proteicas e os respectivos desvios.

Mostra alguns traçados de tiras anormais e outros relativos a pormenores de técnica.

SUMMARY

After having spoken about some theoretical features of paper electrophoresis the Author describes the technique used for the separation of the human serum proteins. He ascertained the values expressed in percentages for the different protein fractions and the respective deviations.

He showed some outlines of anormal strips and some others relating to technical details.

BIBLIOGRAFIA

(1) ANTWEILER, H. J.: «Die quantitative Elektrophorese in der Medizin», Berlin (1952) — citado por Wunderly.
(2) BERBALK, H. e O. SCHIER: *Monatsh* **85**, 146-53 (1955).
(3) BERGAMINI, C.: *Sperimentale sez. chim. biol.* **4**, 85-92 (1953).
(4) BISERTE, E.: *Biochim., Biophys Acta* **4**, 416 (1950) — citado por Wunderly.
(5) CAMPBELL, H. e MUGGLETON, D. F.: *Chemistry & Industry*, 1952, 1244.
(6) DECKERS, W. e SCHREIBER: *Naturwiss.* **40**, 553-4 (1953).
(7) DELCOURT, A. e DELCOURT, R.: *Compt. Rend. soc. biol.* **147**, 1104-7 (1953).
(8) DURRUM, E.: *J. Ame. Chem. Soc.* **72**, 2943 (1950).
(9) DURRUM, E. L.: *J. Colloid Sci.* **6**, 274-90 (1951).
(10) FIELD, G. e TEAGUE, S.: *J. Exp. Med.* **9**, 86, 225 (1907) — citado por Wunderly.
(11) FISCHER, A.: *planta* **43**, 288-314 (1954).
(12) GRASSMANN, W. e HANNIG, K.: Naturwiss **37**, 496 (1956) — citado por Wunderly.
(13) HARDY, W. B.: *J. Physiol.* (Brit.) **24**, 288 (1899) — citado por Wuhrmann e Wunderly.
(14) HAUGAARD, G. e KRONER, T.: *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2135 (1948); U. S: Pat: 2.555.487 de 27 Fev. 1948 — citado por Wunderly.
(15) KELSO, N.; HAZEL, M. e DOERY: *Nature*, **171**, 878-9 (1953).
(16) KENDALL; JETTE, E. e WEST, W.: *J. Ame. Chem. Soc.*, **48**, 3114 (1926) — citado por Wunderly.
(17) KLAUS DIETER VOIGT e INGE BECKMANN: *Acta Endocrinal*, **15**, 251-64 (1954).
(18) KLEMENT e FRIESER, H.: *Angew. chem.*, **66**, 138 (1954).
(19) KLOBUSITZY, M. V. e KÖNIS, P.: *Arch. exp. Pathol. Pharmakol*, **192**, 271 (1939) — citada por Wunderly.
(20) KÖIW, E.: «Ciba Foundation Symposium on PAPER ELECTROPHORESIS» (1956).
(21) KÖNIG, P.: *Actas III Congr. Sud-Améric. Química*, **2**, 334 (1937) — citado por Wunderly.
(22) KRAUS, K. e SMITH, G.: *J. Ame. Chem. Soc.* **72**, 4329 (1950).
(23) KUNKEL, H., e TISELIUS, A.: *J. Gen. Physiol.* **35**, 89 (1951), — citado por Lederer.
(24) LABHART, H.: LOTMAR, W. e SCHMIT, P.: *Helv. Chim. Acta* **34**, 2449 (1951), — citado por Wunderly.
(25) LEDERER, M.: «An Introduction TO PAPER ELECTROPHORESIS and Related methods» (2.ª ed.) Elsevier. Publishing Company Amsterdão (1957).
(26) LOGNSWORTH, L.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **39**, 105 (1939); *Chem. Rev.* **30**, 323 (1942) — citado por Wunderly.

(27) LUPANT-ANDRE: *Anu. Soc. roy. sci. méd. et nat. Bruxelles* **7**, 129-38 (1954)..
(28) MACHEBOEUF, M.: *Chem. Weekblad*, **49**, 327 (1953), segundo Wunderly.
(29) MC DONALD, H.; URBIN, M. e WILLIAMSON; *Science*, **112**, 227 (1950) — citado por Wunderly.
(30) MICHAELIS, L.: *Biochin. Z.* **16**, 81 (1909) — citado por Wuhrmann e Wunderly.
(31) MOINAT, P. G e TULLER ELIZABETH, F.: *Anal. Chem.* **29**, 1655-58 (1957).
(32) PATERSON, J. F. e MARRIAN, G. F.: *Acta Endocrinal*, **13**, 1-118 (1953).
(33) PHILPOTT, J. ST.: *Nature*, **141**, 283 (1938) — citado por Wunderly.
(34) SCHROEDER, W. and VOIGT, K. D.: *Rec. trav. chim.* **74**, 603-12 (1955).
(35) SCHWIETZER, H. e WITTERN, A.: *Arzneimittel-Forsch*, **2**, 185-6 (1952).
(36) SLUYTERMAN, L. A. AC.: *Biochim. et Biophys. Acta*, **17**, 169-76 (1955).
(37) STANLEY, W. G.; ANDREWS, A. C. e WHITNAH, C. H.: *J. Dairy Sci.* **33**, 275-80 (1940).
(38) SVENSON, H.: *Koll. Z*, **87**, 181 (1939), **90**, 141 (1940) — citado por Wunderly.
(39) THOVERT, J.: *Ann Physik*, **2**, 369 (1914) — citado por Wunderly.
(40) TISELIUS, A.: *Trans. Faraday soc.*, **33**, 524 (1937) — citado por Wunderly.
(41) TURBA, F. e ENENKEL, H.: *Naturwiss*, **37**, 93 (1950) — citado por Wunderly.
(42) WAGNER, G.: *Archiv Pharm*, **289**, 8 (1956).
(43) WIELAND, T.: *Angew. Chem.* **60**, 313 (1948).
(44) WIELAND, T. e FISCHER, F.: *Naturwiss* **35**, 29 (1948).
(45) WUHRMANN e WUNDERLY: «Las proteinas sanguíneas en el hombre» (2.ª ed.) Editorial Cientifico — Médica, Barcelona (1954).
WUNDERLY, CH.: «La electrophoresis en papel» (1.ª ed.) Editorial Cientifico — Médica, Barcelona (1956).

REVISÕES DE CONJUNTO

BILIRRUBINEMIAS

HENRIQUE DOS SANTOS SILVA
Químico-farmacêutico

INTRODUÇÃO

A bilirrubina é a substância que dá a cor amarela ao soro ou plasma. Constitui o principal pigmento da bilis humana; não é formada pelas células poligonais do fígado, mas sim pelas células do sistema reticulo-endotelial, especialmente as da medúla óssea, baço, e as células de Kupffer do fígado através da hidrólise da hemoglobina. Em outras palavras, as células parenquimatosas do fígado não estão ligadas à sua produção, como antes

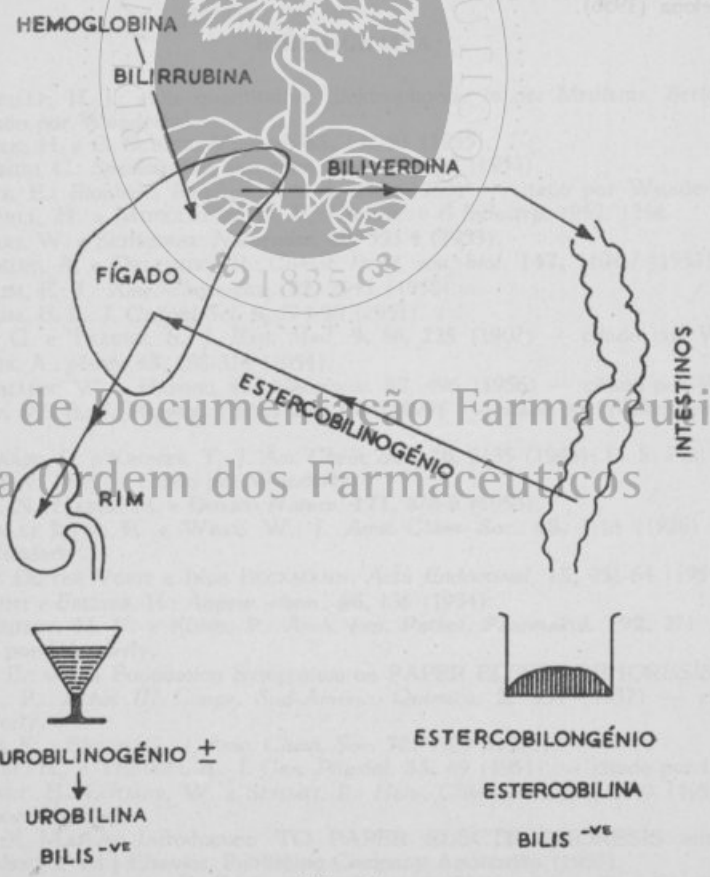


Fig. 1

se supunha, mas sim, têm como uma das suas principais funções a sua retirada do sangue e eliminação pela bílis. Esquemàticamente, na gravura junta, representamos o metabolismo da bilirrubina segundo um esquema simplificativo de DARMADY (Fig. 1).

A formação de bilirrubina à custa da hemoglobina explica-se, sabendo nós que a hemoglobina é um componente dos glóbulos vermelhos, células que só vivem umas semanas e logo morrem, sofrendo a hemoglobina, que fica em liberdade, transformações secundárias. Segundo BARKAN, rompe-se primeiro, o anel porfínico da dita substância com dissociação oxidativa do grupo metínico entre os anéis do pirrol I e II. Nesta ruptura oxidativa do anel que se atribui ao O_2H_2 em estado nascente, formam-se matérias corantes verdes que recebem o nome de *pseudohemoglobina* e que têm como característica a facilidade com que o ferro pode ser separado delas pelos ácidos. BARKAN chama a esta fracção *ferro sanguíneo fàcilmente separável*. Depois do ferro a hemoglobina perde o componente albuminoide, e com isto aparece formada a primeira matéria corante da bílis — *biliverdina*. Apoderando-se de H_2, a biliverdina converte-se em bilirrubina formando-se também um anel furânico hidrogenado pela união do grupo OH com o vinílico (Fig. 2).

Enquanto a bilirrubina tem a cor vermelha escura, a biliverdina apresenta a cor verde.

Deve-se a VAN DEN BERGH os primeiros estudos para a determinação da bilirrubina no sangue. Verificou que no sangue se encontravam dois tipos de bilirrubina, um proveniente da hemólise dos glóbulos vermelhos — *a hemobilirrubina* (originando a icterícia hemolítica) e que dá a chamada reacção indirecta, e outra devida à obstrução — a *cholebilirrubina* (originando a icterícia de retenção) e que dá a chamada reacção directa, acentuando que estas duas bilirrubinas tinham individualidades próprias e que um soro que apresentasse reacção positiva directa não poderia apresentar reacção positiva indirecta.

A divisão, segundo VAN DEN BERGH, em dois tipos de bilirrubina merece vários comentários, negando muitos a possível existência de dois tipos de bilirrubina e afirmando outros que esta divisão não passa de mero artifício das reacções químicas, para classificar as icterícias, sendo a bilirrubina só uma. Estudos electroforéticos e cromatográficos desmentem esta última informação.

Mais tarde, EVELYN e MALLOY apresentaram argumentos contra a teoria de VAN DEN BERGH e descreveram dois tipos de bilirrubina que estão sempre presentes no soro sanguíneo (B. directa + B. indirecta=B. total). A par disto surge depois a *bilirrubina ao minuto* considerada de valor clínico apreciável. Oferece vantagens conhecer a relação entre as bilirrubinas directa e indirecta visto que assim poderemos classificar as icterícias em obstrutivas, hepatogénicas e hemolíticas. Hoje em dia, contentamo-nos em indicar ao médico sòmente a bilirrubina ao minuto e a total.

Estudos mais recentes identificaram novas fracções de bilirrubina. Deste modo os processos de doseamento da bilirrubina variam consoante os métodos.

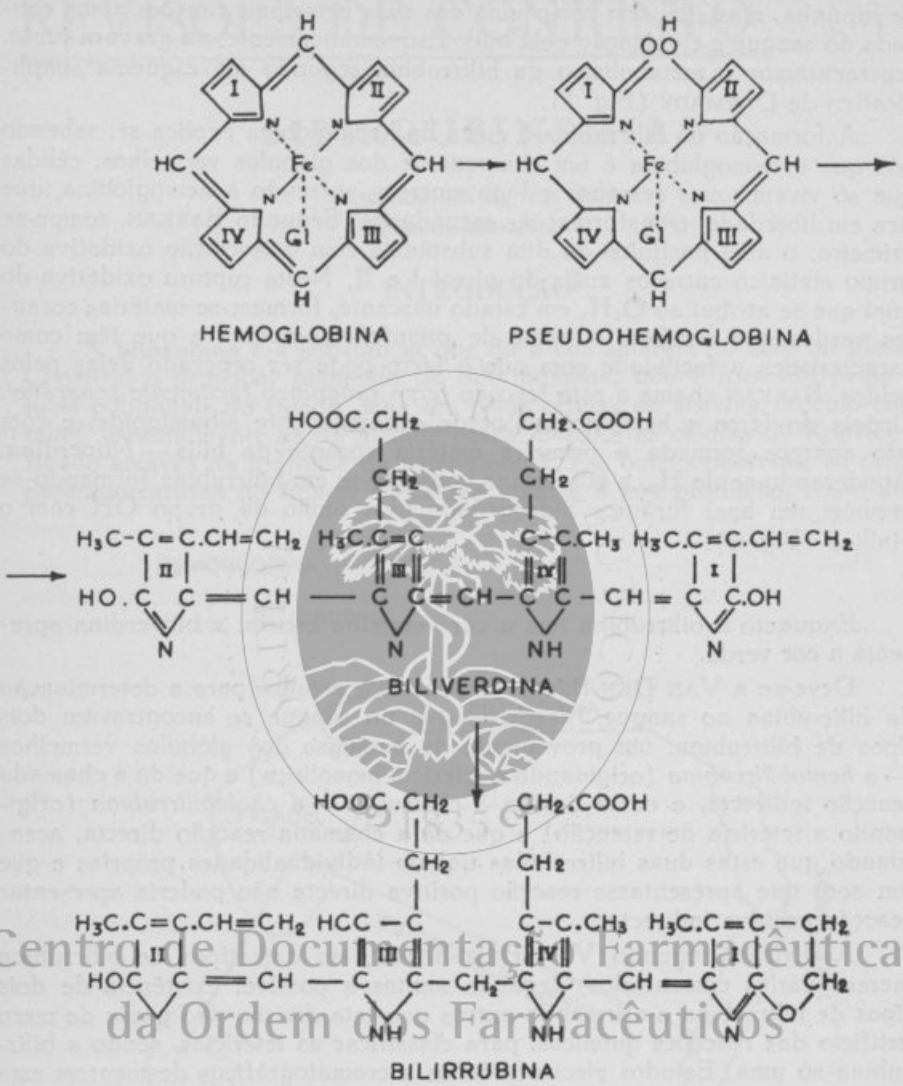


Fig. 2

DOSEAMENTO

Para a investigação e determinação de bilirrubina tem importância saber a faculdade com que ela se combina com o ácido diazobenzosulfónico, (Reagente de EHRLICH) formando-se a azobilirrubina de cor vermelha-violea cuja intensidade da cor é apreciada por fotocolorimetria. A junção de ácool metílico acelera catalìticamente a intensidade da cor.

Reagente

O reagente diazoico consta de dois solutos cujas fórmulas são:

Soluto A:

Ácido sulfanílico	1 gr.
Ácido clorídrico puro ...	15 cm³
Água destilada, q. b. ...	1.000 cm³

Soluto B:

Nitrito de sódio	0,5 gr.
Água destilada, q. b. ...	100 cm³

Para obter o diazo-reagente, mistura-se:

Soluto A	10 cm³
Soluto B	0,3 cm³

Esta mistura deve ser feita no momento do emprego, porque, meia hora depois da sua preparação, não é já utilizável. Quanto aos solutos A e B, devem ser guardados no frigorífico, em frascos amarelos e renovados mensalmente.

Além destes solutos, devemos usar um outro o diazo-reagente-branco para um maior rigor da técnica (Para um frasco de litro deitamos 15 cm³ ácido clorídrico puro e completamos o volume).

Se desejarmos praticar o doseamento da bilirrubina pelo método de Van Den Bergh, temos, em primeiro lugar, que proceder qualitativamente à reacção directa (recordemos que, segundo este autor, todo o soro que apresentar reacção directa positiva e imediata não poderá apresentar simultâneamente reacção indirecta). Só em caso de negatividade é que passamos a efectuar a reacção indirecta (todo o soro normal apresenta reacção indirecta, mas dentro de certos limites).

Deste modo, procedemos a uma reacção qualitativa medindo para um tubo de hemólise:

Soro	1 cm³
Água destilada	1 cm³

Misturamos e repartimos o líquido em dois tubos de maneira igual. Num dos tubos sòmente juntamos junto à parede:

Diazo-reagente	0,25 cm³

Verificamos imediatamente a hora com um cronómetro de segundos O desenvolvimento da diazo-reacção traduz-se pela formação de um anel corado vermelho-violeta, fàcilmente apreciável pelo exame comparativo do tubo testemunha que não recebeu o diazo-reagente.

A reacção pode ser imediata ou retardada; ela pode ser muito retardada e não se realizar senão em dois tempos (reacção difásica) e de uma maneira incompleta.

Em todo o caso, se a formação do anel se produz em menos de quarenta segundos, afirmaremos que a reacção directa é positiva e imediata. No boletim de análise limitamo-nos a indicar este resultado:

Observamos reacções directa positiva e imediata (segundo Van Den Bergh).

Poderíamos proceder ao seu doseamento, que é desnecessário, em virtude de, só por si, representar um resultado patológico.

No caso de reacção directa ser negativa ou que a directa seja positiva, mas retardada, procedemos ao doseamento da bilirrubina indirecta seguindo a seguinte técnica:

1.º — Para um tubo de 10 cm³ de capacidade deitamos 1 cm³ de soro não hemolisado. Completamos o volume com água destilada. Misturamos.

2.º — Para um tubo de absorção da célula foto-eléctrica deitamos 5 cm³ de álcool metílico, 1 cm³ de diazo-reagente e 4 cm³ de soro diluído.

Para um segundo tubo deitamos 5 cm³ de álcool metílico, 1 cm³ de diazo-reagente-branco e 4 cm³ de soro diluído. Misturamos.

3.º — Abandonamos durante 15 a 30 minutos.

4.º — Procedemos à leitura na célula foto-eléctrica empregando o filtro 520.

Com os valores obtidos entramos na curva de calibramento.

No boletim de análise escreveremos:

Reacção de Van Den Bergh

Sangue (soro):

R. directa ..... negativa

R. indirecta ..... 0,5 mg %

Por este processo os valores normais são de 0,2 a 0,4 mg %.

Alguns laboratórios expressam o resultado em unidades de VAN DEN BERGH em vez de miligramas por cem. A conversão baseia-se no facto de uma unidade corresponder a um teor de bilirrubina de 1/250.000, ou seja 4 miligramas por litro. Assim, se um soro tiver Z unidades, ele conterá, por conseguinte ($Z \times 4$) mg de bilirrubina por litro. Contudo, esta conversão não é muito exacta.

Parece útil salientar aqui que não convém fazer os doseamentos com soros hemolisados ou fortemente corados. No primeiro caso devem ser rejeitados e no segundo diluídos com água destilada em quantidade suficiente de modo a torná-los semelhantes aos soros normais. No final teremos que multiplicar o resultado pelo factor de diluição.

Outro processo de doseamento, muito corrente entre nós, é o doseamento de bilirrubina pelo método de EVELYN e MALLOY cuja técnica é a seguinte:

1.º — Para um tubo de 20 cm³ de capacidade deitamos 2 cm³ de soro não hemolisado e completamos o volume com água destilada.

2.º — *Bilirrubina ao minuto:* Preparam-se dois tubos de absorção do fotoclorímetro, e num coloca-se 5 cm³ de água destilada e 1 cm³ de diazo-reagente-branco e no outro 5 cm³ de água destilada e 1 cm³ do reagente diazóico. A ambos os tubos juntamos 4 cm³ de soro diluído.

Transcorrido exactamente um minuto, fazemos a leitura da intensidade de cor no fotocolorímetro com o filtro 520.

3.º — *Bilirrubina directa:* Passados 15 minutos repetimos a leitura do ensaio anterior.

4.º — *Bilirrubina total:* Em dois tubos de absorção juntamos 5 cm³ de álcool metílico. A um juntamos 1 cm³ de Diazo-Reagente e ao outro 1 cm³ do Diazo-branco. A ambos juntamos 4 cm³ de soro diluído. Passados 15 a 30 minutos fazemos as leituras no fotocolorímetro.

5.º — *Bilirrubina indirecta:* Fazemos a diferença entre os miligramas por cem obtidos na bilirrubina directa e total.

Os resultados vêm expressos em miligramas por cem. A maneira de indicar o resultado das nossas observações por este método no boletim de análise pode ser variável. Podemos começar como alguns autores, por indicar os valores da bilirrubina directa, indirecta e total:

Reacção de Evelyn e Malloy

Sangue (soro):

R. directa	1,7 mg %
R. indirecta	0,7 mg %
B. total	2,4 mg %

Atendendo ao actual critério de que a bilirrubina directa carece de valor clínico, ao contrário da bilirrubina ao minuto, alguns laboratórios limitam-se a escrever no boletim de análises o seguinte:

Reacção de Evelyn e Malloy

Sangue (soro):

B. ao minuto	0,25 mg %
B. aos 30 minutos	1,5 mg %

Como valores normais de bilirrubina neste método apontam-se:

B. ao minuto	0,06-0,25	mg %
B. directa	0-0,157	mg %
B. total	0,3-1,5	mg %
B. indirecta	0,06-0,80	mg %

Para apreciarmos por fotocolorimetria a bilirrubina no sangue, construímos nós curvas chamadas de calibração. Desde que empregamos substância pura (bilirrubina) em várias diluições esta deverá obedecer à lei de Lambert-Beer, ou seja, a cor desenvolvida será proporcional à quantidade de substância presente. Obtemos assim uma curva que traçamos em papel milimétrico. A escolha do filtro será fácil, sabendo nós que a cor deverá ser a complementar, ou seja, o filtro verde (520). Atendendo, porém, que a bilirrubina é uma substância cara, construiremos a curva de calibração recorrendo ao processo de HOFFMAN que emprega uma solução de permanganato de potássio 0,1 N e completamos o volume com água destilada. Este soluto equivale a uma amostra de sangue contendo 20 mg % de bilirrubina. Por sucessivas diluições obtemos concentrações inferiores, como indica a seguinte pauta:

Tubo	Sol. MNO_4K	Água dest.	Equivalente em mg %
I	0,10	9,90	0,2
II	0,25	9,75	0,5
III	0,50	9,50	1,0
IV	1,00	9,00	2,0
V	2,50	7,50	5,0
VI	5,00	5,00	10,0
VII	7,50	2,50	15,0
VIII	10,00	0,00	20,0

O aumento de bilirrubina no soro identificado pelos processos que acabamos de enunciar pode ser também verificado por uma outra técnica, mais simples que as anteriores, ou seja, determinarmos o índice ictérico. Trata-se de um processo mais simples uma vez que se compara a cor do soro com uma solução padrão de dicromato de potássio na célula fotoeléctrica, sendo o resultado expresso em unidades.

Os valores normais variam entre 4 a 6 unidades, valores de 7 a 15 indicam um aumento, mas, geralmente, sem icterícia dos tecidos, e constituindo a zona de icterícia latente. Valores acima de 16 são geralmente associados a franca icterícia, particularmente na icterícia devida a obstrução, havendo uma grosseira correlação entre o índice e a reacção indirecta de VAN DEN BERGH, uma vez que um índice de 10 unidades corresponde normalmente a 1 mg e um índice de 25 unidades a 2,5 mg % de soro na última.

O índice ictérico não serve porém para estabelecer diferença entre a bilirrubina antes e depois da eliminação pelo fígado; é portanto uma medida de bilirrubina total sem prestar auxílio no diagnóstico diferencial entre a icterícia hemolítica e obstrutiva.

A sua determinação faz-se no soro devendo o sangue ser tirado em jejum devido à lipemia que prejudica enormemente a determinação, devendo o soro apresentar-se não hemolisado.

O método que empregamos é o de BERNHEIM modificado, ou seja, determinamos o índice ictérico acetónico. Baseia-se o método na precipitação das proteínas pela acetona anidra lendo no fotocolorímetro depois de centrifugação a parte sobrenadante amarela.

Como reagentes empregamos a acetona anidra e a solução de dicromato de potássio a 0,1 %.

Consiste a técnica em colocar num tubo de centrifuga 1 cm^3 de soro límpido e sem hemólise e 3 cm^3 de acetona anidra, misturando bem.

Deixamos em repouso 5 minutos, centrifugamos e passamos 3 cm^3 do líquido sobrenadante para um tubo de absorção da célula fotoeléctrica.

O resultado final obtém-se multplicando o factor de diluição pelo valor obtido na curva de calibração. Assim, se lermos 3 unidades e se juntamos ao soro 3 cm^3 de acetona anidra, o índice ictérico acetónico será de $3 \times 3 = 9$ unidades.

A curva de calibração obtem-se colocando em 10 tubos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 cm^3 de solução de dicromato de potássio a 0,1 % e juntando 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 e 0 cm^3 de água destilada. Misturamos. Juntamos a cada tubo uma gota de ácido clorídrico concentrado. Obtemos assim valores correspondentes a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10 unidades de índice acetónico ictérico.

Ao fazermos a representação gráfica, devemos obter uma recta. O filtro a empregar será azul (415).

São fontes de erro o uso de substâncias carotenoides, xantofílicos ou quaisquer outras que dêem cor amarela ao soro.

BIBLIOGRAFIA

IOVINE, GAYA e VILLA: «Tecnicas analiticas fotocolorimetricas, espectrofotometricas e fluorometricas aplicadas à bioquimica clinica».
KNIGHTS, MAC DONALD e PLOOMPUU: «Ultramicro Methods for Clinical Laboratories».
KOLMER, John: «Diagnostico clinico pelos exames de Laboratório».
LARA, Rafael: «Analisis clinicos por fotocolorimetria».
DARMATY, M. e DAVENPORT, S.: «Hematological Technique».
LEHNARTZ, Emilio: «Fisiologia quimica».
«Bio-Photocol Handbook» (Edição da casa Hellige).
KING, J.: «Micro-Medical Analysis», in *Medical Biochemistry*.
HARPER, Harold: *Review of Phisiological Chemistry*.
FRAGUIO, Vicente.: *Laboratorio Clinico*.
SIMMONS e GENTZKOW: «Medical and Public Health Laboratory Methods».
GRADWOHL: «Clinical Laboratory Methods and Diagnosis».
KRACKE: «Doenças do Sangue».
VARELA, Henrique: «Hematologia Clinica».
HARRISON: «Chemical Methods», in *Clinical Medicine*.
ROYER, Marcelo: «Fígado, vias biliares e pancreas».
FIESGINGER, Noël: «Diagnostics biologiques et fonctionnels».

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

DETERMINAÇÃO DA RESERPINA PELO MÉTODO DO NITRITO

BANES, D.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sci. Ed.) **45**, 601 (1957)

No presente trabalho o A. propõe uma técnica cromatográfica para a purificação da reserpina, segundo a qual se eliminam outros alcaloides e produtos de degradação que iriam interferir no ensaio colorimétrico final. O ensaio torna-se mais simples do que o anteriormente descrito pelo mesmo A. que consistia em extracções da reserpina com clorofórmio em meio ácido.

Após a purificação, o alcaloide é doseado colorimètricamente pelo método de Szalkowski e Mader, modificado.

Reagentes:

a) soluto de ácido sulfúrico aproximadamente N/2.
b) soluto a 10 % de fosfato de potássio (K_2HPO_4).
c) soluto alcoólico de nitrito de sódio a 0,2 % preparado do seguinte modo:
   Dissolver 10 g de nitrito de sódio em 100 cm^3 de água e misturar 1 cm^3 desta solução com 49 cm^3 de álcool etílico.
d) soluto aquoso a 5 % de ácido sulfamico, recentemente preparado.

Preparação das colunas:

Os tubos cromatográficos a utilizar e a técnica operatória para a preparação das colunas são sensìvelmente os indicados na U. S. P. XV para a determinação da digitoxina.

Preparar uma mistura de 2 g de terra de infusórios com 2 cm^3 do soluto de fosfato de potássio, transferi-la para o tubo onde se colocou prèviamente uma pequena camada de algodão, comprimir e cobrir com meio grama de terra de infusórios humedecida com água. Finalmente sobrepor uma mistura de 2 g do mesmo adsorvente com 2 cm^3 do soluto de ácido sulfúrico, comprimindo igualmente.

Técnica indicada para a reserpina cristalizada:

Preparar solutos clorofórmicos de reserpina padrão e do problema de modo a obter-se uma concentração em alcaloide de 1 mg por cm^3.

Operando ao abrigo da luz e tão ràpidamente quanto possível efectuar ensaios em paralelo com os dois solutos do seguinte modo:

Transferir 5 cm³ do soluto clorofórmico para a coluna cromatográfica preparada como se indicou, lavar esta com 5 cm³ de clorofórmio, eluir com o mesmo dissolvente (2 a 5 cm³ por minuto) até completar 50 cm³ com o eluido e diluir 5 cm³ deste com etanol q. b. para 25 cm³.

Medir para cada um de dois tubos de ensaio 5 cm³ desta última diluição e adicionar a um deles 2 cm³ de estanol (branco) e ao outro 2 cm³ de soluto alcoólico de nitrito de sódio. Juntar a ambos V gotas de ácido clorídrico concentrado, agitar e deixar em repouso durante 30 minutos.

Finalmente, adicionar a cada tubo 0,5 cm³ de soluto de ácido sulfamico e ao fim de 10 minutos determinar as densidades ópticas dos líquidos em relação ao etanol.

A percentagem de reserpina na amostra é calculada pela expressão:

$$\frac{(A-Ao)}{(S-So)} \times \frac{Ws}{Wx} \times 100$$

em que A e Ao são as densidades ópticas da solução da amostra do seu ensaio a branco, S e So são as densidades ópticas dos ensaios com o soluto padrão, Wx e Ws são os pesos respectivamente da amostra e do padrão de reserpina tomados no ensaio.

O método com uma pequena modificação de técnica pode adoptar-se à determinação da reserpina em comprimidos e segundo os ensaios apresentados pelo A. os resultados são satisfatórios e concordantes com os obtidos por outros processos.

J. A. B.

NOTA ACERCA DO DOSEAMENTO DO ESTEARATO DE ZINCO

FABER, J. S.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **46**, 512 (1957)

O A. após várias experiências conclue que o método de análise, do estearato de zinco, da U. S. P. XV, nem sempre é correcto.

O doseamento em questão baseia-se numa determinação de ácidos gordos (esteárico e palmitico) e a partir deste valor, é calculada a percentagem de OZn. Mas esta só pode ser correctamente calculada quando a relação Zn/ácidos gordos estiver de acordo com a respectiva fórmula química. No caso de amostras comerciais contendo estearato de sódio é necessária, segundo o A., uma titulação complexométrica em complemento do método da U. S. P.

O método descrito pelo A. utiliza como reagente complexante o etilenodiaminotetracetato disódico (versenato disódico) 0,05 M e como indi-

cador o negro de eriocromo T. São indicadas as técnicas de preparação dos reagentes necessários no decorrer do ensaio, não indicados na U. S. P.

O A. descreve e discute, três processos complexométricos mas considera como de escolha, aquele que combina o método da U. S. P. com o processo complexométrico.

Técnica: Ferver cerca de 1 g de estearato de zinco com 50 cm^3 de SO_4H_2 O,1N, como indica a U. S. P., seguir o ensaio e calcular a quantidade de OZn. Então juntar à solução 5 cm^3 do soluto tampão amónia-cloreto de amónia pH 10) e cerca de 0,05 g do indicador; aquecer a solução a ± 40° e titular com versenato disódico 0,05 M até viragem da cor violeta avermelhada para azul.

1 cm^3 do etilenodiaminotetracetato disódico 0,05 M <> 0,004069 g de OZn.

Segundo o A. quando o estearato de zinco é puro, ambos os ensaios coincidem na percentagem de OZn; com amostras adicionadas de estearato de sódio, os resultados obtidos pelo método da U. S. P. não são correctos, enquanto que o método complexométrico dá a percentagem verdadeira em OZn; a diferença entre os dois resultados dá quantitativamente a adulteração.

O método pode também ser aplicado ao estearato de magnésio.

M. G. O.

FARMÁCIA GALÉNICA

ACERCA DO EMPREGO DE RESINAS TROCADORAS DE IÕES NA PREPARAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS PARA USO DERMATOLÓGICO

BARUFFINI, A.: *Il Farmaco* (Ed. Pr.) **12**, 382 (1957)

As resinas trocadoras de iões, primeiramente aplicadas em terapêutica na neutralização da acidez gástrica e na retenção do ião sódio, têm agora nova aplicação em preparações para uso tópico após recentes trabalhos sobre a possibilidade de aplicar o processo da troca iónica nos veículos dermatológicos e algumas experiências sobre a química da transpiração cutânea.

A incorporação em pomadas de medicamentos adsorvidos sobre resinas, permite a troca entre os iões da droga e os electrólitos do fluido, o que permite criar uma concentração útil e constante do medicamento sobre os tecidos tratados, por um período prolongado.

Fiedler e Sperandio estudaram «in vitro» o comportamento de substâncias medicamentosas em pomadas, e adsorvidas sobre resinas trocadoras de iões.

Utilizaram as resinas Amberlite XE-64 (trocadoras de catiões de tipo carboxílico), Amberlite IRC-50 e Amberlite IRA-400.

Por meio dum método utilizando o fenómeno da diálise e medição de pH os AA., ensaiando quer resinas anidras quer hidratadas, chegam às conclusões seguintes:

As resinas hidratas (mais eficientes que as secas), numa emulsão tipo a/o usada como excipiente bloqueava sensìvelmente a troca iónica, que é mais favorecida pela emulsão tipo o/a; esta emulsão fazendo parte de excipientes contendo resinas hidratadas é pouco estável devido à troca de água entre a resina hidratada e aquela base hidrófila.

Verificou-se ainda que a troca iónica duma base hidrófila aumentava com o aumento do conteúdo de água e com a diminuição da viscosidade.

Após várias experiências, os AA. apresentam as seguintes fórmulas, estáveis e que permitem a incorporação de ± 40 % de resina hidratada Amberlite XE-64, sem influir na conservação:

Glicol propilénico	100 g		
Álcool estearílico	50 g		
Vaselina	300 g	Veegum	90 g
Pectina	40 g	Água destilada	800 g
Span 80	40 g	Lauril sulfonato Na	1 g
Tween 80	60 g	Glicol propilénico	100 g
Água destilada	410 g	Tween 80	10 g
p-oxibenzoato de metilo	0,3 g		
p-oxibenzoato de propilo	0,2 g		

A 1.ª base contem 4 % de pectina e a 2.ª Veegum, que é um silicato de magnésio e alumínio coloidal usado como estabilisador.

Para a preparação de cremes com Amberlite IRA-400, como esta não absorve tanta água como a carboxílica (XE-64) e tende a secar com o tempo, é necessário adicionar à primeira base contendo pectina, mais 10 % de água e 5 % de Glicerina, antes de incorporar a resina húmida.

Experiências realizadas pelo processo de diálise e com estes excipientes levaram à conclusão de que os cremes preparados com pectina e Veegum são mais eficientes que a pomada hidrófila U. S. P.

Fiedler e Sperandio estudaram a capacidade de troca daquelas resinas para a neomicina e sulfadiazina, determinando também a quantidade de droga libertada no soro sanguíneo. Verificaram que as resinas mais eficientes eram: Amberlite XE-64 seca (1 gr é capaz de adsorver 770 mg de neomicina base) e Amberlite IRA-400 (100 mesh) (1 gr de resina seca é capaz de adsorver 667 mg de sulfadiazina).

Foi ainda estudada a difusão daquelas substâncias medicamentosas adsorvidas, e incorporadas nos excipientes referidos, por meio de 2 métodos:

A — Utilizando o método da diálise, no caso da sulfadiazina, as experiências demonstraram que a sua adsorção sobre resinas permite a libertação mais constante e mais prolongada.

A neomicina não permitiu chegar a conclusões válidas, devido a dificuldades analíticas durante as experiências.

B — Determinando a actividade antibactérica «in vitro»: amostras de 300 mg de pomada eram espalhadas sobre uma membrana de celofane posta em contacto com agar inoculado com «micrococcus pyogenes» var. Aureus (209 P) — incubação de 24 horas, e medição das zonas de inibição.

Para permitir as trocas iónicas, o meio de cultura foi preparado com uma solução de plasma artificial contendo cloreto de sódio, potássio, cálcio e magnésio.

Verifica-se no caso da neomicina que o emprego das resinas trocadoras de iões traz vantagem por prolongar a actividade e regular o tempo de libertação.

A baixa actividade «in vitro» da sulfadiazina não permitiu boa interpretação dos resultados, embora se tenha notado nítido prolongamento da actividade.

M. A. C.

BIBLIOGRAFIA

MEDICAMENTOS ESPECIALIZADOS
E
PRODUTOS QUÍMICOS MEDICINAIS

(edição referente a um período que termina em 31 de Dezembro de 1954)

É com satisfação que fazemos referência especial a esta obra cujo segundo e último volume acaba de sair e na qual a COMISSÃO REGULADORA DOS PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS reune e acompanha de considerações judiciosas, numerosos dados de extremo interesse para todos nós farmacêuticos, qualquer que seja o ramo a que nos tenhamos dedicado, dentro da nossa profissão.

Antes, porém, de nos referirmos à obra com mais pormenor, desejamos prestar justiça à intenção que sempre se tem patenteado nos actos da Comissão Reguladora, e agora se torna ainda mais nítida através desta obra, de conjugar todos os esforços, seus e alheios, no sentido do progresso económico nacional.

No primeiro volume, saído em Maio último, fazem-se considerações de ordem geral sobre as actividades farmacêuticas. No segundo volume apresentam-se dados estatísticos e outros elementos informativos. Ambos os volumes se referem a um período que termina em 31 de Dezembro de 1954.

É desnecessário encarecer a importância desta publicação, mas queremos chamar a atenção, não só dos farmacêuticos, mas de todos quantos estão relacionados com as actividades farmacêuticas, para o significado dos números de que hoje dispomos, para não falar nos factos que, mesmo assim, não deixarão de ser novidade para alguns.

Não vamos fazer uma análise da obra, mas, apenas retirar dela alguns dados (referentes, apenas, a 1954) que se nos afiguram de sumo interesse, e apresentá-los com mais relevo.

Queremos, ainda, dizer que a apresentação de dados que fazemos não tem outra pretensão senão a de dar uma visão de certos aspectos da questão, pois, qualquer informação rigorosa só poderá obter-se por meio de estudo mais profundo.

1 — LABORATÓRIOS E FARMÁCIAS

Em 1954, existia em Portugal (Continental) um número de fabricantes de produtos farmacêuticos em escala industrial que não podemos determinar exactamente, mas que, segundo diversas informações é de aproximadamente:

Industriais de Especialidades Farmacêuticas 150

O número de sócios inscritos no Grémio é, porém, de 94, e a Comissão Reguladora, excluindo os Laboratórios anexos à Farmácia, só considera o número de 59. Porém, por considerarmos mais real o primeiro número, tomá-lo-emos como base de alguns dos valores que apresentamos.

Em Portugal (Continente e Ilhas) existiam as seguintes Farmácias:

Portugal	1.771	
das quais em Lisboa	256	(no distrito 364)
e no Porto	94	(no distrito 242)

Cada Farmácia servia em média a seguinte população:

Em Portugal	4.900	habitantes
Em Lisboa	3.000	»
No Porto	3.000	»

2 — INDÚSTRIA QUÍMICA FARMACÊUTICA

A actividade nacional, neste campo consistiu na extracção de princípios vegetais puros, na transformação de alguns princípios extraídos, na síntese de dois princípios químicos de uso medicinal e na obtenção de alguns derivados de produtos de síntese importados.

A seguir apresentamos um resumo da produção:

a) — Princípios vegetais obtidos por extracção:	54 contos
b) — Produtos de Síntese total *(Ácido p.-amino-salicílico e Cloramfenicol)*	790 contos
c) — Derivados de Alcalóides do Ópio	300 contos
d) — Produtos minerais *(Sulfato de Zinco)*	4 contos
e) — Derivados da Penicilina	1.661 contos
f) — Produtos de condensação da Isoniazida	1.014 contos
g) — Brometo de Metantelina (última fase da síntese)	245 contos
h) — Produto de condensação do Sulfatiazol com o Aldeído Fórmico	9 contos
Total	4.077 contos

OBS.: A Comissão Reguladora apresenta uma produção com o valor de cerca de 8.000 contos. Nos valores atrás, só incluímos, porém, os produtos puros de constituição definida; a diferença é devida, principalmente, a Agar-agar, Lanolina e Creolina. Por outro lado, a Comissão Reguladora não clasificou como produtos químicos medicinais, o Álcool, o Açúcar, a Lactose, os Amidos, a Glicerina e a Manteiga de Cacau, cujo valor é de considerar mas que não podemos apresentar aqui por desconhecer.

Na alínea a) não estão incluídos os alcalóides do ópio cujo valor, depois de transformados, aparece na alínea c).

3 — INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Em 1954 verificaram-se os seguintes valores:

	Unidades	Valor comercial
a) Produtos selados de fabrico nacional	17 milhões	315 mil contos
b) Embalagens hospitalares nacionais (estimativa)	?	32 mil contos
c) Exportação para o Ultramar	?	35 mil contos
d) Exportação para o Estrangeiro	?	10 mil contos
e) Amostras nacionais oferecidas	3 milhões	16 mil contos
f) Produtos farmacêuticos importados	?	323 mil contos

OBS.: Não conhecemos o valor dos produtos farmacêuticos isentos de selo, mas julgamos que é de considerar. Visto que o selo tem como única finalidade a estatística