

Centro de Documentação Farmacéutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA

PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO Efectivo da «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

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

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA; A. MARQUES
LEAL; A. MARTINS; A. MOZ TEIXEIRA; L. NOGUEIRA PRISTA; J. OLIVEIRA; E. PAQUETE;
A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO; L. D. RO-
DRIGUES; L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. VIII * 1958

JANEIRO-MARCO * N.º 1

TRABALHOS ORIGINAIS

TITULAÇÃO DO P-AMINOBENZOATO DE ETILO EM MEIO NÃO AQUOSO

MARIA JOSÉ DE SA FERNANDO
Licenciada em Farmácia

GENERALIDADES

A fraca solubilidade de certos compostos, quer na água, quer em misturas desta com outros solventes, bem como as reduzidas propriedades ácidas ou básicas reveladas por outros, limitam as possibilidades das titulações ácido-base em meio aquoso.

Com o emprego dos sistemas não aquosos e escolhendo solventes apropriados, consegue-se dosear inúmeras substâncias, cuja titulação na água não era possível. Tais métodos, tornaram possível titular directamente a parte fisiologicamente activa dum composto, cuja determinação em meio aquoso demandava longa e fastidiosa extracção, e, ainda, diferenciar duas bases ^(1, 2) ou dois ácidos ⁽³⁾ de coeficiente de ionização diferente, numa mistura.

Embora as primeiras titulações não aquosas datem de 1910, em que FOLIN, FLANDRES e WENTWORTH ⁽⁴⁾ doseiam ácidos gordos dissolvidos em solventes orgânicos com o etilato de sódio, a maior parte dos trabalhos neste campo é de publicação recente. RIDDICK ^(5, 6, 7) faz uma revisão geral de todos os trabalhos apresentados, de grande interesse para o conhecimento da bibliografia relativa a este assunto.

Estes métodos, não necessitando de aparelhagem complicada ou dispendiosa, são extremamente práticos, por serem rápidos, simples e rígoros.

Constitui exemplo flagrante da vantagem do seu emprego, a dosagem de alguns antibióticos ^(8, 9, 10), compreendendo-se, portanto, o grande de-

envolvimento e a sua longa aplicação na análise dos produtos farmacêuticos.

A confirmar a importância atingida por estas titulações, está o facto da U. S. P. XV ⁽¹¹⁾ incluir as dosagens em meios não aquosos na determinação de vários compostos.

Pela nossa parte, podemos dizer que empregamos estes métodos há dois anos, com os melhores resultados.

A ideia do presente trabalho foi-nos sugerida pela necessidade de titularmos o paraminobenzoato de etilo, porquanto a sua dosagem não vem inscrita em qualquer Farmacopeia do nosso conhecimento, e os métodos colorimétrico e iodométrico aconselhados na bibliografia são demorados e não isentos de causas de erro.

Antes de entrarmos na parte experimental, exporemos, em resumo, o muito que se tem escrito acerca das titulações não aquosas, a fim de melhor compreendermos o mecanismo das reacções que a elas presidem.

CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS CONCEITOS ÁCIDO-BASE

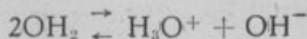
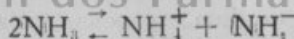
A teoria de ARRHENIUS, definindo ácidos e bases como substâncias que, em solução aquosa, se dissociam, respectivamente, em iões hidrogénio e iões hidroxilo, aplica-se unicamente a reacções ácido-base em meio aquoso. Para explicar estas titulações noutros solventes, houve necessidade de criar novos conceitos, dos quais destacamos os seguintes:

- a) conceito do sistema de solventes
- b) conceito protónico
- c) conceito electrónico

a) *Conceito do sistema de solventes*

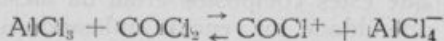
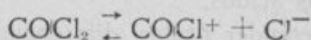
Esta teoria, iniciada por FRANKLIN, relaciona os compostos azotados dissolvidos em amónia com os compostos oxigenados em meio aquoso.

A amónia e a água, ao dissociar-se, dão:



Consequentemente, todos os compostos que, dissolvidos em água ou amónia, aumentem a concentração dos iões H_3O^+ e NH_4^+ , funcionam como ácidos e todos os que aumentem a concentração dos iões OH^- e NH_2^- comportam-se como bases. Estes grupos de iões são análogos e tal analogia foi verificada experimentalmente. Assim, o cloreto de amónio, em presença da amónia, comporta-se como um ácido tal como o ácido clorídrico em solução aquosa ⁽¹²⁾; por sua vez, a amida potássica (KNH_2), em amónia, funciona como uma base, semelhantemente ao hidróxido de potássio na água.

GERMANN applicou esta teoria aos solventes não protónicos, verificando que, em fosgêne, o cloreto de alumínio é um ácido, porque aumenta a concentração dos iões COCl^+ (13)



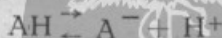
Todavia, este conceito não é extensivo aos solventes não ionizáveis.

b) Conceito protónico

O conceito protónico de BRONSTED-LOWRY aplica-se tanto aos meios aquosos, como aos não aquosos.

Segundo esta teoria um ácido é uma molécula ou ião que liberta protões, uma base uma molécula ou ião que fixa protões.

Sendo assim, o ácido AH dissociar-se-á em protões H^+ e iões A^-



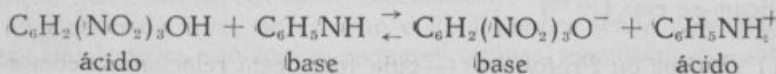
e B será uma base, se for capaz de captar protões



Este último catião é um ácido, porque pode emitir protões regenerando a base B; o anião A^- é uma base porque tem afinidade para protões originando o ácido AH, quer dizer, ácido e base constituem um sistema conjugado e assim BH^+ será o «ácido conjugado» da base B; A^- a «base conjugada» do ácido AH.

Mas uma vez que, não existem iões H^+ livres em solução, um ácido só pode ceder protões quando em contacto com uma base, cuja afinidade para protões seja maior que a da base conjugada do ácido.

É por isso que, sendo incolor a solução de ácido picrico em benzeno, solvente inerte, torna-se amarela pela adição de anilina, porque esta capta os protões que o ácido liberta dando origem a iões picrato:



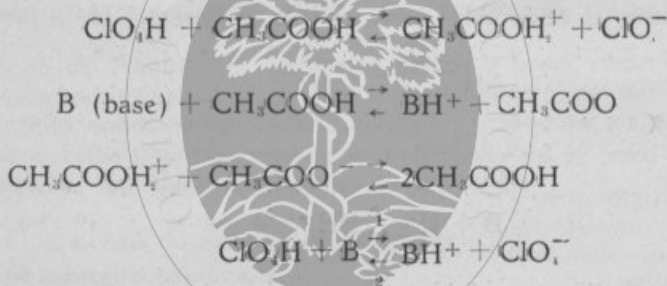
Como consequência deste conceito, pela reacção de um ácido com uma base obtém-se um novo ácido e uma nova base; sendo assim, um ácido pode ser uma molécula neutra, um catião ou anião tal como uma base.

Embora a teoria de BRONSTED fosse estabelecida independentemente do solvente, este tem enorme influência no carácter ácido ou básico duma substância. É no que se baseia o chamado «efeito de nivelamento». O ácido clorídrico e acético que têm forças ácidas diferentes em solução aquosa, exibem a mesma força, quando em solução de butilamina ou etilenadamina

como se pode demonstrar pela titulação potenciométrica, visto que os dois ácidos reagem completamente com o solvente básico obtendo-se um único ponto de inflexão ⁽¹³⁾. Por conseguinte a butilamina e etilenadamina nivelam a potência dos dois ácidos.

FRTZ ⁽¹⁴⁾, ao pretender titular, diferencialmente, aminas alifáticas e aromáticas, verificou que estes compostos eram da mesma força em água e ácido acético; esta dificuldade foi vencida utilizando o acetonitrilo como solvente, no qual manifestaram carácter básico diferente.

Substâncias básicas muito fracas, cuja titulação em meio aquoso não dá resultados satisfatórios, podem ser determinadas em meio acético, porque a molécula de água funcionando como um ácido fraco pela pequena percentagem de protões que cede à base a titular, não lhe aumenta as propriedades básicas ao contrário do que se passa em meio acético. Supondo que o ácido acético é o solvente, o ácido perclórico em ácido acético o titulante e B a base a titular, teremos:



A reacção final dá-se no sentido 1, condição essencial para uma nítida viragem e, sendo assim, a base B comporta-se como um captador de protões mais forte que o próprio solvente e que a base conjugada do ácido titulante. O solvente, sendo um ácido mais forte, aumenta as propriedades básicas do dissolvido.

Considerações análogas se poderiam fazer na titulação de ácidos fracos. MOSS, ELLIOTT e HALL ⁽¹⁵⁾ demonstram que ácidos muito fracos se comportam como ácidos fortes quando determinados em solventes básicos, como a etilenadamina.

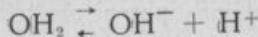
Segundo este conceito protónico de BRONSTED-LOWRY, os solventes classificam-se em: ^(12, 40)

1) *Básicos ou Protófilicos* — cuja força está relacionada com a maior ou menor afinidade para protões, como a etilenadamina, butilamina, etc.

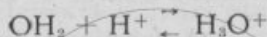
2) *Ácidos ou Protogénicos* — os que libertam mais ou menos protões, podendo aumentar o carácter básico das substâncias neles dissolvidas. O mais usado é o ácido acético que dá bons resultados na titulação de substâncias básicas fracas. Contudo, há, por vezes, necessidade de recorrer a misturas de solventes, para obter viragens mais nítidas. FRTZ e FULDA ⁽¹⁶⁾ operam com misturas de ácido acético-anidrido acético e nitrometano-anidrido acético, na determinação de várias substâncias básicas.

3) *Anfiprotolíticos ou Anfipróticos* — solventes que podem actuar como ácidos ou como bases. A água, o ácido acético e os alcoóis estão dentro deste grupo.

A água, dissociando-se em:



comporta-se como um ácido, porque liberta protões; contudo, como estes não podem existir livres, combinam-se com moléculas de água não dissociadas, dando iões hidrónio



e, neste caso, a água conduz-se como uma base.

O mesmo se pode dizer do ácido acético:



4) *Aprotolíticos ou Apróticos* — solventes neutros, de baixa constante dieléctrica e, por conseguinte, pouco ou nada ionizáveis, que não reagem nem com ácidos nem com bases.

São, muitas vezes, empregados em conjunto com quantidades mínimas de solvente ácido ou básico, necessárias para solubilizar a amostra, com o fim de diminuir a ionização, tornando a viragem mais nítida. Como exemplo, citam-se o benzeno, p-dioxano, clorofórmio, etc.

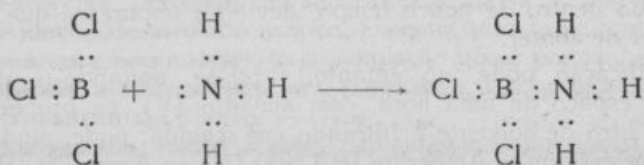
e) *Conceito electrónico*

A teoria electrónica de LEWIS refere-se aos ácidos não hydrogenados, chamados, por isso, L-ácidos, contrariamente aos de BRONSTED, que são os H-ácidos.

(Por este conceito, um ácido é um receptor de pares de electrões e uma base um dador de pares de electrões, definindo-se neutralização como a formação duma cadeia covalente coordenada.

O cloreto de boro, de estanho e de alumínio, sendo compostos deficientes em electrões, são ácidos; os éteres, aminas, amoniaco, etc., são bases.

Uma reacção típica ácido-base é, por exemplo, a do tricloreto de boro com o amoniaco:



Duma maneira geral, as reacções ácido-base podem ser explicadas quer pela teoria de BRONSTED-LOWRY, quer pela de LEWIS, criticada por LUDER e ZUFFANTI (17), conjuntamente com outras teorias relativas à neutralização.

Pode dizer-se que a maior parte das titulações apresentadas até à data estão dentro do conceito de BRONSTED, uma vez que não têm sido encontrados indicadores nem sistemas potenciométricos que indiquem o ponto de equivalência (8).

Todavia, têm-se feito estudos no sentido de avaliar a força de alguns L-ácidos em presença de determinados indicadores e em solventes inertes (18, 19). LUDER e colaboradores (20) titulam os cloretos de estanho e alumínio e o brometo de alumínio, em cloreto de tionilo como solvente, com piridina, usando o cristal violeta e o verde de malaquite como indicadores.

SOLVENTES TITULANTES INDICADORES E ELÉCTRODOS

As titulações em meios não aquosos podem ser conduzidas quer visual quer potenciométricamente. Este último processo é aconselhável sempre que se trabalhe com soluções muito coradas, nas quais a mudança de cor do indicador não pode ser apreciada, ou no caso de permanecerem fráguas as propriedades ácidas ou básicas duma substância frente ao efeito de nivelamento do solvente. Recorre-se, igualmente, a este método, quando se pretende determinar rigorosamente a mudança de cor dum indicador no ponto de equivalência.

Resumidamente, faremos referência aos titulantes, indicadores e eléctrodos mais empregados nas titulações de substâncias básicas e ácidas.

Titulação de bases:

O solvente a empregar deve ter poucas ou nenhuma propriedade básicas. Um dos solventes com mais larga utilização é o ácido acético, embora, como se disse já, haja, por vezes, necessidade de se recorrer a misturas de solventes para melhores resultados.

O ácido perclórico em solventes orgânicos é o titulante mais forte e o mais indicado, porque os percloratos têm uma solubilidade maior que os sais de outros ácidos (9). Adicionado de ácido acético, é largamente usado na titulação de substâncias básicas, embora PIFER e WOLLISH (25) indiquem que em p-dioxano dá melhores resultados na dosagem de sais de aminas. Este solvente, diminuindo a ionização, aumenta, em muitos casos, a sensibilidade da reacção, sobretudo em soluções muito diluídas de ácido perclórico; tem, porém, o inconveniente de, dado o seu largo coeficiente de expansão, influenciar a normalidade do titulante, efeito que pode ser compensado pelo emprego de um factor de correcção. Uma outra desvantagem é que, posto em contacto com o ácido perclórico, torna a solução mais ou menos corada dentro de pouco tempo, devido a impurezas que o dioxano é susceptível de conter.

A purificação pode, no entanto, fazer-se, agitando-o, de vez em quando, no espaço de uma hora, com amianto (26), na proporção de 20 gramas por litro de solvente e filtrando em seguida; pode, ainda, utilizar-se, com o mesmo fim, a Amberlite IRA-400 (27) ou Amberlite IRC-50 (28).

DAVIS e HETZER (20) preconizam o uso do difenil fosfato em solventes inertes, quando o ácido perclórico não dê bons resultados.

Como indicadores mais usados, citam-se: o cristal violeta, o violeta de metilo, o -naftolbenzeína (30, 31, 23) e o azul de BZL (10). É necessário uma certa prática na observação da viragem destes indicadores, especialmente com o cristal violeta, cuja mudança de cor varia com a substância a titular; normalmente, para bases fortes, em ácido acético, a viragem dá-se do violeta para azul esverdeado.

Nas titulações em p-dioxano são mais aconselhados o vermelho de metilo e o alaranjado de metilo modificado (30).

O conjunto eléctrodo de vidro como indicador e o eléctrodo de prata-cloreto de prata como referência (31) nas titulações potenciométricas em ácido acético, dá melhores resultados que o sistema cloranil-calomelanos (32).

Titulação de ácidos:

Tal como na titulação das bases, a escolha do solvente tem particular importância, pois deve ter propriedades básicas, que, quanto mais elevadas forem, maior realce darão ao carácter ácido do dissolvido.

Em certos casos, há também conveniência em recorrer a misturas de solventes para aumentar a nitidez da viragem ou do salto de potencial no ponto de equivalência.

A dimetilformamida para ácidos mais fortes, a etilenadamina e butilamina para ácidos muito fracos são bons solventes.

Quanto aos titulantes, os metóxidos de sódio, potássio e lítio em benzeno-metanol são os mais usados. O aminoetóxido de sódio foi utilizado por MOSS, ELLIOTT e HALL (15) na titulação potenciométrica de compostos fenólicos.

Como indicadores, o azul de timol (35, 36, 33), o paranitrobenzenoazoresorcínol (azo-violeta) (34) e o ortonitroanilina (3) são apropriados para estas titulações.

Como sistema de eléctrodos, têm sido usados os de antimónio-vidro nas titulações em butilamina (43), hidrogénio-antimónio, hidrogénio-calomelanos e antimónio-antimónio em etilenadamina (15).

INTERFERÊNCIAS NAS TITULAÇÕES NÃO AQUOSAS

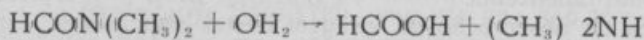
Uma das substâncias que interfere tanto na dosagem de bases fracas como na de ácidos fracos é a água.

BECKETT, CAMP e MARTIN (21) estudaram o efeito da água na titulação potenciométrica do biftalato de potássio em ácido acético.

Neste solvente, percentagens superiores a 1,5 - 2 % podem ser eliminadas pela junção de anidrido acético, excepto quando se pretenda titular aminas primárias e secundárias, cuja acetilação não é possível evitar, a não ser que se opere a uma temperatura vizinha de 0°, conforme foi demonstrado por GREMILLION (22).

Na dosagem de ácidos fracos, percentagens superiores a 5 % não causam interferência em etilenadamina, o mesmo não acontecendo com a

dimetilformamida, na qual as amostras, desde que contenham pequena quantidade de água, dão resultados altos, que são atribuídos ao facto deste solvente reagir com a água, dando origem a ácido fórmico (13):



Em qualquer dos casos, a água prolonga o tempo da viragem, elevando os resultados.

BECKETT, CAMP e MARTIN (21), devido ao largo coeficiente de expansão dos solventes não aquosos, estudaram também o efeito da temperatura nas titulações e, tal como SEAMEN e ALLEN (23), propõem um factor de correcção a aplicar sobre o volume de titulante, desde que a temperatura a que este foi titulado e aquela em que é utilizado, não sejam iguais.

Quanto ao anidrido carbónico, que é absorvido facilmente pelos solventes básicos, evita-se operando em recipientes fechados ou em atmosfera de azoto.

Conforme afirmam WOLLISH, PIFER e SCHMALL (24), as titulações não aquosas permitem um rápido doseamento de um grande número de compostos quer isolados, quer sob a forma de preparações farmacêuticas. No primeiro caso, a dosagem directa é, muitas vezes, possível, mas nas preparações galénicas podem encontrar-se dificuldades pelas interferências devidas aos seus componentes. A dosagem de barbitúricos, por exemplo, não é possível se na sua composição entra o ácido esteárico, a menos que este seja substituído pelo estearato de magnésio, o que só é possível entrando em cooperação com o laboratório responsável.

Outros constituintes, como sais inorgânicos, emulsões, aminas, etc., podem ser removidos, conforme é indicado pelos mesmos autores.

PARTE EXPERIMENTAL

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

O p-aminobenzoato de etilo, de fórmula C_6H_4 $\begin{cases} \text{COOC}_2\text{H}_5 & [1] \\ \text{NH}_2 & [4] \end{cases}$ e

peso molecular = 165,186, é um éster do ácido p-aminobenzóico, cuja dosagem incide, geralmente, sobre o agrupamento aminado responsável pela actividade fisiológica do composto.

No presente trabalho, comparamos quatro amostras de benzocaina de origens diferentes, doseando-as pelos métodos iodométrico, fotocolorimétrico e em meio não aquoso, representando os resultados expressos a média de três determinações feitas para cada produto.

Método Iodométrico (34, 37)

O bromato de potássio, em presença do brometo e em meio ácido, liberta bromo, quatro átomos do qual são fixados pela molécula da benzocaina. O excesso de bromo desloca o iodo do iodeto de potássio, que se doseia pelo hipossulfito de sódio 0.1N.

Reagentes:

- a) Soluto de bromato de potássio a 0,1N
- b) Soluto de brometo de potássio a 10 %
- c) Soluto de iodeto de potássio a 10 %
- d) Soluto de hipossulfito de sódio a 0,1N
- e) Ácido clorídrico concentrado
- f) Cozimento de amido

Técnica — Introduzir num matrás de 250 cm³ de capacidade, munido de rolha esmerilada, 0,1 g de benzocaina, cerca de 60 cm³ de água, 50 cm³ de soluto bromato de potássio, 10 cm³ de soluto de brometo de potássio e 3 cm³ de ácido clorídrico. Agitar bem, para auxiliar a dissolução do p-aminobenzoato de etilo. Deixar em contacto 5 minutos, agitando frequentes vezes, juntar 20 cm³ de soluto de iodeto de potássio e titular com hipossulfito de sódio 0,1N em presença do cozimento de amido.

Cada cm³ de BrO₃K 0,1N <> a 0,004127 g de benzocaina.

Resultados:

Amostra N.º 1	99,66 %
Amostra N.º 2	99,5 %
Amostra N.º 3	99,3 %
Amostra N.º 4	99,0 %

Método Fotolorimétrico ⁽³⁸⁾

Baseia-se na técnica clássica de BRATON e MARSHALL, em que o agrupamento aminado é diazotado pelo nitrito de sódio em meio ácido e copulado com N-(1-naftil) etilenadamina, com formação dum derivado vermelho, cuja intensidade de cor é avaliada no fotolorímetro Hellige-Diller com o filtro 560 m μ .

Reagentes:

- a) Soluto de nitrito de sódio a 0,1 %
- b) Soluto de sulfamato de amónio a 0,5 %
- c) Soluto de cloridrato de N-naftil-etilenadamina a 0,1 %
- d) Ácido clorídrico a 10 %

Preparação da curva referência — Pesar, rigorosamente, para balão graduado de 100 cm³, 0,1 g de benzocaina padrão, dissolver em 2 cm³ de ácido clorídrico e perfazer com água o volume de 100 cm³. Tomar 1 cm³, rigorosamente medido, para um balão graduado de 100 cm³ e completar o volume com água destilada.

Para provetas graduadas de 20 cm³ com rolha esmerilada, medir, respectivamente, 0,5 — 1 — 1,5 — 2 e 2,5 cm³ da última diluição e completar com água o volume de 5 cm³. Adicionar, a cada, 1 cm³ de ácido clorídrico e 1 cm³ de soluto de nitrito de sódio, misturar e deixar em contacto 2 minutos. Juntar, ainda, a cada proveta, 1 cm³ de soluto de sulfamato de

amónio, agitar, e manter em repouso 2 minutos. Finalmente, adicionar 1 cm³ de soluto de N-naftil-etilenadiazina e deixar em repouso 10 minutos, após agitação prévia. Perfazer o volume de 20 cm³ com água destilada. Fazer as leituras em células de 10 cm³, acertando, previamente, o aparelho com um ensaio a branco feito com o mesmo volume de água e com os mesmos reagentes.

A partir dos valores obtidos, construir a curva em papel milimétrico.

Dosagem — Preparar soluções das benzocainas a analisar da mesma forma que para o padrão. Medir 1,5 cm³ de cada para provetas de 20 cm³ e seguir exactamente as mesmas operações indicadas para o padrão. Calcular, por meio da curva referência, a quantidade de benzocaína correspondente ao valor lido no fotocolorimetro (*).

Resultados:

Amostra N.º 1	99,7 %
Amostra N.º 2	99,7 %
Amostra N.º 3	98,0 %
Amostra N.º 4	99,7 %

Titulação em meios não aquosos

O p-aminobenzoato de etilo possui um agrupamento aminado de carácter básico que pode ser titulado pelo ácido perclórico.

Uma vez que os titulantes e reagentes usados não são afectados pela exposição ao ar, é apropriado o uso do material vulgar. Aconselhamos, todavia, o uso de buretas graduadas em centésimos de cm³, para mais rigorosamente avaliarmos pequenos volumes. Verificamos que 0,05 cm³ podem modificar a percentagem de benzocaína a analisar de 99,93 para 100,7.

Reagentes:

- Ácido acético glacial
- Anidrido acético
- Ácido perclórico 0,1N
- Cristal violeta a 1 % em ácido acético
- Biftalato de potássio puro e seco a 120° por duas horas
- o*-Naftolbenzeína a 0,2 % em ácido acético

Preparação do ácido perclórico

Em balão graduado de 1.000 cm³ diluir 8,5 cm³ de ácido perclórico a 72 % em 300 cm³ de ácido acético glacial, adicionar 20 cm³ de anidrido acético e completar o volume com ácido acético glacial. Agitar e deixar em contacto durante a noite, para completar a reacção do anidrido acético com a água presente.

(*) Experimentámos, sem ter obtido bons resultados, a técnica de BANDELIN e KEMP⁽²⁾, em que o sulfamato de amónio é substituído pelo álcool a 95°.

Verificámos, todavia, que, com os reagentes citados, obtivemos os mesmos resultados partindo dum ácido perclórico com ou sem anidrido acético.

Titulação do ácido perclórico

Dissolver, com o auxílio do calor, 0,2 g de biftalato em 30 cm³ de ácido acético, utilizando matrás ligado a refrigerante de refluxo; arrefecer, à temperatura ambiente, ao abrigo do ar, a fim de que o ácido não absorva humidade. A solução agitada magnéticamente, adicionar 1 gota de cristal violeta e soluto de ácido perclórico até viragem para azul claro. Acertar o título. Verificar a temperatura a que o ácido é titulado e, se quando o utilizarmos, a temperatura for diferente, corrigir o volume de titulante gasto, multiplicando por $1 - (t \times 0,001)$ se a temperatura é superior e $1 + (t \times 0,001)$ se é inferior, representando t a diferença, em graus, entre a temperatura a que o ácido perclórico foi titulado e a que é usado.

Dosagem:

Dissolver, com auxílio de um agitador magnético, 0,1 g de benzocaína em 20 cm³ de ácido acético glacial, juntar XX gotas de γ -naftolbenzeína e titular com ácido perclórico, até viragem para verde.

Cada cm³ de ClO₄H 0,1N \leftarrow a 0,0165186 g de benzocaína.

Resultados:

Amostra N.º 1	99,93 %
Amostra N.º 2	99,93 %
Amostra N.º 3	99,11 %
Amostra N.º 4	99,93 %

Dado que o p-aminobenzoato de etilo é um éster do ácido p-aminobenzóico, experimentámos o método de retorno, indicado para os aminoácidos (¹³), dissolvendo a amostra a dosear num excesso de ácido perclórico que é determinado pelo soluto de acetato de sódio em presença do violeta de metilo, mas não obtivemos resultados satisfatórios, porquanto a viragem final do azul para roxo é difícil de precisar.

COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS

Amostras	Método Iodométrico	Método Fotocolorimétrico	Método em meio não aquoso
N.º 1	99,7 %	99,7 %	99,93 %
N.º 2	99,5 %	99,7 %	99,93 %
N.º 3	99,3 %	98,0 %	99,11 %
N.º 4	99,0 %	99,7 %	99,93 %

Qualquer dos métodos utilizados fornece resultados satisfatórios e comparáveis. Não se verificaram valores com diferenças superiores a 1,11 % e esta somente no produto N.º 3. Por tal facto, podemos afirmar que o método apresentado para a titulação do p-aminobenzoato de etilo é de aconselhar, porque além das vantagens inerentes ao método, a dosagem incide sobre o agrupamento activo da substância, o que apresenta grande interesse sob o ponto de vista médico-farmacêutico.

Tomando como médias os valores das quatro amostras, verifica-se que o método que apresenta valores menores é o colorimétrico, seguindo-se o iodométrico e finalmente o método da titulação em meio não aquoso. No entanto, as diferenças entre esses valores médios não excedem 0,45 %. De todos os produtos analisados o N.º 1 foi aquele que se revelou mais puro e, conseqüentemente, mais activo.

CONCLUSÕES

- I — A dosagem do p-aminobenzoato de etilo pode ser efectuada por titulação em meio não aquoso usando como titulante o ácido perclórico.
- II — Os valores obtidos para os quatro produtos analisados pelos métodos utilizados são absolutamente comparáveis.
- III — Não se verificam entre todos os valores obtidos, diferenças superiores a 1,1 %.
- IV — O método da titulação em meio não aquoso além de rápido e de fácil execução é de aconselhar por se dosear o agrupamento activo do composto.
- V — Dos quatro produtos ensaiados, o N.º 1 foi o que revelou maior grau de pureza.
- VI — A titulação pelo método de retorno não é de aconselhar pela difícil apreciação da viragem do indicador.
- VII — É de aconselhar, para maior rigor do método, o uso de titulantes mais diluídos ou de microburetas.

SUMMARY

- I — The assay of ethyl p-aminobenzoate can be made by titulation in non-aqueous medium using as titulant perchloric acid.
- II — The values obtained for the analysed products by the utilized methods are absolutely comparable.
- III — There have not been verified differences superior to 1,1 % among all the values obtained.
- IV — The method of titulation in non-aqueous medium, besides from being fast and of easy execution, is recommended on account of the dosing of the active grouping of the compound.

- V — Of the four tested products, the number I revealed the highest grade of purity.
- VI — The titulation by the method of return is not to be recommended on account of the difficult appreciation of the turning of the indicator.
- VII — For the greater accuracy of the method, it is recommended to use more dissolved titulants or microburetes.

BIBLIOGRAFIA

- (1) PIFER, C. V.; WOLLISH, E. G. e SCHMALL, M.: *Anal. Chem.* **25**, 310 (1953).
- (2) FRITZ, J. A.: *Anal. Chem.* **25**, 407 (1953).
- (3) FRITZ, J. A., e KEEN, R. T.: *Anal. Chem.* **25**, 179 (1953).
- (4) FOLIN, O. e WENTWORTH, A. H.: *J. Biol. Chem.* **7**, 421 (1910).
- (5) RIDDIK, J. A.: *Anal. Chem.* **24**, 41 (1952).
- (6) RIDDIK, J. A.: *Anal. Chem.* **26**, 77 (1954).
- (7) RIDDIK, J. A.: *Anal. Chem.* **28**, 679 (1956).
- (8) PÉNaN, M. M. H.; SAIAS, E. e FERDET, J.: *Ann. pharm. franç.* **11**, 740 (1953).
- (9) SIDERI, C. N. e OSOL, A.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Scient. Ed.)*, **42**, 688 (1953).
- (10) EKEBLAD, P.: *J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 635 (1952).
- (11) *The Pharmacopoeia of the United States of America XV*, pág. 833.
- (12) AUDRIETH, L. F. e KLEINBERG, J.: *Non-aqueous Solvents*, John Wiley & Sons, New York.
- (13) FRITZ, J. S.: *Acid-base Titration in Non-aqueous Solvents*, C. Frederick Smith Chem. Co., Columbus, Ohio.
- (14) FRITZ, J. S.: *Anal. Chem.* **25**, 407 (1953).
- (15) MOSS, M. L.; ELLIOTT, J. H. e HALL, R. T.: *Anal. Chem.* **20**, 784 (1948).
- (16) FRITZ, J. S. e FULDA, M. O.: *Anal. Chem.* **25**, 11837 (1953).
- (17) LUDER, W. F. e ZUFFANTI, S.: *Electronic Theory of Acids and Bases*, John Wiley & Sons, New York (1946).
- (18) RICE, R. V.; ZUFFANTI, S. e LUDER, W. F.: *Anal. Chem.* **24**, 1022 (1952).
- (19) HAWKE, D. L. e STEIGMAN, J.: *Anal. Chem.* **26**, 399 (1954).
- (20) GARBER, E. B.; PEASE, L. E. D. Jr. e LUDER, W. F.: *Anal. Chem.* **25**, 581 (1953).
- (21) BECKETT, A. H.; CAMP, R. M. e MARTIN, H. W.: *J. Pharm. Pharmacol.* **4**, 399 (1952).
- (22) GREMILLION, A. F.: *Anal. Chem.* **27**, 33 (1955).
- (23) SHAMAN, W. e ALLEN, E.: *Anal. Chem.* **23**, 592 (1951).
- (24) PIFER, C. W.; WOLLISH, E. G. e SCHMALL, M.: *Anal. Chem.* **26**, 1704 (1954).
- (25) PIFER, C. W. e WOLLISH, E. G.: *Anal. Chem.* **24**, 300 (1952).
- (26) SIDERI, C. N. e OSOL, A.: *Am. Pharm. Assoc. (Scient. Ed.)* **42**, 586 (1953).
- (27) PIFER, C. W.; WOLLISH, E. G. e SCHMALL, M.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Scient. Ed.)* **42**, 509 (1953).
- (28) LEVI, L.; CHATTEN, G. L. e PERNAROWSKI, M.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Scient. Ed.)* **44**, 61 (1955).
- (29) DAVIS, M. M. e HETZER, H. B.: *J. Research N. Bur. Standars*, **54**, 309 (1955).
- (30) FRITZ, J. S.: *Anal. Chem.* **22**, 578 (1950).
- (31) FRITZ, J. S.: *Anal. Chem.* **22**, 1028 (1950).
- (32) CONANT, J. B. e HALL, N. E.: *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 3047, 3062 (1927).
- (33) FRITZ, J. S. e LISICKI, N. M.: *Anal. Chem.* **23**, 569 (1951).
- (34) LEBEAU, P. e JANOT, M.: *Traité de Pharmacie Chimique*, Tome III, 1435.
- (35) FRITZ, J. S.: *Anal. Chem.* **24**, 674 (1952).
- (36) FRITZ, J. S. e KEEN, R. T.: *Anal. Chem.* **24**, 308 (1952).
- (37) *Farmacopeia Portuguesa*, IV — 2.ª Ed., pág. 518.
- (38) *The Pharmacopoeia of the United States of America XV*, pág. 298.
- (39) BANDELIN, F. J. e KEMP, C. R.: *Industrial and Engineering Chemist*, **8**, 470 (1946).
- (40) BECKETT, A. H. e TINLEY, E. H.: *Titration in Non-aqueous Solvents*, The British Drug Houses Ltd., Poole, England.

ALGUNS MÉTODOS NOVOS DE DOSEAMENTO DA CLOROPROMAZINA EM PREPARADOS FARMACÊUTICOS (*)

MANUEL LOPES
Assistente da Escola Superior
de Farmácia de Lisboa

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

Quando há cerca de um ano tivemos necessidade de trabalhar com este novo medicamento neuroléptico, hoje tão largamente utilizado na terapêutica, vários trabalhos farmacológicos e clínicos haviam sido publicados, mas, praticamente — além de algumas técnicas citadas para o seu doseamento em líquidos biológicos ^(1,2) a referência sumária de algumas propriedades físico-químicas ^(1,3) e uma técnica de doseamento bromométrica ⁽⁴⁾ — não haviam sido descritos métodos satisfatórios que permitissem efectuar a verificação da estabilidade dos seus preparados galénicos, nem avaliar, com segurança, a pureza da matéria prima utilizada nesses medicamentos (**).

A discordância dos valores encontrados para o ponto de fusão (mesmo em produtos purificados por nós) (***) em relação aos números descritos ^(1,3) e os resultados pouco satisfatórios que obtivemos com a técnica de SANDRI ⁽⁴⁾ levaram-nos a estudar algumas propriedades físico-químicas deste novo medicamento e tentar a aplicação de várias técnicas clássicas de doseamento, sobretudo tendo em vista a sua utilização no ensaio dos comprimidos, injectáveis e supositórios.

A cloropromazina ou cloridrato de 10 (3-dimetilamino-propilo) 2-clorofenotiazina é um produto cristalino, quase incolor, inodoro, alterável à luz, muito solúvel na água, álcool e clorofórmio e insolúvel no éter ⁽¹⁾.

Os produtos com que trabalhámos, de origem americana, apresentavam um ponto de fusão nitidamente mais elevado (191-194°) que o descrito na literatura (180°) ⁽³⁾ (****).

As suas soluções aquosas são ácidas à fenolftaleína, facilmente oxidáveis e coram de vermelho, em meio ácido, não só com o cloreto de

(*) Comunicação apresentada ao XV Congresso Internacional de Química Pura e Aplicada (Lisboa, Setembro de 1956).

(**) Só depois de concluída esta nota foi publicado o suplemento da Farm. dos E. U. A. (Ed. XV) que inclui o ensaio da cloropromazina. Também são posteriores à apresentação desta comunicação a monografia do suplemento da Farm. Franc. (*Ann. Pharm. Franc.* 13, 787, 1956), o trabalho de Sabatini e colab. (*J. Am. Pharm. Assoc., Pr. Ed.* 17, 454, 1956), e de Calo e colab. (*Svensk farm. Tids.* 35, 842, 1956). Na Farm. dos E. U. A. refere-se um doseamento potenciométrico com ácido perclórico em meio acético e para os comprimidos uma espectrofotometria no U. V.; no suplemento do Codex uma argentimetria indirecta, do tipo da estudada por nós; o trabalho recente de Meyer (*Arzn. Forsch.* 7, 296, 1957) uma espectrofotometria no U. V. e o de Milne e Chatten (*J. Pharm. Pharmacol.*, 9, 686, 1957) uma titulação com ácido perclórico em meio acetónico e um método ponderal com ácido silico-túngstico.

(***) A cloropromazina pode recrystalizar-se facilmente, dissolvendo-a em cerca de 10 p. de álcool (ou clorofórmio) e diluindo o soluto em cerca de cinco vezes o seu volume de éter.

(****) No suplemento da F. Franc. volta a referir-se 180° (dec.) mas Sabatini e colab. citam 194-197°, valor também próximo, do adoptado no suplemento da Farm. dos E. U. A. (195-198°).

férrico, nitrito de sódio e bromo ^(1, 2, 3) mas dum modo geral por todos os oxidantes (ácido azótico, água oxigenada, dicromato, permanganato); também precipitam não só pelo ácido pícrico ⁽¹⁾ mas por outros reagentes gerais dos alcalóides, como o iodo, o ácido silico-túngstico e o sal de Reinecke.

A base, de pf-56-57, (*) é solúvel no éter e pode isolar-se por esgotamento com este solvente, após alcalinização com amónia, ou hidróxido de sódio.

Foi tentada sem resultado satisfatório, a aplicação, com fins quantitativos, da reacção do cloreto férrico; pois embora a cor siga a lei de Beer na zona de 525 m μ não é suficientemente estável para permitir leituras fotométricas.

Os métodos que ensaiámos com melhor êxito foram os seguintes: acidimetria directa em meio alcoólico, extracção da base e sua determinação alcalimétrica; determinação ponderal e colorimétrica por meio da reacção com o sal de Reinecke e doseamento argentimétrico indirecto.

Seguidamente, na parte experimental desta nota, trataremos pormenorizadamente das técnicas utilizadas e resultados obtidos.

PARTE EXPERIMENTAL

1) Acidimetria directa

Esta técnica foi-nos citada numa referência particular ⁽⁵⁾ e ensaiada satisfatoriamente quer no doseamento do produto puro, quer no ensaio dos comprimidos.

Consiste no seguinte: dissolver cerca de 0,5 g do produto em 100 ml de álcool neutralizado à fenolftaleína; titular com soda N/10 até viragem (1 ml = 0,03553 g de cloropromazina).

Os resultados obtidos oscilaram entre 98 e 102 %.

Este método pôde ser utilizado no doseamento de comprimidos esgotando o pó, sucessivamente, com fracções do dissolvente e operando sobre o líquido filtrado; a presença de pequena quantidade de corante amarelo não interferiu consideravelmente na apreciação da viragem do indicador.

2) Extracção da base e doseamento alcalimétrico

Para o produto puro pesamos cerca de 125 mg que se dissolveram em 10 ml de água em empola de decantação; juntaram-se 10 ml de amónia a 10 % e extraiu-se com 5 x 15 ml de éter sulfúrico. Os extractos etéreos foram lavados com 2 x 10 ml de água e esta com 2 x 10 ml de éter. Dos extractos etéreos evaporou-se o éter a b/m ($\pm 50^\circ$) e dissolveu-se o resíduo em 10 ml de C1H N/10; titulou-se o excesso de ácido com OHNa N/10 em presença do vermelho de metilo. (1 ml de C1H N/10 = 35, 53 mg de cloropromazina).

A média dos resultados obtidos nalguns ensaios foi vizinha de 100 %. Esta técnica foi aplicada a solutos injectáveis e comprimidos, empregando em cada determinação um volume equivalente a cerca de 125 mg de cloridrato.

Ensaiou-se também um método análogo em supositórios, preparados

(*) No suplemento do Codex refere-se 55-58° e Sabatini 59-60°.

com cloropromazina-base em excipiente éter-solúvel, extraindo o soluto etéreo dos supositórios com um ligeiro excesso de $\text{C}_1\text{H N}/10$, em várias fracções, titulando o soluto aquoso com $\text{OHNa N}/10$ em presença do vermelho de metilo. (1 ml de $\text{C}_1\text{H N}/10 = 30,89$ mg de cloropromazina-base).

3) Gravimetria com sal de Reinecke

Depois de alguns ensaios preliminares (especialmente orientados no sentido de verificar a solubilidade do precipitado e melhores condições de precipitação) assentámos na seguinte técnica, aplicável ao produto puro e com o qual obtivemos também resultados satisfatórios no «controle» dos injectáveis:

Dissolver cerca de 50 mg do produto em 20 ml de água; adicionar 5 ml de soluto saturado ($\pm 2\%$) de reineckato de amónio, agitar e deixar separar bem o pp. flocoso (esperar cerca de 30 m. agitando novamente 15 m. após a precipitação); filtrar por placa de vidro poroso (G 4 ou 5) tarada. Lavar com 2×5 ml de água e secar na estufa ($\pm 60^\circ$) até peso constante.

Os números obtidos, embora um pouco irregulares (92 a 105%), levaram-nos a estabelecer como coeficiente de análise a equivalência de 0,559 g de cloropromazina para 1 g de precipitado.

4) Colorimetria com sal de Reinecke

Este método baseia-se na leitura da cor resultante da solução acétonica do precipitado obtido pela cloropromazina com o seineckato de amónio, segundo a técnica atrás descrita.

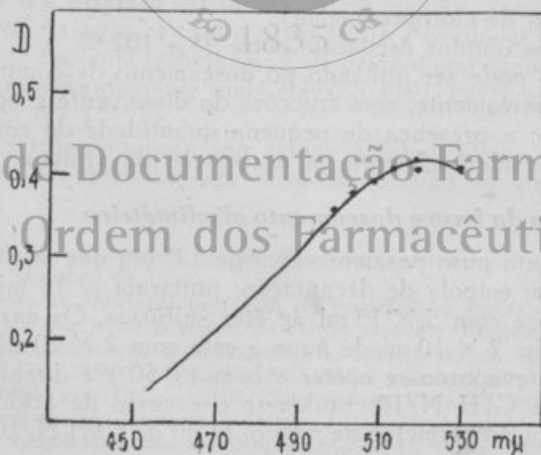


Fig. 1

A curva da cor apresenta um máximo de absorção na zona de 520 $m\mu$ e segue a lei de Beer dentro dos limites ensaiados (de 10 a 60 mg/25 ml).

A técnica usada foi a seguinte: pesar rigorosamente quantidades do cloridrato compreendidas entre 10 e 60 mg; dissolver em 20 ml de água, juntar 5 ml de soluto de reineckato de amónio, deixar no frigorífico por

uma hora, agitando algumas vezes. Filtrar por placa porosa G-5, lavar com 4×5 ml de água contendo 2‰ de soluto de reineckato e depois com 2×5 ml de água. Escorrer bem e dissolver o pp. em 5 ml de acetona; filtrar para balão seco, lavar o filtro com 3×3 ml de acetona e juntar ao filtrado q. b. de acetona para 25 ml.

Usando tintas de 1 cm de espessura e a acetona como branco, determinaram-se as densidades ópticas no espectrofotómetro UNICAM SP-500 em $520\text{ m}\mu$. Com os valores obtidos construiu-se a linha de calibração que usamos para deduzir os resultados dos doseamentos dos ensaios que fizemos posteriormente (fig. 2).

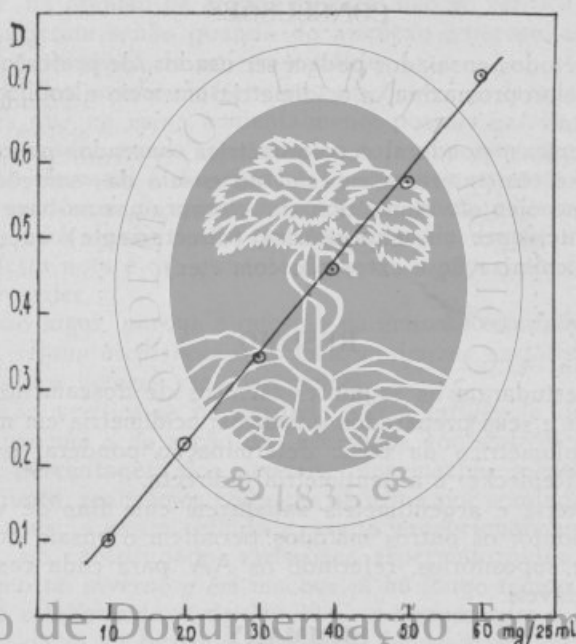


Fig. 2

As médias dos resultados obtidos por esta técnica, aplicada a várias amostras de cloropromazina oscilaram entre 98 e 101 %.

Este método colorimétrico foi experimentado em injectáveis e comprimidos preparados por nós, com resultados aceitáveis (96 a 108 %).

Nos comprimidos efectuou-se o ensaio na solução aquosa filtrada (para eliminação dos excipientes insolúveis); e a pequena quantidade de corante não interferiu na cor, por ser insolúvel em acetona.

5) Argentimetria indirecta

As propriedades da cloropromazina não nos permitiram a aplicação da argentimetria directa e por isso ensaiamos com bons resultados a técnica argentimétrica indirecta, agitando vigorosamente ou aquecendo ligeiramente, se necessário, para descorar o líquido, após a adição do ácido azótico, tal como refere a Farm. Brit. (11) na monografia do cloridrato de prometazina.

As condições em que operamos foram precisamente as seguintes: dissolver cerca de 0,5 g do produto em 20 ml de água, juntar 25 ml de nitrato de prata N/10 e depois uma mistura de 7 ml de NO_3H e 3 ml de água; agitar e colocar a b. m. até descoloração, completar com água 100 ml, agitar, filtrar e efectuar a titulação do excesso de nitrato, do modo habitual, sobre 50 ml do filtrado.

Obtivemos resultados compreendidos entre 99 e 100 %; e o método pôde ser utilizado no ensaio dos comprimidos, desde que a quantidade de corante permita avaliar satisfatoriamente o fim do ensaio com o sulfocianato.

CONCLUSÕES

1) Dos métodos ensaiados podem ser usados, de preferência, no ensaio de pureza da cloropromazina, a acidimetria em meio alcoólico e a argentimetria indirecta.

2) As técnicas, ponderal e colorimétrica, baseadas na reacção com o sal de Reinecke têm interesse especial no ensaio das soluções injectáveis.

3) O doseamento volumétrico da cloropromazina-base foi utilizado satisfatoriamente, quer nos supositórios (directamente) quer nos comprimidos (após alcalinização e extracção com éter).

RESUMO

Os AA. estudaram as seguintes técnicas de doseamento aplicáveis à cloropromazina e seus preparados galénicos: acidimetria em meio alcoólico; doseamento volumétrico da base; determinação ponderal e colorimétrica com o sal de Reinecke; e argentimetria indirecta.

A acidimetria e argentimetria satisfazem com fins de verificação de pureza do produto; os outros métodos permitem o ensaio dos injectáveis, comprimidos e supositórios, referindo os AA. para cada caso as técnicas mais recomendáveis.

SUMMARY

The AA. have studied the following technics of assay chloropromazine and its galenic preparations: acidimetry in alcoholic medium; volumetric assay of the base; ponderal and colorimetric determination with Reinecke salt and indirect argentimetry.

The acidimetric and argentimetric methods satisfy for the verification of the purity of the product; the other methods allow the assay of injections, tablets and suppositories, for which the AA. refere the more satisfactory technics for each case.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) DUBOST, P. e PASCAL, S.: *Ann. pharm. franç.* **11**, 615 (1953).
- (²) BERTI, T. e CIMA, L.: *Arch. intern. pharmacod.* **98**, 452 (1954).
- (³) ROCASOLANO, J. G.: *Farm. Nueva* **20**, 65, (1955).
- (⁴) SANDRI, G. C.: *Farmaco* (Ed. Sc.) **11**, 444 (1955).
- (⁵) Ref. dos Laboratórios Nepera (U. S. A.).
- (⁶) *Farmacopeia Britânica*, (1953).

(Trabalho realizado nos Laboratórios do Instituto Luso-Fármaco e da C. P. Higiene).

NOTA SOBRE A PRÁTICA DA REACÇÃO DE GALLI-MAININI

ANTÓNIO COSTA
Médico e Químico-Farmacêutico

JOÃO ALVES DA SILVA
Químico-Farmacêutico

A simplicidade técnica, aliada à rapidez da resposta e ao pequeno custo dos animais de experiência, levou ao uso corrente da reacção de GALLI-MAININI, para o diagnóstico biológico da gravidez.

A «*Rana esculenta*», tão vulgar entre nós, é o batráquio preferentemente usado na execução desta reacção. Na rã a espermatogenese é de tipo contínuo e, na opinião de alguns autores, não se verifica neste animal a emissão de esperma senão quando do amplexo amoroso, isto é, não há uma libertação espontânea de espermatozóides.

O cativeiro dos machos determina, em breve, o desaparecimento de espermatozóides que na urina acidentalmente possam existir, provenientes de amplexos realizados pouco tempo antes do aprisionamento dos animais.

Estas razões levaram a dispensar-se, na prática corrente, a verificação prévia da não existência de espermatozóides na urina, pelo menos dos animais em cativeiro há alguns dias e que vão ser utilizados pela primeira vez.

A razão desta nota é tão somente prevenir contra o perigo possível de tal modo de proceder.

Em primeiro lugar, porque a questão da emissão espontânea de espermatozóides, na «*Rana esculenta*», não está totalmente esclarecida, uma vez que as opiniões dos autores são divergentes.

Esta emissão verifica-se na verdade sob a influência de certos estímulos, outros que não o da acção das hormonas gonadotróficas, ainda que numa pequena percentagem dos animais. Nos machos mantidos em cativeiro e em conjunto, realizámos colheitas de urina por sondagem da cloaca, centrifugámos a urina assim colhida e, muito excepcionalmente, conseguimos encontrar, no centrifugado, raríssimos espermatozóides. Verificámos este facto mesmo no inverno e em machos já há longo tempo em cativeiro.

Como está estabelecido, é de 28°-30°C. a temperatura a que se obtém melhor resposta da rã ao estímulo hormonal. Sendo assim, é imprescindível manter as rãs àquela temperatura durante algumas horas, antes de serem injectadas e bem assim no decurso da prova, mormente durante o inverno, pois nesta época do ano os animais entram em estado de hibernação. Observámos que a passagem brusca para a temperatura de 28°-30°C. é capaz de provocar uma emissão de espermatozóides, ainda que o número destes seja reduzido e seja pequena a percentagem de animais em que tal emissão se observa.

Em segundo lugar porque também nos foi dado observar que na época do cio (Março a Julho), os machos realizam, ainda que muito raramente, o amplexo amoroso com machos mortos que flutuam na água e a urina colhida naqueles, como era de prever, apresentava um número enormíssimo de espermatozóides.

Pelas razões que deixámos apontadas, devemos proceder à verificação sistemática da não existência de espermatozóides na urina colhida nos animais que vão ser usados na reacção. Esta colheita deve ser realizada depois de termos mantido os animais, durante algumas horas, à temperatura de 28°-30°C.

REVISÕES DE CONJUNTO

PROTEÍNA - C REACTIVA

HENRIQUE DOS SANTOS SILVA
Químico-Farmacêutico

Em 1930, TILLET e FRANCIS identificaram no soro de pessoas atacadas de pneumonia de pneumococos uma proteína específica (trata-se de uma alfa globulina, provavelmente a alfa um) que foi isolada por meio de precipitação de um polisacarido C também do pneumococos. Daí denominar-se, embora imprópriamente, a substância isolada *proteína-C reactiva* (C-reactive protein).

Verificou-se mais tarde que isto não era específico da pneumonia pneumocócica e a sua presença era determinada noutros processos inflamatórios.

Hoje, esta proteína-C reactiva é vendida no comércio graças ao novo processo de isolamento e purificação devido a MAC LEOD e AVERY.

O seu valor clínico é cada vez maior e aos laboratórios de análises são pedidos *tests* para a sua determinação com relativa frequência.

Embora presente em vários estados inflamatórios, o certo é que o seu valor clínico reside principalmente na febre reumática e no infarto do miocárdio.

Na febre reumática, por exemplo, aparece como valor diagnóstico e prognóstico. Como valor diagnóstico, a sua ausência traduz a exclusão da doença mesmo com sintomas clínicos mínimos. Como valor prognóstico, determinações sucessivas indicam-nos a evolução da febre reumática.

Outro valor muito importante que se atribui à determinação da proteína-C reactiva é a substituição de uma determinação tida como muito importante: a velocidade de sedimentação dos eritrocitos. Sabe-se que esta pode ser muito elevada sem que haja sinais de inflamação, o que pode falsificar o verdadeiro valor na febre reumática. Além disso, determinações sucessivas podem não ter valor prognóstico, acontecendo que a velocidade de sedimentação dos eritrocitos seja alta sem que o indivíduo esteja doente. O valor da proteína-C reactiva, que não depende do processo inflamatório, está sempre presente no sangue consoante o decorrer da doença, não estando dependente de alguns fármacos anti-reumáticos como sejam a cortisona, o A.C.T.H., etc., o que é muito importante. Isto já não acontece com a velocidade de sedimentação dos eritrocitos.

Depois do isolamento e purificação conseguida por MAC LEOD e AVERY, como apontámos anteriormente, conseguiu-se, após injeções em coelhos de um anti-soro específico contra esta proteína, o anti-soro proteína-C reactiva (C-reactive protein antiserum). É este anti-soro que se utiliza para revelar quantidades mínimas de proteína-C reactiva no soro do doente mediante uma simples prova de precipitação (tal reacção é uma reacção de antigénio-proteína-C reactiva, com o anticorpo-antisoro proteína-C reactiva).

Nós utilizamos o produto preparado pelos Laboratórios DIFCO (Detroit, Michigan) cuja embalagem apresenta um pequeno frasco contendo o Bacto-C protein antiserum comprimido (no acto de executarmos a técnica, reidratamo-lo com 1 cm de água destilada estéril, com agitação suave até dissolução completa) que dá para 50 a 70 tests, e tubos capilares de 0,7 a 1,0 mm de diâmetro por 80 mm de comprimento.

A técnica para a sua determinação é bastante fácil e consiste no seguinte:

1.º — Verificar se o soro do doente bem como a proteína-C antiserum estão isentos de partículas em suspensão. O soro deverá ser centrifugado, se as partículas são visíveis. O emprego do plasma não é satisfatório para a determinação da proteína-C reactiva visto que o ião cálcio é essencial para esta reacção.

2.º — Mergulhar um tubo capilar de 0,7 a 1 mm de diâmetro e de 75 a 90 mm de comprimento em Bacto-C antiserum, reidratado. O fluido pode subir cerca de 25 a 30 mm no tubo. É essencial que o tubo capilar seja mergulhado no antisoro primeiro, para evitar a contaminação do antisoro com o soro do doente.

3.º — Colocar o dedo sobre o cimo do tubo e retirar o antisoro.

4.º — Limpar o excesso de antisoro.

5.º — Sem tirar o dedo da extremidade do tubo, mergulhar o capilar no soro do doente e permitir que um volume igual do soro do doente entre no tubo. É importante que o antisoro e o soro do doente estejam em contacto. Evitem-se bolhas de ar.

6.º — Inverter o tubo capilar várias vezes para obter uma mistura dos dois soros e fazer com que a coluna do soro se mova para uma extremidade do capilar. Colocar o dedo na extremidade, deixando um espaço de ar de cerca de 1 cm no extremo oposto.

7.º — Limpar o excesso de soro e as marcas do dedo dos tubos, desde que essas intervenham na leitura do test.

8.º — Colocar o tubo numa plasticina (massa vidraceira), verificando se o fundo da coluna do soro está acima de 1 cm da base.

9.º — Colocar na estufa durante 2 horas à temperatura de 37°. Também é possível deixar o tubo à temperatura ambiente se não houver estufa.

10.º — Se a proteína-C reactiva estiver presente no soro do doente, notar-se-á um precipitado ao fim de 30 minutos podendo obter-se uma informação qualitativa nesta altura. Continuar a incubação, num total de 2 horas, e então guardar o tubo colocado na plasticina no frigorífico a 0°-6° durante a noite depois do que a leitura é feita.

Em regra, a quantidade do precipitado presente ao fim de 30 minutos a 2 horas de incubação a 37° é semelhante ao obtido depois da refrigeração nocturna. Esta leitura preliminar revela só resultados qualitativos visto que é necessário que o precipitado se deixe depositar no tubo de modo que a altura da coluna do precipitado passe a ser medida para obter uma leitura semi-quantitativa. Se o precipitado não se tiver depositado completamente depois da refrigeração nocturna, pode-se fazer uma aproximação da altura

da coluna do precipitado somando o total dos precipitados dispersos. As leituras podem ser feitas como se segue:

Sem precipitação	negativa	
1 mm de precipitação	1 +	
2 » » »	2 +	
3 » » »	3 +	
4 » » »	4 +	
5 » » »	5 +	
6 » » » ou mais	6 +	ou mais

A proteína-C reactiva pode ser também determinada com o sangue tirado da ponta do dedo, do lóbulos da orelha ou do calcanhar. O sangue é retirado para um tubo capilar tendo um diâmetro suficientemente grande de modo que o tubo capilar usado caiba dentro do tubo usado para a colheita do sangue. Deixar que o sangue coagule no tubo capilar e tapar uma das extremidades. Centrifugar levemente para obter uma camada de soro. Introduzir o tubo capilar da experiência contendo a proteína-C anti-serum no soro do doente e proceder como indicámos atrás.

BIBLIOGRAFIA

ACTIVIDADES SANITAS, N.º 23, Dezembro de 1956.

BACTO C PROFIN ANTISERUM FOR DETECTION AND QUANTITATION OF INFLAMMATORY DISEASES. Edição dos laboratórios Difco, n.º 153 (1956).

LABORATÓRIO (Revista de Análises Clínicas) — Ano XI, Tomo XXII, Novembro de 1956, N.º 131.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

ESTUDO QUÍMICO FARMACOLÓGICO E CLÍNICO DO R-875

A. LUPI NOGUEIRA: *Medicamenta (Ed. Farm.)* 10, 43 (1958)

F. GARCIAVALDECASAS: *Medicamenta (Ed. Farm.)* 10, 37 (1958)

Este novo analgésico de síntese, agora introduzido na clínica, pertence a um grupo de derivados da propilamina sintetizada pelos investigadores belgas JANSSEN e colab. e é quimicamente a d-2,2-difenil-3-metil-4-morfolino-butirilpirolidina.

É um pó branco, inodoro, amargo, estável ao ar, de $pf = 189-192$ dec.; desvio rotatório $[\alpha] = +30$ a 31° (sol. 5% em metanol). No U. V. apresenta máximos de extinção em 254,260 e 264,5 $m\mu$ que permitem uma determinação quantitativa e avaliação de pureza.

Nestas revisões sobre o medicamento, os AA apresentam também trabalho original, sobretudo da parte farmacológica, tendo-se estudado a toxicidade, acção analgésica, acção sobre a respiração, acção sobre a pressão arterial, acção sobre a diurese, sobre a motilidade gastrointestinal, sistema nervoso central, acção anti-tóxica e acções secundárias.

Destes ensaios e experimentação clínica conclui-se sobretudo o seguinte:

1) O R-875 é um analgésico muito potente, cuja toxicidade é muito variável consoante os animais de laboratório.

2) No animal, produz hipotensão, depressão respiratória e bradicardia de origem vagal.

3) No homem, mostra-se um analgésico muito potente, pouco tóxico, de grande índice terapêutico, sem acção hipnótica.

4) Não produz habituação, nem alterações hemáticas, da circulação, da respiração e diurese.

5) A via oral dá sensivelmente os mesmos resultados terapêuticos que a via parentérica.

Em Portugal o R-875 acha-se industrializado sob a forma de comprimidos, supositórios e solução injectável, com os nomes de *Errecalma* e *Palfium*.

A. M. L.

FARMÁCIA GALÉNICA

ESTERILIZAÇÃO COM ÓXIDO DE ETILENO

PONCI, R., *Il Farmaco*, (Ed. Pr.) 10, 460 (1957)

Trata-se duma pequena revisão sobre a aplicação do óxido de etileno como agente esterilizante.

O emprego de produtos gasosos na esterilização sem intervenção do calor é relativamente recente, mas veio resolver muitos dos problemas que se enfrentavam na esterilização de antibióticos e vitaminas em pó e, de um modo geral, de todos os pós para preparação extemporânea de injetáveis.

O óxido de etileno apresenta-se, à pressão normal e temperatura ambiente, como um gás incolor de cheiro etéreo que, inalado, tem toxicidade da ordem de grandeza da do amoníaco. Em contacto com a pele actua como um potente vesicante, especialmente quando em solução aquosa, forma com o ar misturas explosivas nas concentrações entre 3 e 80 % v/v e é inflamável. Por isso é fornecido em mistura a 10 % com um gás inerte, o anidrido carbónico.

O óxido de etileno penetra facilmente nos produtos (o que permite esterilizar embalagens de celofane já metidas nas caixas), mas também se liberta facilmente depois de feita a esterilização.

A eficiência do processo depende de muitos factores, sendo a humidade do produto um factor muito importante. Tem de se atender ainda à concentração do óxido de etileno, à temperatura em que se opera, ao tempo de actuação e, evidentemente, ao grau de contaminação do produto a esterilizar e à natureza do produto.

Parece que, quanto à humidade, se obtêm os melhores resultados quando os produtos sólidos se encontram em equilíbrio numa atmosfera com a humidade relativa de 30 a 60 %. Duma maneira geral, trabalha-se com uma concentração em óxido de etileno de 450-550 mg/litro e à temperatura de 30 a 55°, de modo a operar durante 4-8 horas.

Os dispositivos em que se procede à esterilização são constituídos, fundamentalmente, por uma câmara de expansão, um autoclave de esterilização, uma bomba de vácuo, e um sistema de aquecimento ligado à câmara de expansão e ao autoclave. A câmara de expansão é necessária para evitar certos inconvenientes, como os que podem resultar dum abaixamento de temperatura na câmara de esterilização, ao expandir-se o gás.

Este processo já foi aplicado com sucesso à esterilização de objectos de vidro ou metal, acessórios de borracha e de plástico, catgut, recipientes de vários tipos, etc. Também se pode aplicar à penicilina, estreptomina e outros antibióticos assim como a enzimas (papaina e pancreatina).

Já foram apontados alguns inconvenientes do processo, como a inactivação de vitaminas do complexo B em presença do cloridrato de colina. Também os objectos de borracha retêm bastante óxido de etileno, o que causa severas dermatites. Este inconveniente seria de resto anulado pelo arejamento mais prolongado dos produtos tratados.

J. C. S.

COLORAÇÃO DOS PRODUTOS ALIMENTARES

TRUHAUT, R.: *Ann. pharm. franç.*, 15, 486 (1957)

O A. apresenta numa segunda comunicação os resultados a que chegou a Comissão Francesa de estudos dos corantes para produtos alimentares, tendo sido proposta uma lista de corantes que poderiam ser autorizados, pelo menos provisoriamente.

A sua classificação é feita em 3 grupos segundo a sua origem:

- I — Corantes e pigmentos minerais.
- II — Corantes naturais ou provenientes de produtos naturais.
- III — Corantes orgânicos de origem sintética.

Os corantes autorizados devem ser perfeitamente definidos, sendo a sua identificação feita por comparação, quer cromatográfica quer espectrofotométrica, com uma amostra tipo. O mínimo de pureza é de 60 %, sendo os únicos diluentes autorizados, o açúcar e o amido.

O A, apresenta igualmente as normas de pureza a que os corantes devem obedecer, justificando-as.

Considerando que há uma tendência cada vez maior em corar formas farmacêuticas (drageias e até comprimidos), são de grande interesse as conclusões a que a comissão chegou, pois que os corantes considerados inofensivos e autorizados nos alimentos, são de utilização prática nas formas farmacêuticas, pois geralmente é muito pequena a quantidade de corante utilizada nessas mesmas formas.

Damos a seguir uma lista dos principais corantes naturais e de síntese, sobre os quais não houve qualquer reserva na sua aprovação.

A — Corantes orgânicos naturais ou provenientes de produtos naturais (entre outros):

Vermelhos: alizarina ou dihidroxi-1-2-antraquinona; cochonilha (ácido carmínico), hematoxilina, purpurina.

Amarelos: β -caroteno, cúrcuma, riboflavina ou lactoflavina, açafrão, xantofilas.

Azuis: Indigotina ou carmin de indigo.

Castanhos: caramelo.

Verdes: clorofila.

Cores várias: antocianinas.

Os corantes naturais, mas também obtidos por síntese, são autorizados desde que sejam quimicamente puros. Estão neste caso: β -caroteno sintético, lactoflavina sintética, complexos cúpricos da clorofila (isentos de cobre ionizável), indigotina e alizarina sintéticas e seus derivados sulfonados.

B — Corantes orgânicos de origem sintética:

Vermelhos: vermelho de cochonilha A ou Ponceau brilhante 4R, es-carlate GN; azorubina ou carmoisina, amaranto, eritrosina J.

Amarelos: tartrazina, crisoína S ou amarelo de resorcina, amarelo de quinoleína.

Laranja: amarelo laranja S ou amarelo sol FCF.

Azuis: azul de indantreno RS ou azul de solantreno RS.

Negros: negro brilhante BN.

SABÕES METÁLICOS EM EXCIPIENTES PARA POMADAS

SINGISER, R. E. e BEAL, H. M.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Ed. Sc.), 47, 6 (1958)

Utilizando 8 sabões metálicos (monoestearato de alumínio G M, estearato de alumínio G-100, palmitato de alumínio, estearato de lítio, hidroxiestearato de lítio, ácido 12-hidroxiesteárico e estearato de sódio), os AA prepararam e estudaram diferentes bases para pomadas formando gels com os seguintes veículos: (a) vaselina + parafina líquida + lanolina anidra; (b) vaselina + parafina líquida; (c) parafina líquida.

Os excipientes foram estudados às temperaturas de 8°, ambiente e 45°, tendo sido muito pequenas as diferenças de consistência entre as temperaturas extremas atrás indicadas. Os resultados obtidos são apresentados num quadro.

Pelo final das provas de penetração, os AA verificaram que as melhores preparações se obtinham com os gels dos sabões metálicos e parafina líquida.

Estes excipientes são superiores à vaselina, quer em termoestabilidade, quer em aspecto.

A lanolina confere a estes excipientes a capacidade de absorção da água, sem incompatibilidades. Verificaram ainda que estes novos gels de sabões metálicos são superiores ou iguais a outros gels de parafina líquida correntemente usados como excipientes para pomadas: dos oito sabões metálicos estudados, o estearato de alumínio G-100 é o que apresenta maiores possibilidades na prática. Confere estabilidade térmica a bases para pomadas contendo vaselina e lanolina em combinação com parafina líquida, assim como à base atrás mencionada.

A maioria das pomadas preparadas a partir dos excipientes com sabões metálicos não experimentou a perda de homogeneidade verificada com as pomadas contendo vaselina. É necessário proceder a uma escolha cuidadosa destes excipientes a fim de se obter uma fórmula estável.

Centro de Documentação Farmacêutica
M. A. C.
da Ordem dos Farmacêuticos

BIBLIOGRAFIA

TRAVAUX DES LABORATOIRES DE MATIÈRE MÉDICALE ET DE PHARMACIE GALÉNIQUE DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

TOMO XL (1956)

Neste volume estão reunidas três teses de doutoramento na Faculdade de Farmácia de Paris e vários outros trabalhos já publicados em *Annales Pharmaceutiques Françaises*. Daremos breve informação de cada uma das teses.

A primeira «Sur l'aucuboside, cromogène glucosidique» é da autoria de Maurice CHASLOT que disserta largamente sobre um dos cromogéneos mais difundidos no reino vegetal, curiosa substância que já era mencionada no terceiro quartel do século XVI por BOCK no seu «Kreuter Buch». Começa pela história dos cromogéneos vegetais e da descoberta do aucubosido. Faz depois uma revisão dos métodos que têm sido usados para a extracção deste e propõe uma técnica para a sua obtenção em escala semi-industrial. Procede em seguida ao estudo das propriedades físicas e químicas do aucubosido, determinando certas constantes.

A cromatografia sobre papel permitiu-lhe determinar o R_f («Retention factor») constante que utilizou depois largamente para a pesquisa do heterosido no reino vegetal tendo-o encontrado em 43 espécies ainda não estudadas neste aspecto e repartidas por 13 géneros diferentes, o que fez elevar para 65 o número de espécies possuidoras deste cromogéneo, conhecidas até agora.

Para essa pesquisa utilizou a chamada reacção de CHARAUX, que praticou em condições precisas (hidrólise clorídrica em meio glicero-alcoólico).

Efectuou alguns ensaios farmacodinâmicos com o aucubosido puro e com extractos de *Aucuba* e de *Plantago*. O primeiro mostrou-se absolutamente atóxico (ensaio no rato branco) e injectado em cães manifestou acção hipercoagulante. Quanto aos extractos hidro-alcoólicos de *PLANTAGO* e de *AUCUBA*, verificou que o primeiro, talvez devido à presença simultânea de vitamina K, diminui o tempo de coagulação muito mais acentuadamente que o aucubosido puro, mas o segundo, pelo contrário, tem acção hipocoagulante nítida.

O ensaio dos mesmos extractos no cobaio revelou uma acção anti-histaminica bastante sensível, enquanto que o aucubosido se comportou, nesse sentido, mais debilmente e sobre a diurese do cobaio manifestou fraca acção, estimulando, no entanto, a excreção renal do ácido úrico. Administrado por via parenteral é eliminado rapidamente pelo rim, sem degradação, enquanto que per os é quase totalmente destruído.

da Ordem dos Farmacêuticos

A segunda tese, apresentada por Auguste MOCKLE, intitula-se «Contribution à l'étude des plantes médicinales du Canada».

O autor, que é Assistente de Farmacognózia na Faculdade de Farmácia de Montreal, prestou um apreciável serviço com a apresentação deste trabalho de carácter geral em que agrupa as plantas medicinais e tóxicas espontâneas e cultivadas no Canadá, obra que ainda não tinha sido realizada. Foi, porém, mais longe ao fazer investigações morfológicas, anatómicas, químicas e farmacodinâmicas em três espécies da flora do seu país.

Se é certo que nos aspectos químico e farmacodinâmico poderia ter aprofundado mais, fez já um trabalho de mérito, que poderá completar com investigações futuras.

Na primeira parte descreve algumas centenas de espécies sistematicamente ordenadas segundo ENGLER, a que se atribuem virtudes medicamentosas. Para cada espécie indica a terminologia (nomes latino, francês e inglês), habitat, partes empregadas, composição química, aplicações e modo de emprego.

A segunda consta do estudo de três espécies indígenas que vinham sendo, de há muito, usadas pela medicina popular local (*Trillium grandiflorum* SALISB, *Coptis groenlandica* (OEDER) FERN. e *Ledum groenlandicum* OEDER). A propósito de cada uma

recorda os caracteres do género e descreve a morfologia e anatomia dos diferentes órgãos da planta. Ocupa-se dos componentes activos, citando o que acerca de cada uma destas espécies ou de outras dos mesmos géneros, já era conhecido, apresentando depois os resultados das suas investigações. Em *Trillium grandiflorum* encontrou, nas partes aéreas, derivados flavónicos e nos rizomas grande quantidade de saponosidos, dos quais isolou um bem cristalizado, de p. f. 315-320°, pouco solúvel na água e solúvel no álcool, de fórmula $C_{45}H_{72}O_{17}$, que designou triliosido e que por hidrólise fornece diosgenina, duas moléculas de glucose e uma de ramnose.

Dos rizomas de *Coptis groenlandica* isolou a berberina no estado de cloridrato cristalizado. Por meio de cromatografia sobre papel, reconheceu nestes rizomas a existência de um outro alcaloide que somente obteve no estado amorfo, presumindo que corresponda à coptina, alcaloide ainda mal estudado, assinalado por outros autores em diversas espécies de *Coptis*. Também isolou uma substância de natureza ácida, possivelmente ácido lumicerúlico, de p. f. 167° que, quer no cromatograma, quer dissolvida (em éter, clorofórmio, acetato de etilo, acetona, etanol ou metanol), apresenta no U. V. uma intensa fluorescência azul.

Em *Ledum groenlandicum* encontrou e doseou essência e taninos catéquicos, isolou o ácido ursólico e notou a existência de derivados flavónicos.

Efectuou ensaios de toxicidade com tinturas a 1/5 obtidas de cada uma das três espécies. A dos rizomas de *T. grandiflora* mostrou fraca toxicidade no ratinho, mas o saponosido (triliosido) em solução a 1/10.000, é tóxico para os peixes. As tinturas de *Coptis groenlandica* e de *Ledum groenlandicum* são inócuas para o rato, mesmo na dose de 10 g/Kg. Sobre o intestino isolado de coelho, a tintura de *L. groenlandicum* manifesta fraca acção depressora.

O terceiro trabalho, inserto no volume, é uma «Contribution au dosage des alcaloïdes de *Claviceps purpurea* TUL. et à sa culture in vitro», tese apresentada por ROLF STAUBER que, com carácter de revisão, começa por recordar a situação do género *Claviceps* na sistemática botânica, o ciclo evolutivo de *C. purpurea* e a composição química do esclerócio. Deu especial relevo, como é natural, aos alcaloïdes, recordando aquelas investigações de autores que demonstraram que, enquanto factores externos (clima, espécie hospedeira e nutrição) exercem uma influência muito restrita sobre o teor alcaloïdico, os factores genéticos influenciam-no enormemente.

Seguindo a ordem cronológica, fez um resumo dos trabalhos realizados sobre cultura saprofítica de CLAVICEPS em meios sintéticos e semi-sintéticos, com a indicação dos resultados, aliás muito inconstantes, obtidos pelos diversos investigadores.

Passou em revista as diferentes técnicas de caracterização e dosagem química dos alcaloïdes.

A contribuição pessoal do autor consistiu no estudo comparativo dos diferentes reagentes usados na dosagem colorimétrica dos alcaloïdes, na apresentação de um micro-método para dosamento dos alcaloïdes totais e em ensaios de cultura saprofítica de *C. purpurea*. Pelo que respeita aos reagentes de coloração concluiu que o melhor é o de ALLPORT-COCKING (p-dimetilamino-benzaldeído), desde que seja usado somente a partir do 7.º dia da preparação, até ao limite de 3 meses. As culturas que efectuou não produziram alcaloïdes; apesar disso, as suas tentativas têm o mérito de poder contribuir para um melhor conhecimento do comportamento do *Claviceps purpurea* em meio saprofítico.

A. PEREIRA

XV — TRAVAUX PUBLIÉS PENDANT LE PERIODE 1955-57

INSTITUT DE PHARMACIE A. GIPKINET, 5, RUE FUSCH, LIÈGE

Volume formado pela reunião de 14 separatas de trabalhos realizados no Instituto de Farmácia de Liège e publicados em várias revistas.

Como é de calcular os trabalhos versam diferentes assuntos, desde a síntese à análise, mas pertencem na maioria a este último capítulo.

DENTAL PRACTITIONER'S FORMULARY 1957

49 PÁGS. BROCH. — THE PHARMACEUTICAL PRESS, 17 BLOOMSBURY SQUARE, LONDON, W. C. I, 3 S. O. D.

Esta 3.^a edição destina-se, como as anteriores, não só aos médicos odontologistas, mas também, aos farmacêuticos.

Inclue informações diversas respeitantes ao controle da dor e da ansiedade, ao controle da infecção e à nutrição e ao metabolismo.

Apresenta a regulamentação relativa à prescrição de produtos tóxicos, perigosos e que produzam habituação.

Fornece ainda, informações gerais quanto a prescrição e execução, contém uma relação das fórmulas usuais em odontologia, equivalentes de pesos e medidas, etc.

HISTORY OF ENTOMOLOGY IN WORLD WAR II — CUSHING, E. C.

117 PGS., SMITHSONIAN INSTITUTION, WASHINGTON, D. C. 1957

Embora o título indique que esta obra versa assuntos relativos a um período de tempo especial e limitado (2.^a guerra mundial), o seu interesse permanece, pois os problemas de que trata existem também em tempo de paz e os meios de os resolver são os mesmos.

Um dos principais motivos de interesse é o relatar factos acontecidos e a experiência que mostra pode ser útil a quem estiver empenhado no combate dos insectos: Médicos, Farmacêuticos, Agricultores, etc.

BIOTICA — ARCHIVES OF BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY

PERGAMON PRESS LIMITED, PERGAMON HOUSE, 4, FITZROY SQUARE, LONDON, W. I.

Esta revista começará a ser publicada na primavera deste ano. O seu corpo redactorial é constituído por elementos categorizados da especialidade não só do Reino Unido como da Europa Continental, dos Estados Unidos e do Canadá.

Esta publicação dedicar-se-á à investigação das substâncias biologicamente activas e ao seu modo de acção ao nível bioquímico e sub-celular.

Os trabalhos originais serão publicados num prazo de três meses, aproximadamente, e as pequenas comunicações após seis a oito semanas, uma vez aceites.

A revista aceitará comunicações sobre todos os tipos de células (vegetais, animais e microbianas) mas dará relevo especial à quimioterapia do cancro.

O seu campo é, porém, suficientemente vasto para incluir todos os aspectos de investigação relacionada com substâncias de actividade biológica (quimioterápicos, insecticidas, fungicidas, reguladores de crescimento das plantas, etc.).

A publicação será trimestral e cada colaborador terá o direito de receber 50 exemplares.

A apresentação que fazemos desta revista destina-se, não só aos eventuais colaboradores que venham a existir entre os farmacêuticos portugueses mas, também, aos que estiverem interessados em informar-se da investigação feita neste campo de interesse cada vez maior e que, justamente, se pretende centralizar, por estar disperso.

DIVERSAS PUBLICAÇÕES RECEBIDAS

- ACCIAIUOLI (Luiz Menezes) — *Geologia de Portugal*. Broch. 504 págs., Lisboa, 1957.
- BARROS POLÓNIA (J. A. de) — *Cydonia Oblonga Mill*. Broch. 163 págs., Porto, 1957.
- CARVALHO E VASCONCELLOS (J.) — *Algas microscópicas dos arrozais portugueses*. (Ed. Comissão Reguladora do Comércio de Arroz). Broch. 76 págs., Lisboa, 1956.
- Catálogo das revistas estrangeiras existentes na Biblioteca do Hospital de S. José em Dezembro de 1955*. Broch. 98 págs., Lisboa, 1956.
- Congresso (Atti III) della Società Italiana di Farmacia Ospitaliera*. Broch. 207 págs., Torino, 1956.
- Dépistage (Le) des malformations congénitales*. Broch. 49 págs., Paris, 1957.
- DÉSBORDES (J.) et STRAUSS (G.) — *La législation du Laboratoire D'Analyses Médicales*. Broch. 277 págs., Paris, 1956.
- GRÉGOIRE (Charles) — *Studies by phase-contrast microscopy on distribution of patterns of hemolymph coagulation in insects*. Broch. 35 págs., Washington, 1957.
- HUMMEL (Karl) — *Herkunft und Geschigte der pflanzlichen drogen*. Encad. 134 págs., Stuttgart, 1957.
- MUCHER (Hans) — *Psychique und Physiologische Wirkungen des Watters*. Encad. 123 págs., Aulendorf, 1957.
- PATO (O.) — *O vinho*. Broch. 339 págs., Lisboa, 1957.
- Perturbations (Les) Hydroélectrolytiques «de la déshydratation a l'oedème»*. Broch. 45 págs., Paris, 1957.
- RAMOS BANDEIRA (J.), SANTOS (M. S.), VALE (J. B. Cardoso do), BRÓJO (A. Pinho) e NEVES (A. S. C.) — *Subsídios para uma nova organização do ensino farmacêutico*. Broch. 44 págs., Coimbra, 1957.
- Sessões plenárias, discursos inaugurais*. Tomo I. (Ed. Assoc. Port. Para o Progresso das Ciências). Broch. 230 págs., Coimbra, 1956.
- Signes (Les) précoces du cancer*. Ed. Lab. Midy. Broch. 77 págs., Paris, 1957.
- VIANA e SILVA (A.) — *Inimigos do arroz*. Broch. 116 págs., Lisboa, 1956.



Reconhece-se sempre
um animal de raça . . .

Centração Farmacêutica

farmacêuticos

e quando se vê o nome de M&B como marca de produtos farmacêuticos de primeira qualidade, pode ter-se a certeza de que se tratam também de "produtos de raça". Uma experiência de fabrico que ultrapassa já um século, instalações modernas e as grandes facilidades existentes para a realização de ensaios e trabalhos de investigação, são factores que dão aos reputados produtos farmacêuticos M&B aquela qualidade "de raça" que constitui uma das suas características.

ESTE SORTIDO INCLUI:

BARBITURATOS · SAIS DE BISMUTO · BROMETOS

CLOROFORMIO · CITRATOS · COCAÍNA E SAIS

ETER (DISSOLVENTE E ANESTÉSICO) · IODETOS

MERCURIAIS · OPIÁCIOS · TEOBROMINA E SAIS

PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS M&B

PRÉPARADOS POR

MAY & BAKER LTD · DAGENHAM · INGLATERRA

Agentes em Portugal: HENRI REYNAUD, RUA DO LORETO 10, LISBOA.

QUÍMICO-SANITÁRIA LDA., RUA CÂNDIDO DOS REIS 96, PORTO.

M&B

Para Produtos
Farmacêuticos Finais

SECÇÃO PROFISSIONAL

DOUTRINA

A FARMÁCIA NÃO DEVE SER CONSIDERADA UMA ACTIVIDADE PURAMENTE COMERCIAL

A Farmácia nunca foi, não é, nem nunca poderá vir a ser um simples comércio. O actual e deplorável aspecto comercial que a profissão possui no nosso País não só em face dos poderes públicos como perante o próprio público em geral, não passa dum mero artifício que como tal não está de acordo com as realidades. A irrealdade do comércio de farmácia constitui uma deformidade que necessariamente se reflecte não só no exercício da profissão, como traz às entidades a quem compete regular esse exercício e esse comércio, dificuldades de que certamente se apercebem más de que talvez não tenham ainda descortinado a origem.

Os desrespeitos e as irregularidades tão frequentemente cometidos contra os diplomas que regem o exercício da profissão e que regulam a parte económica da distribuição dos medicamentos, são, quanto a nós, devidas em grande parte — para não dizermos que são a origem — ao facto de se ter considerado (por razões alheias e contrárias ao interesse da Saúde Pública) como comercial uma profissão cuja ética se não pode conciliar com tal aspecto. O aspecto comercial de que a farmácia está presentemente eivada afugenta o farmacêutico da farmácia — problema de exercício que possui a maior acuidade e preocupa a sua Inspecção. O *saber comprar* e o *comprar em boas condições* não se coadunam com as outras preocupações profissionais. O farmacêutico não deve possuir a *preocupação do negócio* — e muito menos a *preocupação da negociata*..

Impor ao Farmacêutico um espirito comercial é remar contra a maré, e aquele que mercê das circunstâncias o adquire, é sempre considerado no seio da profissão como um indesejável.

O Farmacêutico quando ao aviar uma receita, entrega um medicamento que não seja preparado por ele próprio, faz mais qualquer coisa do que praticar um acto comercial e arrecadar um inevitável provento: *fiscaliza, garante e esclarece*, isto é, presta um serviço para o qual ele e só ele possui competência oficial para o fazer. A percentagem que auferê pela execução desse acto farmacêutico (o aviamento duma receita) não é nem nunca será, por ele farmacêutico, considerada como um lucro comercial.

Repare-se que se se entregassem essas funções nas mãos de simples comerciantes sem preparação técnica adequada, nas mãos de individuos sem a mínima noção da natureza dos produtos muito especiais com que tem que lidar, isso constituiria perigo de que o doente poderia ser e seria, a única vítima. De resto assim se considera e reconhece em toda a parte do mundo civilizado, onde existem farmácias e farmacêuticos.

Torna-se absolutamente necessário encarar o problema à verdadeira luz e resolvê-lo de acordo com as realidades. Quanto a nós será simples utopia pretender transformar num simples comerciante um individuo que foi, desde o início da sua formação profissional, educado a considerar a sua profissão como uma arte e uma ciência. Parece-nos, por conseguinte que o caminho da realidade será o de adaptar esse *abominável comércio* à mentalidade e à maneira de ver do farmacêutico já que a inversa não é possível. Fazer com que o farmacêutico não auferisse qualquer percentagem quando entrega o medicamento, seria a solução ideal que no entanto é impraticável uma vez que o serviço farmacêutico, no nosso País, não constitui encargo do Estado. Resta-nos a única solução: retirar a palavra *comércio* de todo o documento ou diploma oficial que à parte económica da profissão diga respeito.

Queremo-nos referir evidentemente ao Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados do qual se torna necessário retirar os, aliás pccuos, resíduos comerciais de que enferma e que lá foram forçadamente introduzidos, sem lógica nem necessidade, sem razão nem coerência e que constituem — a par da criação dum *grémio* de farmacêu-

ticos — a deletéria semente dum mal-estar permanente que não interessa às actividades afins nem aos organismos corporativos e de coordenação, nem à Nação.

No actual Regulamento, o preço fixo de venda ao público por não ser ortodoxamente comercial — está certo.

Preços variáveis de compra, dependentes das possibilidades económicas do comprador são de regeitar por constituírem comércio e conduzirem a flagrantes injustiças.

Exemplifiquemos: uma pequena farmácia numa vila ou numa aldeia. Pouca clientela e pobre. Pouco movimento e poucos lucros. Dificuldade em manter-se aberta ao público. Dificuldade em remunerar o próprio director técnico que por isso abandona a farmácia e procura mais proventos noutra actividade. Uma farmácia nestas condições vivendo tão deficientemente presta sempre — é incontestável — mais serviços, é mais útil e necessária aos doentes do que uma grande farmácia situada num grande centro, rodeada de outras, com grande clientela, vivendo vida desafogada e sem preocupações económicas.

Pois bem. O actual Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados protege abertamente a farmácia rica que, se desaparecesse não fazia a mínima falta (ao público evidentemente) e não defende a farmácia pobre cuja existência é dum real necessidade e é de verdadeira utilidade pública!

É evidente que o Regulamento não pode passar a defender a farmácia pobre conferindo-lhe melhores condições de compra, mas a verdade é que pode sem dúvida alguma deixar de dar, à custa do doente, privilégios comerciais à farmácia rica: mais 5% para 50 unidades.

Torna-se portanto necessário em nome da justiça e do interesse do doente, estabelecer pelo menos condições de igualdade.

Nesta ordem de ideias e no sentido de contribuir para que termine tanto quanto possível o aspecto comercial que tão deletéria e erradamente está a impregnar este sector da Saúde Pública, permitimo-nos fazer algumas sugestões:

- 1.º — Que o Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados passe a chamar-se: Regulamento de coordenação económica da distribuição dos Medicamentos Especializados.
- 2.º — Que o preço de aquisição de uma unidade seja igual ao preço de aquisição de qualquer número.
- 3.º — Que as entidades que oficialmente e legalmente virão a intervir na produção e distribuição dos medicamentos sejam os produtores ou seus representantes e as farmácias (tendo o droguista como excepção na parte em que a lei ainda o considera).
- 4.º — Que ao Armazenista, dados os serviços que presta ao farmacêutico, seja permitido adquirir os medicamentos especializados nos produtores nas mesmas condições das Farmácias.
- 5.º — Que as percentagens a conceder pelos produtores em relação ao preço aprovado para público sejam iguais para qualquer preço marcado.
- 6.º — Que as percentagens a que se refere o número anterior sejam de 33%.

(A percentagem máxima a pagar pelo farmacêutico ao armazenista deve ser acordada entre os respectivos grêmios).

Para terminar e sem que aquilo que dissemos e vamos dizer constitua uma recriminação temos que reconhecer que foi erro dar ao Armazenista — de todas as actividades o único puro comerciante — a posição que lhe foi dada e da qual não necessitava para viver. A ele e a essa posição devem a produção e distribuição o caos em que caíram e a que os Grêmios dos Fabricantes, dos Farmacêuticos, o Sindicato e alguns Armazenistas que não o seu Grémio, em pura comunhão de ideias, têm tentado com assinalado êxito pôr termo.

Se, por último, a Comissão Reguladora pudesse ter sempre presente em espírito, que as percentagens concedidas aos farmacêuticos não constituem um lucro comercial mas sim a remuneração inevitável (dado o sistema) dum serviço prestado, parece-nos que assim o detestável aspecto comercial que tantos prejuízos tem causado, moral, económica e profissionalmente, ao farmacêutico e ao fabricante e que a tantas irregularidades tem

dado origem, passaria a tomar uma nova feição mais digna e mais consentânea com as necessidades e os interesses da produção, com o exercício da profissão e com o carácter de serviço público que presta neste sector da Saúde.

N. R. — A «Revista Portuguesa de Farmácia» teria muita satisfação em ver tratado nas suas colunas, pelos farmacêuticos portugueses, este tema: «A Farmácia não deve ser considerada um comércio», de modo a poder acumular e arquivar argumentos nesse sentido.

A FALTA DE ASSIDUIDADE DOS FARMACÊUTICOS DIRECTORES-TÉCNICOS DE FARMÁCIA ESTÁ A SER MOTIVO DE SENTENÇAS CONDENATÓRIAS

É com verdadeiro júbilo que tomamos conhecimento da acção que os Serviços Técnicos da Direcção-Geral de Saúde vem exercendo ultimamente, no sentido de fazer cumprir os Art.ºs 17.º e 23.º do Decreto N.º 17.636, que se referem à assiduidade dos farmacêuticos nos estabelecimentos de que são directores-técnicos, sobretudo nas farmácias.

São inúmeros os farmacêuticos que estão notificados para regularem as suas situações. Alguns deles já foram condenados no pagamento de multas e na suspensão de exercício de directores-técnicos.

Este Sindicato aplaude sem reservas a atitude tomada, tanto mais que sempre considerou fundamental, para o prestígio da profissão, o exacto cumprimento da lei sob este aspecto. As inúmeras participações que fez, ao longo de muitos anos, e sobretudo o actual projecto de Novos Estatutos — que pode dizer-se não possui outra preocupação que não seja a de obrigar o farmacêutico a exercer de facto a profissão e a não poder proteger, vendendo o seu diploma, outros indivíduos ou entidades que, sem direito e sem competência prestam serviços para os quais não estão nem de facto nem de direito preparados — demonstra bem a sinceridade dos seus aplausos.

Não é a primeira vez que, por intermédio da «Revista Portuguesa de Farmácia», o Sindicato Nacional dos Farmacêuticos aborda o grave problema que agora parece começar a ser resolvido, considerando-o — depois da desactualização do ensino — como o principal motivo do caos em que a profissão do farmacêutico veio a cair.

Espera-se com confiança que, sejam quais forem as dificuldades ou obstáculos a transpor, esta atitude e actuação não esmoreçam nem venham a apresentar soluções de continuidade. Se assim viesse a suceder, seria motivo, que é preciso evitar a todo o custo, para os farmacêuticos agora muito justamente punidos, virem a poder considerar-se perseguidos, o que não corresponde à realidade.

São muitos, mesmo muitos, os casos em que se torna absolutamente necessário intervir com coragem e decisão. Além dos motivos legais e dos fins moralizadores, assim o impõe só por si, o facto de se ter começado.

E não é só sob este aspecto que o Sindicato, o mesmo que é dizer, os farmacêuticos portugueses, espera a actuação dos Serviços Técnicos da Direcção-Geral de Saúde. Espera também que a Lei da Propriedade — em cujos universais fundamentos, diga-se o que se disser, ninguém tenciona de facto bulir — tenha justa e exacta execução. As situações criadas e mantidas, muitas vezes à sombra de sentimentalismos inadmissíveis, são imorais e vão avolumando cada vez mais e em maior número de farmacêuticos — que a lei manda tirar o curso para poderem ser proprietários de farmácia — razões e sentimentos que não convêm sob nenhum aspecto deixar criar volume.

Torna-se também absolutamente necessário passar a interpretar, simultaneamente, o § 11.º do Art.º 17.º, segundo a letra da lei e o espírito do legislador.

A lei diz:

«No caso de *legítimo impedimento temporário*, o farmacêutico tem que fazer-se substituir na direcção-técnica da farmácia».

Quanto a nós, se o impedimento não for temporário nem legítimo (doença eventual ou ausência por prazo não superior a trinta dias em cada ano) o farmacêutico não poderá fazer-se substituir: terá que abandonar a sua posição ou nem o poderá tomar. É o caso dos farmacêuticos proprietários e directores-técnicos de farmácias que vieram — sempre por razões de ordem económica — a ter mais uma outra ocupação ou emprego.

Os farmacêuticos, nestas condições, não devem poder fazer-se substituir, pela simples razão de que os seus impedimentos não têm a legitimidade nem têm o carácter temporário

a que a lei claramente faz referência. É esta, quanto a nós, a letra da lei e o espírito do legislador.

Toda a interpretação que não seja a que acabamos de dar, poderá estar juridicamente certa — o que não cremos — mas ao que não conduz, certamente, é à defesa do doente pela obrigação da permanência do farmacêutico na farmácia, finalidade que, sem sombra de dúvida, era a que o legislador pretendia atingir.

A interpretação que se tem dado até agora só se tem prestado a manter e a permitir situações ilegítimas de alguns farmacêuticos e não-farmacêuticos e, por se ter seguido durante tanto tempo, feriu tão profundamente o prestígio da profissão, que vai ser muito difícil — mas não impossível — fazê-la entrar no caminho donde nunca se deveria ter permitido que saísse.

Para isso e para já, comece-se por fazer cumprir a lei, interpretando-a no bom sentido que é a maneira de defender a Saúde Pública, fixando o farmacêutico no local do trabalho.

Que assim se faça e que aos Serviços Técnicos da Direcção-Geral de Saúde nunca as mãos lhe doam.

Alguns exemplos de farmacêuticos punidos por não darem assistência às farmácias de que são directores-técnicos:

F....., directora-técnica da Farmácia Central de Amarante, foi, em 26 de Novembro último, condenada na multa de 1.000 escudos e na interdição do exercício de directora-técnica de farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos conforme preceituam os Art.º 17.º e 23.º do Decreto N.º 17.636 de 31 de Abril de 1929, sendo aquela interdição pelo prazo de um ano. Pagou 60\$00 de imposto de justiça.

B....., directora-técnica da Farmácia da Ponte, sita em Amarante, foi condenada em processo de transgressão por sentença de 16 de Dezembro último, na multa de 1.000 escudos e na interdição durante um ano do exercício de directora-técnica de farmácia ou de laboratório de produtos farmacêuticos e em 60\$00 de imposto de justiça.

C....., director-técnico da Farmácia Elma, do Bombarral, foi condenado em processo de transgressão por sentença, em 1.000 escudos de multa e na interdição do exercício da profissão como director-técnico de farmácia, durante um ano e no imposto de justiça de 60\$00.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

Centro de Documentação Farmacêutica

176) Pergunta — Aproveitando a Secção «Perguntas e Respostas» da vossa Revista, venho hoje fazer a seguinte pergunta: a fórmula, Aspirina, Fenacetina, aa 0,25 gr, Fosfato de Codeína, 0,03 gr, numa hostia, pode ser aviada sem receita médica?, ou deve ser considerada estupefaciente? — M. A. PASSOS.

Resposta — Os preparados de Codeína e dos seus sais (Fosfato, neste caso) que contenham menos de 0,1 gr, quando se trate de preparados sólidos (hostias, no caso presente), a sua cedência ao público não está sujeita ao estabelecido no Decreto n.º 12.210 e, portanto, podem ser aviados sem receita médica. Veja pág. 785 da F. P. — M. T.

177) Pergunta — Veio-me parar à mão uma Especialidade Farmacêutica cuja fórmula, impressa no rótulo, é a seguinte:

«Composto metilisopropilfenólico mentolado (?) associado a sais de Boro (?) , Sódio e Zinco tendo como intermédio talco purissimo apropriado (?)».

Os pontos de interrogação são meus.

É legal? É admissível? — P. V. R.

Resposta — Nem uma coisa nem outra; contraria o disposto no Art.º 7.º e seus parágrafos do Decreto n.º 17.636 e o Art.º 16.º do Decreto n.º 29.537.

Temos pena de não saber quem é o preparador para o podermos prevenir. Esperamos que o consulente o faça o mais diplomáticamente que lhe for possível. — M. T.

178) Pergunta — Apareceu na minha farmácia, para ser aviada, uma receita médica cuja assinatura era ilegível e que prescrevia:

Pasta de alcatrão, 24 h. — quarenta grs.

A cliente estava informada pelo médico de que só em determinada farmácia da Baixa a fórmula era conhecida.

Como acho estranha a atitude do médico e da farmácia em questão, muito agradeceu o favor de, na nossa Revista, o Sindicato nos dizer como aprecia estas atitudes sob o ponto de vista deontológico.

Agradeço também o favor de me confirmarem a fórmula que aviei e que junto envio. — M. A. V.

Resposta — Nem a atitude do médico nem a da farmácia tem, quanto a nós, qualquer explicação.

A fórmula é conhecida vulgarmente por «Pomada de alcatrão mineral» e vem publicada no formulário dos Hospitais Cívicos.

Para a «nova» designação de «Pomada de alcatrão, 24 h.» não achamos outra explicação senão a de, com ela, se pretender dirigir, quase que obrigatoriamente, para uma determinada farmácia, concededora dessa «nova» designação, o aviamento dessa fórmula, talvez sob o pretexto ilusório de que só nessa farmácia existem técnicos capazes de preparar a referida pomada.

Confirmamos a fórmula:

I	{	Alcatrão da Hulha		aa	2 grs
		Óxido de Zinco			
II	{	Amido		aa	15 grs
		Vaselina			

Deixe em contacto I durante 24 horas. Junte II.

Os trabalhos de Dowling (Arch. Dermat. Syphil. 49, 421, 1944) mostram que não há motivos para considerar mais activas as pomadas assim preparadas. Pelo contrário, seria do maior interesse substituir 5% da vaselina por estearato de glicol. — A. M. L. e M. T.

179) Pergunta — Agradeceu que me informassem qual a maneira como devo proceder para lançar no mercado um fixador para cabelo em embalagens de 100 grs e de 1.000 grs. — M. D. V.

Resposta — Uma vez estabelecido o preço do custo (matéria-prima, embalagem e outros encargos), resolva qual há-de ser o seu lucro mais as percentagens que tenciona ceder ao revendedor e ao retalhista, sabendo que a soma do lucro mais as percentagens a ceder serão diminuídas de 10% do preço a marcar para Público (selagem).

Por exemplo:

Custo	10\$00
Selagem: 10% do preço público	2\$00
Lucro + percentagem a ceder	8\$00
Preço público	20\$00

Adquira na Repartição de Finanças uma guia de selagem com a qual requisitará os selos (de 2 escudos para o exemplo dado) correspondentes ao número de frascos a selar. — M. T.

180) Pergunta — «... pretendo saber se é ou não obrigatório fazer o desconto de 7% nos medicamentos especializados às Associações de Socorros Mútuos e às Caixas de Previdência e se posso recusar-me a aviar as receitas destas instituições sob o pretexto

de que me não convém diminuir a percentagem de lucro de que legalmente beneficio e que até considero diminuta. — M. B. B.

Resposta — Vamcs dividir a sua pergunta em três partes:

1.^a parte: *É obrigatório fazer o desconto de 7 % nos medicamentos especializados, às Associações de Socorros Mútuos?*

É obrigatório fazer o desconto de 7 % às Associações de Socorros Mútuos desde que a receita seja aviada. Se o Colega não quiser fazer desconto algum: ou não avia a receita ou avia-a sim, mas com o prévio acordo da Associação no qual esta declare que não exige o desconto.

«Em nenhum caso o farmacêutico é obrigado a aviar uma receita médica ou a vender medicamentos desde que estes lhe não sejam pagos integralmente».

2.^a parte: *É obrigatório fazer o desconto de 7 % às Instituições de Previdência?*

Legalmente a Previdência ainda não tem direito a quaisquer descontos. É, portanto, ilegal o desconto de 7 % ou qualquer outro feito às Instituições de Previdência. Isto, a lei. Porém, todos nós sabemos que, dum modo geral, as Instituições de Previdência estão usufruindo de algumas farmácias o desconto de 7 % e de outras o desconto de 10 %. Porquê? Por um lado por má interpretação da lei: confusão entre Mutualismo e Previdência. Por outro lado: por simpatia, compreensão e espirito de colaboração com a Previdência (a inversa não é verdadeira) que levou (levianamente) a classe farmacêutica a antecipar-se ao Acordo que já podia ter feito com a Previdência e em que o Grémio propôs o desconto de 10 %.

«É prematura e ilegal a concessão de descontos à Previdência antes de ser firmado o desconto previsto na lei».

3.^a parte: *Desde que aquelas Instituições não queiram pagar integralmente o receituário, posso recusar-me a aviá-lo?*

Pode recusar-se. As razões estão contidas na resposta à primeira parte. — M. T.

181) *Pergunta* — Agradeço darem resposta às seguintes perguntas:

1.^a — Uma boa fórmula de Sais de Banho, se possível já experimentada.

2.^a — Se existe mais do que uma «base» para estes sais, e exemplos.

3.^a — Se o hipossulfito de sódio também serve de base para Sais de Banho e quais as propriedades que o recomendam como tal. — C. I. O.

Resposta — 1.^a — A substância base dos sais de banho é o cloreto de sódio em grandes cristais; ao que se pode juntar, com vantagem carbonato de sódio e quantidades variáveis de borato de sódio também em cristais grandes; este último para desdurecer a água do banho. O perfume e a cor são misturadas na água antes que se inicie a cristalização dos sais supramencionados. Eis uma fórmula tipo:

Água	8.000 g
Cloreto de sódio	17.000 g
Borax cristais	20.000 g
Carbonato de sódio	10.000 g
Essência solúvel na água	100 g
Corante q. b.	

2.^a — Não conhecemos sais de banho que tenham por base o hipossulfito de sódio.

3.^a — Conhecemos de alguns formulários franceses o banho de Bareges, sulfuroso, com a seguinte composição:

Hydro-sulfito de sódio cristalizado (Sulfidrato de sódio)	60 g
Cloreto de sódio	60 g
Carbonato de sódio	30 g
Dissolva em 1 litro de água	

NOTICIÁRIO

CONCURSOS E DOUTORAMENTOS NA FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO

PROF. ALBERTO CARLOS CORREIA DA SILVA

Em Dezembro de 1956, prestou provas de concurso para provimento de um lugar de Professor Catedrático do 2.º Grupo no nosso ilustre Colega, Doutor Alberto Carlos Correia da Silva que, havia já 10 anos, ocupava o cargo de professor extraordinário.

O Juri, presidido pelo Reitor da Universidade, Prof. Amândio Tavares, foi constituído pelos Profs. Afonso Guimarães e Malafaya Baptista, da Faculdade de Medicina do Porto, Abílio Fernandes, da Faculdade de Ciências de Coimbra, Manuel Ferreira, da Faculdade de Ciências do Porto, e Anibal de Albuquerque, Laroze Rocha, Lopes Rodrigues e Abel Pereira, da Faculdade de Farmácia do Porto.

A primeira prova constou de uma lição sorteada, subordinada ao título «Estimulantes do sistema nervoso central», tendo sido arguente o Prof. Lopes Rodrigues. A segunda prova consistiu numa lição escolhida pelo candidato, sobre «Ocitóticos e sua acção farmacodinâmica». A apreciação do «curriculum vitae», com que terminaram as provas, esteve a cargo dos Profs. Malafaya Baptista e Laroze Rocha.

O Prof. Correia da Silva, que revelou profundos conhecimentos nas duas lições proferidas e apresentou um valioso «curriculum», foi aprovado por unanimidade.

DOUTOR JOAQUIM ANTÓNIO DE BARROS POLÓNIA

No mês de Abril de 1957, tiveram lugar as provas de doutoramento do Colega Joaquim António de Barros Polónia, perante um juri constituído pelos Profs. Américo Pires de Lima e Manuel Ferreira, da Faculdade de Ciências do Porto, e todos os professores catedráticos da Faculdade de Farmácia.

Intervieram no primeiro dia os Profs. Pires de Lima e Laroze Rocha, nos interrogatórios sobre «Bactérias da água» e «Química dos tuberculostáticos». A discussão da tese apresentada, «Cydonia oblonga Mill — contribuição para o estudo botânico, químico e farmacodinâmico da folha», esteve a cargo dos Profs. Lopes Rodrigues e Abel Pereira.

O candidato, que revelou uma cuidada preparação, foi aprovado por unanimidade, com a alta classificação de 18 valcores.

PROF. LUÍS VASCO NOGUEIRA PRISTA

Em Novembro último o Dr. Luís Vasco Nogueira Prista prestou provas de concurso para professor extraordinário do 2.º grupo.

Presidido pelo Reitor da Universidade, Prof. Amândio Tavares, o Juri foi constituído pelos Profs. Raúl de Carvalho e Pinheiro Nunes, da Escola de Farmácia de Lisboa, Ramos Bandeira, da Escola de Farmácia de Coimbra, além dos professores catedráticos da Faculdade de Farmácia do Porto.

O candidato dissertou sobre «Higiene do leite — controle laboratorial e processos de higienização», que constituía o assunto da lição sorteada, tendo argumentado os Profs. Raúl de Carvalho e Correia da Silva. Apreciaram o trabalho apresentado, «Diospyros tricolor Hiern — ensaios químicos e farmacodinâmicos», os Profs. Lopes Rodrigues e Correia da Silva.

As provas decorreram com muita elevação, tendo sido o candidato aprovado por unanimidade.

CONCURSO PARA O «LUGAR DE QUÍMICO» DO LABORATÓRIO DE BIOQUÍMICA DO HOSPITAL DE SANTA MARIA

Este concurso realizou-se no dia 16 de Novembro de 1957.

O juri era constituído pelo Prof. Dr. Mário Moreira (presidente), Director clínico do Hospital de Santa Maria, e pelos vogais: Dr. Manuel Mendes Silva, Director dos

Serviços de Análises Clínicas, Dr. Aluisio Marques Leal, Director dos Serviços Farmacêuticos, Dr. Fernando Brito de Barros, Chefe do Laboratório de Bioquímica e Dr. Domingos Netto Affonso, Químico do mesmo Laboratório e secretário do júri.

Os assuntos das provas eram os seguintes:

Prova Teórica: Ponto escrito sobre assunto da especialidade, tirado à sorte dentro de cinco, afixados com a antecedência de 10 dias.

Ponto saído: Padrões primários, fundamentos, Alcalimetria, Acidimetria e Iodometria.

Ficaram na urna: Espectrofotometria no visível e no ultravioleta; fundamentos e aparelhos mais frequentemente utilizados — Electroforese, fundamentos, aparelhos mais correntemente utilizados — Destilação fraccionada, fundamentos, aparelhos e purificação dos reagentes — O Problema da lavagem do material de vidro num laboratório de bioquímica, casos particulares, Detergentes, seus tipos, características e aplicações.

1.ª Prova Prática: Execução dum ponto prático da especialidade, tirado à sorte entre 10 afixados com 10 dias de antecedência e elaboração dum relatório.

LISTA DOS PONTOS

- 1.º — Obtenção dum iodato de prata necessário para o doseamento dos cloretos no plasma pelo método de Van Slyke e Hiller. Sua verificação.
- 2.º — Purificação do *m*-dinitrobenzено destinado ao doseamento dos 17-cetoesteróides pela técnica recomendada pelo British Medical Council. Ensaio do seu conteúdo de aldeidos.
- 3.º — Purificação do etanol destinado ao doseamento dos 17-cetoesteróides urinários pela técnica recomendada pelo British Medical Council. Ensaio do seu conteúdo de aldeidos.
- 4.º — Purificação do *n*-butanol destinado ao doseamento dos 17-hidroxycorticosteróides urinários pela técnica de Reddy. Sua verificação.
- 5.º — Purificação do ácido 1-2-4 aminonafrolsulfónico destinado ao doseamento do fósforo inorgânico pela técnica de Fiske e Subbarow. Sua comprovação.
- 6.º — Preparação do reagente do Biureto pela técnica de Weichselbaum. Sua comprovação.
- 7.º — Preparação do reagente de Nessler segundo a técnica de Koch e Mc. Meekin.
- 8.º — Microdoseamento das proteínas pelo método de Kjeldahl, segundo Alma Hiller, John Plazin e Donald D. Van Slyke.
- 9.º — Bidestilação de uma amostra de água destilada e análise do produto obtido pesquisando obrigatoriamente, cloretos, ferro, cobre e chumbo.
- 10.º — I — Recuperação da acetona duma mistura acetona-água a 50% e negro de sudan B, e análise do produto obtido. II — Recuperação do tetracloreto de carbono utilizado no doseamento dos 17-cetoesteróides pela técnica recomendada pelo British Medical Council, e análise do produto obtido.

2.ª Prova Prática: Execução de 2 análises químicas de rotina, tiradas à sorte imediatamente antes do período para a sua execução, sem afixação prévia.

LISTA DOS PONTOS

- 1.º — Verificação do título duma solução de ácido sulfúrico, que se supõe normal (N/1).
- 2.º — Preparação de uma solução de hidróxido de sódio 2,5 N, aproximadamente, determinado o seu coeficiente (factor) de normalidade.
- 3.º — Preparação de uma solução de hidróxido de sódio 0/1 N.
- 4.º — Preparação de uma solução de triossulfato de sódio, 0,1 N.
- 5.º — Preparação de uma solução de dicromato de potássio, 0,1 N.
- 6.º — Determinação da percentagem de cloro, duma solução aquosa dum hipoclorito comercial, por iodometria.
- 7.º — Determinação do título de uma solução de peróxido de hidrogénio.
- 8.º — Preparação de uma solução de iodo, 0,1 N.

A prova teórica e a 1.ª prova prática possuíam relatórios que foram lidos e discutidos; a 2.ª prova prática não tinha relatório mas tinha interrogatório durante a prova.

Foram 6 os concorrentes, entre os quais dois licenciados em Ciências Físico-Químicas, tendo sido classificados por unanimidade e em mérito relativo os seguintes concorrentes, todos licenciados em Farmácia:

- 1.º — Dr.ª Maria Celeste Bastos Cabrita de Sousa
- 2.º — Dr. Fernando Moura Silva Godinho
- 3.º — Dr.ª Romana Augusta Granger
- 4.º — Dr.ª Maria Guilhermina de Sampaio Fonseca e Castro

CONCURSO PARA CHEFE DO LABORATÓRIO DE QUÍMICA DO INSTITUTO DE MEDICINA LEGAL

Após concurso documental, acaba de ser nomeado Chefe de Serviço da Secção de Química Forense do Instituto de Medicina Legal de Lisboa, o nosso colega Dr. Domingos Netto Affonso.

Não só pelas relações de amizade que mantemos com este nosso colega mas ainda pelo prestígio que a ocupação dum lugar tão importante, para um Licenciado em Farmácia representa para a nossa profissão, a «Revista Portuguesa de Farmácia» não pode deixar de anotar o facto com satisfação, e felicitar o empossado.

O Dr. Netto Affonso que se tem dedicado sobretudo à análise química, completou o curso em 1938, tendo trabalhado em Bromatologia no Instituto de Conservas de Peixe, depois no Instituto Central de Higiene Dr. Ricardo Jorge e ultimamente como bioquímico no Laboratório Central de Análises Clínicas do Hospital Escolar de Santa Maria.

Neste hospital, o Dr. Netto Affonso que tinha a seu cargo sobretudo o problema da preparação e purificação dos reagentes, prestou óptima colaboração aos médicos analistas tendo prestigiado sempre a profissão farmacéutica. Tal facto deve ter contribuído certamente para o convite que lhe foi feito pelo Director do Instituto de Medicina Legal para concorrer ao lugar que actualmente ocupa e que com certeza prestigiará também

VISITA DE FARMACEUTICOS AMERICANOS A LISBOA

Em Novembro último, solicitou a Casa de Portugal de Nova Iorque que, a um grupo de farmacêuticos — membros da Associação dos Farmacêuticos de Chicago e conforme desejo destes, se lhes proporcionasse uma reunião social com os farmacêuticos de Lisboa durante uma visita turística dos referidos farmacêuticos à nossa capital, cuja chegada estava prevista para 27 de Fevereiro do corrente ano.

Tratando-se de uma visita de natureza particular, não se prepararam actos que lhe emprestassem um cunho oficial — carácter que, aliás, não tinha. Por isso, um grupo de farmacêuticos portugueses tomou sobre si o encargo de organizar uma recepção, com a coacção do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos, do Grémio das Farmácias e de diversos Laboratórios de Especialidades Farmacéuticas.

Conforme estava marcado, num dos aviões das carreiras dos E. U. chegava no dia 27 de Fevereiro ao aeroporto de Lisboa um grupo de 29 farmacêuticos e esposas, que foram recebidos ali pelos elementos encarregados de organizar a recepção.

O programa da visita, pormenorizava: um passeio de autocarro a Queluz, Sintra, Cascais e Estoril e um jantar de confraternização entre farmacêuticos portugueses e americanos, independentemente de visitas individuais proporcionadas por colegas portugueses a instalações fabris farmacéuticas ou a locais típicos, etc.

Deste modo, em dois autocarros da F. N. A. T., modernos e cómodos, nesse dia visitou-se o «triângulo de turismo». A partida para este passeio teve lugar às 13 horas. Estava um sol magnífico que maior realce deu à visita. Depois de alguma demora no Palácio Nacional de Sintra, onde foram apreciadas algumas das preciosidades ali existentes, seguiu-se pela várzea de Colares, direito à serra, parando-se no Palácio de Seteais, ao qual se fez uma visita, Prosseguindo em direcção a Cascais, foram admirados o Cabo da Roca — o ponto mais ocidental do continente europeu — e os recortes da costa até à baía de Cascais. No Estoril visitou-se o Parque — entrando-se em Lisboa por Belém. A chegada ao Campo Grande teve lugar pelas 19.30 horas, onde — no Restaurante Alvalade — se realizou, seguidamente, o jantar de confraternização, durante o qual um esplêndido convívio assinalou a passagem dos colegas de Chicago por Lisboa.

Durante a agradável reunião trocaram-se brindes entre os colegas americanos e portugueses, verificando-se uma perfeita camaradagem.

Durante a visita
ao Palácio Na-
cional de Sintra.



Um esplêndido
convívio...

...assinalou a passa-
gem dos colegas ame-
ricanos por Lisboa...



Farmacêutica

verificando-se uma
perfeita camaradagem...

Faziam parte do grupo visitante os farmacêuticos senhores: H. Hyman, Presidente da Associação dos Farmacêuticos de Chicago; Francis Goranini e esposa (organizador da excursão); W. H. Boothe; M. Burns e esposa; A. A. Casso e esposa; Andrew Castor; J. Davis e esposa; B. Garvey e esposa; L. Goldsmith e esposa; V. A. Haring e esposa; D. Hill e esposa; L. W. Holtz e esposa; Otto Kresnicka e esposa; M. Mayoff; J. Rilley; Alfred Schmidt e esposa; C. G. Stoops e esposa.

Os colegas portugueses que assistiram ao jantar foram os seguintes:

Drs.: José Pedro Alves e esposa; J. Almeida Baltazar; Vitor Branco e esposa; A. Palla Carreira; Amílcar Cortez e esposa; Carlos Coutinho; Maria Amália S. Coutinho; L. Sousa Dias e esposa; Homero Ferreira e esposa; Artur Fialho; Mário Fialho; A. Albuquerque Fonseca; Sílvia Frazão; A. Marques Leal; Manuel Lopes e esposa; Maria B. Ramos Lopes; J. Ramos Machado; Amândio Martins; José Mendes; Januário de Oliveira; Eduardo Paquete e esposa; J. Oliveira Perú e esposa; Orlando Pinto e esposa; Alberto C. Ralha e esposa; Maria Rosa C. Ribeiro; António Silveira; Carlos Silveira e esposa; A. Perquilhas Teixeira; A. Moz Teixeira; L. Matias Torres e esposa; A. P. B. Mourato Vermelho; M. P. B. Mourato Vermelho.

CONSELHO NACIONAL DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS FRANCESES

Foi eleito, em 27 de Janeiro último, o Conselho Nacional da Ordem dos Farmacêuticos Franceses, que ficou assim constituído:

Presidente — *M. René Gurgand*
 Vice-Presidente — *M. Luis Cuny*
 Tesoureiro — *M. Maxime Vaillant*
 Vogais — *M. Cesar Iperti, M. Frédéric Lagarce e M. Maurice Delaville.*

I CONGRESSO IBERO-AMERICANO DE MICRO QUÍMICA

Em Lima, Peru, vai realizar-se de 23 a 25 de Outubro próximo, o I Congresso Ibero-Americano de Microquímica, organizado pela Sociedade Química do Peru que completa este ano as suas *Bodas de Prata*. Preside à Comissão Organizadora o Dr. Gonzalo Gurmendi e o congresso terá por fim dar a conhecer tudo o que os países Ibero-Americanos têm realizado no campo da Microquímica.

20.ª SESSÃO DA ORGANIZAÇÃO INTERNACIONAL DE DOCUMENTAÇÃO DE MEDICINA MILITAR

Terá lugar de 8 a 15 de Junho deste ano, em Liège, a 20.ª Sessão Internacional de Documentação de Medicina Militar que se consagrará ao estudo dos Serviços de Saúde na Era Atómica, havendo simultaneamente uma exposição de material médico-cirúrgico e de produtos farmacêuticos.

FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE ESTUDANTES FARMACÊUTICOS

De 16 a 25 de Agosto reunir-se-ão em Estrasburgo jovens estudantes de farmácia de quase todos os países do mundo, esperando-se uma participação de mais de 150 estudantes. Trata-se de uma viagem de estudos através da Alsácia, com visitas a laboratórios farmacêuticos, conferências, etc. Os alojamentos serão na nova Residência dos Estudantes da Universidade. As despesas previstas importam em £ 13-10 pagáveis em francos franceses, as quais incluem alojamento, comida e actos organizados.

As inscrições podem ser dirigidas a: Anne Marie Klein — Strasbourg/Bas Rhin, Rua Castelman, 19 — França.

ACTIVIDADES DO SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

Assembleia Geral

Realizou-se, como fora marcada, no dia 14 de Fevereiro último, a assembleia geral do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos especialmente convocada para eleição do novo Presidente da Assembleia Geral e de um vogal da Direcção, cargos vagos pelo falecimento do Prof. Teles Pathinha e pela ausência do vogal da Direcção, tenente Dr. Lobato da Fonseca, que se encontra em serviço militar na Índia Portuguesa.

Presidiu o 1.º Secretário, Prof. Almeida Ribeiro, servindo de Presidente, tendo secretariado o Prof. Luís de Sousa Dias e a colega Dr.ª Maria Helena de Paiva Vasconcelos Rebordão.

Procedendo-se ao acto eleitoral, foi apurado o seguinte resultado:

Presidente da Assembleia Geral — Prof. Dr. Armando de Vasconcelos Laroze Rocha.
Vogal da Direcção — Dr. Luis da Silva Carvalho.



Noutra sessão realizada no mesmo dia e uma hora depois, foram apreciados o relatório e as contas do exercício de 1957, tendo sido aprovados.

Representações

Foram enviadas representações a S. Excelências os ministros:

★ DA ECONOMIA, sobre a disposição do artigo 74.º do Decreto-Lei n.º 41.380, que reorganiza a estrutura da Direcção-Geral dos Serviços Pecuários, a qual exclui os

licenciados em Farmácia do acesso ao quadro do pessoal de investigação da mesma Direcção-Geral. Pedese que o assunto seja considerado de acordo com o reconhecimento da competência do licenciado em Farmácia para o exercício das funções daquele quadro:

★ **DA JUSTIÇA**, sobre a disposição do art. 3.º do Decreto-Lei n.º 41.306 que cria o Laboratório de Polícia Científica, para cuja direcção não foi considerada habilitação suficiente a Licenciatura em Farmácia. Solicitou-se que seja reconhecido aos licenciados em Farmácia o direito de acesso à direcção do referido Laboratório Científico.

Comissão Técnica de novos Medicamentos

Precedendo convite da Direcção-Geral de Saúde para indicação do representante do Sindicato na Comissão Técnica de Novos Medicamentos, órgão criado recentemente pelo Decreto n.º 41 448, a Direcção escolheu o colega Dr. António Perquilhas Teixeira para desempenhar aquele lugar.

Instalação de novas Farmácias

Foram dados pareceres sobre a instalação de novas farmácias:

- ★ Na Rua Direita do Dafundo, concelho de Oeiras — com a conclusão de que não é de deferir o pedido;
- ★ No bairro «Nova», de Oeiras — desfavorável;
- ★ Na zona da Cartuxa, também no concelho de Oeiras — igualmente desfavorável, visto o concelho ter 53.000 habitantes e possuir já 17 farmácias;
- ★ Em Oliveira de Azemeis (transferência) — favorável.
- ★ Em Abreiro, concelho de Mirandela (Posto de medicamentos de urgência) — desfavorável por haver farmácias a menos de 10 quilómetros do local.

Novo horário dos serviços do Sindicato

Por conveniência dos serviços foi resolvido alterar o horário de abertura e encerramento do Sindicato, o qual passou a ser o seguinte: Abertura às 9 horas e encerramento às 12 horas; reabertura às 14 horas e encerramento às 20 horas.

Aos sábados encerra às 17 horas.

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

Serviços de Fiscalização

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

António Simões Serra — (particular) — Rua da Junqueira, n.º 55, 1.º, Lisboa, em 8/2/1958.

Sociedade de Produtos Farmacêuticos — Rua Jardim do Regedor, n.º 25, Lisboa, em 7/3/1958.

FALECIMENTO

JAIME ALVES BARATA

Em Janeiro do ano corrente faleceu em Lisboa o colega Jaime Alves Barata, sócio-gerente da Farmácia Barral de Lisboa. Antigo membro dos Corpos Gerentes da Sociedade Farmacêutica Lusitana, o extinto colega desempenhou vários cargos nos organismos corporativos ligados à Farmácia e pertencia à Comissão de Revisão do Regimento dos Preços dos Medicamentos, há muitos anos. Era formado pela Escola de Farmácia de Lisboa que cursou em 1917, tendo obtido o grau de farmacêutico-químico.

A família enlutada e em especial a seus filhos e nossos colegas também, Drs. Jaime Antonino Alves Barata e Antonino José Alves Barata, apresentamos sentidos pêsames.

LICENCIAMENTO DE FARMÁCIAS

Pela Direcção Geral de Saúde foram licenciadas as seguintes farmácias:

N.º e data do Alvará	Farmácia e Localidade	Proprietário
779 — 10-10-957	<i>Benfica</i> — Lisboa	Maria C. S. Sousa Galvão
780 — 5-11-957	<i>Tavares</i> — Ervedosa do Dcuro	Luis Maria Tavares
781 — 7-11-957	<i>S. Marcos</i> — S. Marcos da Serra	Maria M. C. Novais Lopes
782 — 11-11-957	<i>Alegria</i> — Lisboa	Maria L. C. N. Franca Correia
783 — 14-11-957	<i>Do Aeroporto</i> — Lisboa	Ernestina M. Santos Gentil
784 — 13-11-957	<i>Andrade</i> — Idanha-a-Nova	Maria C. S. R. Marques Andrade
785 — 18-11-957	<i>Higiene</i> — Montijo	Maria M. B. Ferreira Pita
786 — 28-11-957	<i>Da Boa Hora</i> — Porto	Laura A. Melo e Brito
787 — 4-12-957	<i>Elsa</i> — Estreito de C. Lobos	Maria J. Rodrigues de Nóbrega
788 — 11-12-957	<i>Ideal</i> — Santa Cita	Alvaro dos Santos Beranardo
789 — 18-12-957	<i>Montes Claros</i> — Coimbra	Arlindo A. F. Lopes de Melo
790 — 7-12-957	<i>Castro Henriques</i> — Porto	Phobe L. M. L. P. Castro Henriques
791 — 7-1-958	<i>Magalhães</i> — Mogadouro	Francisco Bernardo Abreu
792 — 29-1-958	<i>Estados Unidos</i> — Lisboa	Maria L. M. Pires B. Esteves
793 — 1-2-958	<i>Vitex, Lda.</i> — Lisboa	Farmácia Vitex, Lda.
794 — 11-2-958	<i>Confiança</i> — Damaia	Maria R. S. Canejo
795 — 11-2-958	<i>Vera Cruz</i> — Lisboa	Maria A. P. C. Silva Falcão
796 — 11-2-958	<i>Vieira</i> — Amornim	Ilda Forte Rei
797 — 22-2-958	<i>Do Padrão</i> — Rebordosa	Casimira Joaquina Guerra
798 — 22-2-958	<i>Andrade Ribeiro</i> — Lisboa	Agostinha do Céu Andrade
799 — 3-3-958	<i>Magalhães</i> — Alcobaca	António Ascenso de Magalhães
800 — 18-3-958	<i>Santa Maria</i> — Coimbra	Maria Cidália C. Ferraz de Carvalho
801 — 20-3-958	<i>Dias Ferreira</i> — Coimbra	José B. Dias Ferreira
802 — 25-3-958	<i>Martins</i> — Eiras (Coimbra)	Herminia S. Martins

REGISTOS DIVERSOS NA DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE

- ★ Foi encerrada a *Farmácia Baptista*, de Mação.
- ★ A propriedade da *Farmácia Banha*, da Estrada de Chelas, 173, em Lisboa, foi, por partilhas, atribuída a Carolino José dos Santos Banha.
- ★ Também, por partilhas, a propriedade da *Farmácia Banha*, de Moscavide, foi atribuída a Natalina Vicente dos Santos Banha Duarte.
- ★ Pelo farmacêutico José Arede Fernandes foi cedida a sua quota na firma *J. A. Fernandes, Lda.* (Laboratório Farmacológico) à farmacêutica Maria do Carmo Afonso Seixal Silva, pelo que ficam a fazer parte daquela firma esta farmacêutica e a colega Alice Alves de Carvalho.
- ★ A *Farmácia Lisbonense* passou a ser propriedade da firma Sousa Estrela, Lda., que tem como sócios os farmacêuticos Celeste d'Assunção Pedroso e José Nuno da Costa Nogueira.
- ★ Por escritura de 2-10-1957, a *Farmácia Progresso*, de S. Vicente da Beira, passou a ser propriedade da farmacêutica Maria Margarida Segurado de Sousa Carvalho.
- ★ Passou a ser propriedade do farmacêutico Balbino Augusto César, a *Farmácia Eduardo A. César*, Rua das Trinas, 102, Lisboa.
- ★ A *Farmácia Pereira & Barreto*, de Monção, foi registada como propriedade de Darlindo Puça Pereira.

DIRECÇÕES TÉCNICAS DE FARMÁCIAS

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

Nomes	Farmácias	Localidades
Maria José Castro Ferreira	S. José	Sangalhos
Maria Teresa Simões Pereira	Elma	Bombarral
Maria Luísa C. Pais Leite	Canelas Pais	Cabeção
Maria B. M. Vale Jordão	Ocidental	S. Pedro da Cadeira
Dâmaso José da Silva Gomes	Dalva	Lisboa
Manuel L. Almeida Baptista	Júlio Baptista	Pardelhas
Maria Cristina C. Paz	Ferreira	Sarilhos Grandes
Maria Augusta de Oliveira Campos ...	Tilcor	S. Pedro d'Alva
Raquel C. Silva Queirós	Moura	Vilar do Paraíso
Maria J. Braga R. Soeiro	Gramacho	Leça da Palmeira
Manuel T. Azevedo Marques	Moderna	S. Julião do Freixo
Maria dos Anjos N. T. Agria	Correia, Suc.	Figueirós dos Vinhos
Wanda C. E. Marques Canário Apell	Correia Mendes	Moita de Ferreiros
Margarida Magalhães da Silva	Galvão	Alvarenga
Maria L. Capinha e Oliveira	Coelho	Valado de Frades
Felton Rosa Pimentel	Monteiro	Angra do Heroísmo
Maria Manuela M. Oliveira Cola	Moderna	Montijo
Herlander E. S. Anacleto	Turcifalense	Turcifal
Maria G. Jesus Mestre	Confiança	Loulé
Maria Eugénia S. Teixeira	Cruz	Vilamar
Amadeu J. Gonçalves da Silva	da Ponte	Amarante
António de Jesus Lopes	Cardiguense	Cardigos
Maria Augusta C. Figueiredo	Nobre-Sobrinho	Alvito
Guilhermina C. M. Santos	Confiança	Fermil de Basto
Maria J. L. Monteiro de Freitas	Madalena	Madalena (Açores)
Alfredo B. S. Pinheiro	Cadete	S. Domingos de Carmões
Amílcar B. L. Cortez	Portugal (Ferreira)	Chança
Maria M. Campos Justo	Central	Tremez
Virgínia Fernanda L. B. Gonçalves ...	Abreu	Alcanena
Noémia A. A. Rodrigues	Salus	Ribaçais (Penafiel)
Maria L. Nogueira Garcia	Palmela	Palmela

da Ordem dos Farmacêuticos

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS

SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA

(MEMBRO Efectivo da «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

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

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA; A. MARQUES
LEAL; A. MARTINS; A. MOZ TEIXEIRA; L. NOGUEIRA PRISTA; J. OLIVEIRA; E. PAQUETE;
A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO; L. D. RODRIGUES;
L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. VIII * 1958

ABRIL - JUNHO * N.º 2

TRABALHOS ORIGINAIS

O INJECTÁVEL DE P-AMINOSALICILATO DE SÓDIO PARA PERFUSÃO INTRAVENOSA (*)

MARIA BEATRIZ DA SILVA RAMOS LOPES
Chefe de Serviço dos Serv. Farm. dos H. C. L.

INTRODUÇÃO (**)

A administração parenteral do ácido para-aminosalicílico na terapêutica das afecções tuberculosas foi mencionada em 1946 por VALENTIN (1). Este cientista realizou a administração intravenosa e intraespinal em alguns casos. LEHMAN, em 1949, referiu a administração intravenosa do ácido para-aminosalicílico por perfusão contínua, gota a gota, dum soluto a 2-3 % do ácido.

Em 1951, BORY (2) na sua tese sobre perfusões intravenosas de P.A.S. sódico, refere a efectivação de mais de 100.000 perfusões com resultados satisfatórios.

Actualmente é de uso corrente em Sanatórios, Hospitais e Casas de Saúde, a perfusão intravenosa do soluto a 3 % de para-aminosalicilato de sódio. O Laboratório francês Debat indica, como sua produção deste soluto, uma média de 12.500 litros diários.

No entanto, dada a notória alterabilidade do produto (oxidação, decarboxilação, polimerização), a conveniência técnica e económica de pre-

(*) Trabalho apresentado no Concurso para Chefe de Serviço dos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa (Novembro de 1957).

(**) Agradecemos aos Ex.^{mos} Directores dos Serviços Farmacêuticos dos H. C. L. e H. E. L. o interesse, facilidades de trabalho e valiosas informações, com que muito nos ajudaram.

parar o soluto para armazenar, a possibilidade de toxicidade dos solutos incolores (3, 4) a escassez de dados concordantes quanto às condições óptimas de preparação do soluto, pareceu-nos de todo o interesse encarar o problema da sua resolução satisfatória, com vista à aplicação prática imediata na nossa produção hospitalar.

Propuzemo-nos estudar a acção de redutores, pH, luz, temperatura de esterilização (método asséptico, 100° 15 m, 100° 30 m e 120° 20 m), e tempo de conservação (3 meses, 6 meses e um ano) sobre as características galénicas, químicas, físico-químicas e tóxicas (no homem e em ratinhos) do injectável de para-aminosalicilato de sódio a 3 %.

Fizemos determinações simultâneas, químicas e físico-químicas, sobre preparados de laboratórios portugueses (*), do produto francês da casa Debat e da preparação do H. E. L.

Nos solutos galénicamente perfeitos obtidos, pesquisámos, por via cromatográfica e electroforética, possíveis produtos de alteração.

No decurso das determinações a realizar, viço-nos na necessidade de comparar alguns métodos oficiais de determinação do meta-aminofenol e optar pelo que, adaptado à determinação em solutos aquosos, nos conduziu a resultados mais constantes.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

a) Alterações descritas

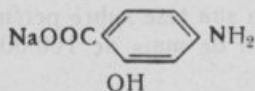
As alterações possíveis do soluto de para-aminosalicilato de sódio a 3 %, são as seguintes (3):

Oxidação

Descarboxilação e oxidação do meta-aminofenol

Polimerização

A presença de um radical fenólico na molécula do para-aminosalicilato de sódio



permite, imediatamente, prever a sua fácil oxidabilidade. Segundo ALTBACH e HURWITZ (5) o amino grupo não está envolvido na reacção de oxidação e a taxa de escurecimento é influenciada pela temperatura, exposição à luz e pureza do produto.

Segundo CHAIGNEAU (6), o escurecimento do soluto de P.A.S. sódico é apenas uma oxidação, pois não se verifica no vazio por prolongada ebu-

(*) Agradecemos aos Laboratórios Azevedos, Atral, Zimaia e Instituto Pasteur de Lisboa as amostras de PAS sódico a 3 % intravenoso, que gentilmente nos foram cedidas.

lição e JENSEN e JERSLEV (7) verificaram que ela é mais forte em meio alcalino e não está em relação com a taxa de destruição; embora nos primeiros tempos da sua utilização se referisse a inocuidade desses solutos castanhos (8) outros cientistas (2, 3) atribuem alguns fenómenos tóxicos verificados na administração dos mesmos, aos produtos de oxidação formados.

Este facto é posto em evidência pelos códigos oficiais. Assim a U. S. P. (9) prescreve:

- 1.º — Os seus solutos decompõem-se, lentamente e escurecem.
- 2.º — Administrar os solutos, tendo o máximo 24 horas.
- 3.º — Em caso algum usar o soluto, se a sua cor é mais escura do que a do soluto recentemente preparado.

Na preparação de injectáveis de produtos facilmente oxidáveis há que seguir normas gerais, já sobejamente conhecidas, que vamos recapitular com um fim esquemático:

- 1.º — Usar água isenta o mais possível de oxigénio e de vestígios de metais que possam catalizar oxidações.
- 2.º — Adição de um redutor adequado.
- 3.º — Efectuar a dissolução, filtração e enchimento, rapidamente, evitando contacto prolongado com o oxigénio atmosférico.
- 4.º — Enchimento em atmosfera de gás inerte, assegurando uma vedação perfeita.
- 5.º — Arrefecimento rápido após esterilização.
- 6.º — A luz, geralmente, facilita a oxidação.

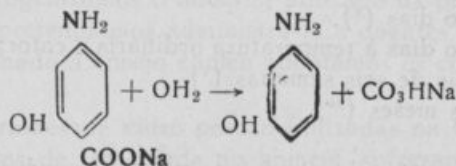
Põe-se-nos, pois, o problema da escolha de redutor (*).

Vários redutores têm sido aconselhados para evitar a oxidação do soluto de para-aminosalicilato de sódio, nomeadamente a rongalite (10), rongalite + bicarbonato de sódio (11), etilenadamina tetracetato de sódio (yernato de sódio) (12), Vitamina C (13), bissulfito de sódio (13), sulfito de sódio (14, 15), metabissulfito de sódio (14, 16, 7), hipossulfito de sódio (14), ascorbato de sódio (6) açúcares (glucose, frutose, maltose, lactose ou misturas destes) (18), bissulfito de sódio + fosfato de sódio (19).

Têm sido alvo de críticas os seguintes redutores:

Vitamina C (6), bissulfito de sódio e metabissulfito de sódio (7).

A principal alteração e, sem dúvida, a mais difícil de evitar é a decarboxilação, que se faz segundo o seguinte esquema (20):



(*) Em ensaios preliminares com estes redutores, verificámos que o etilenadamina tetracetato de sódio a 1% (agente complexante) não evitava o amarelecimento do soluto.

Esquema este que, em sentido inverso, representa um processo de obtenção do P.A.S. sódico, por fixação de CO_2 , a quente e sob pressão, sobre o M.A.F. em meio alcalino (21, 22).

O M.A.F. formado (incolor) é eminentemente oxidável, com formação de produtos de oxidação castanhos.

A descarboxilação é influenciada pelo pH e temperatura. Decorre rapidamente a temperaturas elevadas e a baixos valores de pH e aumenta em função do tempo.

Este fenómeno foi estudado por vários autores (6, 10, 21, 23, 24, 25, 26, 27) a diversas temperaturas e zonas de pH, quer em presença do ar, quer em atmosfera de azoto, sendo as suas conclusões contraditórias quanto à estabilidade dos solutos aquosos e à velocidade de descarboxilação.

CHAIGNEAU (6) verificou que o sulfito de sódio e o ascorbato de sódio diminuíam a taxa de descarboxilação do P.A.S. sódico, enquanto que o ácido ascórbico tem acção desfavorável e admitiu a hipótese de estas influências serem determinadas pela modificação do pH do soluto aquoso. Cita-se como pH óptimo de conservação do soluto de P.A.S. sódico em relação à descarboxilação 7,5 (21) e 10 (7). Segundo REKKER (27) acima de 6,3 ela seria nula.

Como taxas de destruição em função de temperatura e pH descrevem-se valores que vão desde 1% (21) até 10% (28) e 15% (21).

A descarboxilação em função do tempo foi estudada por OBERWEGGER (21) que encontrou uma decomposição de 2,4% num soluto a 20% de P.A.S. sódico conservado cerca de 3 meses à temperatura ambiente.

b) Conservação do produto

As temperaturas de esterilização adoptadas ou aconselhadas têm sido as seguintes:

- 1 — Método asséptico (29).
- 2 — Filtração por vela (3, 16, 17, 21).
- 3 — 100° 15 m (30).
- 4 — 100° 30 m (4, 31).

E os tempos de conservação indicados:

- 1 — Preparação extemporânea (29).
- 2 — Oito dias (4).
- 3 — Oito dias à temperatura ordinária e catorze dias a 5° (3).
- 4 — Mais de seis semanas (4).
- 5 — Seis meses (30).

Como vemos, e já tínhamos feito notar na Introdução, em face da comparação dos resultados obtidos por vários autores e prescrições de códigos oficiais, há grande discrepância quanto às zonas óptimas de pH, redutor a utilizar, temperatura de esterilização e tempo de conservação.

Passamos a descrever os vários tipos de preparações por nós realizadas.

PARTE EXPERIMENTAL

1) *Material e métodos*

Em todas as preparações adoptei os cuidados gerais correspondentes a produtos facilmente oxidáveis.

A dissolução do redutor na água, assim como a adição de soluto de OHNa N, bicarbonato de sódio e fosfato de sódio foi sempre anterior à do P.A.S. sódico.

Pesámos 3 gramas de P.A.S. sódico com duas moléculas de água, para 100 cm^3 de soluto. Como gás inerte usámos azoto.

As esterilizações a 100° realizaram-se por imersão em água fervente, em recipiente aberto.

Trabalhámos com o para-aminosalicilato de sódio, cristalizado com 2 moléculas de água, da casa WANDER e satisfazendo às exigências dos códigos oficiais que o inscrevem (9, 16, 17, 29, 30, 32, 33, 34, 35). Fizemos a respectiva identificação pelos máximos de absorção no U.V. a 265 μ e 299 μ e pela razão da extinção a 265 μ para 299 μ (32).

Pesquisámos o m. aminofenol e o ácido 5-aminosalicílico pelo Codex (33).

Por cromatografia e electroforese (técnica descrita adiante) não conseguimos detectar qualquer impureza acompanhante do sal.

A água utilizada na preparação dos solutos injectáveis tridestilada num aparelho de estanho, obedeceu às características da U.S.P. de água para injectáveis tendo um residuo de 0,0007 g por 100 cm^3 e uma condutibilidade eléctrica a 18° igual a $2,2 \times 10^{-6}$ micromhs correspondente a 0,8 partes de ClNa por 1.000.000 e um $\text{pH} = 5,9$.

Os frascos destinados a conter os solutos eram de vidro neutro, satisfazendo ao ensaio de alcalinidade e de residuo deixado por evaporação da água que com eles esteve em contacto à temperatura de 144°, do Codex.

As rolhas de borracha, de boa qualidade, (36), permitindo vedação hermética, sofreram previo tratamento de fervura em soluto de carbonato de sódio a 10 %, lavagem com água corrente, lavagem com água acidulada com ácido clorídrico, lavagem e imersão em detergente e esterilização a 120°, 20 m.

Não fizemos ensaios de pirogénios em relação às rolhas, água e solutos obtidos nem despirogenizámos o material utilizado na preparação do injectável, porque não pretendíamos administrá-lo a doentes. Apenas na preparação do lote destinado a ensaio clínico adoptámos os correspondentes cuidados requeridos.

As placas filtrantes de vidro poroso utilizadas na filtração de solutos destinados a ensaios de toxicidade no homem, sofreram o seguinte tratamento (3): depois de bem lavadas com água corrente e escoradas, ficaram imersas em ácido sulfúrico concentrado, contendo cerca de 1 % de azotado de potássio, durante doze horas. Foram, em seguida, bem escoradas e lavadas com água corrente.

2) Tipos de preparações estudadas

Os vários tipos de preparações por nós estudados, encontram-se reunidos no seguinte quadro:

QUADRO I

Preparação número	Redutor em gramas por 100 cm ³ de injectável	Alcali adicionado por 100 cm ³ injectável	Temperatura de esterilização
1	Bissulfito de sódio q. p. 0,05	—	100° 30 m
2	Metabissulfito de sódio p. a. 1	—	100° 30 m
3	Bissulfito de sódio q. p. 0,05	OHNa N 0,45 cm ³	asséptico
4	idem	idem	100° 15 m
5	idem	idem	100° 30 m
6	idem	idem	120° 20 m
7	idem	OHNa N 0,4 cm ³	asséptico
8	idem	idem	100° 15 m
9	idem	idem	100° 30 m
10	idem	idem	120° 20 m
11	Rongalite (*) q. p. 0,025	—	100° 30 m
12	Rongalite q. p. 0,1	—	100° 30 m
13	Rongalite q. p. 0,025	Bicarbonato de sódio q. p. 0,04 gr	100° 30 m
14	Rongalite q. p. 0,1	Bicarbonato de sódio q. p. 0,08 gr	100° 30 m
15	Sulfito de sódio q. p. 0,1	—	100° 30 m
16	Metabissulfito de sódio p. a. 0,05	Fosfato de sódio p. a. (PO ₄ HNa ₂ ,1/2 OH ₂) 0,15 gr	100° 30 m
17	idem	idem 0,18 gr	100° 30 m
18	—	—	100° 30 m
19	—	—	100° 30 m

3) Ensaïos físico-químicos

As determinações físicas, químicas e físico-químicas feitas antes e após esterilização, aos três meses, seis meses e um ano de conservação, foram as seguintes:

a) Limpeza

Inspeção directa do soluto para verificação da sua limpeza ou presença de floculados mais ou menos espessos ou abundantes, mais ou menos corados, ou depósitos incolores, cremes, castanhos ou negros.

b) Coloração

A transparência dos solutos lípidos (se necessário filtrados) foi lida a 440 mμ num espectrofotómetro Coleman Universal, sendo o branco substituído por água destilada. Exprimimo-lo em T %.

(*) A rongalite, como se sabe, (*) tanto no estado sólido, como dissolvida na água, altera-se com facilidade. Por isso a purificámos por recristalização antes de a utilizarmos.

c) pH

As determinações de pH foram obtidas com um pH Radiometer (Copenhague) (*) à temperatura de 15°.

d) Doseamento do *m*-aminofenol

Ao procurarmos um método de doseamento do M.A.F., nos solutos aquosos de P.A.S. sódico, deparamos com a dificuldade de não haver nenhum oficialmente descrito.

Tivemos então que fazer uma rápida revisão dos métodos aplicáveis ao P.A.S. sódico em pó e tentar escolher, entre os oficiais, um que melhor se adaptasse aos solutos aquosos.

Está descrita uma grande variedade de processos, que passamos a citar:

I — Métodos físicos

- a) de fluorescência ⁽³⁸⁾
- b) micrográficos ⁽³⁹⁾
- c) espectrofotométricos (*)
- d) polarográficos ⁽⁴⁰⁾

Os dois primeiros são pouco práticos e o terceiro só é aplicável a grandes percentagens de M.A.F.

II — Métodos volumétricos

- a) bromométricos
- b) iodométricos

em qualquer dos casos, simultâneos com argentimetria.

Estes processos só são viáveis em presença de grandes percentagens de M.A.F. no P.A.S. sódico.

III — Métodos gravimétricos

Compreendem o da Farmacopeia Dinamarquesa ⁽³⁰⁾, Farm. Internacional ⁽³⁴⁾ (idênticos) Farm. Helvética ⁽³⁾ e Farm. Americana ⁽⁹⁾, além de outros descritos por vários autores ⁽⁴¹⁾.

Todos se baseiam na extracção pelo éter do M.A.F. dum soluto aquoso de P.A.S. sódico, tomado alcalino; evaporação do éter e pesagem do resíduo.

Os métodos que envolvem uma extracção etérea têm sido criticados ^(42, 43, 44) e admite-se que, embora respeitem ordens de grandeza, não são quantitativos. Desvio citado, 7 % ⁽⁴⁴⁾.

IV — Métodos colorimétricos

Destes, os que apresentam mais interesse são o de PESEZ ^(45, 46), o de SANZ ⁽⁴⁷⁾ e o da Farm. Inglesa ⁽³²⁾.

O método de PESEZ foi adoptado num artigo pro-Farmacopeia Francesa ⁽²²⁾ e, com modificação, na monografia da Farm. Belga ⁽²⁹⁾. Só é aplicável a percentagens de M.A.F. no P.A.S. sódico compreendidas entre 1 e 10 % ^(42, 48, 49), o que nos levou a pô-lo de lado.

(*) Agradecemos ao Sr. Dr. Gerardo Matta, administrador da S. I. F. as facilidades que nos concedeu na utilização de aparelhagem, nomeadamente aparelho de pH, espectrofotómetro Unicam 500, consultas bibliográficas e cedência de uma pequena porção de meta-aminofenol e p-nitroanilina que utilizámos nos nossos ensaios.

O método de SANZ foi o escolhido para a monografia do Codex ⁽³³⁾.

Comparámos este com o método gravimétrico da Farm. Dinamarquesa e chegámos às seguintes conclusões:

1 — O método de Farm. Dinamarquesa necessita a introdução de sulfato de sódio anidro para absorver a água retida nos solutos etéreos, evitando assim, resultados exagerados.

2 — O método da Farm. Dinamarquesa, com a modificação citada, dá resultados constantes para quantidades de M.A.F. à volta de 1 mg. Com teores de cerca de 30 mg, obtêm-se resultados muito dispares (oxidação e sublimação do M.A.F.).

3 — De determinações feitas no decorrer do nosso trabalho, inferimos a necessidade de se dissolver o P.A.S. sódico em água já alcalinizada (como refere a B.P.), pois de contrário há imediata formação de M.A.F. e os resultados obtidos são exagerados.

Esta mesma crítica é aplicável aos métodos de PESEZ, Farm. Belga, Farm. Dinamarquesa, Farm. Internacional e U. S. P. (*).

4 — O método de SANZ, aplicado a solutos aquosos, com prévia extracção etérea, conduziu-nos a resultados muito constantes, qualidade essencial para as nossas determinações, em que interessa, principalmente, comparar resultados e não valores absolutos, exactamente certos. Por isso o preferimos.

TÉCNICA ADAPTADA AO SOLUTO AQUOSO DE PARA-AMINOSALICILATO DE SÓDIO A 3%

a) *Extracção etérea* (**)

Tomar V cm³ do soluto aquoso de P.A.S. sódico a 3%. Juntar p gramas de bicarbonato de sódio (1 g por 25 cm³) e dissolver; extrair com éter. Tratar os extractos etéreos reunidos com sulfato de sódio anidro (recentemente calcinado e conservado no exsicator). Completar V cm³ de extracto etéreo.

b) *Colorimetria* ^(33, 42, 50).

1 — Tomar 0,5 cm³ de sol. de NO₂ Na + 5 cm³ de sol. de p-nitroanilina; deixar 15 m; adicionar x cm³ de extracto etéreo (contendo 0,5 m.c.g. a 30 m.c.g. de meta-aminofenol) + (1 — x) cm³ de éter + 1 cm³ de álcool metílico; ler ao fim de 10 m no comprimento de onda de 435 mμ ⁽⁴⁷⁾.

2 — O branco é constituído por 0,5 cm³ de soluto de azotito de sódio + 5 cm³ de sol. de para-nitroanilina, 15 m; + 1 cm³ de éter + 1 cm³ de álcool metílico.

3 — Padrão — 0,5 m³ sol. NO₂ Na 1% + 5 cm³ sol. p-nitroanilina, 15 m; + n cm³ de soluto padrão de M.A.F. (0,5 m.c.g. a 30 m.c.g.) + (1 — n) cm³ de álcool metílico + 1 cm³ de éter. Ler ao fim de 10 minutos a 435 mμ.

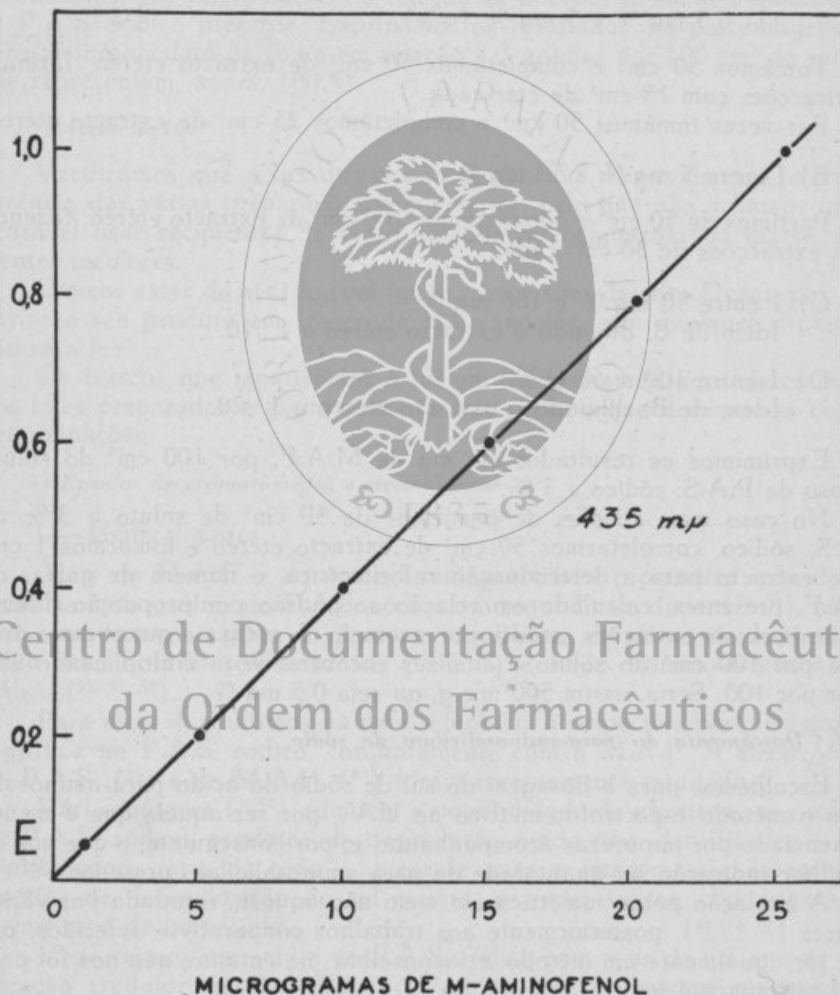
(*) Em relação aos resultados por nós obtidos CHAIGNEAU ⁽⁶⁾ indica percentagens de M.A.F. exageradas (métodos de PESEZ) embora a proporção de M.A.F. de S.R. para a preparação com sulfato de sódio coincida com os valores que obtivemos.

(**) Há controvérsia sobre a necessidade de o éter ser isento de peróxidos ⁽⁴⁸⁾. Usamos com bons resultados, éter quimicamente puro, sem qualquer tratamento desperoxidante.

Embora o método seja realizável entre zero e 50 m.c.g. de M.A.F. a 435 μ (⁴²) (*), nas nossas condições de trabalho só conseguimos resultados satisfatórios com quantidades de M.A.F. entre 0,5 m.c.g. e 30 m.c.g.

Quantidades de M.A.F. à volta de 1 m.c.g. produzem colorações fugazes e é necessário fazer determinações rápidas. Com 30 m.c.g. de M.A.F. a transparência obtida foi de 10 % e o método deixa de ser sensível.

Damos a seguir a curva que obtivemos com soluto padrão de M.A.F. a 435 μ , no espectrofotómetro Coleman Universal.



(*) ITAI e IGETA (²¹), trabalhando a 550 μ , encontraram uma recta com quantidades de M.A.F. entre 5 m.c.g. e 100 m.c.g. Em ensaios preliminares não conseguimos proporcionalidade neste comprimento de onda, mas sim a 500 μ , embora preferíssemos a zona de trabalho de 435 μ .

No entanto, esta curva só nos serviu para verificação da lei de LAMBERT-BEER, pois em cada série de determinações fizemos ensaios simultâneos com soluto padrão, na mesma zona de trabalho e obtivemos os resultados por interpolação.

Cada determinação foi feita em duplicado e o valor apresentado é a média aritmética dos dois resultados obtidos.

Os valores de v de que partimos para a extracção etérea foram os seguintes:

- A) Solutos de P.A.S. sódico a 3 % com quantidades de M.A.F. entre (I) 0,5 mg % e 5 mg % (p/v).

Tomámos 50 cm³ e completámos 50 cm³ de extracto etéreo, fazendo 2 extracções com 15 cm³ de éter cada.

Por vezes tomámos 50 cm³ e completámos 25 cm³ de extracto etéreo.

- B) I entre 5 mg % e 50 mg %.

Partimos de 50 cm³ e completámos 100 cm³ de extracto etéreo, fazendo duas extracções de 30 cm³ cada.

- C) I entre 50 mg % e 100 mg %.

Idem de B, diluindo o extracto etéreo a 1 : 10.

- D) I entre 100 mg % e 200 mg %.

Idem de B, diluindo o extracto etéreo a 1 : 20.

Exprimimos os resultados em mg de M.A.F. por 100 cm³ do soluto aquoso de P.A.S. sódico a 3 %.

No caso mais simples de partirmos de 50 cm³ de soluto a 3 % de P.A.S. sódico, completarmos 50 cm³ de extracto etéreo e tomarmos 1 cm³ deste extracto para a determinação colorimétrica, o número de gamas de M.A.F. presentes, calculado em relação ao padrão por proporção directa das respectivas extincções, sendo por exemplo, 5 m.c.g., a quantidade presente por 100 cm³ do soluto a analisar encontrar-se-ia multiplicando este valor por 100. Seria, assim 500 m.c.g. ou seja 0,5 mg %.

c) Doseamento do para-aminosalicilato de sódio

Escolhemos para a dosagem do sal de sódio do ácido para-aminosalicílico o método espectrofotométrico no U.V., por ser aquele que é menos influenciado por impurezas acompanhantes e, por conseguinte, o que nos dá a melhor indicação da quantidade de para-aminosalicilato presente (38, 52).

A titulação potenciométrica em meio não aquoso, estudada por vários autores (20, 53, 54), posteriormente aos trabalhos comparativos referidos, parece ser, igualmente um método de aconselhar, no entanto, não nos foi possível experimentá-lo.

Passamos a descrever a técnica adoptada (35).

Tomar 1,2 cm³ de soluto de para-aminosalicilato de sódio a 3 %, diluir a 1.000 cm³ com água destilada. Tomar 10 cm³ deste soluto e adicionar-lhe 50 cm³ de soluto tampão de fosfatos (6,72 g de PO₄H₂ K + 11,92 g de PO₄HNa₂ anidro em 1.000 cm³ de água.

Determinar a densidade óptica do soluto final (0,0006 %) a 2.650 Å.

Branco: 10 cm³ OH₂ + 50 cm³ de tampão. Utilizamos soluto tampão sempre de preparação recente e partindo de fosfatos pro-análise.

Simultaneamente, em cada série de doseamentos, fizemos determinações iguais com um soluto padrão de P.A.S. sódico a 3 %, preparado na altura, e sempre do mesmo lote.

De cada soluto a dosear, assim como de cada padrão, fizemos três diluições iguais, achando a média das leituras correspondentes.

Trabalhámos com um espectrofotómetro Unican, modelo 500, no comprimento de onda de 265 mμ; lemos directamente as extincções e, das médias encontradas, por interpolação em relação ao padrão, achámos a quantidade de P.A.S. sódico presente. Expressimos os resultados em percentagens de para-aminosalicilato de sódio em relação a 3 gramas por 100 cm³ de soluto, que representam, assim, 100 %.

d) Acção da luz

Verificámos que a luz difusa não modificava, sensivelmente, a transparência das várias preparações com redutor, pelo que não achámos indispensável usar recipientes de vidro amarelo ou resguardar da luz os recipientes incolores.

Creemos estar de acordo com iguais conclusões da casa Debat, por esta enviar o seu produto em frasco de vidro incolor, sem qualquer protecção contra a luz.

Os frascos que mantivemos à luz difusa foram retirados de cada um dos lotes preparados e assim conservados o tempo que duraram as nossas determinações.

e) Ensaços de cromatografia e electroforese

I — Generalidades

Além do M.A.F. e do ácido 5-aminosalicílico, o primeiro referido em todas as monografias do P.A.S. sódico e o segundo em duas, (^{33, 34}), outras impurezas contaminantes do para-aminosalicilato de sódio são conhecidas: ácido 2-amino-4-hidroxi-benzóico (^{55, 56, 57}) e ácido 4-amino-6-hidroxi-isotáltico (^{55, 57, 58}).

Para estes dois últimos há uma referência à respectiva pesquisa cromatográfica no P.A.S. sódico, conjuntamente com o M.A.F. A electroforese do P.A.S. (⁵⁹) e do M.A.F. (⁶⁰) foram recentemente estudadas.

Vários autores (^{3, 57}) admitem a possibilidade de existirem, nos solutos de P.A.S. sódico, produtos de degradação ainda não identificados e cujo conhecimento seria de todo o interesse para a interpretação integral da cinética de decomposição do sal e para se poder tentar, com segurança, frenar essa decomposição.

Visto termos um soluto de P.A.S. sódico com mais de um ano de preparação (redutor metabissulfito a 1^o/₁₀₀) em que a dosagem espectrofotométrica no U.V. indicava, ao fim de um ano, aproximadamente 30 % de decomposição enquanto que o M.A.F. existente, correspondia, apenas a 15 % de P.A.S. descarboxilado, achámos de todo o interesse a tentativa de isolamento por via cromatográfica e electroforética dos produtos de decomposição que existem no soluto e que, logicamente, deverão ser outros possíveis, que não as impurezas acompanhantes, à excepção do M.A.F.,

visto essas corresponderem a particularidades dos processos de preparação do P.A.S. sódico que, provavelmente, não se repetirão no soluto aquoso do mesmo.

Começámos por fazer a cromatografia e electroforese do P.A.S. sódico que empregámos em todas as nossas preparações.

II — Cromatografia do P.A.S. sódico (*)

Ensaíamos a técnica descrita por COPPINI para o P.A.S. (55), a qual inclui os seguintes pormenores:

- 1 — Cromatografia descendente. Utilizámos um dispositivo de cromatografia descendente análogo ao descrito por DUARTE RODRIGUES (61).
- 2 — Papel Whatman N.º 1 impregnado de tampão de pH 5.
- 3 — Fase líquida-n-butanol 4 p. AH glacial 1 p. OH₂ 5 p.
- 4 — Saturação-24 h.
- 5 — Cromatografia-14 h.
- 6 — Revelador-soluto etéreo de perclorato de ferro a 0,5 %.

COPPINI partiu de soluto alcoólico a 1 % de P.A.S. sódico; nós, como é óbvio, partimos de soluto aquoso a 3 %, recente, de P.A.S. sódico.

Seguindo exactamente, a técnica de COPPINI, que não refere temperatura, tamanho de gotas e dimensões do papel, trabalhamos à temperatura de 19 + 1°, diâmetro de gota ± 5 mm. Tiras de papel de comprimento igual a 38,5 cm e largura 14 cm. Ao fim de 14 horas de cromatografia, retirámos o papel e marcámos com uma linha a lápis a distância atingida pelo solvente. Secámos na estufa a cerca de 100°. Revelámos com o soluto descrito de perclorato de ferro.

Apareceu-nos uma única mancha com a seguinte forma:



Distância atingida pela fase móvel

forma que nos prova ser uma mancha inacabada. O P.A.S. sódico acompanhou o butanol saturado de ácido acético e água, deslocando-se com a mesma velocidade que este.

Por esta técnica não encontrámos, pois, qualquer impureza acompanhante do P.A.S. sódico.

(*) Agradecemos ao Ex.^{mo} Sr. Dr. Carlos Silveira a nossa iniciação em cromatografia.

III — Ensaio com solutos aquosos recentes e antigos de para-amino-salicilato de sódio e soluto aquoso de M-aminofenol recente

A) Técnica de COPPINI

Repetindo a técnica atrás descrita, simultâneamente com solutos aquosos recentes e antigos de P.A.S. sódico a 3 % e soluto aquoso de M.A.F. a 0,2 % (III gotas de cada sobrepostas na mesma tira de papel) e com tiras de papel impregnadas de tampão e sem tampão, verificámos o seguinte:

- 1.º — Para cada um dos três tipos de soluto obtém-se uma única mancha análoga que se forma junto à linha de chegada da fase móvel, em todos os casos, quer o papel esteja ou não, impregnado de tampão.
- 2.º — A revelação é mais brilhante (manchas mais nítidas) se o papel não está impregnado de tampão.

Da primeira observação se infere a impossibilidade de aplicação da técnica de COPPINI à pesquisa de M.A.F. no soluto aquoso de P.A.S. sódico, visto os Rf obtidos serem iguais para o P.A.S. sódico e M.A.F. e não haver, a partir das gotas de soluto antigo de P.A.S. sódico, que tem quantidade apreciável de M.A.F. separação de duas manchas distintas (impossibilidade de separação por Rf ser igual).

Da segunda observação infere-se a vantagem para a revelação de não se usar papel impregnado de tampão.

B) Técnica estudada

Introduzimos na técnica atrás descrita as seguintes modificações:

- 1 — Fase móvel — álcool a 85°
- 2 — Tempo de saturação — 2 h.
- 3 — Tempo de cromatografia — 6 h.

Resultados obtidos:

1.º — Quer em papel com tampão, quer sem tampão, o soluto aquoso recente de P.A.S. sódico e o de M.A.F. originam cada um uma mancha nítida a que correspondem diferentes Rf.

2.º — O soluto antigo de P.A.S. sódico (preparações n.ºs 2, 16, 17) origina duas manchas nítidas e distintas, tendo a 1.ª Rf igual à que se obteve para o P.A.S. sódico e a 2.ª igual à que se obteve para o M.A.F.

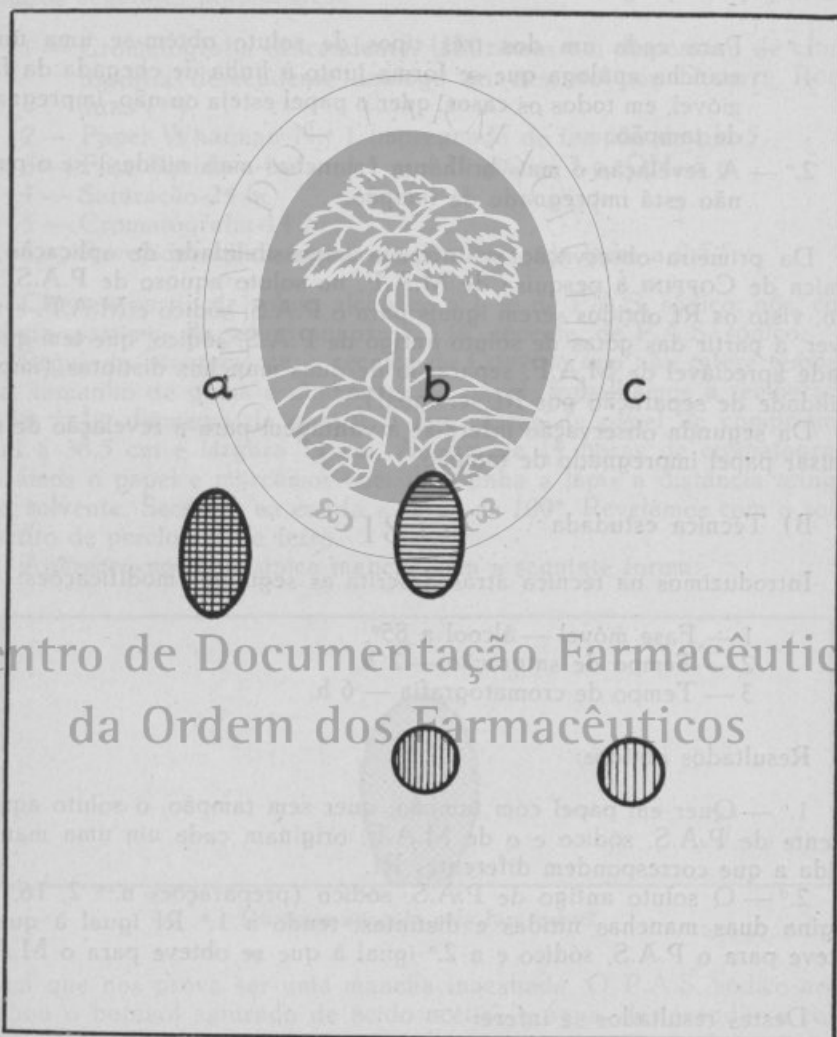
Destes resultados se infere:

1 — A possibilidade de aplicação desta técnica à pesquisa do M.A.F. no soluto aquoso de P.A.S. sódico

$$\begin{aligned} \text{Rf P.A.S. sódico} &= 0,58 \\ \text{Rf M.A.F.} &= 0,75 \end{aligned}$$

2 — A preferência dada ao papel não impregnado de tampão, visto as colorações obtidas serem assim mais nítidas e não haver diferença na formação das manchas com diferentes Rf.

3 — Por esta técnica, nos solutos de P.A.S. sódico em que o redutor é o metabissulfito de sódio a 0,5‰ + fosfato de sódio (prep. n.º 16 e 17), com cerca de um mês e meio, ou o metabissulfito a 1‰ (prep. n.º 2) com mais de um ano, não encontramos outro produto de degradação além do M.A.F.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Cromatograma

- a — solução recente do P.A.S. sódico
- b — solução antiga do P.A.S. sódico
- c — solução recente do M.A.F.

IV — *Electroforese do P.A.S. sódico* (*)

A única referência que conseguimos, relativa à electroforese do P.A.S. sódico foi no livro de WUNDERLY (59) que apenas cita que se obtém uma cor ocre quando, após electroforese, se vaporiza a banda de papel com ácido acético a 50 %.

Trabalhámos com um aparelho para electroforese em papel L.K.B. 3276 Fabriksaktrilobag.

A técnica geral adoptada foi a seguinte:

- 1 — Utilização do tampão pH 5, descrito por COPPINI (55) para a cromatografia do P.A.S. (700 cm³ em cada tina).
- 2 — Papel Whatmann N.º 2, tiras de 46,5 cm de comprimento e 4 cm de largura; utilização de 4 tiras em cada ensaio.
- 3 — Volume de líquido espalhado longitudinalmente a meio de cada tira, 20 mm³.
- 4 — Voltagem = 110 volts. Intensidade de corrente = 60 miliamperes
 $P = 6,6$ wats.
 A potência aplicada a cada tira de papel é de $6,6 : 4 = 1,65$ wats.
 Estabiliza-se ao fim de meia hora para $P = 1,5$ wats.
- 5 — Tempo de electroforese 8 horas.
- 6 — Secagem das tiras na estufa a 100°.
- 7 — Revelação pela oxidação ao ar.

Ao realizarmos a electroforese do sol. aq. recente de P.A.S. sódico verificámos a formação duma única mancha amarela, longitudinal, a caminho do pólo positivo.

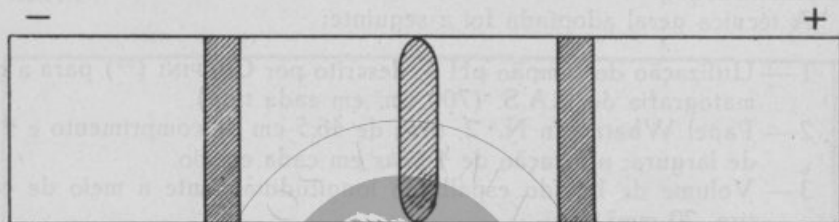
V — *Ensaio com solutos aquosos recentes e antigos de para-amino-salicilato de sódio e soluto aquoso de m. aminofenol recente*

Executando a técnica atrás descrita, simultaneamente com solutos aquosos recentes e antigos de P.A.S. sódico a 3 % e soluto aquoso de M.A.F. a 0,2 %, verificámos o seguinte:

- 1 — O soluto aquoso de P.A.S. sódico origina uma única mancha amarela deslocada para o pólo positivo.

(*) Agradecemos ao Ex.^{mo} clínico Dr. Mortó Dessai dos S. T. S. dos H. C. L. a realização das determinações electrcforéticas que incluímos neste capítulo.

- 2 — O soluto aquoso recente de M.A.F. origina uma única mancha amarela deslocada para o pólo negativo.
- 3 — O soluto antigo de P.A.S. sódico origina duas manchas amarelas, uma correspondente ao P.A.S. sódico, deslocada para o pólo positivo e outra, correspondente ao M.A.F., deslocada para o pólo negativo.



- 4 — Nos solutos de P.A.S. sódico em que o redutor é o metabissulfito de sódio a 0,5 ‰ + fosfato de sódio (prep. n.ºs 16 e 17) com cerca de um mês e meio, ou o metabissulfito a 1 ‰ (prep. n.º 2) com mais de um ano, não encontramos outro produto de degradação além do M.A.F.

Parece-nos de interesse a pesquisa futura de outros produtos de degradação quer por electroforese quer por cromatografia utilizando sistemáticamente reveladores diversos.

f) Resultados obtidos

Para não tornar demasiado extenso este capítulo, não apresento cada um dos vários valores obtidos em cada determinação (m. aminofenol e doseamento do P.A.S. sódico no U.V.) e respectivo cálculo, mas apenas o valor final, achado de conformidade com as normas atrás descritas, e que incluo num quadro comparativo.

As preparações comerciais são designadas pelas letras A, B, C, D, e as do Hospital Escolar por H, E, L. com indicação dos redutores.

Não fizemos determinações dos 6 meses sobre as preparações n.ºs 1, 3 a 10, 13 e 15 a 19, por se encontrarem galênicamente alteradas e, por isso, não nos interessarem.

As preparações n.ºs 11, 12 e 14 por nos parecerem análogas aos produtos comerciais foram observadas conjuntamente, embora se apresentassem, como estes, imperfeitas.

Os valores por nós obtidos não devem ser considerados em absoluto, mas com pequenas oscilações dependentes das mesmas oscilações que sofre o pH do soluto de para-aminosalicilato de sódio, por influência do pH da água usada nas preparações assim como do pH dependente do para-aminosalicilato de sódio, consoante a sua origem.

Os resultados obtidos encontram-se reunidos nos quadros II e III.

CONSERVAÇÃO GALÊNICA

QUADRO II

Estavam alteradas ao fim de	As preparações números	Ainda se conservavam ao fim de ... (com aspecto normal)	As preparações números
Recepção ou Preparação	11, 12, A e B (depósito ou nu- vem, poeira cinzenta ou negra) 18 (amarela)		
8 dias após R. ou P.	C (flocos castanhos) D (flocos brancos)		
15 dias após R. ou P.	3 a 10, 13, 14 e 15 (flocos brancos)		
30 dias após R. ou P.	1, 18 e 19 (flocos brancos e castanhos)		
45 dias após R. ou P.	16 e 17 (flocos brancos)		
		seis meses após recepção	H. E. L.
		Um ano após preparação	2

QUADRO III

Preparações N.ºs	T %				PH				P.A.S. Sódico % desvio em relação a 100 %				M.A.F. mg/100 cm³				
	Ime-diata	Após esterili-zação	3 meses	6 meses	1 ano	3 meses	6 meses	1 ano	R. ou Est.	3 meses	6 meses	1 ano	Ime-diato	Após esterili-zação	3 meses	6 meses	1 ano
A	88,5			89		7,2	7,2	7,5	+1,9	7,3	13,2	23	17,9				
B	94			89		7,2	7,2	7,4	2,8	7,3	0	20	11				
C	94			90		7,3	7,3	7,6	5,7	7,3	5,2	3	18,9				
D	94			88		7,9	7,9	7,8	1,9	7,8	6,6	3	33				
(1)				89		7,2	7,2	7,5	7,3	7,3	13,2	23	23				
H.E.L. (2)	94			90		6,95	6,95	6,9	1,4	6,9	23,4	27,3	20				
H.E.L. 1	93	92	89	90	90	5,95	6,75	6,8	8,7	7,1	0	3	3	33	80	152	243
2	94	93	90	90	90	5,95	6,75	6,8	9,4	7,1	23,4	27,3	3	32	88,8	152	243
3	93	92	92	92	92	7,25	7,25	7,3	0	7,3	0	0,3	0,3	4,5	28		
4	94	93	92	92	92	7,25	7,25	7,35	0	7,35	1,75	0,2	0,2	6,8	32		
5	94	94	93	93	93	7,25	7,3	7,35	0,66	7,35	3,15	0,2	0,2	6,8	32		
6	93	91	91	91	91	7,25	7,45	7,45	0,40	7,45	3,90	0,3	0,3	18,6	38,4		
7	90	90	90	90	90	7,35	7,45	7,45	0	7,45	0	0,2	0,2	18,6	38,4		
8	91	89	90	90	90	7,35	7,35	7,45	0	7,45	0,25	0,2	0,2	4	32,6		
9	91	88	91	91	91	7,35	7,4	7,45	2	7,45	3,2	0,2	0,2	6	30,3		
10	90	85	90	90	90	7,25	7,5	7,45	2,3	7,45	0	0,2	0,2	19			
11	92	90	90	90	90	6,75	7,25	7,3	1,2	7,3	15,4	0,47	0,47	13	31,9	60,2	
12	93	84	92	90	90	6,55	7,15	7,3	1,1	7,25	7,1	0,46	0,46	13	34,8	66,8	
13	94	94	89	90	90	7,6	7,8	7,65	0	7,8	0,9	0,1	0,1	3,3	13,4		
14	93	93	90	91	90	7,9	7,9	7,8	0	7,9	11,2	0,09	0,09	2,5	7,4		
15	90	92	89	89	89	8,1	8,1	8	1,8	8	1,8	0,13	0,13	1,7	7,8		
16	91	92	91	91	91	6,45	6,65	7,15	1,4	7,15	11	0,4	0,4	22,5	71		
17	94	94	91	91	91	6,8	6,95	7,15	1,4	7,15	11	0,3	0,3	16,2	66,8		
18	91	76,5	65	65	65	6,6	7,4	7,5	3	7,5	3	1,9	1,9	29	29		
19	94	91	69	69	69	6,7	7,6	7,5	5,2	7,5	5,2	1	1	19	38		

(1) Redutor bissulfito de sódio a 0,5%/_{vol}; esterilização 100° 30 m.

(2) Redutor bissulfito de sódio a 0,5%/_{vol} + fosfato de sódio 1,5%/_{vol}; esterilização 100° 30 m.

4) Ensaio de toxicidade no ratinho e no homem

a) No ratinho (*)

A mais ou menos abundante floculação observada nos solutos de P.A.S. de ródio a 3 % de pH superior a 7,15, floculação que não desaparece por aquecimento, embora assim se consiga, por vezes, transformar o floculado em poeira mais ou menos espessa, despertou-nos a curiosidade de verificar a sua possível inocuidade. De mais, é natural admitir-se a hipótese, havendo no mercado preparações em que se formam estes floculados, de, por não se observar cuidadosamente o soluto antes da injeção, se o floculado é pouco abundante e não escurecer, ser possível administrarem-no, inadvertidamente, a doentes.

Optámos pela preparação n.º 14 em que o redutor é a rongalite a 1^o/₁₀₀ + bicarbonato de sódio a 0,8^o/₁₀₀ e cujas características são análogas às da especialidade designada pela letra D.

O soluto a injectar tinha seis meses e apresentava abundante floculado branco.

Animal de experiência — ratinho branco «Mus muris».

Dose a injectar — o dobro da dose terapêutica humana. Tomando como peso médio do homem 50.000 gramas, a que corresponde um volume a injectar de 500 cm³, a um grama corresponde 0,01 cm³ e, portanto, injectámos nos ratinhos, 0,02 cm³ por grama de animal.

Injectou-se o soluto com floculado uniforme. Via de administração — endovenosa (veias da cauda).

Fizemos, simultaneamente, idêntica administração da mesma preparação recente (soluto limpido).

Os ratinhos a injectar foram escolhidos entre os que se apresentavam com vivacidade normal e foram conservados sem alimentação durante duas horas antes da administração do injectável.

Centro de Documentação Farmaceutica
da Ordem dos Farmacêuticos

Injectável recente

N.º	Peso do ratinho	X0,02 Volume	Observações
1	24	0,48	—
2	18	0,36	—
3	21	0,42	—
4	23	0,46	—
5	24	0,48	—

(*) Estes ensaios foram realizados no Laboratório de Farmacodinamia da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos. Agradecemos ao Prof. Dr. Mendes Alves e à Dr.ª Hilda Neto a realização destas provas

Injectável com floculado

N.º	Peso do ratinho	XO,02 Volume	Observações
1	21	0,42	—
2	25	0,50	—
3	19	0,44	—
4	22	0,40	—
5	20	0,40	—

Ao fim de 48 horas não morreu nenhum dos animais submetidos à prova, nem se observou qualquer comportamento anormal.

b) *Toxicidade no homem* (*)

Interessava-nos verificar a inocuidade no homem da única preparação que se conservou vários meses sem alteração galénica, a preparação com metabissulfito de sódio a 1^o/₁₀₀ (prep. n.º 2).

Há referência a fenómenos de toxicidade de solutos antigos, até seis meses (62) de para-aminosalicilato de sódio a 3% e controvérsia, como já referimos, sobre o prazo de conservação do soluto (preparação extemporânea, conservação até seis meses).

Não há qualquer referência à administração de solutos com mais de seis meses.

Os solutos que, a nosso pedido, foram administrados a doentes tuberculosos do S. 1 — Sala 1, Enfermaria 3, do Hospital Curry Cabral tinham aproximadamente dez meses.

Foram submetidos à verificação da toxicidade deste soluto, três doentes (camas 17, 25 e 27) que estavam em regimen terapêutico de P.A.S. sódico intravenosamente, preparação H.C.L. e que passaram a receber todos os dias seguidos, 500 cm³ do nosso soluto durante sete dias para os dois últimos e seis dias para o primeiro.

Não se verificou qualquer fenómeno tóxico aparente, ou de intolerância do produto.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

1) *Aquecimento a 100°*

a) *Factores de destruição do P.A.S. sódico (pH redutores)*

O 1.º factor de destruição é o pH inicial do soluto aquecido, dependente do pH da água que se utiliza, da natureza do redutor e da origem do para-aminosalicilato de sódio. Se o redutor baixa o pH da preparação (me-

(*) Agradecemos aos Ex.^{mos} clínicos Dr. Mário de Alenquer e Dr. Fernando de Sousa a realização destas provas.

tabissulfito e bissulfito) há maior taxa de destruição do que na ausência de redutor.

A presença de um redutor, sem modificação da zona de pH da preparação, é favorável, diminuindo a taxa de destruição.

Os valores com interesse para estas conclusões encontram-se reunidos no quadro IV.

QUADRO IV

Redutor	pH do soluto antes do aquecimento	% de destruição do PAS Na a 100° 30 m.
Metabissulfito de sódio (I)	5,95	9,4
Bissulfito de sódio	5,95	8,7
Sem redutor (S. R.)	6,7	5,2
I 0,5‰ + fosfato de sódio 1,5‰	6,45	1,4
I 0,5‰ + fosfato de sódio 1,8‰	6,8	1,4
Rongalite a 1‰	6,55	1,1
Rongalite a 0,25‰	6,75	1,2

Com redutor, a partir do pH inicial 6,45 (metabissulfito de sódio + fosfato de sódio) até 8,1 (sulfito de sódio) a percentagem de destruição varia entre 0 % e 1,8 %. Sendo o aquecimento feito na zona de pH citada, entre 6,45 e 8,1, parece que a rongalite permite uma menor destruição, talvez por ser um redutor mais forte; a diferença observada não é nítida.

No quadro V se encontram reunidos os dados a que se referem os valores citados:

QUADRO V

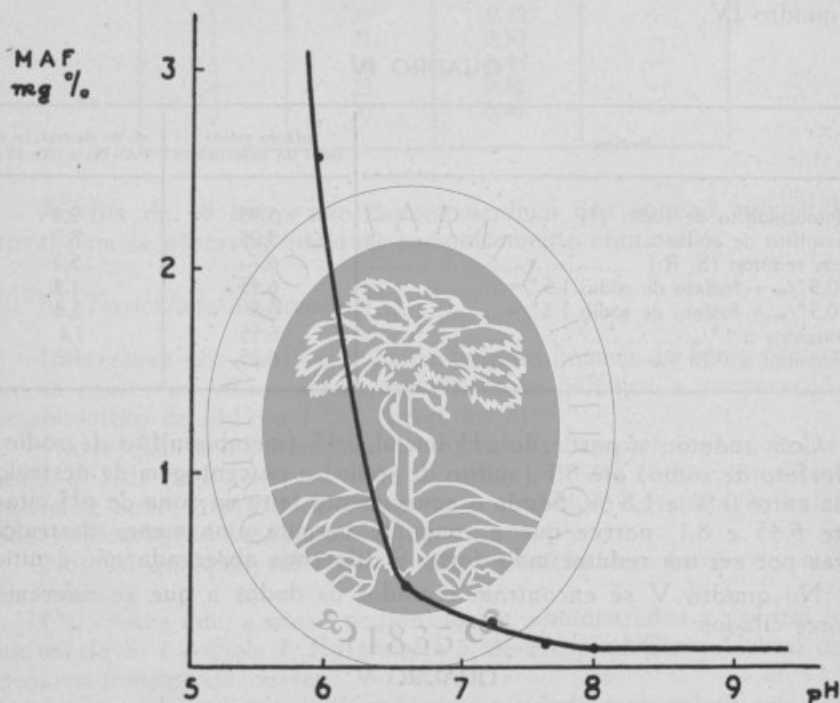
Redutor	pH do soluto antes do aquecimento	% de destruição do PAS Na a 100° 30 m.
Rongalite 1‰ + $\text{CO}_2\text{H Na}$ 0,8‰	7,9	0
Sulfito de sódio a 1‰	8,1	1,8
Rongalite a 1‰	6,55	1,1
Rongalite a 0,25‰	6,75	1,2
Metabissulfito de sódio 0,5‰ + PO_4Na_2 1,5‰	6,45	1,4
Metabissulfito de sódio 0,5‰ + PO_4Na_2 1,8‰	6,8	1,4

A igual pH e com o mesmo redutor (bissulfito de sódio + OHNa N) se, por uma causa fortuita, como deficiência na exclusão de oxigênio (preparações n.º 7 a n.º 10) o soluto amarelece, a percentagem de destruição é maior no soluto oxidado, embora a concentração em M.A.F. seja igual.

b) Factores de descarboxilação (pH, redutores)

O 1.º factor de descarboxilação inicial e após aquecimento a 100° 30 m é o pH do soluto. Se o redutor baixa o pH (metabissulfito e bissulfito) há maior taxa de descarboxilação do que na ausência de redutor.

Relacionando o m-aminofenol inicial com o pH do soluto, verifica-se que, de 5,95 para 6,45 há uma queda brusca de 2,5 mg para 0,4 mg; em seguida, há diminuição progressiva até pH 7,6, a partir do qual a percentagem de M.A.F. se mantém, aproximadamente constante.



Curva que relaciona a percentagem de M.A.F. inicial em mg % com o pH do soluto

Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

A presença de um redutor, sem modificação de pH inicial da preparação, é favorável, diminuindo a taxa de descarboxilação.

A influência do redutor não é nítida na mesma zona de pH, após aquecimento a 100° 30 m; parece que o redutor diminui um pouco a formação de M.A.F. comparando os valores obtidos com rongalite e sem redutor. Corroborando a acção impeditora do redutor estará o facto de a preparação de S.R. ter um pH final mais alto (maior variação de pH).

A influência da natureza do redutor (excluindo a sua influência directa no pH do soluto) também não é nítida. Parece não ter influência sobre a taxa de M.A.F.. No entanto, nota-se que, quanto mais alto é o pH inicial e maior a variação de pH sofrida por aquecimento, menor é a percentagem de M.A.F. formada.

A oxidação do soluto não tem influência sobre a descarboxilação (preparações n.ºs 7 a 10).

O M.A.F. formado após aquecimento a 100° 30 m, dum soluto de P.A.S. sódico a 3 %, depende do pH inicial, da variação de pH sofrida e,

talvez de certo modo, da natureza do redutor, além da influência que este exerce sobre o pH do soluto.

Os redutores exerceriam certo efeito tampão, diminuindo a oscilação do pH.

c) Coloração e limpidez (influência da luz e redutores)

Qualquer dos redutores ensaiados aumenta, nitidamente, a T % do soluto inicial e após 100° 30 m. (preparações incolores) embora, por vezes, se obtenha em boas condições de T % inicial a preparação S.R. (ausência de oxigênio e luz).

Após 100° 30 m a preparação S.R. é nitidamente amarela, mais ou menos clara.

A rongalite, na concentração de 0,25 ‰ e 1 ‰ origina, por vezes logo após esterilização, fortuitamente após três meses de preparação, o aparecimento de uma nuvem de poeira cinzenta ou negra que diminui a T % após 100° 30 m, e se vai depositando, lentamente.

2) Influência da técnica de esterilização

(Método asséptico, 100° 15 m, 100° 30, e 120° 20 m).

Escolhemos para fazer este estudo a preparação com bissulfito de sódio a 0,5 ‰, adicionado de soluto de OH Na N (4 cm³ por litro e 4,5 cm³ por litro) por assim obtermos uma zona de pH que é simultaneamente ótima para uma pequena destruição de P.A.S. sódico e em que a formação de M.A.F. parece linear.

Verifica-se que não há diferenças sensíveis de T % e percentagem de decomposição, tanto após aquecimento como ao fim de três meses, das várias preparações do mesmo lote (assético, 100° 15 m, 100° 30 e 120° 20 m).

As preparações aquecidas a 120° 20 m apresentam ligeiro aumento de pH e, aproximadamente, três vezes mais M.A.F.

Após três meses, o valor de pH aumenta na mesma proporção nas várias preparações mas o M.A.F. presente é sensivelmente igual em todas as preparações, asséptica e aquecidas a 100° 15 m, 100° 30 m e 120° 20 m.

3) Conservação com o tempo

Não tem interesse prático qualquer discussão em relação a características de solutos galênicamente imperfeitos. Por isso mesmo, também não fizemos determinações além dos três meses, nas preparações que se alteraram, à exceção das que nos pareceram corresponder aos produtos comerciais recebidos e que analisámos conjuntamente.

As preparações de P.A.S. sódico a 3 % são eminentemente instáveis e, embora tivéssemos conseguido vários lotes (redutor metabissulfito de sódio a 1 ‰) que se conservaram um ano sem alteração galênica, isto não significa (em face de outros lotes com outros redutores que não se comportaram uniformemente) que não seja possível, com água de diferente pH e para-aminosalicilato de sódio de outra origem, haver um comportamento diferente (pH > 7,1).

a) A coloração dos solutos (se necessário, filtrados) conservados com redutor, três meses, seis meses e um ano, à luz difusa, não se modificou sensivelmente.

b) Limpidez e toxicidade no ratinho.

Na zona de pH = 7,15 (metabissulfito ou bissulfito + fosfato de sódio) há floculação do soluto ao fim de aproximadamente seis semanas de preparação.

Quando o soluto de P.A.S. sódico a 3% tem um pH compreendido entre 7,25 e 8,1 (todas as preparações por nós realizadas, à excepção daquelas em que o redutor é o metabissulfito e o metabissulfito ou bissulfito + fosfato) há floculação entre 2 semanas e 4 semanas de preparação.

A injeção endovenosa em ratinhos de um soluto floculado, em dose dupla da terapêutica humana, não foi acompanhada de qualquer manifestação de toxicidade.

Na zona de pH de 6,75 a 7,15 (metabissulfito de sódio) durante mais de um ano não houve floculação em qualquer das preparações por nós obtidas.

c) o pH aumentou, como normalmente acontece, à excepção de um ou outro caso, de pH maior que 7,6 em que baixou um pouco.

d) A percentagem de destruição do P.A.S. sódico durante os primeiros três meses de conservação é, dum modo geral, muito fraca (entre zero e 3,5%). É de assinalar a excepção dada pela preparação em que o redutor é a rongalite a 0,25‰ (+ 5,3%) e por aquelas em que se associou o redutor metabissulfito de sódio, com fosfato de sódio.

Obtém-se, assim, aos três meses de preparação, uma destruição igual à que se observa na preparação com metabissulfito de sódio a 1‰ que tem, sobre aquela, a vantagem de ser galênicamente perfeita.

Entre os três meses e os seis meses é relativamente grande o aumento da percentagem de destruição em qualquer dos solutos analisados (entre 4,5% e 12,1%).

É de assinalar o confronto entre as duas preparações com rongalite a diferentes concentrações, 0,25‰ e 1‰. Após esterilização a 100° 30 m a percentagem de decomposição em ambas é praticamente igual; ao fim de 3 meses a primeira (menos concentração de redutor) apresenta uma destruição de mais 5,3% contra 1,5% da segunda. Ao fim de seis meses a preparação com rongalite a 0,25‰ decompôs-se mais 8,9%, num total de 15,4% enquanto que a concentração de rongalite a 1‰ foi acompanhada de mais 4,5% de decomposição, num total de 7,1%.

Poderá admitir-se a hipótese de uma concentração maior de rongalite ser mais eficaz na conservação do soluto, sem, no entanto, haver diferença nas percentagens de M.A.F. Haverá, certamente, a formação de outros produtos não identificados que não são M.A.F.

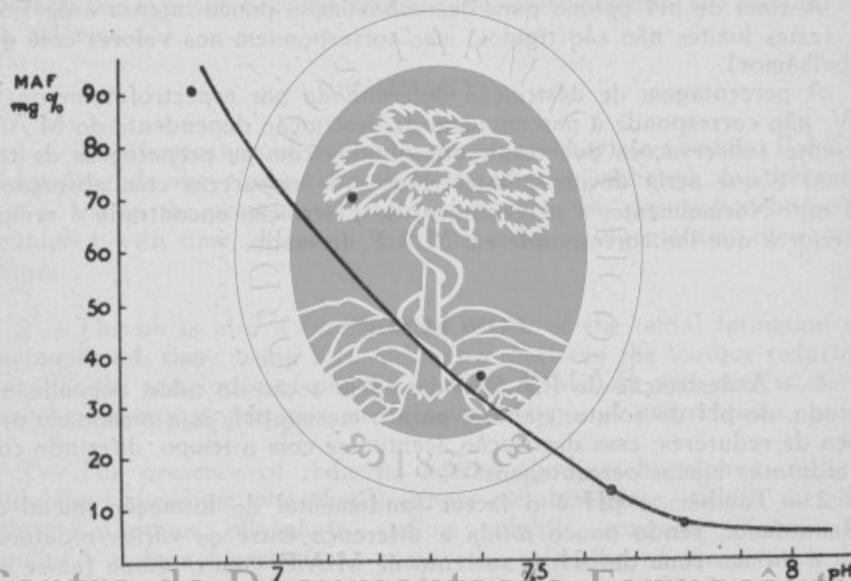
A preparação com metabissulfito de sódio a 1‰, dos seis meses para um ano apresentou um aumento de 10% na taxa de destruição que, somando-se aos 10% iniciais e mais 10% ao fim de seis meses, totalizam aproximadamente 30% de destruição.

Este soluto injectado no homem não foi tóxico.

e) A descarboxilação. Ao fim de três meses, relacionando a percentagem de M.A.F. nos solutos com o pH dos mesmos, verifica-se uma baixa rápida de 90 mg % para 30-40 mg % com a variação de pH de 6,8-6,9 para 7,3 a 7,5. Nesta zona de 7,3 a 7,5 a percentagem de M.A.F. é, sensivelmente igual.

Não há diferença de percentagem de preparações sem redutor para preparações com redutor. De pH 7,65 para pH 7,8 a % de M.A.F. passa para, aproximadamente metade. Não há diferença nas preparações de pH entre 7,8 e 8.

A percentagem de M.A.F. é assim, aos 3 meses de conservação, uma função exponencial do pH dos solutos, na zona entre 6,8 e 8.



Curva que relaciona a percentagem de M.A.F. em mg % com o pH do soluto aos três meses de preparação

Dos três meses para os seis meses, em todos os nossos solutos analisados, duplicou a quantidade de M.A.F., independentemente do pH do soluto (entre 7 e 7,9).

Dos seis meses para um ano — assim como à destruição inicial de 10 % (no soluto em que o redutor é o metabissulfito de sódio a 1 ‰) se juntou mais 10 % aos seis meses e mais 10 % ao ano —, à quantidade de 80 mg %, concentração de M.A.F. existente aos três meses no mesmo soluto, adicionou-se mais 80 mg % aos seis meses e mais 80 mg % ao ano, ficando, assim, o soluto com três vezes a quantidade de M.A.F. existente aos três meses de preparação.

Parece, assim, haver uma certa regra para a taxa de destruição, após atingido um certo equilíbrio. Após esterilização não há possibilidade de relacionar a concentração em M.A.F. com o pH do soluto; o equilíbrio parece estar atingido aos três meses, data em que já se consegue estabe-

lecer proporção entre o valor do pH da preparação e a concentração em M.A.F.

A formação de M.A.F., embora acelerada pelo aquecimento, parece tender para um equilíbrio de velocidade de formação, dependente das condições do soluto (pH, redutores, temperatura) e igual nas mesmas condições; não encontramos um ponto estacionário, a descarboxilação, mais ou menos intensa, parece tender para a transformação total do para-aminosalicilato de sódio em m-aminofenol.

A descarboxilação do P.A.S. sódico na zona de pH 6,75 a 7,1 (metabissulfito de sódio) durante um ano, foi de 16,2 %. Não houve floculação em qualquer destas preparações por nós obtidas.

A zona de pH óptima para descarboxilação pouco intensa é de 7,6 a 8,1 (estes limites não são rígidos, mas correspondem aos valores com que trabalhamos).

A percentagem de destruição determinada por espectrofotometria no U.V. não corresponde à percentagem de destruição dependente do M.A.F. presente (observações dos resultados obtidos com as preparações de três meses) o que seria devido à interferência de impurezas com absorção a 265 $m\mu$. Normalmente, a percentagem de destruição encontrada é sempre superior à que lhe corresponde em M.A.F. formado.

CONCLUSÕES

1 — A destruição do P.A.S. sódico pela acção do calor, depende, sobretudo, do pH do soluto, embora, para o mesmo pH, seja menor em presença de redutores; essa destruição acentua-se com o tempo, diferindo com os redutores e suas percentagens.

2 — Também o pH é o factor fundamental de formação inicial do m-aminofenol, sendo pouco nítida a diferença entre os vários redutores, para a mesma zona de pH; o aumento de M.A.F. com o tempo faz-se em igual progressão geométrica nos vários tipos de preparações.

3 — A presença de redutores (bissulfito de sódio, bissulfito de sódio + fosfato dissódico, metabissulfito de sódio, metabissulfito de sódio + fosfato dissódico, sulfito de sódio, rongalite, rongalite + bicarbonato de sódio) evita a coloração do soluto por aquecimento, na ausência de oxigénio, e por influência da luz, com o tempo, embora a rongalite seja de rejeitar, quando usada sem bicarbonato por, com ou sem aquecimento, levar, rapidamente — se em concentração da ordem de 1 ‰ e mais lentamente em percentagens de 0,25 ‰ — à formação de fina poeira cinzenta, ou negra e à libertação de ácido sulfídrico.

4 — Para a mesma zona de pH e redutor não existem diferenças nítidas nas características físico-químicas dos solutos preparados assépticamente e aquecidos a 100° ou 120°, quando ensaiados ao fim de alguns meses.

5 — Embora tivéssemos conseguido preparações sem depósito, com metabissulfito de sódio a 1 ‰, mesmo ao fim de um ano, verificámos que, dum modo geral, quer os produtos preparados por nós, quer os outros ensaiados (incluindo os medicamentos industrializados) apresentam uma floculação, mais ou menos nítida, com o tempo, especialmente quando o pH é superior a \pm 7,2.

6 — Pode obter-se um soluto estabilizado (+ 6 semanas) limpo e praticamente incolor, de características químicas e biológicas satisfatórias, para uso hospitalar, utilizando um P.A.S. sódico especialmente purificado, e, como redutor, o bissulfito de sódio ou o metabissulfito, levando o pH a 6,5-7,0 (com soda ou fosfato dissódico) saturando o liquido com um gás inerte (azoto) e esterilizando a 100° 30 m, em frasco adequado, ou ampola fechada.

7 — Os medicamentos especializados de P.A.S. sódico para perfusão endovenosa devem apresentar um mínimo de 90 % do P.A.S. sódico inscrito e um máximo de 90 mg % de M.A.F., um pH compreendido entre 6,5 e 7,2, devendo, ainda, fixar-se um prazo de utilização de um máximo de três meses, dada a sua precária estabilidade, especialmente, sob o ponto de vista galênico (*).

SUMMARY

1 — The destruction of Sodium para-aminosalicylate (Sodium P.A.S.) by heat depends above all on the ph of the solution, although, for the same ph, it is less in the presence of reducing agents; this destruction becomes accentuated with time, differing with the reducing agents and their percentages.

2 — The ph is also a fundamental factor of the initial formation of m-aminophenol, there being little difference between the various reducing agents for the same zone of ph; the increase of M.A.F. with time is made in equal geometric progression in the various types of preparations.

3 — The presence of reducing agents (Sodium bisulphite, sodium bisulphite + disodium phosphate, sodium metabisulphite, sodium metabisulphite + disodium phosphate, sodium sulphite, rongalite (formosul), rongalite + sodium bicarbonate) avoids the colouring of the solution by heating, in the absence of oxygen and by the influence of light with time, although rongalite is to be rejected, when used without bicarbonate as, with or without heating, it rapidly produces — if in concentration of about 1 ‰ — and more slowly in percentages of 0,25 ‰ — a fine grey or black powder and the liberation of sulphidric acid.

(*) Depois de concluído o nosso trabalho, foi publicado em *Ann. pharm. franç.* 14, 691 (1956), um estudo sobre «Contrôle químico, limites de utilização do soluto injectável de P.A.S. sódico a 3 %».

Os AA., BADINAT A. e RONDELET J. efectuaram pesquisas experimentais sobre a fórmula do soluto de P.A.S. sódico a 3 %, do «Formulaire des Medicaments de Prescription Courante», (Novembro de 1952) em que o redutor é a rongalite a 1 ‰ (nossa preparação n.º 12) e estabeleceram os seguintes limites de utilização, «correspondentes largamente às características apresentadas por um soluto do tipo estudado, conservado seis meses à temperatura ordinária»:

- 1.º — Coloração do soluto igual ou inferior à dum soluto de iodo contendo 0,2 cm³ de iodo deconormal por litro.
- 2.º — pH inferior ou igual a 7,8.
- 3.º — Taxa de M.A.F. inferior ou igual a 4 %.
- 4.º — Ausência de depósito ao olho nu.
- 5.º — Data de limite de utilização de seis meses.

4 — For the same ph zone and reducing agent there are no clear physical-chemical differences in the characteristics of the solutions prepared aseptically and heat to 100° or 120° when tested after some months.

5 — Although we have obtained preparations with sodium metabisulphite without deposits even after a period of one year, we have verified that, generally, whether in products produced by ourselves, or in others tested (including industrialised medicines) they present a flocculation more or less distinguishable, with time, especially when the ph is more than $\pm 7,2$,

6 — A solution, stabilized ± 6 weeks clear and practically without colour, of satisfactory chemical and biological characteristics, for hospital use, can be obtained using a Sodium P.A.S. specially purified and, as reducing agent, sodium bisulphite or metabisulphite, taking the ph to 6.5 to 7.0 with soda or disodium phosphate, saturating the liquid with an inert gas (nitrogen) and sterilizing at 100° 30 m. in a flask or closed ampule.

7 — The specialised medicines of Sodium P.A.S. for intravenous treatment should present a minimum of 90 % of the sodium P.A.S. indicated and a maximum of 90 mg % of M.A.F., a ph between 6.5 and 7.2 and fixing a period for use of a maximum of three months, owing to their precarious stability, especially from the the galenic point of view.

BIBLIOGRAFIA

- (1) VALLENTIN, G.: *Svensk. Lak.* **43**, 2047 (1946) apud SCHNELLER, G. H.: *Am Profess. Pharm.* **18**, 148 (1952).
- (2) BORY, J.: «Tese Fac. Med.» Paris (1951).
- (3) BOYMOND, P. e ADATTO, G.: *Schw. Apoth. Ztg.* **93**, 955 (1955).
- (4) WHITTE, T. D. e CUMMINS, M.: *Pharm Journ.* 476 (1955).
- (5) AALTBACH, H. e HURWITZ, C.: «Transactions of The Ninth Streptomycin Conference» p. 99, Abril (1950) apud *Am. Profess. Pharm.* **18**, 148 (1952).
- (6) CHAGNEAU, M. M.: *Ann. pharm. franç.* **11**, 522 (1953).
- (7) JENSEN, V. G. e JERSLEV, E.: *Dansk Tids. Farm.* **26**, 227 (1952).
- (8) SCHNELLER, G. H.: *Am. Profess. Pharm.* **18**, 148 (1952).
- (9) *Pharmacopoeia of the U. S. A.* (N. Y.) p. 636 (1955).
- (10) DOURIS, R. e BORY, J.: *Therapie G.* 371 (1951) e *Prod. Pharm.* **7**, 184 (1952).
- (11) DOURIS, R. e BORY, J.: «Pat U. S. 2667440»: *C. A.* **48**, 4.781 (1954).
- (12) THOMPSON, J. S.: *Am. Profess. Pharm.* **19**, 468-70 (1953) apud *C. A.* **47**, 10801 (1953).
- (13) JUSTONI, R.: *Min. Med.* **41**, 253 (1950).
- (14) Pat. francesa 1000902: *Prod. Pharm.* **7**, 699 (1952).
- (15) Lab. franç. de Chimioth. (*Bruvette Ingl.* 679.346, 3 set.) (1952); *C. A.* **47**, 5446 (1953) apud *Farmaco* **11**, 308 (1956).
- (16) *The British Pharmaceutical Codex* (London) p. 681 (1954).
- (17) *The Extra Pharmacopoeia* (London), Vol. I, Ed. 23, p. 11 (1952).
- (18) BEIRERSDORF e Co. A. G. Ger. 831, 881, Feb. 18, 1952 apud *C. A.* **49**, 7200 (1955).
- (19) MARQUES LEAL, A. (comunicação pessoal).
- (20) STOCKTON, J. R. e ZUCKERMAN, R.: *J. Am. Pharm. Assoc.* (Sc. Ed.) **43**, 273 (1954).
- (21) OBERWEGER, K. H. e colab.: *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **21**, 292 (1948).
- (22) *Ann. pharm. franç.* **9**, 612 (1951).
- (23) GHIEMMETTI, G.: *Farmaco*, **3**, 652 (1948).
- (24) HÖRER, Th.: *Schw. Apoth. Ztg.* **89**, 657 (1951).
- (25) ÅGREN, A.: *Farm. Revy*, **54**, 225 (1955).
- (26) CATTANEO, C. e MORELLINI, M.: *Farmaco*, **3**, 492 (1948).

- (²⁷) REKKER, R. F. e NAUTA, W. Th.: *Pharm. Weekblad*, **91**, 693 (1956).
- (²⁸) ROSDHAL, K. G.: *Svensk. Farm. Tid.* **53**, 353 (1949) apud JENSEN, V. G. e JERSLEV, E.: *Dansk Tids. Farm.* **26**, 227 (1952).
- (²⁹) *Pharmacopoe Belge*, 4.^a Ed. (1947) suplemento especial apud *J. Pharm. Belg.* **6**, 219 (1951).
- (³⁰) *Pharmacopoea Danica 1948* (Denmark), pág. 73, Addendum 1952.
- (³¹) STEENBERGEN: *Pharm. Weekblad*, **85**, 473 (1950) apud *J. Pharm. Pharmacol.* **3**, 56 (1951) apud *Pharm. Journ.* 476 (1955).
- (³²) *British Pharmacopoeia* (London), pág. 493 (1953).
- (³³) *Pharmacopée Française* (Paris), 1.^o suplemento, pág. 40 (1954).
- (³⁴) *Pharmacopoea Internationalis* (Geneva), 1.^a Ed., Vol. II, pág. 182 (1955).
- (³⁵) *New and Nonofficial Remedies* (Philadelphia-London-Montreal), pág. 652 (1951).
- (³⁶) RHOSS, L.: *Pharm. Acta Helv.* **31**, 25 e 73 (1956).
- (³⁷) KRANTZ, J. C. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **25**, 979 (1936).
- (³⁸) THOMAS, G., ROLAND, P. e VAN DEN BULCKE, A.: *J. Pharm. Belg.* **5**, 103 (1950).
- (³⁹) KÖPLER: *Naturwissenschaften*, **38**, 46 (1951) apud VIGNOLI, L. e CRISTAN, B.: separata do *Bull. Soc. Pharm. Marseille*, **10**, 103 (1954).
- (⁴⁰) KALVODA, R. e ZYKA, J.: *Czechoslov. Farm.* **1**, 21-5 (1952). apud *C. A.* **46**, 9787 (1952).
- (⁴¹) LENAERS, G.: *J. Pharm. Belg.* **5**, 224 (1950).
- (⁴²) MORISE, M. J.: *Ann. pharm. franç.* **13**, 333 (1955).
- (⁴³) THOMAS, G., BULCKE, A. V. e ROLAND, P.: *J. Pharm. Belg.* **5**, 303 (1950).
- (⁴⁴) KIRSCHBAUM, A.: *Pharm. Acta Helv.* 1952, N.^o 1 apud *J. Pharm. Belg.* **8**, 97 (1953).
- (⁴⁵) SEZERAT, M. A.: *Ann. pharm. franç.* **13**, 350 (1955).
- (⁴⁶) LAVALLÉE, G. e GROSJEAN, L.: *J. Pharm. Belg.* **36**, 128 (1954).
- (⁴⁷) SANZ, M.: *Pharm. Acta Helv.* **27**, 270 (1952).
- (⁴⁸) SEAMAN, W. e colab.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **41**, 207 (1952).
- (⁴⁹) JACOBS, P.: *Pharm. Weekblad*, **87**, 385 (1952).
- (⁵⁰) *Pharmacopée Française* (Paris), pág. 1113 (1949).
- (⁵¹) ITAI, T. e IGETA, H.: *Bull. Natl. Hyg. Lab. n.^o 72*, 81-5 (1954) apud *C. A.* **49**, 7.186 (1955).
- (⁵²) RODRIGUES, L. D. e RODRIGUES, R. D.: *Not. Farm.* **18**, 26 (1952).
- (⁵³) BUTLER, A. Q. e RAMSEY, J. C.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **42**, 338 (1953).
- (⁵⁴) CHATTEN, L. G.: *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. Ed.)* **45**, 556 (1956).
- (⁵⁵) COPPINI, D.: *Farmaco*, **9**, 535 (1954).
- (⁵⁶) DRAIN, D. J. e colab.: *J. Chem. Soc.*, pág. 1498 (1949).
- (⁵⁷) REKKER, R. F. e NAUTA, W. Th.: *Pharm. Weekblad*, **91**, 693 (1956).
- (⁵⁸) STELT, C. e NAUTA, W.: *Pharm. Weekblad*, **86**, 474 (1950).
- (⁵⁹) WÜNDERLY, C.: «Elettroforesi su cartaa» (Metodi e Risultati), (Roma) 1955.
- (⁶⁰) WEGNER, G.: *Pharmazie*, **9**, 556-8 (1954) apud *C. A.* **49**, 9.883 (1955).
- (⁶¹) RODRIGUES, L. D. e ALVES, J. S.: *Rev. Port. Farm.* **5**, 75 (1955).

da Ordem dos Farmacêuticos

(Trabalho realizado nos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais Cívicos de Lisboa — 1955-1956)

REVISÕES DE CONJUNTO

OXYNEX—UM NOVO ANTIOXIDANTE PARA GORDURAS

MARÍLIA GRAÇA D'OLIVEIRA e MARIA ÂRMINDA CONSTANTINO

(Assistentes dos Serv. Farm. des H. C. L.

O ranço biológico das gorduras e óleos, é devido à actividade de enzimas e de microorganismos particulares (bactérias, fungos e leveduras). Esta forma de alteração é, essencialmente, própria das gorduras emulsionadas contendo água, uma vez que os micróbios têm necessidade de água para se desenvolver. Combate-se com sucesso o ranço biológico com a ajuda de substâncias químicas exercendo efeito inibidor sobre as proliferações microbianas. Os produtos de conservação das gorduras e dos óleos, são os mesmos que os utilizados por um grande número de alimentos não gordos, a saber: o ácido benzóico e seus derivados, ésteres do ácido p-oxibenzóico, etc.

As gorduras contendo água estão submetidas, por um lado, à alteração biológica, por outro, à acção do oxigénio do ar que desenvolve uma alteração paralela, chamada auto-oxidativa, que é favorecida pela acção da luz, por uma elevação de temperatura, vestígios de metais, extensão da superfície da gordura, etc. Os agentes conservadores atrás enumerados, não são activos contra a auto-oxidação.

Assiste-se primeiro à formação de peróxidos e em seguida de produtos de degradação de baixo peso molecular de cheiro e sabor desagradáveis. A tendência à auto-oxidação varia muito duma gordura para outra; é particularmente notável para gorduras e óleos tendo um título elevado de ácidos gordos não saturados.

Experiências realizadas no sentido de obter substâncias susceptíveis de impedir a auto-oxidação das gorduras levaram à descoberta dos chamados antioxidantes; a protecção exercida por estas substâncias sobre as gorduras pode explicar-se da seguinte maneira: certos radicais livres têm um papel importante nas reacções em cadeia da auto-oxidação; os antioxidantes têm a propriedade de inactivar estes radicais e impedir assim o desenvolvimento normal da auto-oxidação.

Têm-se imposto como antioxidantes das gorduras alimentares, sobretudo corpos fenólicos de constituição química particular, p. ex., a vitamina E natural, o ácido nor-dihidroquaiarético, o butiloxianisol, o butiloxitoluol e diversos ésteres do ácido gálico.

As quantidades adicionadas às gorduras são sempre mínimas. Não se deve ultrapassar uma dose máxima, senão o efeito antioxidante não se produz.

O emprego combinado de antioxidantes e de substâncias orgânicas especiais permite ainda mais a diminuição das doses úteis, que já são pequenas. Verdadeiros potencializadores, estes aditivos têm um efeito de sinergia, que aumenta a actividade antioxidativa dos antioxidantes.

A casa Merck apresentava recentemente antioxidantes para essências e gorduras alimentares e medicinais, colocando no mercado três destes produtos, sob a designação geral de *Oxydex*: 2004, 2388 e 2378.

É essencial, para obter bons resultados, incorporar o antioxidante antes da auto-oxidação ter começado ou pelo menos estar pouco adiantada.

Uma gordura não tem possibilidade de ser regenerada quando a sua alteração auto-oxidativa já começou.

Convém determinar o índice de peróxidos de uma gordura para avaliar o seu estado de conservação e a sua necessidade maior ou menor de antioxidantes.

O *Oxydex* 2378 tem emprego industrial. Os *Oxydex* 2004 e 2388 destinam-se em primeiro lugar às gorduras alimentares.

Como qualidades apreciadas para o seu emprego prático, estas duas preparações têm de comum a aparência gordurosa e consistência cremosa, que facilitam a incorporação nas gorduras e a dispersão em meio aquoso.

Ainda se não verificou, mesmo após tempos de observação prolongados, qualquer alteração na aparência das gorduras e óleos contendo *Oxydex*.

A necessidade de estabilizar com antioxidantes soluções oleosas injetáveis, para as preservar de auto-oxidação, levou ao estudo da tolerância local do óleo de amendoim em injeção subcutânea ou intramuscular, adicionado de *Oxydex* 2004 ou 2388, em concentrações de 0,1 a 1 %, em cobaias ou coelhos.

Chegou-se à conclusão que o óleo de amendoim adicionado de *Oxydex* é tão bem tolerado como aquele que o não contém.

Segundo a casa fornecedora, os animais utilizados nas experiências apresentaram comportamento normal.

O *Oxydex* 2004, que tem na sua composição butiloxitoluol e potencializadores de sinergia é utilizado para gorduras alimentares, medicamentos e cosméticos; é uma substância branca, de consistência untuosa, praticamente inodora e insípida nas concentrações em que é usada, solúvel em muitos solventes orgânicos. Funde a temperatura superior a 50°C, dando uma solução oleosa límpida.

Não perde as suas propriedades antioxidantes quando aquecida a 100° C. durante pouco tempo.

Bem tolerado pela pele, pode ser usado em pomadas e cosmética, devido ao seu elevado poder de emulsão. É muito estável; emprega-se em percentagens que variam de 0,025 a 0,2, conforme as gorduras ou os produtos a conservar. É recomendável determinar experimentalmente as quantidades necessárias para uma boa conservação. Os métodos de incorporação variam para gorduras líquidas, sólidas ou para a água.

De uma maneira geral, o *Oxydex* 2004 é dissolvido numa certa quantidade de gordura líquida, liquefeita ou de água, sendo seguidamente esta mistura incorporada na quantidade total do produto a conservar. Trabalhar a temperatura entre 50° e 60° C.

O *Oxydex* 2388, que é o α -tocoferol adicionado de potencializadores de sinergia, é uma substância mole, acastanhada, de consistência untuosa, praticamente inodora e insípida nas concentrações em que é usada.

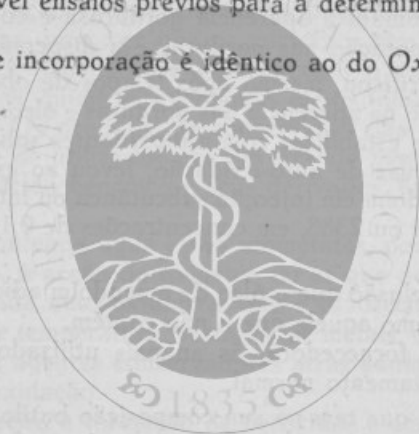
Fluidifica pelo aquecimento, dando um líquido castanho. Deve evitar-se tanto quanto possível o aquecimento a mais de 100° C.

Bem tolerada pela pele, facilmente emulsionável e de boa conservação. Por vezes, a aparição de pequenos pontos escuros na massa compacta, é um fenómeno sem importância para as propriedades antioxidantes do produto. Emprega-se em percentagens que variam de 0,02 a 0,2, conforme a gordura a preservar. O processo de incorporação é idêntico ao do *Oxynex 2004*. O *Oxynex 2378*, que é um fenol alquilado com potencializadores de sinergia, é uma substância amorfa, inodora, branco-marfim, fundindo entre 50-60° C, facilmente solúvel na acetona, benzeno, tetracloreto de carbono, muito solúvel nos alcoois alifáticos, insolúvel na água e de boa conservação.

O seu emprego é extensivo aos óleos de peixe, às emulsões de óleo de figado de bacalhau e a diversos produtos técnicos industriais.

Emprega-se em percentagens que variam de 0,005 a 0,1, sendo a dose óptima condicionada ao tipo de gordura a conservar. Como para os anteriores, é aconselhável ensaios prévios para a determinação das quantidades necessárias.

O processo de incorporação é idêntico ao do *Oxynex 2004*.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

VERIFICAÇÃO DOS INJECTÁVEIS POR MEIO DA ESPECTROFOTOMETRIA NO ULTRA-VIOLETA

HOFSTRA, R. e REKKER, R. F.: *Pharm. Weekblad*, 93, 417 (1958)

Todos sabemos o valor da espectrofotometria no U.V. não só na identificação e avaliação de pureza de vários medicamentos de uso corrente, mas sobretudo na sua determinação em preparados galénicos.

Os AA. referem-se a este método de análise como meio de verificação das alterações dos medicamentos injectáveis com a esterilização e tempo de armazenamento, apresentando alguns exemplos que mostram que nem sempre são fáceis de interpretar os resultados obtidos.

Assim o p-hidroxiopropiofenona apresenta um máximo de extinção a 274 m μ , e a impureza principal (orto-derivado) tem uma absorção pequena nessa zona, que não interfere no valor obtido por espectrofotometria — o qual está de acordo com a percentagem real de p-hidroxiopropiofenona, determinada por processos químicos; a impureza pode identificar-se e do-sear-se a 325 m μ (zona em que apresenta um máximo característico).

O «ciclospasmol» é um exemplo em que as impurezas aumentam a percentagem determinada por espectrofotometria na zona de 258 m μ , pois obtém-se um valor de 110 % num produto que contenha 99,8 % de pureza e 0,2 % do éster fenilglioxílico (que apresenta uma absorção proporcionalmente muito maior nessa zona do U.V.).

No sulfato de atropina e no cloreto de petidina (que apresentam um espectro no U.V. muito vizinho, com um máximo a 257 m μ) este método físico de análise não permite avaliar as alterações produzidas pela esterilização dos injectáveis, porque os produtos de decomposição mantêm intacto o anel benzénico responsável pelo espectro.

Sucede, porém, que o grupo fenílico se acha conjugado com um outro grupo cromóforo, o espectro de absorção pode apresentar um segundo máximo; isso acontece no ácido p-aminosalicílico em que existe um máximo a 265 m μ e outro a 298 m μ (devido ao carboxilo). Assim, nos produtos decompostos por descarboxilação e subsequente formação de m-aminofenol, não só se observa aumento de extinção a 280 m μ (característica do M.A.F.), mas também uma diminuição de extinção a 298 m μ (proporcional à descarboxilação).

O espectro do cloridrato de metadona (composto que contém dois núcleos benzénicos) tem dois máximos, a 259 m μ e 293 m μ ; este máximo seria o mais característico, pois falta no acetato de α metadilo.

Por último, os AA referem um caso — o dos injectáveis de fenobarbital sódico — em que a análise espectrofotométrica pode dar valores de

98 % em medicamentos parcialmente decompostos e que doseavam 92 %, pelo método argentimétrico de BUDDE; o facto deve-se a que tanto aquele barbitúrico como os seus produtos de decomposição (que possuem intactos os grupos fenílicos) tem sensivelmente a mesma extinção a 254 m μ .

A. M. L.

FARMÁCIA GALÉNICA

ESTUDO BACTERIOLÓGICO DE POMADAS OFTÁLMICAS

WICK, R. W. V. e GRANSTON, A. E.: *J. Am. Pharm. Assoc. Sect. Ed.*, 47, 193 (1958)

Os AA. descrevem um método para determinar o número de bactérias presentes em um grama de pomada oftálmica.

De 83 amostras de produtos comerciais, 71 revelaram contaminação por bactérias. As pomadas observadas continham as substâncias mais vulgarmente utilizadas em oftalmologia, e que constam dos seguintes grupos: antibióticos; sulfas; compostos de mercúrio; cortisona e hidrocortisona; ácido bórico e um grupo de substâncias várias, com excepção da cortisona.

Do 1.º grupo foram observadas 28 amostras e somente 11 eram estéreis; do 2.º grupo observaram-se 9, das quais 8 estavam contaminadas; do 3.º grupo, 21 e nenhuma estéril; do 4.º grupo, 4 e nenhuma estéril; do 5.º grupo, 6 e todas contaminadas e do 6.º grupo, 15 também todas contaminadas. Este último grupo, por não conter agentes bactericidas, foi o que mostrou maior número de bactérias — 65 por grama de pomada.

Em pomadas preparadas pelos AA. e contaminadas com *Micrococcus pyogenes var. aureus*, estuda-se a acção de alguns agentes anti-bactericos, com o seguinte resultado:

Cloreto de benzalcónio a 1:5.000, destrói	98 %
presentes;	
Clorobutanol a 0,5 %, destrói	89,3 %
Álcool benzílico a 0,5 %, destrói	99,6 %
Clorobutanol 0,25 e álcool benzílico 0,25 %, destrói	72,7 %

donde se conclui que o agente bactericida mais eficaz foi o álcool benzílico a 0,5 %.

Propõe-se ainda uma base para pomadas oftálmicas em que não entra a vaselina:

Cera branca	1 parte
Álcool cetílico	4 partes
Delyl extra (*)	4 partes

Esta base que contém 0,16 % de água, teria a vantagem de ser miscível com a secreção lacrimal, e pode ser esterilizada pelo calor seco a 175° por 2 horas, sem decomposição aparente.

A. M.

(*) Givaudan Delawanna, Inc.

BIBLIOGRAFIA

FARMACOPEIA BRITÂNICA 1958

1 vol. enc. 1012 págs., pr. 63/— + 41 — (porte)

THE PHARMACEUTICAL PRESS, 17 Bloomsbury Square W C 1

Organizada dentro dos mesmos moldes e aspecto tipográfico da edição anterior (1953), acaba de ser publicada a nova edição da «British Pharmacopoeia», elaborada por uma comissão de 16 membros, presidida pelo Prof. Dunlop, da Faculdade de Medicina de Edinburg, com a colaboração de 22 subcomissões (a maioria das quais constituídas por mais de dez membros).

Trata-se de um volume de mais de 1.000 páginas, das quais cerca de 700 são ocupadas com as monografias de fármacos e seus preparados galénicos; a parte final inclui os habituais capítulos de: reagentes, métodos físicos, ensaios limites, métodos químicos, ensaios biológicos, provas de esterilidade, ensaio do vidro, ensaios dos comprimidos, etc.

Como sempre, verifica-se uma extensa lista de fármacos e preparados galénicos eliminados (mais de cem) entre os quais se encontram medicamentos de uso frequente entre nós, mesmo em serviços hospitalares (salicilato de bismuto, subgálio de bismuto, pomadas de penicilina, injectável de morfina e atropina, oxicianeto de mercúrio, pepsina, fenilbutazona, sulfatiazol, supositórios em geral, etc.).

Também vários medicamentos sofreram modificação de nomenclatura (geralmente no sentido de aproximação dos nomes da Farm. dos E. U. A. e muitos dos quais diferem da Farm. Internacional); em outros houve alterações da composição ou das doses aconselhadas.

Entre as monografias que sofreram modificações citamos em especial as seguintes: solução de adrenalina (preparada com o tartarato) excipiente para pomadas oftálmicas (que contém 10 % de parafina líquida, 10 % de lanolina e 80 % de vaselina amarela), comprimidos de nitroglicerina (com manite) comprimidos de isoprenalina (com ácido cítrico e metabisulfito) xarope de bálsamo de Tolu (preparado com um cozimento).

Independentemente dum grande número de medicamentos já incluídos na Farm. Brit. pela adenda de 1955 (grande parte dos quais se manteve nesta edição), mais de 150 monografias foram acrescentadas, sobretudo de fármacos novos e seus preparados.

Citamos, em especial, as seguintes, também usados correntemente nos nossos Hospitais Gerais: esponja de gelatina, acetazolamida (*Diamox*), hidróxido de alumínio coloidal, amobarbital (*Amital*) cloreto de antazolina (*Antistina*), bacitracina, penicilina-benzatínica, cloreto de clorpromazina (*Largactil*), injectável de dextrano (*Intradex*), eritromicina (*Iloticina*), gama-globulina, hidrocortisona, sulfato de neomicina, tartarato de pentoloneo, fenoximetilpenicilina (*Penicilina V*) cloreto de fenilefrina (*Neo-sinefrina*) adipato de piperazina (*Verzina*) prednisona, prednisolona, reserpina (*Serpasil*), cloreto de tetraciclina (*Acromicina*), tiomersal (*Mertiolato*), etc.

Embora discordemos da falta de critério uniforme verificado nesta e outras edições da Farm. Brit. quanto às monografias gerais das formas galénicas (algumas das quais nem são referidas, como as de pomadas, extractos, supositórios, xaropes) queremos referir que são dignas de nota, pela sua extensão e bom critério de elaboração as de injectáveis (com definição, técnicas de esterilização, características dos excipientes e rolhas de borraça, problema da adição de conservantes, ensaios do volume do líquido e variações de peso, esterilidade, embalagem, etc.) e de comprimidos (com definição, tipos, técnicas de preparação, adjuvantes, drageificação, ensaios de uniformidade de peso, de diâmetro e de desagregação, embalagem, etc.).

Ao concluirmos este breve comentário sobre a nova edição da Farm. Britânica, queremos felicitar os farmacêuticos ingleses e agradecer ao editor («Pharmaceutical Press», de Londres) a valiosa oferta de mais este volume, que irá enriquecer a biblioteca da Sociedade Farmacêutica Lusitana.

QUALITATIVE ARZNEIMITTELANALYSE

por H. MÜHLEMANN & A. BÜRGIN

2.^o ed. não modificada, 1 vol. cart. 20,5 × 12,5, 285 págs., 6 fig.

ERNST REINHARDT VERLAG, MÜNCHEN/BASEL, pr. cart. DM 8.80, enc. DM 11.00

Os autores desta obra são o professor de Farmácia Galénica da Universidade de Berne e o director do Instituto de comprovação de medicamentos da Associação dos Farmacêuticos Suiços.

A análise dos medicamentos é uma prática relativamente recente mas que encontra cada vez maior justificação pois desde que a terapêutica é, hoje, aplicada em bases rigorosas, não faz sentido que sejam postos à sua disposição medicamentos cuja acção não esteja comprovada.

O assunto tem, além disso, enorme actualidade para nós, farmacêuticos portugueses, desde que se estabeleceram as recentes disposições legais que exigem a comprovação dos medicamentos especializados.

A obra que apresentamos está feita com equilíbrio e mostra a preocupação de ser útil. Destina-se, como se diz no prefácio, não só aos farmacêuticos mas também aos estudantes de Farmácia. Está dividida em três capítulos. O primeiro trata dos métodos gerais de separação de substâncias, métodos da técnica de química laboratorial: Cristalização, Destilação, Extracção, etc. O segundo, já de aplicação, trata do isolamento das substâncias activas dos diversos tipos de medicamentos: Soluções, Comprimidos, Pomadas, Emulsões, etc., descrevendo as técnicas aconselháveis para esse fim. O terceiro capítulo, por fim, apresenta uma marcha geral que conduz à identificação das substâncias isoladas: Determinação dos caracteres, solubilidade, produtos de degradação, reacções de identificação e obtenção de derivados; e fornece as características dos principais fármacos.

Achamos que esta obra é de aconselhar aos farmacêuticos que se ocupam no controle dos medicamentos e que pode também ser proveitosa como obra didáctica.

A. Mourato

PETITE ENCYCLOPÉDIE MÉDICALE

por HAMBURGER, J.

10^{ème} ed., 1 vol. enc. 1.191 págs., 17 × 12, pr. 3.500 frs. + T. L.

ÉDITIONS MÉDICALES FLAMMARION, 22 r. de Vaugirard, Paris VI.

A presente obra reúne a informação actualizada necessária para o diagnóstico e para a terapêutica numa forma metódica e de fácil consulta. Está dividida em três partes: A primeira reúne por ordem alfabética as medicações e as técnicas terapêuticas, isto é, não só os fármacos em uso mas também os outros meios que a medicina utiliza, como hibernação artificial, transfusão, radioterapia, soros e vacinas, etc. A segunda parte apresenta as doenças classificadas, e para cada doença o diagnóstico, o tratamento e mais informação necessária. A terceira parte apresenta com pormenor, embora numa forma sintética, as técnicas laboratoriais de diagnóstico: bacteriologia, hematologia, radiografia, electro-diagnóstico, etc. Além desta matéria estão incluídas na obra informações diversas de regimes, legislação, posologia, dados fisiológicos normais, etc. Livro de consulta útil não só para médicos mas também para farmacêuticos.

A. Mourato

PHARMAZEUTISCHES WÖRTERBUCH

(Dicionário farmacêutico) 2.^o ed.

por C. HUNNIUS

1 vol. cart. 19 × 12, 610 págs., 16 tab., 80 grav., pr. DM18,40

WALTHER DE GRUYTER & Co., Berlin 1955.

Trata-se de um dicionário das matérias com interesse para a medicina e a farmácia. Nele se apresentam com descrição resumida, os fármacos de uso actual (químicos e vegetais), os produtos biológicos, os aparelhos e instrumentos da manipulação farmacêutica e

da análise, as doenças principais, os métodos (como a cromatografia, a determinação de pontos de fusão, etc.), etc.

Complementarmente contém 16 tabelas com informação útil, como por exemplo:

Venenos e antidotos, Incompatibilidades, Doses máximas, Reacções coradas de alcalóides, Pesos atômicos, Principais núcleos da química orgânica, Teor de vitaminas nos alimentos, Análise de urinas, etc.

A. Mourato

COLLECTANEA PHARMACEUTICA SUECICA

Vol. XI-XIII, 1956-57

Trata-se dum volume organizado dentro dos moldes habituais, com separatas de trabalhos de investigadores suecos, sobretudo publicados na revista *Svensk Farmaceutisk Tidskrift*. Consta de 35 trabalhos, alguns dos quais escritos em francês, inglês ou alemão dum modo geral com elevado nível científico e dos quais destacamos os seguintes:

- 1) O «contrôle» das preparações de extractos hepáticos (J. Braun).
- 2) Ensaio físico-químico das rolhas de borracha para frascos de injectáveis (K. Arnboyer).
- 3) Análise quantitativa de associações sulfamidicas por meio da electroforese em papel (S. Ljungberg).
- 4) Os «Ampins» — ampolas auto-injectáveis (O. Tauberman).

A. Marques Leal

SUPPOSITORIEN

por von CZETSCH-LINDENWALD, H.

1 vol., 136 págs., enc., 12,50 DM — porte

EDITIO QUINTOR, Aulendorf i. Württ.

O presente trabalho reúne o essencial sobre supositórios e, sem pretender ser exaustivo é, todavia, muito completo; a preocupação principal do autor, professor de Tecnologia Farmacéutica na Faculdade de Farmácia de Alexandria, foi apresentar, não só com espírito informativo mas também crítico, as recentes aquisições na matéria que versa, principalmente no que respeita às bases para supositórios.

O autor justifica a sua obra pela utilização crescente que recentemente está a ter a via rectal na administração de medicamentos que antes se applicavam por via oral e parentérica.

Ordenada com método, a monografia toca em todos os pontos importantes da matéria: bases, anti-oxidantes, métodos de controlo técnico, de preparação, aparelhos utilizados, embalagem, etc.

O trabalho contém 216 referências.

A. Mourato

NEW and NONOFFICIAL DRUGS 1958

1 vol. enc. 645 págs. 19 × 12, pr. \$3.70

J. B. LEPPINCOTT COMPANY, 227 South Sixth Street, Philadelphia

Com a excelente apresentação gráfica habitual aparece este ano o «New and Nonofficial Remedies» (N. N. R.) com o título mudado: «New and Nonofficial Drugs» (N. N. D.), compilação do «Council on Drugs», anteriormente «Council on Pharmacy and Chemistry».

Como nos volumes anteriores, mantém-se o interesse prático e teórico desta obra para a classe farmacéutica.

O N. N. D. 1958 apresenta 48 monografias de novos medicamentos, citando-se entre eles: aminometradine, cloreto de clorisondamine, cloridrato de cloroprocaína, ciclo-serina, dihidrotaquisterol, hexetidine, hidrabamina penicilina V, leucovorine cálcico, novobiocinas sódica e cálcica, fenaglicodol, penicilina V potássica, polivinilpirrolidona iodada,

fosfato de primaquina U. S. P., cloridrato de promazina, enantato de testosterona, fosfato complexo de tetraciclina, tolbutamida.

Foram omitidas 9 monografias do volume de 1957, além das 4 seguintes, de medicamentos que já se não encontram no mercado: clorofenotano, furazolidona, hidrabamina penicilina G e isetonato de estilbamidina.

Igualmente se nota na presente publicação uma ordenação diferente sob o ponto de vista farmacológico.

M. A. Constantino

THE MEDICAL and VETERINARY IMPORTANCE of COCKROACHES

por ROTH, L. M. & WILLIS, E. R.

1 Vol. br. 147 pág., numer. ref.^{aa}

SMITHSONIAN INSTITUTION — Washington (publ. n.º 4299), 1957

O presente livro trata, principalmente, das doenças cujos agentes as baratas podem transmitir: Virus, Bactérias, Fungos, Protozoários e Vermes e das alergias que podem desencadear. Complementarmente apresenta dados gerais sobre o seu *habitat* assim como dados que serão desconhecidos da maior parte tais como a utilização das baratas na alimentação humana e o emprego de preparados de baratas no tratamento de diversas doenças.

A. Mourato

GUIA DE LA UNIVERSIDAD DE MADRID — 1957

1 Vol. br. 361 págs.

Programas e horários dos cursos das diferentes Faculdades e Escolas. Contém diversas informações úteis como Legislação, Calendário académico, etc.

A. Mourato

BIBLIOGRAFIE DEUTSCHER ÜBERSETZUNGEN aus den SPRACHEN der VÖLKER der SOWJETUNION und der LÄNDER der VOLKSDEMOKRATIE

Abteilung I, Wissenschaftliche Literatur

VERLAG KULTUR und FORTSCHRITT — BERLIN

Publicação mensal da bibliografia das traduções em língua alemã dos trabalhos científicos publicados nas línguas da União Soviética e das Democracias Populares. São mencionadas não só as traduções aparecidas em publicações dos países de língua alemã mas também aquelas que aparecem nas publicações dos países de origem.

Os trabalhos apresentam-se divididos em 31 categorias, entre as quais, Ciências Sociais, Técnica e Indústria, Comércio, Ciências Naturais e Matemática, Medicina, etc.

A transliteração dos caracteres cirílicos é feita segundo o sistema alemão.

É do conhecimento geral o enorme desenvolvimento que as ciências e as técnicas têm sofrido nos últimos tempos nos países para lá da cortina de ferro: é, por conseguinte, de grande interesse esta publicação, pois, devido à grande expansão que tem a língua alemã entre os países em questão, os trabalhos importantes desses países não deixarão de ser traduzidos naquela língua; por outro lado o alemão, sendo uma língua cujo conhecimento é indispensável a todos os cientistas, torna-lhes acessíveis trabalhos científicos importantes que, nas suas línguas de origem teriam de ficar praticamente desconhecidos.

A. Mourato

SECÇÃO PROFISSIONAL

EDITORIAL

Dizer que a Farmácia atravessa presentemente uma grave crise é afirmação quase desnecessária, de tal modo essa verdade se apresenta patente aos olhos de todos aqueles que de perto conhecem as condições em que se exerce a profissão farmacêutica.

Nos vários aspectos do exercício profissional, no plano do ensino e da preparação técnica, na projecção da nossa profissão na sociedade, existem temas de meditação e de estudo que seria de toda a conveniência abordar e desenvolver.

Por termos vivido um pouco alheios a essa tarefa de crítica, é que muitos problemas se encontram ainda por equacionar ou, pelo menos, não foram equacionados em ordem a um sentido geral das necessidades da profissão ou das perspectivas que para ela se devem abrir. Mais dados ao queixume do que à enunciação metódica e lúcida das causas da crise da Farmácia no nosso País, os farmacêuticos não lutam, não estabelecem um plano de acção, não criam sequer uma certa unanimidade de vistas, em absoluta necessária a um movimento de renovação. Muitos dos males de que enferma a Farmácia, muitos dos problemas que afligem os farmacêuticos, podiam encontrar solução conveniente no próprio âmbito da classe farmacêutica. Esperar que o Estado compreenda a razão das nossas queixas ou para elas encontre a solução definitiva, sem que da nossa parte se faça alguma coisa no sentido de atenuar ou solucionar os mesmos males, é atitude que só em boa verdade nos pode prejudicar.

Urge, portanto, fazer esse trabalho de revisão, não de um modo disperso e ao sabor da opinião de cada um, mas num esforço conjunto, pelos elementos mais destacados da nossa profissão representando os vários aspectos da actividade profissional.

A ideia da convocação de uma conferência, com uma ordem de trabalhos previamente estabelecida, em que se enunciassem e estudassem todos esses problemas, parece cada vez mais impor-se ao nosso espírito. Poderia essa conferência vir a realizar-se num dos próximos meses de verão, parecendo-nos que o ideal para um bom resultado seria um fim de semana passado numa região mais facilmente acessível a todos, digamos por exemplo, do centro do País. Custosamente tomámos a iniciativa; entusiasticamente lhe daremos a forma necessária se o nosso convite encontrar a boa vontade e espírito de boa cooperação que o assunto merece.

DOCTRINA

A FARMÁCIA NÃO DEVE SER CONSIDERADA UM COMÉRCIO (II)

por FRANCISCO BARBOSA
Farmacêutico

O tema proposto na «Revista Portuguesa de Farmácia» sobre a qualidade de comerciante atribuída ao Farmacêutico, com manifesto desgosto de toda a classe e reconhecidos prejuizos para a função que desempenha na sociedade, deve — segundo julgo — ser apreciado sob dois aspectos: o da legislação vigente e o da razão e da moral. Essa apreciação será feita de modo a provar a razão de um principio admitido a priori mas ampla-

mente justificado pelos factos: o de que o farmacêutico não deve ser considerado comerciante, mesmo que a isso a lei e o consenso geral actual não conduzam.

Para já, suponho ser de frizar que a classificação de comerciante resulta de um Acórdão, de uma interpretação da lei. É perfeitamente admissível que a nossa classe procure uma outra interpretação mais justa e até uma redacção mais clara da própria lei. Finalmente lembra-se que, na classificação dos actos económicos, se deve levar em conta a qualidade de quem os pratica, a intenção com que os pratica e a responsabilidade que lhe é atribuída ao praticá-los.

Por lei e de acordo com a interpretação dada pelo Prof. Dr. J. Pires Cardoso, da Universidade Técnica (*El. de Direito Comercial*), é comerciante quem:

- A — tiver capacidade comercial;
- B — praticar actos comerciais, fazendo deles profissão;
- C — exercer esse comércio em nome próprio.

Vejamos em que aspectos o farmacêutico preenche os três quesitos indispensáveis:

A — Desde que pode ser proprietário de Farmácia e se encontra inscrito na D. G. S., não há dúvida de que pode possuir capacidade comercial, visto que as inibições legais coincidem em certa medida. Portanto, admitamos que a possui.

B — A sua acção, como Farmacêutico, termina geralmente por um acto — a venda — que pode ser ou não Comercial (existem vendas que não são comerciais). Além de ser necessário que a venda seja comercial, necessário é também que da repetição desse acto faça profissão.

C — Exerce a sua profissão em nome próprio, mas resta provar que essa profissão é a de comerciante, isto é, a 3.ª condição só é discutível como complemento da 2.ª.

Vemos, portanto, que tudo se resume em decidir sobre o carácter comercial ou não comercial das vendas que efectua, e se a profissão real é a que resulta da repetição desse acto ou a que resulta de muitos outros, de natureza bem diferente e para os quais lhe é exigida uma condição que nada tem a ver com os quesitos de comerciante nem com os condicionamentos industriais ou comerciais: o Curso Superior de Farmácia.

A começar, a lei responde claramente a uma parte do tema: de facto, se o separarmos em dois campos — venda de manipulados e venda de especialidades — o primeiro caso fica logo eliminado. Assim, o artigo 464.º do Código Comercial diz que *não são comerciais «as vendas que artistas, industriais, mestres ou oficiais de officios mecânicos que exerçam directamente a sua profissão (arte, indústria ou officio), fizerem de objectos adquiridos com o fim de serem vendidos depois de transformados ou aperfeiçoados»*. Portanto, quando vende produtos de sua manipulação, drogas garantidas pela dosagem, conservação ou qualquer outra operação, o farmacêutico *não faz uma venda comercial e, consequentemente, não faz do comércio profissão*, o que equivale a dizer que não preenche os três quesitos da classificação de comerciante, mas tão-somente um que qualquer pessoa pode preencher sem ser comerciante.

Tanto quanto posso afirmar, são abrangidos pelo artigo 464.º todos os produtos que o farmacêutico é obrigado a possuir na sua Farmácia.

O segundo campo, em que se desenvolve a sua actividade profissional, refere-se às «especialidades farmacêuticas»; muitas destas poderão integrar-se no caso anterior, pois o farmacêutico as pode preparar e vender na sua Farmácia; outras, porém, são por ele adquiridas a Laboratórios industriais com o fim de poder satisfazer as receitas que lhe cheguem à Farmácia, isto é, para cumprir a sua missão dentro da Assistência na doença. Para o fazer, no entanto, ninguém lhe pergunta se tem ou não capacidade comercial, se faz ou não uma venda comercial, se dessa venda faz ou não profissão: tão-somente lhe é exigido um Curso Superior que alcança no mínimo depois de 1/4 anos de estudo e sacrificio material (em idade em que a maioria dos comerciantes o já são há muito), uma matricula na D. G. S., responsabilidades que se ligam ao risco constante da vida e saúde do cliente, conhecimentos que aplica a todo o momento nas informações que dá ao doente, nos conselhos, e até na conservação, manuseamento e garantia dessas especialidades. Ao identificar a especialidade com a receita médica que a prescreveu, assume uma responsabilidade pesadíssima e joga com conhecimentos grandes, que só são menosprezados por ignorância de quem o julga. Não mantendo as qualidades da especialidade, não obedecendo à legislação especial que condiciona a sua cedência ao doente, não a identificando correc-

tamente com a receita, não é um delicto económico que o farmacêutico comete — é um delicto grave cujo grau final, de considerar em todos os casos, é o fazer perigar a vida já abalada do doente, delicto que a lei tem de punir por forma diferente e muito mais rigorosa que a do delicto económico normal; delicto que é punido até quando dele nada resulte de prejuizo para o doente.

Nessa relação do farmacêutico com a especialidade, ao jogar o seu nome, ao assumir tão pesadas responsabilidades, ao utilizar (porque utiliza e a lei lho exige) conhecimentos de um Curso Superior, o Farmacêutico tem um trabalho e presta um serviço. Esse trabalho e esse serviço não são propriamente o de tirar a especialidade da prateleira, onde estava devidamente colocada, e entregá-la ao doente que lhe apresenta uma receita médica; são muito mais, como se afirmou. Ora se o lucro que teria na venda da especialidade fosse um lucro comercial, quem lhe pagaria esse outro serviço que resulta do exercício liberal da sua profissão? Talvez porque essa diferença entre o preço que deu pelo produto e o dinheiro que recebe é determinada de uma forma constante, julgou-se que ela representava uma diferença lucrativa sem compensação. Mas acontece que, ao vender a especialidade, esta vai valorizada por um trabalho intelectual, ainda que isso pese a quem apenas atribui dignidade aos farmacêuticos de Eça de Queirós (tão dignos como os actuais, mas mais políticos e menos evoluídos). Que vai valorizada, até os folhetos distribuídos pela Indústria Farmacêutica o provam, na Feira das Indústrias, ao chamar a atenção do público para os perigos de utilizar medicamentos sem ser através do farmacêutico. Assim, o farmacêutico não foi um mero intermediário — nem sequer um intermediário — tão característico do comércio, porquanto de alguma forma transformou a especialidade, não materialmente é certo, mas quanto à utilidade e segurança da sua utilização, bem como ao seu grau de actividade.

Mas a venda da especialidade reveste-se ainda de outros aspectos e nem poderei enunciar-los todos. Por exemplo, creio que o exercício do comércio se deve reger por princípios económicos incompatíveis com a Farmácia. É o caso da lei da Oferta e da Procura. Seria lógico que o preço de produtos de que depende a saúde humana subisse no momento em que, por diminuição dessa saúde, a capacidade aquisitiva do doente diminuísse, no momento em que a necessidade de aquisição aumentasse? Não, e a nossa legislação assim o entende ao condicionar os preços e obrigar o farmacêutico a ser pronto na execução do receituário e a não poder recusar-se a executá-lo. Portanto não deixa ao farmacêutico a possibilidade de negociar com a saúde do próximo. Não é um negócio que o farmacêutico faz: cumpre uma missão e, não fóra o medo de me chamarem sonhador aqueles que só se lembram de Santa Bárbara quando tropeja, diria que desempenha um sacerdócio!

Além desta não obediência à lei da Oferta e da Procura, além de o preço da especialidade — como o do manipulado — não ser ortodoxamente comercial nem convencionado entre os contratantes, além da Procura não dever eticamente, ser estimulada pela propaganda (a própria lei a limita grandemente), existe uma ausência de liberdade, da parte do farmacêutico, para decidir da realização ou não realização do «negócio» (!); e, além do mais, estará o outro contratante em condições de desistir do «negócio»? Saberá esse outro contratante determinar o valor do produto que adquire, e adquire-o por decisão própria?

Enfim:

1.º — O Farmacêutico, como transformador de matérias-primas que exerce directamente a sua profissão, não é comerciante, e todos os farmacêuticos são transformadores de matérias-primas sem serem obrigados a possuir qualquer produto em cuja execução não intervenham directamente em alguma fase.

2.º — No caso particular das especialidades farmacêuticas, ele continua a prestar um serviço profissional farmacêutico para o qual não é necessária, nem suficiente, a qualidade de comerciante mas sim a de farmacêutico.

3.º — Ao prestar esse serviço de natureza exclusivamente técnica e científica, adquire o direito a uma gratificação que nada tem a ver com o trabalho de um comerciante.

4.º — Os princípios elementares de economia e de psicologia comercial (Lei da Oferta e da Procura, propaganda, liberdade de realização do «negócio», preços ortodoxos, conhecimento da mercadoria por parte do comprador, possibilidade deste desistir do negócio) não são válidos no exercício da profissão farmacêutica.

À concluir direi que, sendo as palavras o instrumento do pensamento, é perfeitamente natural que os farmacêuticos que sentem não fazer do comércio profissão, tenham a auto-

ridade moral de pedir que tal epíteto seja banido da sua classe. Porque a palavra se insinua e lhe tira aquilo que realmente possui — um Curso Superior — para lhe outorgar magnánimamente aquilo que qualquer pode possuir: a qualidade de comerciante. A palavra insinua-se e desautoriza-o; esquece-se o seu curso, esquecem-se os seus conhecimentos, desacatam-se os seus conselhos, menosprezam-se as suas responsabilidades, exigem-se-lhes actos incompatíveis com a ética farmacéutica, ainda que compatíveis com a ética comercial.

E porque não suprimir essa palavra «comercial» se, para coordenar os interesses económicos ligados à arte de Farmácia tal palavra não é precisa? Porque não suprimir essa palavra, se os Farmacêuticos se não queixarem dos impostos a que ela os obriga? Porque não entregar a um único organismo a defesa dos interesses dos Farmacêuticos — não será que a generalidade dos homens tem apenas um coração, que pulsa para lhe manter a vida?

E não será que, à força de nos chamarem comerciantes, ainda venhamos a confundir a tanalбина com o chouriço?...

N. da R. — *Respondendo ao apelo formulado no nosso último número, após o artigo: «A Farmácia não deve ser considerada uma actividade puramente comercial», foi-nos enviado pelo nosso colega Francisco Barbosa o artigo que constitui o «fundo» de hoje e que muito nos honra publicar. Tanto a «Revista Portuguesa de Farmácia» como, certamente, a Classe farmacéutica estimariam contar como colaborador assíduo o autor que com tanta proficiência desenvolveu o tema proposto, tema que, conforme se diz na carta que a seguir publicamos, possui outros aspectos, que muito gostaríamos de ver tratados e desenvolvidos por quem tão bem demonstra saber fazê-lo.*

Sabemos existirem muitos colegas com ideias assentes sobre este e outros assuntos profissionais e que nos não enviam a sua colaboração porque: não vale a pena. Vale sempre a pena quando se tem razão e se sabe apresentá-la. Vale sempre a pena quanto mais não seja para mostrar que queremos e podemos ser mais úteis e que certas ideias e conceitos (por exemplo o Comércio de Farmácia) por injustas e injustificáveis, nos perturbam, nos desalentam e nos inferiorizam impedindo-nos de o ser.

Segue a carta:

«... Colegas:

A propósito da doutrina exposta na secção profissional do último número da «Revista Portuguesa de Farmácia» sobre o carácter não comercial da Farmácia, junto vos envio algumas folhas onde indico a maneira como interpretei certas passagens dessa doutrina. Não me referir a todas essas passagens significa apenas que não quis alongar muito o meu arrazoado, mas aceito plenamente tudo o que na referida secção foi dito. A minha finalidade ao enviar tais folhas é a de vos fornecer a prova de que perfilho as vossas opiniões; julgo que, para uma tentativa de resolução do problema, vos seria conveniente possuir a opinião escrita de todos os Farmacêuticos portugueses: que ela seja longa ou sintética, mas que possa servir como prova incontestável da vontade de todos. Nem por um momento duvido que a resposta será semelhante em todos os casos, embora nem todos possam apresentar soluções, para o que seria necessário um conhecimento de legislação e de coordenação económica que não possuímos.

Etc.

Francisco Barbosa.»

Aí fica a sugestão pela pena do seu autor, Ninguém o faria melhor. Esperamos que os farmacêuticos se pronunciem contribuindo assim para a boa, justa e lógica solução dum problema que nos foi criado e cujas consequências tanto têm inferiorizado, sem vantagem de qualquer ordem para a Nação, a Farmácia Portuguesa.



FARMACOPEIA PORTUGUESA

Encontrando-se em plena elaboração a Comissão de Revisão da Farmacopeia Portuguesa, na actualização do texto deste livro, pareceu a esta redacção não ser destituído de interesse relembrar um ou outro trabalho, anteriormente publicado, que focasse alguma questão que fosse recomendável ser modificada no codex nacional. Nesta ordem de ideias, inserimos nas páginas da Revista Portuguesa de Farmácia «Comentários e Recomenda-

ções» a ter em conta no Paradigma Geral de XAROPES, publicados por L. Silva Carvalho, há anos, como separata solta da revista Notícias Farmacêuticas. A circunstância de tal publicação ser volante mais justifica relembrar neste momento o seu texto, reproduzindo-o.

COMENTÁRIOS À FARMACOPEIA E RECOMENDAÇÕES PARA A SUA REVISÃO

XAROPES

Preparação a frio

A *Farmacopeia Portuguesa* adoptou como método geral de obtenção dos xaropes a dissolução do açúcar, no líquido medicamentoso, a calor brando. A operação executa-se, portanto, de preferência, em balão de vidro, a b. m. de temperatura regulada, de modo a não ultrapassar 80° no líquido dissolutivo.

Em regra, as mais recentes edições e as mais reputadas farmacopeias, sob o ponto de vista dos conceitos de farmacotecnia que adoptam, generalizaram a técnica da dissolução do açúcar a frio, salvo nos casos (que passam a figurar como excepção) em que esteja expressamente indicada a intervenção do calor.

Achamos de recomendar que o processo geral de preparação dos xaropes passe a ser o de dissolução do açúcar a frio. De tal modificação parece-nos advirem, na maior parte dos casos, atendíveis benefícios.

Recipiente de dissolução do açúcar

Num paradigma geral a eventualmente inserir, a *Farmacopeia* deveria indicar preparar os xaropes em recipiente fechado.

Há, presentemente, uma nitida falha se encararmos o seguinte aspecto da questão: a *Farmacopeia*, indica, expressamente, que a dissolução do açúcar (geralmente a calor brando) se faça, em *vaso tapado*, na preparação dos xaropes em que pretende evitar perdas de princípios voláteis (xaropes de casca de limão, de ipecacuanha, comp., de terebintina).

Esta recomendação pressupõe que, nos outros casos, a dissolução pode deixar de ser praticada em recipiente rolhado (mesmo, de preferência a *vaso tapado*)⁽¹⁾.

Ora sucede que a dissolução do açúcar a calor brando (60°-80°) em recipiente aberto, ainda mesmo em balão de vidro, material em que tal operação se deve executar, leva a uma perda de água, maior ou menor consoante vários factores (capacidade do balão, encontrar-se este mais ou mais cheio, ser provido de colo mais ou menos alto, etc.). Nalguns casos, tal perda pode não ser desprezível.

De sorte que, não mandando a *Farmacopeia* restabelecer o peso, compensando a água evaporada e não indicando (não insere paradigma geral) a densidade normal, média, destes medicamentos, torna-se de aceitar a eventualidade de, nem em todas as oficinas farmacêuticas e de nem em todas as ocasiões, os xaropes obtidos (embora respeitando o que a *Farmacopeia* estabelece) resultarem medicamentos precisamente idênticos e, aliás, preparações rigorosamente perfeitas. Como é óbvio e embora saibamos que um xarope (desde que não seja ácido) se conserva sem precipitação de açúcar ainda quando apresenta um peso específico ligeiramente superior ao valor oficialmente consagrado pelas farmacopeias (1,32 a 115°), a verdade é que (sobretudo se certos factores favorecerem a hidrólise da sacarose) os xaropes preparados em recipiente aberto podem apresentar uma concentração um tanto exagerada que comprometa a sua efectiva conservação.

Parece-nos, pois, que a *Farmacopeia*, num paradigma geral a criar, deveria estabelecer que a dissolução do açúcar se realizasse em recipiente fechado (e isto quer se

(1) Na realidade, vaso tapado não corresponde precisamente a recipiente rolhado ou seja perfeitamente fechado, como até se depreende por a *Farmacopeia* estabelecer a dissolução em vaso tapado também na obtenção de xaropes em cuja preparação manda dissolver o açúcar já não à temperatura geral adoptada, calor brando (a banho-maria entre 60°-80°, portanto), mas a banho-de-água (a banho-maria fervente), como nos xaropes de bálsamo de Tolu, de benzoato de sódio, de casca de laranja, de quina ferruginosa, de quina vinoso.

Ora enquanto a dissolução a calor brando (temperatura média de 70°) é praticável em balão perfeitamente rolhado, o mesmo já não sucede se a dissolução se promover a banho-de-água.

relatório ao processo de dissolução a frio, quer se mantenha a dissolução a calor brando), salvo nos casos, claro, em que se recomende um começo de ebulição.

Na realidade, embora concordemos com a Comissão redactora da Farmacopeia ao deixar escrito, no *Relatório* da edição de 1935 (p. XIV), que «descrever minúcias e artificios de técnica, que variam com a escola e as preferências de cada profissional, seria toleima», achamos que a inclusão de tal pormenor, na redacção em que se precise o modo preparatório, não está fora do próprio critério adoptado por aquela comissão, pois aceita que «marcar os preceitos (por certo, suficientemente completos) a observar na técnica de preparação das fórmulas officinaes representa dever de um livro official (*Relatório*, p. XIV)».

Filtração dos xaropes

A Farmacopeia, após a dissolução do açúcar, dá por concluída a preparação dos xaropes. Não manda proceder à filtração⁽²⁾. Ora sucede que, por o açúcar se apresentar conspurcado por fios de linhagem dos sacos de acondicionamento e outras particulas insolúveis estranhas, o xarope apresenta-se, quase sempre, após a dissolução do açúcar, como uma solução não completamente limpida, tal como estes medicamentos se devem mostrar.

Torna-se imprescindível filtrar a solução medicamentosa sacarina obtida. Só após esta complementar, mas necessária operação, se poderá, com propriedade, dizer que se dispõe de um xarope.

Xaropes obtidos por extractos fluidos

Parece-nos recomendável que a Comissão da Farmacopeia modificasse a preparação de alguns xaropes, substituindo a técnica actual de os preparar pela sua obtenção à custa de extractos fluidos⁽³⁾.

Já, anteriormente, analisámos este modo de preparar xaropes. Já nessa altura discorremos sobre a valia de tais preparações assim obtidas, as vantagens que o seu emprego pode apresentar, os casos particulares em que se recomenda a sua utilização.

Estamos convencidos que resultaria aperfeiçoamento farmacotécnico e beneficio farmacodinâmico para alguns quantos xaropes, se passassem oficialmente a ser assim preparados. Tudo dependeria da criteriosa escolha dos xaropes a modificar.

Evidentemente, não calam em nós com suficiente peso, só por si, argumentos de ordem prática que os defensores do processo apontaram. A feição científica, que deve caracterizar o exercício profissional e pela qual cada vez mais urge pugnar, não pode permitir que se defenda um ponto de vista farmacotécnico exclusivamente por que seja mais simples. Como é óbvio, a simplificação só é norma desejável se, correspondentemente, daí não resultarem desvantagens de outra ordem.

Mas precisamente porque assim discorremos e condenariámos qualquer adaptação, nesse sentido, que não visasse reais interesses de melhoramento das preparações, também, coerentemente, não compreendemos estorvos à introdução de certas técnicas, embora inovadoras, quando consigo tragam reais aperfeiçoamentos para as fórmulas.

Ora é incontestável que, no caso concreto que nos ocupa, existem alguns xaropes cuja preparação, extemporânea, à custa do respectivo extracto fluido, se mostraria superior à adoptada officialmente.

Tudo dependerá da criteriosa escolha dos xaropes a assim obter e do estabelecimento de racionais fórmulas e adequadas técnicas de preparação das soluções extrativas concentradas, intermediárias, a usar. Nem quer dizer que o mais indicado, por uma ou outras circunstâncias, seja sempre o extracto fluido, mas a própria tintura, nalguns casos. Nem tão pouco se deverá depreender que, ao considerarmos tais modificações farmacotécnicas nas preparações de alguns xaropes, pensemos exclusivamente no modo de obtenção clássica de junção de 1 p. de extracto e 9 p. de xarope comum, mas o arranjo mais consentâneo em cada caso particular.

Parece-nos que este problema deveria merecer ponderada atenção em futuras revisões da Farmacopeia.

(2) Exceptuam-se os casos, que nada têm que ver com a generalidade, pois a causa determinada aí é outra, em que a Farmacopeia aponta a passagem por coador de lã, no caso dos xaropes de sucos.

(3) Isto sem prejuizo de possíveis outras modificações aperfeiçoativas da técnica de alguns destes medicamentos incluídos na Farmacopeia.

Como é natural que até certo ponto assim houvesse sucedido, as farmacopeias apressaram-se ou tardaram a incluir nas suas páginas a preparação de xaropes à custa de extractos fluidos conforme a opinião acerca de tal modo de obtenção destes medicamentos perfilhada pelos comissionados para redigirem as suas edições.

O caso é bem flagrante entre dois países confinantes e em que a interpenetração científica foi desde sempre notável.

A *Farmacopeia Belga* adoptou bem cedo este modo de preparação, enquanto o *Codex* só na edição de 1937 consagra nas suas páginas o processo.

Na Bélgica, a opinião acatada de F. RANWEZ, defensor pertinaz da obtenção de xaropes por extractos fluidos (*) que, além de farmacêutico, doutor em ciências naturais, professor titular na Universidade de Lovaina e membro da Academia de Medicina da Bélgica, era secretário da Comissão redactorial da *Farmacopeia Belga* (decreto real de 18 Jan. 1909), contribuiu para que este livro, no suplemento de 1912 à sua edição terceira, consagrasse oficialmente este modo de obter xaropes.

Na França dá-se precisamente o inverso, apesar de vários nomes defenderem com particular vigor estes, então novos, preparados (**).

Aliás, a questão assume neste país, por vezes, aspectos de acalorada celeuma.

O facto de só tardiamente o *Codex* perfilhar este modo de obter xaropes, deve-se, sem dúvida, em grande parte, à repercussão da conceituada opinião de BOURQUELOT (ele próprio membro da Comissão do *Codex* de 1908) que se mostrou um denodado combatente contra tal inovação.

Ora na Comissão redactora da *Farmacopeia* de 1937, que oficializou o processo, destaca-se o nome de um dos mais vigorosos defensores destes preparados em terras gaulesas, o de A. GORIS...

Paradigma geral de Xaropes

Os comentários à *Farmacopeia* que presentemente estamos fazendo dizem, como é óbvio, apenas respeito ao capítulo, presente, de Generalidades. Representam apenas, pois, modificações de ordem geral o que neste momento preconizamos.

(*) RANWEZ já em 1894 publicou importantes trabalhos (Extraits fluides pour préparations extemporanées de sirops — *Journ. Pharm. d'Anvers*, 1894, Jan., em grande parte transcritos, ao tempo, entre nós, pela *Gazeta de Farmácia*, 1894, 12 (4.ª sér.), 19, 37, 52, 69) apologeticos do emprego de extractos fluidos na preparação de xaropes.

(**) Um dos primeiros autores que se apresentou neste país a defender este modo de obtenção dos xaropes foi H. BALLEBRES (*Union pharm.*, 1874, Juill.), dando documentadas indicações de fórmulas diversas e modo de preparação que lhe parecia mais recomendável para cada caso.

HUCKEL, alguns anos mais tarde, publicava um artigo (*Union pharm.*, 1882, Juill.) em que defendia, calorosamente, a preparação de xaropes por meio do emprego de extractos fluidos, pretendendo provar as vantagens do método de preparação e as qualidades dos xaropes resultantes. No mesmo ano, BENOIST (*Union pharm.*, 1882, Sept.) vem à liza, igualmente como defensor deste processo de obter estes medicamentos.

Os partidários deste método procuraram reforçar o seu ponto de vista reproduzindo, por vezes, extensamente as opiniões autorizadas de estrangeiros. É assim que o importante trabalho assinado pelo professor belga RANWEZ, a que já fizemos referência, é transcrito integralmente em França (*Union pharm.*, 1894, Fév., Mars, Avril).

CHAMOIN escreve, em 1899, toda uma série de artigos de apologia ao emprego dos extractos fluidos, salientando a comodidade do seu uso e a vantagem de permitirem evitar a fermentação dos xaropes, afirmando-se esperançado de ver a Comissão do *Codex* inscrever estes extractos para a preparação extemporânea de xaropes.

Parece que foi, na verdade, com certo desapontamento que os profissionais apenas viram na edição de 1908 os extractos fluidos normais, os então chamados extractos fluidos americanos, por adjectivação alusiva à sua proveniência. Esta decepção passou a transparecer, imediatamente, na imprensa. DACLIN, pouco depois de aparecer a nova edição do livro oficial, escrevia: «les extraits fluides ont leur place au soleil pharmaceutique tant le courant qui les port est puissant. Si le dignus intrare n'a pas été prononcé par la Commission de 1908, il ne s'ensuit pas que cette Commission ait prononcé un veto formel».

A debatida questão não havia, pois, sido amortilhada com a exclusão oficial. Antes, ao contrário, o ano de 1910 é assinalado por uma acesa querrela entre apologetas e adversários da preparação dos xaropes por este processo.

Um certo número de inspectores de Farmácia, reunidos na então Escola de Farmácia de Paris a 27 de Maio de 1910, sob a presidência do Prof. GAUTIER, assistido por FAYOLLE, que era director do laboratório especial para análise de amostras de medicamentos recolhidos nas farmácias, tratando da questão «se o farmacêutico inspector deve proibir o emprego de xaropes à custa de extractos fluidos», deliberou não se dever apreender os extractos fluidos para xaropes, havendo apenas lugar para se considerar o valor dos xaropes obtidos.

A reacção não se fez esperar. Após conhecida esta decisão (*Réport de Pharm.*, 1910, Août), o Conselho de Administração da Associação Geral dos Sindicatos Farmacêuticos reúne e lastima a decisão dos inspectores

Ora a compilação de noções de ordem genérica pressupõe a existência de um paradigma geral que estabeleça as normas gerais operatórias destes medicamentos.

Presentemente, o nosso livro oficial não insere paradigma para estas preparações.

Reconhecemos não ser, talvez, de absoluta necessidade incluir na Farmacopeia um paradigma geral de xaropes. Não nos passa também despercebido que tem constituído critério da *Farmacopeia Portuguesa* reduzir o número de paradigmas gerais àqueles em que, de uma forma mais imperiosa, se torna necessário estatuir normas gerais preparatórias. No entanto, não vemos que represente quebra do critério genérico adoptado, se se fizer incluir um paradigma geral destes medicamentos. A razão justificativa poderá assentar na vantagem de se estatuirem normas gerais preparatórias para os xaropes omissos, além da necessidade de se estabelecer cuidados e exigências a respeitar na generalidade dos casos.

No paradigma geral, poder-se-ia precisar o conceito da forma medicamentosa, se tal critério, que não está nas tradições do nosso livro oficial, viesse a ser perfilhado, estendendo-se, numa revisão, a todas as formas que incluem artigo geral, à semelhança do que fazem as farmacopeias estrangeiras. Esta referência, eventual, será condicionada pelos critério e normas gerais que porventura se viessem a adoptar.

Caberia, porém, ao paradigma geral doutrinar sobre as linhas gerais do *modus operandi* (para precisão das quais se deveria tomar em conta as considerações de pormenor anteriormente postas), estabelecendo por forma suficientemente dissociada as técnicas apresentando certo grau de diferenciação (como, pelo menos, a preparação de xaropes de sucos da dos restantes xaropes). Deveria, ainda, fixar o valor geral da densidade, referir algum conceito ou ensaio simples sobre conservação⁽⁶⁾, precisar normas de acondicionamento e conservação⁽⁷⁾. E a propósito de conservação, não vemos qualquer razão plausível para que a Farmacopeia não patrocine o emprego dos *p*-hidroxibenzoatos de metilo e propilo como conservadores dos xaropes facilmente alteráveis. Parece-nos doutrina mais útil, por ser mais cómoda de seguir e proporcionar até mais eficientes resultados, do que aconselhar, como algumas farmacopeias o fazem nos seus paradigmas gerais (Espanhola, Suíça), usar frascos acondicionadores estêreis naqueles casos, restritos, em que a sua precária conservação o recomende.

(*Bull. de l'Assoc. général*, 1910, (Sept.)) reafirmando a obrigatoriedade dos modos de preparação indicados no Codex (que não incluía extractos fluidos para xaropes) e a impossibilidade de controlar os produtos. Entretanto, BOURQUELOT, que além de membro da Comissão redactora do Codex da edição de 1908, que não perfilhou o emprego destes extractos fluidos, era professor da Escola de Farmácia de Paris e membro da Sociedade de Farmácia de Paris, interveio, protestando, vigorosamente, endereçando uma expressiva carta ao Presidente da Câmara Sindical do Sena.

Apresenta, em seguida, a questão à Sociedade de Farmácia de Paris, em 9 de Novembro do mesmo ano. GORIS aparece a defender a preparação dos xaropes por meio de extractos fluidos. Generaliza-se uma discussão bastante viva sobre o assunto em que tomam parte, além destes dois principais contendores, BOURQUELOT e GORIS, também LÉGER, HÉNRISSÉY, HÉRET, CHAMPIGNY.

GORIS esboça-se por demonstrar os benefícios que podem advir de alguns xaropes serem assim preparados, pretendendo mostrar que tal processo preparatório não deve ser pura e simplesmente banido.

A notória influência de BOURQUELOT prevalece na opinião do conclave, que vota a resolução seguinte: «Considerando os textos legais e o Codex actualmente em vigor, a Sociedade de Farmácia de Paris protesta contra a tolerância proposta para a preparação das fórmulas do Codex à custa de extractos fluidos».

GORIS, embora batido na Sociedade de Farmácia, não se dá por vencido trazendo a argumentação laudatória, que se mostrara improficua no seio da Sociedade, ao conhecimento da grande massa profissional. Muito pouco depois da referida, célebre e viva sessão da Sociedade, subscreve um magistral artigo, de colaboração com L. ARNOULD (*Bull. Sc. pharmacol.*, 1910, 17, 697) de calorosa defesa dos extractos fluidos para xaropes, artigo em que são explanados todos os pormenores favoráveis ao seu ponto de vista. A concluir, deixa escrito que: «A Comissão permanente do Codex faça o estudo das fórmulas dos extractos fluidos para preparação de xaropes, tendo em vista a inscrição no formulário legal. Este voto todos os farmacêuticos franceses o formulariam de boa vontade e desejariam a sua rápida resolução».

No ano seguinte, PATROUILLARD (*Bull. Sc. Pharmacol.*, 1911, 18, 96), pugna insurgindo-se contra o abuso do emprego destes extractos de preparação variável e desconhecida, mas propõe, por outro lado, que se proceda ao estudo de todos os casos em que o uso de tais preparados se torna recomendável.

Este ponto de vista devia traduzir o sentido do grande público farmacêutico após o artigo de GORIS.

Entretanto, a primeira Grande Guerra veio trazer o silêncio à questão e o problema veio-se arrastando no mesmo pé: modo preparatório não reconhecido oficialmente, mas utilizado largamente pelos práticos, até que, finalmente, a edição do Codex de 1937 legalizou o emprego destes extractos para a preparação de alguns xaropes, técnica que a prática, já há muito, havia consagrado em terras francezas.

(6) Temos encontrado em algumas oficinas farmacêuticas xaropes para os quais uma sumária observação com facilidade denunciaria uma franca alteração fermentativa.

(7) Numa ou noutra oficina são observáveis condições precárias respeitantes a pormenores elementares de conservação: xaropes acondicionados em frascos enormes, de consumo demorado, com pequenas porções residuais; xaropes expostos à acção do calor, à actuação da luz, etc.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

182) Pergunta—Peço o favor de, na «Revista Portuguesa de Farmácia» — secção de Perguntas e Respostas — me darem a fórmula da *Pomada de Alfazema*. Muito grato, — A. T.

Resposta—Não sabemos nem encontramos uma única fórmula de pomada de alfazema. — J. O.

183) Pergunta—No doseamento da cantaridina, nas cantáridas, obtenho sempre, seguindo a técnica da Farm. Port., IV Ed., resultados não concordantes entre si. Consegui resultados aceitáveis seguindo a técnica do Codex Britânico de 1949.

Podem esclarecer-me acerca dos maus resultados obtidos? Tratar-se-á de erro pessoal ou será mais uma alinea a considerar numa nova e bem desejada Farmacopeia Portuguesa? Agradecendo a publicação duma resposta, creiam-me muito grata e atenciosamente — ANA MAFALDA.

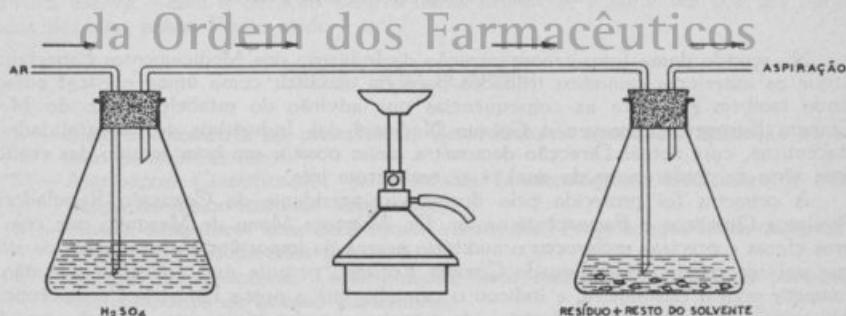
Resposta—Expomos em seguida o que se nos oferece sobre o doseamento da cantaridina, nas cantáridas, segundo a técnica da Farm. Port., IV Ed.

Os métodos de doseamento do princípio activo das drogas baseados na sua extracção e pesagem, com prévia purificação do resíduo, além de serem longos, estão sujeitos a muitas causas de erro. Principalmente quando, como no caso presente, o solvente usado na extracção do princípio activo dissolve também quantidades apreciáveis dos chamados princípios secundários e inertes e a eliminação destes, do resíduo obtido após destilação do solvente, se realizar por meio de outro líquido no qual o princípio activo deve ser insolúvel. Esta purificação é difícil sem acarretar perdas, ou, na tentativa de as evitar, se não separam totalmente as impurezas, o que origina um erro por excesso. Por outro lado, a cantaridina é volátil, o que obriga a fazer as destilações e secagens com cuidados especiais.

No caso presente é necessário escolher os solventes usados, tanto na extracção da cantaridina, das cantáridas, como para purificar o resíduo obtido, e praticar a técnica de doseamento sem se perderem de vista os seguintes pontos:

1— Separação total da cantaridina com extracção mínima de corpos gordos. O solvente deve possuir baixo ponto de ebulição para, durante a sua destilação, se registar a menor perda possível do princípio activo, volátil. Têm sido propostos os seguintes líquidos: acetona, clorofórmio, ester acético, benzeno, sendo este último o mais utilizado.

2— A destilação do solvente deve fazer-se a temperatura inferior a 60° (recomenda-se o uso da pressão reduzida) até o conteúdo do balão ficar com cerca de 5 g, eliminando-se os restos de líquido por meio de uma corrente de ar quente e seco, a temperatura inferior a 60°, conseguida por exemplo com o dispositivo que o esquema junto mostra.



3— O solvente escolhido para a purificação da cantaridina do resíduo extractivo, tem de dissolver os corpos gordos mas não o princípio activo (recomenda-se usá-lo saturado de cantaridina). Entre os solventes indicados contam-se o éter do petróleo (p. e. 35°-45°), sulfureto de carbono, mistura de 19 vol. de éter do petróleo com 1 vol. de álcool absoluto.

4 — Para o desengorduramento do residuo utiliza-se, geralmente, a mistura de éter do petróleo-álcool absoluto nas proporções indicadas. Sobre o residuo da destilação ainda quente, lançar 10 cm³ da mistura, para precipitar a cantaridina sob a forma cristalina, e abandonar 30 minutos; filtrar por funil-filtro de vidro poroso lavado, seco e pesado; lavar o balão com 30 cm³ da mistura de solventes, usada por 6 vezes, para dissolver completamente os corpos gordos e arrastar a totalidade dos cristais de cantaridina para o funil-filtro; secar cuidadosamente este, colocá-lo num excitador até peso constante (12 horas, em regra).

Depois do exposto, parece-nos que as deficiências da técnica da Farm. Port., IV Ed., que promovem discordância entre si nos resultados do doseamento da cantaridina, nas cantáridas, estão implícitas nas considerações feitas. — J. C. V.

184) Pergunta — Sempre que, na farmácia de que sou Directora-Técnica, se adquire um novo medicamento especializado, além de estudar a sua composição, procuro também saber os males em que essas especialidades farmacêuticas estão indicadas de maneira a poder elucidar os clientes que assim o exigem. Aparecem-me, por vezes, nomes de doenças que não conheço, pelo que peço o favor de me indicarem qualquer livro de rápida consulta que me resolva este problema. — M. T. DE O.

Resposta — Entre outros pode consultar os seguintes:

— *The Merck Manual* — Merck & Co., Inc., Rahway, N. I., U. S. A.

— *Larousse Médical* — Librairie Larousse, Paris.

— *Dictionnaire des Termes Techniques de Médecine* — por M. Garnier & V. Delamare — Librairie Maloine, Paris.

usualmente existentes nas principais livrarias, mas que, não encontrando, pode encomendar por intermédio das mesmas ou directamente aos editores. — A. M.

185) Pergunta — Agradeço que na R. P. F. me informem onde poderei colher indicações sobre as discutidas propriedades terapêuticas do ácido linoleico. — A. B. DE R.

Resposta — Para a informação solicitada pode consultar: *The Dispensary of the United States of America*, 25th Ed., 1955 e *The Merck Index*, 6th Ed., nos artigos respeitantes a ácidos gordos insaturados e vitamina F₂. — S. D.

NOTICIÁRIO

Centro de Documentação Farmacêutica CONCENTRAÇÃO INDUSTRIAL

da Ordem dos Farmacêuticos

No sentido duma futura reorganização da Indústria dos Medicamentos Especializados, a que os anteriores caminhos trilhados parecem conduzir como única e eficaz solução, e tendo também em vista as consequências que advirão do estabelecimento do Mercado Comum Europeu, promoveu o Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas, cuja actual Direcção demonstra assim possuir um bom sentido das realidades, uma série de conferências da qual já se realizaram três.

A primeira foi proferida pelo ilustre vice-presidente da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos, Sr. Dr. Marques Mano de Mesquita que com palavras claras e precisas esclareceu o auditório acerca da importância e gravidade da situação que vai ser criada pelo Mercado Comum Europeu perante uma Indústria que não pode competir com a estrangeira, e indicou o caminho que a nossa Indústria Farmacêutica terá que seguir: Concentração Industrial, de maneira a poder pisar outro caminho que lhe dê possibilidades de sobreviver.

A segunda conferência foi realizada pelo nosso Colega Dr. Manuel Mourato Vermelho, publicada já na nossa Revista e que esquematizou uma base de discussão em torno de uma hipótese de coligação entre as empresas industriais farmacêuticas.

A última, pelo Dr. Humberto Pelágio, ilustre advogado, de cuja experiência os industriais muito poderão ficar devendo na resolução do problema a equacionar. Por sugestão deste último conferente e com o fim de recolher os elementos fundamentais sobre os quais

se procederá ao estudo da «Concentração Industrial» deste importante sector, foi nomeada uma comissão que vai contactar com todos os agremiados interessados e cuja constituição é a seguinte:

Presidente — Dr. João Mendes, farmacêutico, representante da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos.

Secretário — Dr. Manuel Mourato Vermelho, farmacêutico, representante do Grémio Nacional dos Industriais de Especialidades Farmacêuticas.

Vogais:

Sr. Pierre Teisser (Instituto Pasteur de Lisboa);

Dr. Fernando de Sá Barros, farmacêutico, (Alcibiades de Barros, Lda.);

Eng. Marques Paixão, (União Internacional de Laboratórios Farmacêuticos, Lda.);

Dr. Fernando Gonçalves Henriques, (Laboratório Bios, Lda.);

Sr. Manuel Leite da Silva, (Soprol — Laboratórios Asclépius, Sociedade Pró Farmácia, Lda.).

Esta Comissão já teve as suas primeiras reuniões nas quais deu início aos trabalhos que se propõe realizar e para cuja eficiência vai, certamente, contar com a compreensão e colaboração de todos os industriais.

CONCURSO PARA O PROVIMENTO DE TRÊS LUGARES DE CHEFE DE SERVIÇO DOS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DOS HOSPITAIS CIVIS DE LISBOA

Já no nosso último número, e para não perder a oportunidade, noticiámos o concurso em epígrafe ao qual foram concorrentes, todos aprovados, os nossos colegas Guilherme Rocha Macedo, D. Maria Beatriz da Silva Ramos Lopes e D. Maria Olga Forjaz de Sampaio Teles Palhinha. Porque nos não foi possível nessa altura reunir mais elementos dizemos hoje em que consistiu o concurso, e damos a lista dos pontos e o ponto que saiu o que, para muitos dos nossos leitores tem o maior interesse:

As provas realizaram-se nos seguintes dias:

Prova escrita — dia 22 de Novembro de 1957.

Leitura da prova escrita — 23 de Novembro de 1957.

Prova prática — dia 26 de Novembro de 1957.

Prova oral e apreciação do trabalho original apresentado para admissão às provas do concurso — dia 30 de Novembro de 1957.

Prova escrita — com a duração de três horas tirando-se à sorte um dos dez pontos afixados dez dias antes. Ponto saído n.º 7.

LISTA DOS PONTOS

- 1.º — Espectrofotometria no ultravioleta. Generalidades; aparelhos; aplicação no ensaio de medicamentos.
- 2.º — Atarácicos. Classificação; generalidades farmacológicas; medicamentos deste grupo de maior interesse terapêutico.
- 3.º — Plasma sanguíneo: seus derivados e substitutos. Propriedades físico-químicas e terapêuticas; preparados galénicos.
- 4.º — Agentes tensio-activos. Generalidades; usos farmacêuticos. Estudo particular dos compostos de amónio quaternário.
- 5.º — Antibióticos de largo espectro. Classificações; propriedades físico-químicas e terapêuticas; formas farmacêuticas.
- 6.º — Corticosteróides naturais e de síntese de interesse terapêutico. Classificação; generalidades farmacológicas; propriedades físico-químicas.
- 7.º — Estabilização dos preparados galénicos das principais vitaminas de uso terapêutico.
- 8.º — Aminoácidos. Origem; ensaios microbiológicos; produtos de interesse terapêutico e seus preparados galénicos.

- 9.º — Cromatografia em papel. Generalidades; dispositivos utilizados; aplicação ao ensaio de medicamentos.
- 10.º — Medicamentos anti-diabéticos naturais e de síntese. Generalidades farmacológicas; propriedades físico-químicas; preparados galénicos.

Prova prática — com a duração de cinco horas sem prévia afixação dos pontos. Consta do seguinte:

- 1.º — Preparação de um colírio de sulfato de atropina a 1 %.
- 2.º — Preparação de ampolas de injectável de aminofilina a 2,4 %.
- 3.º — Doseamento espectrofotométrico da riboflavina num injectável de complexo B sendo dado o comprimento de onda e a concentração utilizável.
- 4.º — Verificação química do conteúdo em dihidroestreptomicina base numa embalagem de sulfato de hidroestreptomicina.

REUNIÕES DE FARMACEUTICOS HOSPITALARES

Com início em Janeiro do ano corrente, começaram a realizar-se, alternadamente nos Hospitais Cíveis e de Santa Maria, reuniões mensais dos farmacêuticos hospitalares que têm tido grande afluência e nas quais se irão tratar e discutir assuntos de grande interesse para a elevação do nível da Família Hospitalar.

Nessa primeira reunião, que teve lugar no Hospital de Santa Maria, usou da palavra o Director dos Serviços Farmacêuticos daquele estabelecimento hospitalar, Sr. Dr. Aluísio Marques Leal, que proferiu um importante discurso.

Começou o Dr. Marques Leal por afirmar que o prestígio científico e profissional do farmacêutico dos nossos dias pode apenas manifestar-se em três sectores: Ensino, Indústria Farmacêutica e Farmácia Hospitalar, uma vez que a invasão dos vários sectores de análise química se deu por outros profissionais, e o farmacêutico de Farmácia-oficina pelo abandono que lhe tem sido permitido votar à Farmácia que dirige, nenhum prestígio lhe pode conferir.

Lamentou em seguida que o ensino não tenha entre nós o prestígio que deveria ter, mercê da falta de uma reforma, da melhoria de instalações, de insuficiente pessoal docente e, sobretudo, de falta de uniformidade de pontos de vista e de espirito de equipa adentro dos três estabelecimentos universitários.

Referindo-se à Indústria Farmacêutica portuguesa, afirmou que ela ocupa hoje uma posição económica e técnica digna de nota, apesar de nem sempre orientada pelo caminho de valorização científica. São, porém, disse, indubitavelmente os farmacêuticos hospitalares que têm entre nós — e o mesmo se está dando noutros países — maiores possibilidades de contribuir para uma melhoria do prestígio da profissão.

A concluir, o orador disse que a farmácia hospitalar tem, no nosso país, uma certa tradição legada pelas farmácias do Exército, Marinha e Hospitais Cíveis, mas esse actual prestígio não é uniforme nem suficiente de modo a constituir uma verdadeira força ao serviço da profissão.

Têm estas reuniões por fim contribuir para essa uniformidade e para a elevação desse prestígio, tratando de resolver problemas de coordenação e normalização sobre:

- a) administração farmacêutica hospitalar;
- b) rotina de produção de medicamentos;
- c) novos medicamentos e novos métodos de análise;
- d) dificuldades analíticas ou de tecnologia surgidas.

Os pequenos colóquios de aperfeiçoamento e de actualização de conhecimentos, obedecerão aos seguintes temas:

- a) instalações;
- b) armazenamento e distribuição;
- c) produção;
- d) aquisição de drogas, medicamentos e reagentes;

- e) conservação de medicamentos;
- f) custo de produção;
- g) pessoal e seu recrutamento;
- h) formulários de medicamentos.

Foram já efectuadas com grande êxito algumas destas reuniões, na primeira das quais o Sr. Dr. Carlos Silveira, oficial superior da Armada, farmacêutico, desenvolveu o tema: «Formulários Hospitalares de Medicamentos».

Na segunda reunião o Dr. Aluisio Marques Leal tratou do assunto: «Conservação de Medicamentos nos Hospitais».

A estas reuniões, que se efectuam nos primeiros sábados de cada mês, podem e devem assistir todos os farmacêuticos que trabalhem nos organismos de assistência de todo o País.

ASSOCIAÇÃO DOS ESTUDANTES DA FACULDADE DE FARMÁCIA DO PORTO

IV CONVIVÍUM

Como em anos anteriores — o que vai constituindo já uma tradição — os Organismos da J. U. C. e da J. U. C. F. em colaboração com a Associação dos Estudantes da Faculdade de Farmácia, promoveram no passado mês de Março o «IV convivium».

Este «convivium» iniciou-se no dia 11, com um Sarau «Noite de Arte» realizado no Salão Nobre da Faculdade de Medicina, a que assistiu o Prof. Dr. Amândio Tavares, Reitor da Universidade do Porto.

A primeira parte deste sarau foi preenchida por um notável concerto de piano pela Ex.^{ma} Sr.^a D. Maria Leonor da Costa Lima, e ainda por um recital de canto pela distinta cantora Ex.^{ma} Sr.^a D. Maria Natália Costa Santos Clara.

A «Noite de Arte» continuou com um espectáculo teatral pelo «Teatro Clássico Universitário» que representou a peça «Variações sobre o mesmo tema», da autoria do Dr. Correia Alves.

Nos dias 14, 18 e 21 realizaram-se conferências no Salão Nobre da Faculdade de Farmácia.

A primeira foi proferida pelo Ex.^{mo} Sr. Dr. Mário Bigotte Chorão que falou sobre «o nosso Gustavo Corção».

No dia 18 o Ex.^{mo} Sr. Dr. José Maria B. M. Araújo realizou a sua conferência sobre «As partículas elementares e alguns dos seus problemas» — tema que foi tratado com a mais alta elevação por aquele Ilustre Físico.

Finalmente a conferência do dia 21 foi proferida pelo Ex.^{mo} Sr. Dr. Joaquim Nunes de Oliveira, em representação da Secção dos Farmacêuticos católicos do Porto, de que é presidente.

No seu trabalho, que intitulou «Alguns aspectos da actividade do Farmacêutico», depois de se referir ao papel desempenhado pelos farmacêuticos na Sociedade, analisou as suas actividades no domínio da investigação, em especial na Química-orgânica, nas ciências toxicológicas, bromatológicas e bioquímicas, etc. Analisou o problema de ensino, concluindo pela urgente necessidade de uma actualização, capaz de satisfazer as exigências actuais, relacionadas com a Indústria Farmacêutica. Defendeu também uma colaboração, cada vez mais íntima entre professores e alunos e terminou com estas palavras: «desse espírito de colaboração entre mestres e alunos, dessa perfeita compreensão e mútua ajuda, a par da melhoria das condições de trabalho de ex-universitário e da maneira como soubermos dignificar a profissão pode nascer a nova Farmácia portuguesa».

CURSO PRÁTICO DE CROMATOGRAFIA PARA FARMACEUTICOS EM COIMBRA

O Corpo Docente dos Laboratórios de Farmácia Galénica e de Criptogamia e Fermentações de Escola de Farmácia, de Coimbra, está a envidar esforços para a criação do Centro de Estudos Bio-Galénicos, com o fim de se estabelecerem métodos de padro-

nização de formas farmacêuticas por cromatografia e electroforese, tratando ainda de aferição biológica e microbiológica.

Da cromatografia qualitativa passar-se-á ao método quantitativo e seguidamente à técnica electroforética e ensaios biológicos e microbiológicos. Devem efectuar-se, para isso, sessões de trabalhos de laboratório, periodicamente.

Convergente a essa finalidade, vai realizar-se de 21 a 26 de Julho próximo um Curso Prático de Cromatografia para farmacêuticos, visando a investigação qualitativa de aminoácidos, vitaminas, antipiréticos, antigripais, alcalóides, etc., em especialidades farmacêuticas.

Para este Curso, haverá unicamente 10 lugares de trabalho, preferindo-se as inscrições de Licenciados em Farmácia que trabalham em laboratórios de especialidades farmacêuticas ou nos hospitais, civis e militares.

As inscrições, que terminam em 30 de Junho, podem efectuar-se nas instalações do Centro de Estudos Biológicos (edifício do Museu) — Couraça dos Apóstolos, 51, r/c. Esq. — Coimbra.

O Corpo Docente que ministra este Curso é composto pelos srs. Profs. Ramos Bandeira e Cardoso do Vale, e assistentes Drs. Maria Serpa dos Santos, Pinto de Brójo e Odete Lurdes Roque.

XXIV CONGRESSO LUSO-ESPAÑHOL PARA O PROGRESSO DAS CIÊNCIAS

Em coincidência com as «bodas de ouro» da Associação Espanhola para o Progresso das Ciências, vai realizar-se em Madrid, na segunda quinzena de Novembro próximo, o XXIV Congresso Luso-Espanhol para o Progresso das Ciências, colaborando nesta realização a Associação Portuguesa da mesma denominação.

O Congresso terá 12 secções, a saber: Matemáticas; Astronomia, Geodésia e Geofísica; Física; Geologia; Ciências Sociais; Teologia e Filosofia; História e Filologia; Medicina e Cirurgia; Engenharia e Arquitectura; Geografia; Química; Biologia.

Simultaneamente, serão organizados vários *colóquios* sobre: Cartografia; Biologia Marítima; Madeiras; Praças do campo; Organização de Empresas; Plásticos; Educação científica e difusão da Ciência; Progresso da História, etc.

As pessoas interessadas neste Congresso ou em algum dos *colóquios* podem pedir informações à Secretaria da Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências — Praça do Príncipe Real, 14-2.º, Lisboa.

Centro de Documentação Farmacêutica

SOCIETÀ ITALIANA DI FARMÁCIA OSPITALIERA

Por esta sociedade científica italiana foi-nos comunicado que foram eleitos para o seu Conselho Directivo os seguintes farmacêuticos:

- Presidente* — Enrico Tomasi;
Vice-Presidente — Alessandro Cuccia e Gaetano Rescigno;
Secretário — Giulio Bacchetta;
Tesoureiro — Luigi Malaguti;
Conselheiros — Antonio Cassetti e Luigi Vasparotto.

REVISTA PORTUGUESA DE FARMÁCIA

Director: CARLOS SILVEIRA
PRESIDENTE DA DIRECÇÃO

EDIÇÃO E PROPRIEDADE DE

SINDICATO NACIONAL DOS FARMACÊUTICOS — SOCIEDADE FARMACÊUTICA LUSITANA
(MEMBRO EFFECTIVO DA «FÉDÉRATION INTERNATIONALE PHARMACEUTIQUE»)

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

CORPO REDACTORIAL:

J. A. ALMEIDA RIBEIRO; J. ALVES DA SILVA; J. A. BALTAZAR; J. CARDOSO DO VALE;
M. CRISTIANO; A. FERNANDES COSTA; J. D. GUERREIRO; A. LUPI NOGUEIRA; A. MARQUES
LEAL; A. MARTINS; A. MOZ TEIXEIRA; L. NOGUEIRA PRISTA; J. OLIVEIRA; E. PAQUETE;
A. PEREIRA; A. PERQUILHAS TEIXEIRA; A. J. C. RALHA; J. RAMOS MACHADO; L. D. RO-
DRIGUES; L. SILVA CARVALHO; C. SILVEIRA; L. SOUSA DIAS; J. F. VALE SERRANO

VOL. VIII ✕ 1958

JULHO - SETEMBRO ✕ N.º 3

TRABALHOS ORIGINAIS

NOTA SOBRE A DETERMINAÇÃO DA ACTIVIDADE PROTROMBÍNICA PELO MÉTODO DE QUICK

JOÃO ALVES DA SILVA
Farmacêutico Químico

ANTÓNIO COSTA
Médico e Farmacêutico Químico

Das diversas técnicas, por nós experimentadas, para a determinação da taxa de protrombina, vamos descrever pormenorizadamente aquela que, sem dúvida, fornece resultados mais exactos. Seguindo tal processo, é possível obter, em ensaios repetidos, sobreposição de valores de tempos de coagulação, ou quando muito, variações de pequena amplitude.

Para pequenos tubos de vidro (50/6 mm.) mede-se, com rigor, 0,1 c.c. do plasma a ensaiar. Compreende-se a necessidade de pôr todo o cuidado nesta medição, visto que, tratando-se de tão diminutos volumes, qualquer pequeno erro poderá ocasionar diferenças de mais ou menos um segundo no tempo de formação do coágulo; e variações de tal amplitude poderão, como veremos, ter um significado apreciável.

Os tubos são aquecidos a 37° C. por imersão em banho de água, utilizando um suporte como mostra o esquema da figura 1

Num copo, com água aquecida igualmente a 37° C., mantêm-se em tubos de ensaio, os reagentes: soluto de cloreto de cálcio 0,02 M e suspensão de tromboplastina.

Passados alguns minutos, o tempo necessário para que reagentes e plasma tinjam aquela temperatura, adiciona-se ao tubo, para onde havíamos medido o plasma a ensaiar, 0,1 c.c. de suspensão da tromboplastina.

Logo em seguida, estes dois líquidos são misturados com a ajuda dum pequeno agitador de cromo-níquel, com o formato indicado na figura 2; após a mistura, retira-se o agitador e procede-se à junção do cálcio.

Para a medição deste soluto, aconselhamos, na falta de pipetas apropriadas, o uso de pipetas de 1 c. c. dividido em décimos e de «escoamento total»; utiliza-se a divisão correspondente ao último décimo. Convém que o orifício inferior da pipeta seja bastante estreito, o suficiente para que, ao aproximarmos a ponta da pipeta da abertura do tubo e, ficando esta o mais possível na posição vertical, o líquido não caia pelo seu próprio peso. Então, segurando um cronómetro com a mão esquerda, soprmos enèrgicamente o soluto de cloreto de cálcio para dentro do tubo, onde decorre a reacção, e o mais sincrònicamente possível põe-se o cronómetro a trabalhar. Os cuidados que deixamos apontados para a adição do soluto de cloreto de cálcio, visam, não só a que este atinja ràpidamente o sistema plasma-trombo-



Fig. 1



Fig. 2

Centro de Documentação Farmacêutica

da D. D. dos Farmacêuticos

plastina, como também a promover a sua mistura. Sem perda de tempo introduzimos o agitador a que imprimimos movimentos ascendentes e descendentes num ritmo de, aproximadamente, 4 a 5 por segundo.

O momento da coagulação nota-se facilmente, pois o coágulo, de repente preso ao anel do agitador, desloca-se em massa ao longo do tubo.

Uma observação cuidadosa, permite verificar que o momento da coagulação é precedido por um aumento de turvação do sistema plasma-tromboplastina-cálcio, aumento de turvação esse que nos pode servir de aviso de que o instante de coagulação está próximo.

Todavia, devemos anotar que, ao pretendermos estabelecer a curva da actividade protrombínica, usando soro fisiológico nas diluições do plasma, os ensaios realizados com diluições para além de 40 % são difíceis de precisar. Nestas circunstâncias, sendo extremamente pequenas as taxas de fibrinogénio, serão consequentemente diminutos os coágulos, tornando-se pouco visível o momento da sua formação. A fim de remediar este inconveniente, aconselhamos o emprego de uma lupa que facilita muito a observação do instante em que o coágulo se forma.

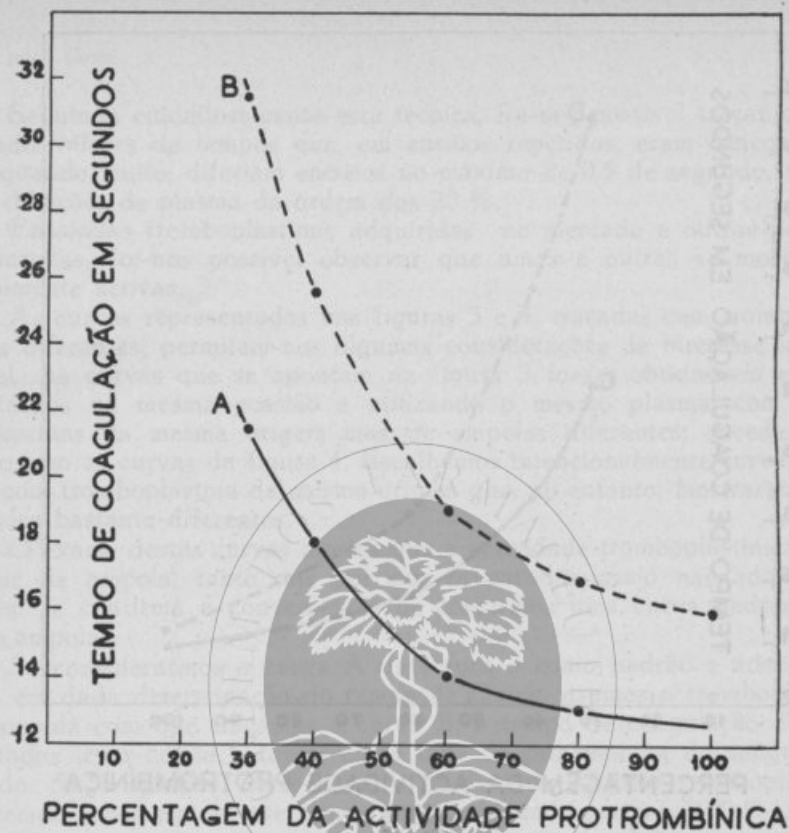


Fig. 3

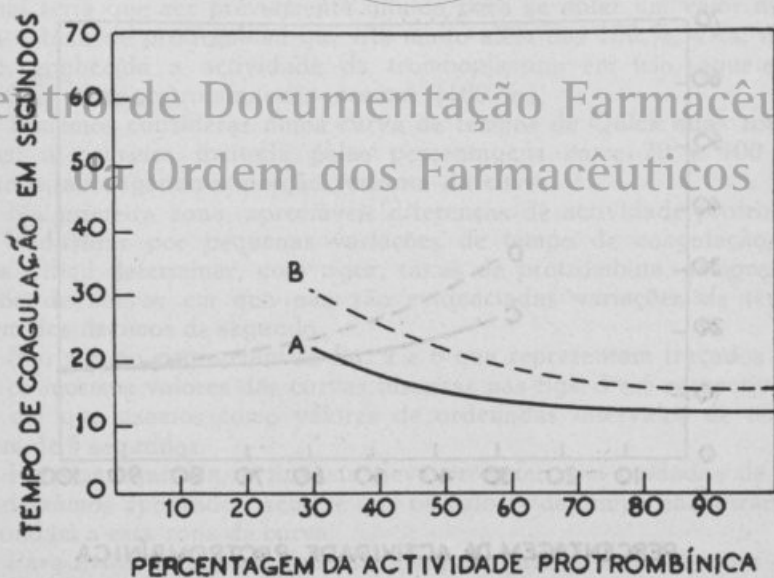


Fig. 4

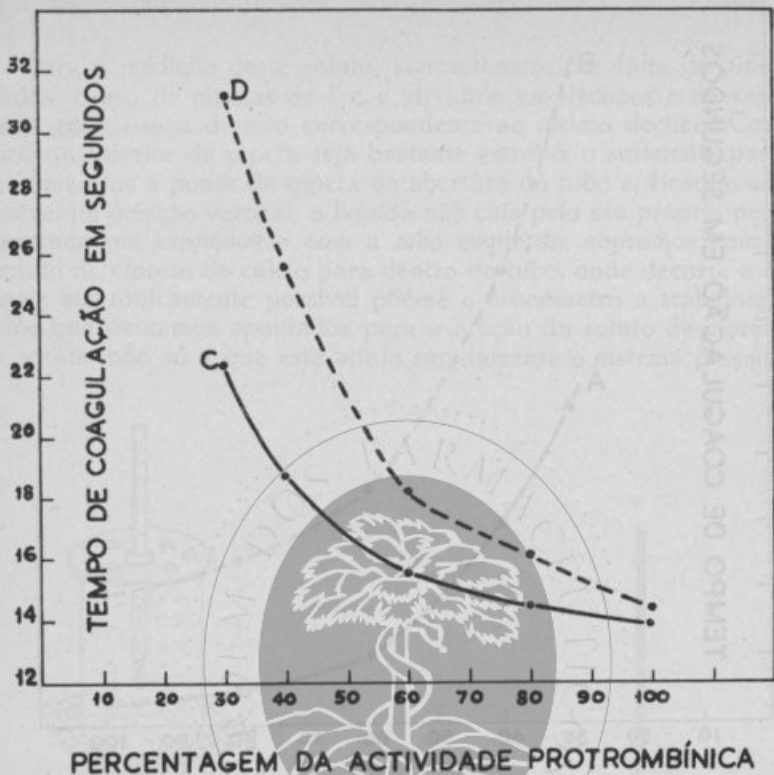


Fig. 5

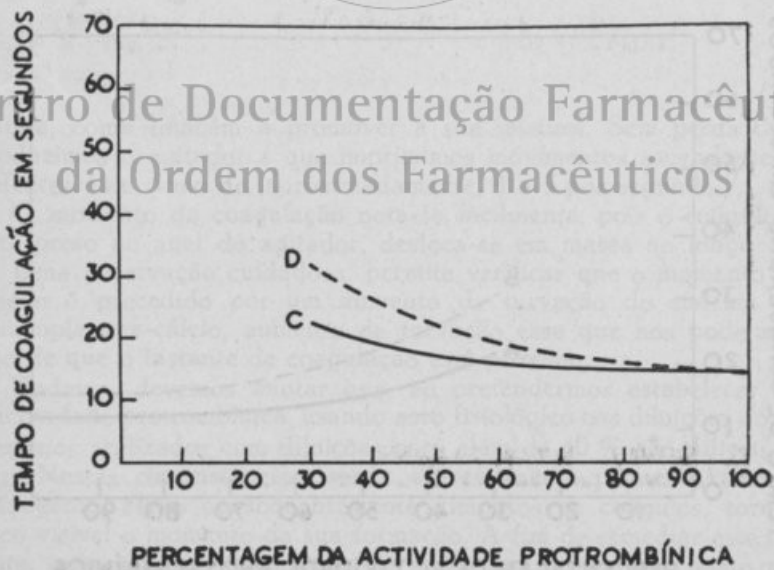


Fig. 6

Seguindo cuidadosamente esta técnica, foi-nos possível traçar curvas, usando valores de tempos que, em ensaios repetidos, eram concordantes ou, quando muito, diferiam entre si no máximo de 0,5 de segundo, mesmo nas diluições de plasma da ordem dos 20 %.

Ensaaiadas tromboplastinas adquiridas no mercado e outras por nós preparadas, foi-nos possível observar que umas e outras se mostravam igualmente activas.

As curvas representadas nas figuras 3 e 4, traçadas com tromboplastinas diferentes, permitem-nos algumas considerações de interesse laboratorial. As curvas que se apontam na figura 3 foram obtidas em ensaios realizados na mesma ocasião e utilizando o mesmo plasma, com tromboplastinas da mesma origem mas de ampolas diferentes; sucede outro tanto com as curvas da figura 4. Escolhemos intencionalmente curvas obtidas com tromboplastina da mesma origem que, no entanto, mostraram actividades bastante diferentes.

O exame destas curvas mostra que a actividade tromboplastinica pode variar de ampola, tanto nas por nós preparadas como nas adquiridas. Assim se confirma a conveniência de traçarmos uma curva padrão para cada ampola.

Se considerarmos a curva A da figura 3 como padrão e admitirmos que, em dada determinação do tempo de Quick, usamos a tromboplastina da ampola com que traçamos a curva B, o tempo de coagulação de 15,9 segundos levar-nos-ia a tomar como taxa de protrombina do sangue, em estudo, 50 % quando, considerada a actividade daquela tromboplastina, tal tempo é correspondente a uma protrombinemia normal (100 %). Consideremos agora o inverso, a curva B será tida como padrão e o ensaio realizar-se-á com a tromboplastina A. Um tempo de coagulação de 12,6 segundos traduziria uma forte tendência coagulante do plasma em estudo, o qual teria que ser previamente diluído para se obter um valor numérico para a taxa de protrombina que iria muito além dos 100 %. Ora, na realidade, conhecida a actividade da tromboplastina em uso, aquele tempo significa uma protrombinemia normal (100 %).

Podemos considerar numa curva de tempos de Quick duas zonas distintas: a primeira limitada pelas percentagens entre 70 e 100 % e a segunda abrangendo a porção restante da curva.

Na primeira zona, apreciáveis diferenças de actividade protrombinica são traduzidas por pequenas variações de tempo de coagulação, o que torna difícil determinar, com rigor, taxas de protrombina, sempre que se dispõe de curvas em que não são evidenciadas variações de tempo da ordem dos décimos de segundo.

Isto mesmo patenteiam as fig. 4 e 6 que representam traçados obtidos com os mesmos valores das curvas inscritas nas figs. 3 e 5 respectivamente, mas em que usamos como valores de ordenadas intervalos de tempo da ordem de 5 segundos.

Por consequência, o analista deve proceder com cuidados de técnica que deixámos apontados, sempre que os valores de tempo encontrados correspondam a esta zona da curva.

Para evitar este rigor de ensaio, alguns autores aconselham a diluir o plasma em estudo, para que os tempo de coagulação encontrados não se situem dentro desta porção da curva. No entanto, se nos colocarmos nas

condições em que na prática decorrem estes ensaios e sabendo que as curvas traçadas com distintos plasmas apresentam as maiores variações nas zonas correspondentes às maiores diluições, somo de parecer que é de preferir executar os ensaios com a precisão técnica citada.

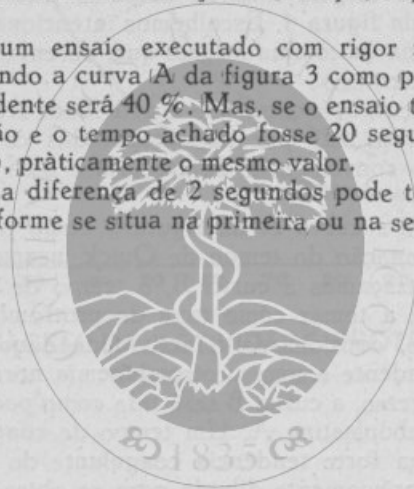
Suponhamos, por exemplo, que executamos um ensaio sem a precisão aconselhada; tanto podemos obter um valor de 12 como de 14 segundos para o tempo de coagulação. Se a curva padrão for a A da figura 4, 12 segundos significariam 100 % enquanto que 14 segundos representariam 60 %.

A diferença de 2 segundos corresponde a uma apreciável variação das taxas de protrombina.

Na segunda zona, apreciáveis diferenças de actividade protrombínica são traduzidas por acentuadas variações de tempo, o que permite um menor rigor técnico.

Consideremos um ensaio executado com rigor no qual encontramos 18 segundos. Tomando a curva A da figura 3 como padrão, a taxa de protrombina correspondente será 40 %. Mas, se o ensaio tivesse sido executado com menor exactidão e o tempo achado fosse 20 segundos, a taxa que lhe correspondia é 34 %, praticamente o mesmo valor.

Assim, a mesma diferença de 2 segundos pode ter ou não um significado apreciável conforme se situa na primeira ou na segunda zona da curva.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

REVISÕES DE CONJUNTO

CITOSTÁTICOS (*)

MARIA ROSA ORNELLAS
Chefe do Serviço Farmacêutico do I. P. O

INTRODUÇÃO

Reflectindo um instante sobre as condições do doente canceroso, parece, no dizer de LÉFÈVRE, «que o problema se encontra francamente mal situado, quer sob o ponto de vista médico, quer sob o ponto de vista social.»

«Quando o diagnóstico é posto, a propósito dum tumor, o doente é submetido à cirurgia ou às radiações ou aos dois métodos de tratamento.»

«Qualquer deles é dirigido unicamente contra a parte objectiva do mal. São tratamentos locais ou regionais que, necessário é reconhecê-lo, dão resultados duma duração mais ou menos limitada...»

«Nos longos períodos, entre as tentativas cirúrgicas ou radiológicas, o doente encontra-se entregue a si próprio, submetido a uma simples vigilância, sem qualquer terapêutica, apercebendo-se na sua angústia, se não tem uma fé cega na medicina, o temor duma recidiva. Quando esta se instala, durante a evolução quotidiana e inexorável, o doente sente que o seu médico assistente possui apenas armas fisicamente maravilhosas e moralmente cruéis...»

... «São estas considerações, que levam os médicos cancerológicos a procurar um medicamento anticanceroso.»

Nos últimos anos têm-se modificado alguns pontos de vista e as investigações prosseguem no mundo inteiro, baseadas em novas concepções de importância extraordinária.

Admite-se que o cancro não é doença autónoma, mas que existem inter-relações entre o tumor e os tecidos que o cercam e duma maneira geral todo o organismo. Isto dá lugar a considerar-se o tumor maligno como uma afecção crónica cuja duração provável não está ainda determinada. E se por um lado a apreciação dos resultados terapêuticos, encontra dificuldades, o limite de 5 anos considerado até agora, como critério de cura clínica, não fornece mais do que padrões de valor.

A definição de doença maligna não inclui somente o cancro ou as diferentes formas de tumores sólidos, mas também certos estados mórbidos dos órgãos hematopoiéticos entre os quais se incluem a leucémia, mieloma múltiplo, reticuloses, etc.

As anormalidades benigna e maligna estão aliadas, podendo resultar dum grande número de causas, mas enquanto que nos tipos benignos o cessar da acção destas causas pode surgir, desaparecendo a anormalidade, nos estados malignos a sua acção perpetua-se.

Mas pondo de parte estas considerações de ordem patológica que até certo ponto não me dizem respeito, podemos afirmar que o progresso se tem feito sentir duma forma bem definida no campo experimental.

(*) Conferência realizada em Junho no Instituto Português de Oncologia.

I PARTE

Tratando-se dum problema duma complexidade extraordinária, só é possível tocar-lhe após um certo conhecimento e domínio da vasta matéria publicada, arrumando-a sob um critério que me parece, de momento, o mais esclarecedor e acessível.

Podemos considerar a investigação em curso sob quatro aspectos diferentes:

- a) o da química das substâncias cancerigéneas;
- b) o da química comparativa das células e tecidos normais e anormais, incluindo os aspectos dinâmicos do metabolismo;
- c) o da química aplicada à preparação de compostos efectivos no tratamento das doenças malignas;
- d) e o da oncologia comparada.

Destes quatro aspectos — e sem me deter em qualquer dos outros — voltei a minha atenção para o terceiro, ou seja, o dos compostos efectivos no tratamento das doenças malignas, a que se deu a designação corrente de citostáticos por analogia com as substâncias bacteriostáticas.

Sendo possível controlar hoje no laboratório o poder citostático dos novos corpos, sobre células de cancro humano, compreende-se facilmente a importância de que se reveste esta possibilidade, no aperfeiçoamento de métodos de investigação cancerológica.

As células «Hella» são actualmente cultivadas em todos os laboratórios cancerológicos importantes e sobre elas estão sendo ensaiados variados agentes citostáticos.

A utilização de qualquer produto no sentido duma terapêutica anti-tumoral é baseada no conhecimento sobre o comportamento da célula.

VIRCHOW foi o primeiro investigador a reconhecer que o problema é mais funcional do que morfológico. Possuem-se conhecimentos sobre a célula tumoral, como seja o aumento do tamanho do núcleo, a alteração da relação núcleo-citoplasmática, a alteração dos seus elementos de reversibilidade, etc.

Segundo WARBURG na primeira fase da formação da célula cancerosa dar-se-ia uma alteração irreversível na respiração celular e na segunda, estabelecer-se-ia uma luta pela sobrevivência até ser substituída a respiração celular normal deficiente, pela fermentação.

Vem a propósito recordar o fenómeno da respiração celular.

As combustões que se passam na célula são como que uma oxidação directa por meio do oxigénio do ar. Mas, como esta combustão se faz a uma temperatura relativamente baixa, não poderá realizar-se sem a intervenção de fenómenos catalíticos.

WARBURG chamou a atenção para o mecanismo da activação do oxigénio na célula, modificação que deveria sofrer a molécula de oxigénio antes de entrar em reacção com as substâncias metabólicas a oxidar.

A substância dotada desta propriedade activadora é uma oxidase, de natureza hematinica, denominada fermento respiratório ou citocromo-oxidase ou ainda, indofenol-oxidase.

KEILIN descobriu em numerosos tecidos substâncias igualmente hematinicas — os citocromos — aos quais atribui o papel intermediário de transportadores entre as substâncias metabólicas e o oxigénio.

Diferem do fermento respiratório porque não são auto-oxidáveis. A sua oxidação não se produz auto-cataliticamente pelo oxigénio molecular, mas mediante uma reacção associada à redução do ferro do próprio fermento. Os citocromos não são fermentos respiratórios, mas sistemas redox reversíveis e não auto-oxidáveis.

Por seu turno WIELAND dedicou o seu estudo às des-hidrogenações, mostrando que a maior parte das reacções biológicas de degradação ou síntese podem ser devidas à perda de hidrogénio.

As des-hidrases de THUNBERG dão grande relevo a esta concepção mas o aparecimento de numerosos transportadores como o glutatião, o citocromo, a proteoflavina, as co-dehidrogenases I e II, o ácido ascórbico, etc., embora tivesse enriquecido os factos, deixou os defensores das duas teorias nas suas posições, considerando uns estas substâncias como transportadoras de hidrogénio e os outros, como transportadora de oxigénio.

O pontos divergentes das duas teorias — oxigénio-hidrogénio-oxidação-deshidrogenação — conduzem a questão a séria controvérsia.

A opinião intermediária e conciliadora aparece sob a influência de HOPKINS que apresenta uma concepção ecléctica bastante satisfatória.

O facto essencial das oxidações celulares é o arrancamento do hidrogénio às substâncias metabólicas.

Esse arrancamento seria provocado por deshidrogenases específicas e o hidrogénio libertado seria recebido por um transportador ou uma série deles. O citocromo ocupa, pela sua actividade, um lugar central no processo das oxidações e constitui um traço de união entre a teoria da activação do abstracto e o da activação do oxigénio; oxidação e redução traduzem-se apenas por perda ou captação de electrões na cadeia interminável e reversível do processo celular. É por isso mesmo, a célula não possui reservas respiratórias, fatalmente que a alteração da fermentação celular ou da respiração basal conduzirão à alteração do sistema cito-activo. Mas porque as células cancerosas, como de resto todos os organismos inferiores, necessitam somente duma pequena quantidade de energia, podendo viver mesmo quando o grau de respiração ou de fermentação é extremamente baixo, o período latente desconhecido, corresponde ao tempo durante o qual a fermentação aumenta, após alteração da respectiva respiração celular.

Sabe-se que a hexaquinase, o enzima que cataliza a formação do hexafosfato de glucose na presença do trifosfato de adenosina (A.T.P.) está aumentada nas células tumorais, e que as heminas celulares — citocromo, citocromo-oxidase e catalaze, estão reduzidas.

Poder-se-ia tentar equilibrar esta falta, bloqueando os que se encontram em excesso, ou interferindo no metabolismo do ácido nucleico que se encontra também aumentado. Sobre esta e outras concepções assenta, duma maneira geral, o modo de acção dos citostáticos:

- competição com o abstracto ou coenzimas normais;
- bloqueando os centros activos da síntese das nucleoproteínas;
- interferindo com as substâncias activadoras da divisão celular.

II PARTE

Mas nem todos os citostáticos que seguidamente irei apresentar se baseiam em factos constatados cientificamente. Alguns partem de hipó-

teses que podem roçar o empirismo mas nem por isso deixam de ter interesse. Contudo, apenas tratarei dos citostáticos experimentados oficialmente, isto é, aqueles que conhecemos através da literatura médica. Dar-lhe-ei sempre que possível o nome vulgar para mais facilmente serem identificados.

I grupo: radiações e rádio-isótopos.

II grupo: hormonas (Estrogenos, androgenos, A. C. T. H. cortisona, hidrocortisona, 9- γ -fluoro-hidrocortisona, prednisona, prednisolona e os estrogenos de síntese, T. A. C. E. ou clorotrianisene e o ester difosfórico do estilbestrol.

Este último composto sintético é baseado no conceito de DRUCKREY que consiste em administrar o fármaco não na forma farmacologicamente activa, mas na forma de transporte inactiva, mais facilmente absorvida e eliminada. Assim, o éster difosfórico do estilbestrol — *forma de transporte* — em contacto com a forma activa da fosfatase do carcinoma prostático, transformar-se-ia na *forma activa* do estilbestrol.

Duma maneira geral as hormonas actuam como terapêutica antagonista nos casos de doenças malignas dos órgãos ou glândulas dependentes daqueles reguladores biológicos.

III grupo: Citostáticos de origem vegetal, produzidos por plantas superiores e inferiores.

a) Produtos de síntese bacteriana. A presença da glucosamina D, que é um amino açúcar, em numerosos polisacaridos bacterianos, nos mucopolisacaridos, nos grupos sanguíneos, nos sacaridos do leite, nos lipopolisacaridos, nos nucleotidos, etc., sugere que este composto tem um lugar de relevo nos processos biológicos da célula viva. Vários laboratórios estão tentando estudar o seu metabolismo intermediário, no sentido de melhor esclarecer a acção inibidora sobre o cancro experimental, já comprovada.

b) Produtos de cultura bacteriana:

A actinomicina A, a actinomicina C que é considerada a mistura da C₁, C₂ e C₃ e a actinomicina D

A sarcomicina

A carzinofilina

A azazerina

A vacina de Gerlach

Os primeiros cinco são antibióticos, produzidos por fungos de várias proveniências. Ao lado do poder antibiótico qualquer deles actua com acção inibidora e mesmo destruidora sobre certas formas neoplásticas. A carzinofilina tem sobretudo um efeito altamente leucopenizante.

A azazerina considerada de valor apreciável tem, segundo BASSHAM uma acção marcada sobre as reacções de transaminação.

GERLACH baseou os seus conceitos na origem microbiana da tumorigénese. O produto utilizado é uma mistura de culturas puras de 65 estirpes de micomicetos tumorais de várias proveniências. Utiliza culturas vivas, fixadas no seu comportamento biológico por meio de múltiplas filtrações.

c) Como princípios activos de plantas superiores temos a podofilino-toxina e a colchicina.

Qualquer deles tem uma acção antimitótica pronunciada, mas a colchicina foi estudada sistematicamente desde 1889. Em 1950 REICHTSTEIN descreveu o isolamento duma série de alcaloides totalmente diferentes da substância inicial. A toxicidade e a acção inibidora sobre o processo da divisão celular, não são iguais para todos os alcaloides.

O (desacetilmetilcolchicina) demecoline ou colcemide representa o de maior interesse.

Referiremos ainda dentro deste grupo o B153 peróxido e derivados fenólicos do óleo de chalmogra, o B158 ou geranyl-hidroquinona que, como o citral e o citronelal foram experimentados em doentes abandonados por outras terapêuticas.

IV grupo: Enzimas catalíticos de substituição ou restauro.

HADDOW e outros investigadores tentam corrigir por meio de enzimas e coenzimas um desvio ou deficiência da síntese ou degradação controladas, do crescimento celular. Os catalizadores biológicos que regulam o catabolismo dos ácidos nucleicos constituem os primeiros elementos de escolha da investigação, uma vez que estes ácidos são considerados os elementos vitais na síntese das proteínas e dos nucleótidos.

HADDOW ensaia a xantine oxidase, LEDOUX a ribonuclease e GREENSTEIN o citocromo C.

V grupo: Substâncias quimicamente definidas de acção antagonista e antimetabólica, que actuam por inibição ou competição com os processos metabólicos.

a) Em primeiro lugar teremos o uretano que seria um inibidor não específico do metabolismo celular. Conhecido pelos fisiologistas há mais de 50 anos como agente inibidor do desenvolvimento das plantas, conta actualmente 17 derivados diferentes. Tenta-se desvendar o seu segredo molecular, estudando-o pelo reforço e substituição dos seus radicais.

b) Como antidotos da purina ou anti-purinas aparece a 8-azaguanina ou AZAN e o 6-mercaptipurina ou purinetol. Estes compostos actuam como antagonistas do ácido nucleico que está consideravelmente aumentado na fase preparatória da divisão celular. O mecanismo de acção seria não directamente sobre o ácido sintetizado mas sobre a base púrica necessária à sua síntese.

c) Como antidotos do ácido fólico, temos a theropterina, a aminopterina e o metotrexato. O ácido fólico é um elemento nutricional importante e considerou-se responsável pelo desenvolvimento exagerado do metabolismo celular.

d) Como anti-riboflavinas e ainda pelo mesmo mecanismo o flavotín.

e) Como antipiridoxina — a desoxipiridoxina.

f) E como anti-amino-ácidos — a tienilalanina.

VI grupo: Ao sexto grupo pertencem os agentes alquilantes citoactivos. Agentes alquilantes são os compostos portadores de radicais alquilo. Radicais alquilo são por sua vez os radicais metil, etil, propil, etc., derivados dos hidrocarbonetos correspondentes por perda dum átomo de hidrogéneo.

Estes radicais não têm uma existência estável. Encontram-se sempre ligados a outros radicais mas mantêm um carácter de pura transição; embora combinados não perdem as propriedades reactivas. São portadores dum electrão que não perdem, e que caracteriza a sua instabilidade quando em presença de vários factores, como as peroxidases, as radiações, etc.... ... A sorte descobriu durante o tempo de guerra, que a yperite dos franceses, a mostarda nitrogenada dos ingleses ou a lost dos alemães, fazia baixar os glóbulos brancos.

De acordo com esta ideia, os derivados da mostarda nitrogenada, começaram a ser usados nas doenças malignas do sangue. Pela sua acção mutagénica semelhante à das radiações, a designação de radiomiméticos foi proposta para este grupo e para as drogas de acção semelhante. Mas a presença de radicais alquilo citoactivos como o B-cloreto de etilo, na molécula dos derivados da mostarda nitrogenada e dos quais depende a actividade biológica, sobrepôs-se evidentemente àquela designação.

A libertação desses radicais reactivos instáveis faz-se dentro do organismo, de preferência, nos tecidos tumorais de características bioquímicas favoráveis e de duas maneiras diferentes:

ou a molécula é fortemente electropositiva ou electrofila como no caso dos derivados alifáticos e então reage à custa do seu carbono dando iões estáveis de etilenoamónio, capazes de reagir de novo, ou é electronegativa ou nucleofila, como no caso dos derivados aromáticos com o átomo de azoto enfraquecido, reagindo só à custa do carbono e dissociando os seus átomos de Cl.

A capacidade destas substâncias se combinaram com um grande número de radicais orgânicos e inorgânicos permite obter várias combinações diferentes, aumentando o número de agrupamentos cloro-etílicos, e introduzindo radicais etileno-imínicos (como a triazina e derivados), ácidos aminados naturais, peptidos e esterés cíclicos fosfóricos. O conceito de DRUCKREY — forma de transporte — forma activa — ao qual me referi a propósito do ester difosfórico do estilbestrol, está já aplicado às substâncias alquilantes. Por meio de substituições químicas e reduzindo a basicidade do átomo de azoto central, conseguem-se formas de transporte inactivas, as quais só no organismo libertam e activam os grupos beta-cloreto de etilo que dissociam posteriormente os iões Cl.

Conhecem-se hoje cerca de 30 derivados diferentes, dos quais só 4 não foram ensaiados.

O método normal de acção dos agentes citostáticos alquilantes é o da inibição de uma ou mais fases da mitose o que origina a morte da célula por ausência da divisão celular.

É este, provavelmente o meio de acção das 1) aminas alifáticas como o gás de mostarda e o dicloreto; 2) das policloroetilaminas; 3) das aminas aromáticas como o CB 1384 ou *leukeran*; 4) dos aminoácidos como o CB 3025 ou *sarcolisina*; 5) das etilenoiminas, como a trietilenamelaína ou *TEM*, trietilenafosforamina ou *TEPA*, trietilenatiosforamina ou *THIO-TEPA*; 6) das etilenoiminaquinona ou *Bayer E 39*; 7) dos derivados N.

óxido como o *Nitromin*; 8) dos derivados heterocíclicos como o *Sk-1424* ou *Dopan*; 9) dos derivados de oses ou açúcares como *B.C.M.* ou *Degranol*; 10) dos mesil esterés como o *Myleran*; 11) dos derivados fosfoamidicos como o *B 518* ou *Endoxan* e como possivelmente virá a ser o *Bayer A 140*.

A terapêutica antitumoral está na primeira infância. A obtenção duma droga que possa inibir o crescimento das células tumorais sem alterar as células sãs, se de facto constitui a melhor terapêutica, seria o expoente máximo da sua finalidade. Mas o problema do cancro é um problema biológico fundamental. Não se limita ao conhecimento do próprio homem; é necessário investigar em que étape da evolução animal se situa o ponto filogenético determinante da tumorigénese, porque isso é de facto um problema fundamental. Esperemos que a inteligência útil e a sabedoria honesta nos tragam a sua solução.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

RESUMOS

QUÍMICA FARMACÊUTICA

UMA NOVA SÉRIE DE COMPOSTOS DOTADOS DE PROPRIEDADES ANTI-INFLAMATÓRIAS: OS 16 α -METIL CORTICOSTEROIDES

BOLAND, E. W.: *Calif. Med.*, **88**, 417 (1958)

Regista-se a síntese de 4 novos derivados da hidrocortisona, todos com um grupo metilo no carbono 16 α do núcleo esteróide. Estes derivados são o 16 α -metil-9 α -fluoroprednisona, o 16 α -metil-9 α -fluorohidrocortisona, o 16 α -metil-prednisolona e o 16 α -metilhidrocortisona. De todos parece ser o 16 α -metil-9 α -fluoroprednisolona o que tem maior acção anti-inflamatória, apresentando-se mesmo como possuindo maior eficácia anti-inflamatória por miligrama do que qualquer outro esteróide até agora produzido.

A síntese deste novo grupo terapêutico foi levada a cabo por Sarett e colaboradores, dos laboratórios Merck Sharp and Dohme, indicando os ensaios biológicos um aumento de actividade antiflogística em relação aos esteróides actualmente em uso, com ausência de retenção de sódio nas doses ensaiadas.

Este produto está actualmente sujeito a ensaio clínico em larga escala, em diversos países, sob o nome de «Decadron».

C. S.

DOSEAMENTO DE MISTURAS DE HORMONAS ESTEROIDES EM SOLUÇÃO OLEOSA

TAPPI, G. e colab.: *Pharm. Weekblad*, **93**, 231 (1958)

O doseamento de soluções injectáveis, oleosas, de uma só destas hormonas, por processos químicos ou físico-químicos, pode efectuar-se com certa facilidade por qualquer das duas técnicas seguintes: extracção do esteróide por agitação com hexano iso-octano ou álcool diluído; saponificação enzimática com lipase de ricino e separação cromatográfica dos ácidos gordos.

O problema do doseamento de soluções oleosas mistas destas hormonas não havia porém até agora sido resolvido satisfatoriamente, pela dificuldade de extracção selectiva, por falta de reacções córadas ou de precipitação suficientemente específicas e impossibilidade de utilizar a espectrofotometria no U. V. pela interferência do próprio óleo.

Os AA, apresentam uma técnica simples de cromatografia em coluna, que consiste resumidamente no seguinte:

O injectável oleoso é diluído com éter de petróleo e passado através duma coluna de «Florisol» (silicato de magnésio); por eluição com éter de petróleo e depois com uma mistura de éter de petróleo+clorofórmio (3+1) separa-se primeiro o óleo; seguidamente esgota-se a coluna com éter de petróleo+clorofórmio (1+1) separando-se deste modo as hormonas sem

grupos cetônicos ou oxidrilos livres; depois procede-se à eluição com clorofórmio (que dissolve os compostos com funções cetónicas, por exemplo a projesterona) e por último com clorofórmio + metanol (1 + 1) que dissolve o banoato de estradiol ou outras hormonas que contenham oxidrilos livres).

O doseamento de cada uma das hormonas isoladas é feito nas fracções respectivas utilizando reacções coradas ou a espectrofotometria no U. V. (utilizando os dissolventes e os comprimentos de onda adequados).

A. M. L.

MODIFICAÇÃO DO CÁLCULO PARA A DETERMINAÇÃO DA VITAMINA A SEGUNDO A FARMACOPEIA AMERICANA XV

Drug Standards — 26, 62 (1958)

Foi oficializado a partir de 1 de Abril de 1958 um novo cálculo para a determinação da vitamina A como modificação do anteriormente descrito na U. S. P. XV.

Mantem-se a mesma técnica operatória e o novo cálculo que será incluído no segundo suplemento desta farmacopeia é efectuado do seguinte modo:

$$\text{Teor em vitamina A (em mg)} = 0,549 \left(\frac{A_{325}}{L \times C} \right)$$

A_{325} — é a absorção observada em 325 m μ

L — comprimento em cm de tina utilizada

C — quantidade de amostra expressa em gramas, cápsulas ou comprimidos contida em 100 cm³ da diluição final de álcool isopropílico desde que A_{325} tenha um valor que não seja menor do que A_{325} (corrigido)

nem maior que A_{325} (corrigido) sabendo que

A_{325} — (corrigido) = $6,815 \times A_{325} - 2,555 \times A_{310} - 4,260 \times A_{334}$
em que A designa a absorção nos comprimentos de onda indicados.

Quando A_{325} corrigido tem um valor inferior a $\frac{A_{325}}{1,030}$ o teor em vitamina A é calculado pela expressão

$$\text{Vitamina A (em mg)} = 0,549 \frac{(A_{325} \text{ corrigido})}{L \times C}$$

Como uma unidade U. S. P. de vitamina A é representada por 0,0003 mg de vitamina A álcool, o teor em unidades U. S. P. pode ser calculado substituindo 0,549 por 1.830 nas expressões acima indicadas.

FARMACOGNÓSIA E ANÁLISES FARMACOGNÓSICAS

EFEITO DA TEMPERATURA DE ARMAZENAGEM E DA HUMIDADE SOBRE A QUALIDADE E A CONSERVAÇÃO DOS LEITES COMPLETOS EM PÓ

RADEMA, L.: *An. des Falsif. e des Fraudes*, 51, 34 (1958)

A conservação do leite completo em pó diminui quando as temperaturas de conservação são elevadas. O desenvolvimento do sabor a sebo é facilitado por uma fraca humidade e o sabor a cola por uma forte humidade. Os índices de peróxido estão em relação com o sabor a sebo; e existe uma relação negativa entre os índices de peróxido e o sabor a cola. Estes dois defeitos são portanto de natureza diferente: o primeiro é um defeito de oxidação, o segundo não é. O teste do ac.2-tiobarbitúrico só dá uma indicação nítida quando os defeitos de oxidações são pronunciados. O teste do ferrocianeto de potássio só dá resultados positivos quando o leite tem um forte sabor a cola. À luz U.V. os pós de leite frescos são amarelos; e só os pós com forte sabor a cola são azuis.

J. O.

A ALTERAÇÃO MICROBIOLÓGICA DA MARGARINA

MALTSCHESKY: *An. des Falsif. e des Fraudes*, 51, 35 (1958)

A alteração microbiológica da margarina é causada por bolores, leveduras e micróbios sendo os primeiros os mais espalhados: a infecção por bolores raramente é primária, mas secundariamente introduzida pela embalagem e a armazenagem. Os bolores provocam a rancificação e a descoloração da margarina. A infecção por leveduras pode ser primária, pela sua presença nos óleos vegetais empregados, ou secundária, a partir do ar ambiente. As leveduras provocam uma diminuição da acidez da margarina e favorecem assim o desenvolvimento de uma microflora parasitária.

Os micróbios que alteram a margarina podem provocar ou a separação das gorduras ou ter uma acção proteolítica. A presença de micróbios patogénicos é excepcional na margarina.

O perigo da alteração da margarina pode ser evitado por:

- condições higiénicas na preparação
- emprego de culturas de micróbios determinados
- adição de produtos bactericidas (Proibido)

J. O.

BIBLIOGRAFIA

FARMACOPEA OFICIAL ESPAÑOLA, 9.^a edición, 2 vols. enc. 1362 págs., Madrid, 1954.

24 años separan las ediciones octava y novena de la Farmacopea Española. El lapso de tiempo transcurrido y la evolución de la Farmacia en este período obligaban evidentemente no ya sólo a una revisión de la octava (1930) que hubiera sido insuficiente sino a una redacción totalmente nueva, y así se ha hecho. Pero es lamentable que tal esfuerzo haya quedado limitado y, en algunos casos, abortado por falta de concretización. Podrán señalarse múltiples puntos en que la Farmacopea falla en su misión de norma y unificación de métodos y procesos, dejando abierto y libre el camino para interpretaciones personales. Malgrado el empeño de la comisión para dotar a la Farmacia Española de una Farmacopea actual y completa, La distribución dada a la actual Farmacopea es completamente distinta de la anterior, simple relación de drogas y preparados medicamentosos. Esta vez la obra se estructura en 4 partes bien definidas: 1.^a Reactivos y productos de ensayo, Reacciones de identificación, Constantes físicas, Constantes químicas y Ensayos generales; 2.^a Productos, Drogas y preparaciones medicinales; 3.^a Ensayos y valoraciones biológicas y especiales que se fijan para las especialidades farmacéuticas; 4.^a Apéndice informativos entre los que se incluyen prestación de socorros de urgencia, restricción de estupefacientes, etc. 146 artículos han sido suprimidos y aparecen 229 artículos nuevos. Es presentada en dos volúmenes y nos parece hubiera sido más acertado que el capítulo de descripción de drogas y preparados hubiese quedado reunido en un mismo volumen (presentemente está fraccionado entre los dos). Sería deseable que a esta novena edición siguieran revisiones periódicas que permitieran en una constante actualización subsanar los lógicos fallos de forma o de concepto y los vacíos que el constante avance de la farmacia crea en las farmacopeas.

J.^a Silva Carvalho

THE EXTRA PHARMACOPOEIA, MARTINDALE. Vol. 1st 24th ed., 1958, 1 vol. enc. 18,5×12 cm, 1695 págs. The Pharmaceutical Press, 17 Bloomsbury Square, W. C. 1, London.

A presente edição do MARTINDALE conserva as características das precedentes, suficiente-

mente conhecidas da maioria dos farmacêuticos. Não será inútil, por certo, apresentar esta obra aos que a desconheçam ou tenham dela um conhecimento imperfeito. Fundamentalmente trata-se de um repositório da Matéria Médica actual ordenada alfabeticamente. Cada artigo, respeitante a um ou vários fármacos afins reúne toda a informação importante que lhes diz respeito, como legislação específica, características químicas, efeitos tóxicos, farmacologia, emprego, posologia, produtos especializados, etc. acompanhada de citações dos casos clínicos mais típicos. De notável tem o equilíbrio com que a informação é fornecida, pois, sem ser excessiva é completa, a facilidade de manejo e a elegância de apresentação. A ordem alfabética parece ter vantagens em obras desta índole, pois evita, na maioria dos casos, o recurso ao índice, mas não vemos vantagem em agrupar fármacos afins sob o nome de um só deles quando seria tão fácil escolher para título do artigo a própria designação do grupo de fármacos, sem tirar ao livro o seu carácter prático. Em secções aparte apresentam-se alguns dos grupos terapêuticos mais importantes ou mais actuais, como Antibióticos, Produtos imunológicos e Isótopos radioactivos. No final do livro há um índice terapêutico bastante completo. O índice geral desta 24.^a edição contém cerca de 20.000 nomes. Como era de esperar esta edição vem perfeitamente actualizada com a entrada dos novos fármacos e aliviada daqueles que vão perdendo o uso. É, na realidade, obra que não deve deixar de existir em nenhuma Farmácia ou Laboratório.

A. Mourato

INTRODUCTION to ORGANIC CHEMISTRY, OF L. FIESER & M. FIESER, 1 vol. enc. 614 págs., D. C. Heath & Co., Boston, (1957, pr. \$7.00.

Este livro destina-se a substituir a «ORGANIC CHEMISTRY abridged edition» e o «TEXT-BOOK of ORGANIC CHEMISTRY» publicados também pelos esposos Fieser em 1944 e 1950, respectivamente. A obra actual divide-se em duas partes. Na primeira apresentam-se, através de 28 capítulos, os conhecimentos fundamentais da Química Orgânica. Acompanhando as tendências modernas do ensino, o actual livro dos Professores da Universidade de Harvard difere dos anteriores por nele ocuparem lugar preponderante os conhecimentos teóricos formativos, à custa de um aligeiramento dos assuntos meramente informativos. Os capítulos sobre orbitais, ressonância, aro-

maticidade, conformação, mecanismo de reacções, etc., encontram-se muito mais desenvolvidos do que nas edições anteriores e ilustradas com fotografias de estruturas obtidas com modelos de Barton ou de Stuart ao lado de esquemas elucidativos, de desenhos modelos de orbitais, modelos de Fisher e simbologia de Newman para representar conformações, etc., e de fotografias de aparelhos. Uma característica original e destinada a ter grande êxito é a segunda parte do livro, intitulada «Applications to Research». Nela estão incluídos 24 assuntos, sob a forma de monografias, apresentados de modo a dar aos estudantes a noção exacta da maneira como os problemas surgiram e dos caminhos que se seguiram para o esclarecimento de cada um deles. Numa palavra, diremos que este é um daqueles livros cuja leitura aconselhamos não só a quem pela primeira vez toma contacto com a Química Orgânica mas também àqueles nossos colegas que desejem reavivar e actualizar os seus conhecimentos.

A. Ralha

TRATADO de QUÍMICA FISIOLÓGICA

por S. ELDBACHER e F. LEUTHARDT trad. 12.^a ed. 1 vol. 883 págs. 24 × 17 cm. Aguilar, Madrid, 1958.

Nesta obra encontra-se tratado o que se considera fundamental e que se pode considerar actualmente como definitivo, em Bioquímica, duma maneira clara e sistemática. Nela se estudam os principais fenómenos físico-químicos que constituem a base do mecanismo dos processos fisiológicos. Começa por um estudo dos constituintes do organismo seguindo da dinâmica dos processos gerais do metabolismo dos princípios imediatos. Estuda depois a composição e metabolismo dos diversos órgãos e tecidos, a regulação das funções fisiológicas pelas glândulas de secreção interna e finalmente as vitaminas e nutrição. Encontram-se bastante actualizados problemas de grande interesse médico tais como coagulação sanguínea, endocrinologia, metabolismo do cálcio, etc., e de interesse biológico como a fotosíntese. Na secção de vitaminas, além de informações práticas, tem também indicações sobre as suas funções como co-fermentos. Contém abundante informação bibliográfica indicando as principais publicações periódicas dedicadas à Bioquímica e um índice de monografias, revisões de conjunto e trabalhos originais importantes que permitem aprofundar os assuntos tratados neste livro. Livro de grande utilidade não só para principiantes como também para

aqueles que queiram obter conhecimentos mais detalhados dos problemas fisiológicos, quer sejam Farmacêuticos, Médicos, Químicos ou Biólogos.

A. Teixeira

PAPIERCHROMATOGRAPHIE, 4.^a ed. muito ampliada, F. CRAMER, 1 vol. enc. 215 págs. 91 fig., 8 grav. cores, 109 tabelas. Verlag Chemie GMBH Weinheim, 1958, pr. DM 21.

Poucos são, hoje em dia, os laboratórios em que não se utiliza a cromatografia de papel em trabalhos de investigação e rotina em qualquer ramo da Química, muito embora, de início, este método se usasse somente em Química Biológica. Deste modo é natural que o seu desenvolvimento se tenha processado em ritmo acelerado. A justificar esta afirmação apresenta-se-nos o facto deste livro contar já com 4 edições efectuadas em 6 anos. No entanto, apesar de ser tão vasta a literatura sobre este assunto o autor consegue dar-nos um manual acessível e sistemático, sem omitir nenhuma das questões essenciais. O autor considera este livro como um guia laboratorial. Assim é, e dada a clareza e ordenação da exposição este é de imensa utilidade não só para os principiantes como também para pessoas já versadas no assunto. O livro abre com 8 quadros coloridos de vários cromatogramas que, só por si, dão ideia das várias aplicações da cromatografia de papel. Divide-se em duas partes: uma, geral, que inclui, entre outros assuntos, os fundamentos teóricos do método, suas afinidades com outras técnicas extractivas e com electroforese de papel, e uma parte especial em que se trata da aplicação da cromatografia de papel à análise das substâncias orgânicas naturais e de síntese e ainda das substâncias inorgânicas. Cita-se ainda vasta bibliografia a respeito de cada assunto. Pelas suas características, este livro interessa, não só a farmacêuticos e químicos como também a biólogos, fisiólogos e farmacólogos.

M.^a T.^o Gonçalves

TECHNIQUES de BIOCHIMIE por P. THOMAS e D. REYNOND, 1 vol. br. 182 págs. Ed. J. B. Baillière & Fils — Paris, 1958, pr. 1.800 frs. + porte.

Trata-se de um muito interessante livrinho de 182 págs. que, como o seu nome indica, é eminentemente prático. Na primeira parte

são descritas técnicas gerais de separação e aparelhos especiais de grande interesse e actualidade (diferentes modalidades de cromatografia, separação por contra-corrente, diálise, electroforese, espectrofotometria, etc.). A segunda parte trata das aplicações práticas nos domínios dos glucidos, protidos, lipidos, vitaminas e hormonas (reacções de caracterização, doseamentos, extracções). A última parte ocupa-se de reacções enzimáticas gerais das hidrolases, oxidases e desidrogenases e de acções enzimáticas complexas (isolamento da zimase e obtenção de variadas substâncias por actuação de leveduras e bactérias). Pela concisão, clareza e sistematização com que foi elaborado, este livro constitui, sem dúvida, um valioso guia para farmacêuticos, estudantes de Farmácia e todos quantos se dediquem ou pretendam iniciar-se em trabalhos de bioquímica.

A. Pereira

BIOQUÍMICA de las FERMENTACIONES, por H. HAEHN, 1 vol. enc. XI + 653 págs., Aguilar, Madrid, 1956.

O livro de Haehn constitue: Um trabalho actualizado sobre estudos de fermentação por leveduras. Está dividido em sete partes que tratam respectivamente os seguintes assuntos: 1) Generalidades e história da fermentação, (45 págs.). 2) Flora das fermentações, (71 págs.). 3) Química e fisiologia das leveduras, (251 págs.). 4) Fundamentos de tecnologia das fermentações alcoólicas, (114 págs.). 5) Formas especiais de fermentação levedural, (17 págs.). 6) Preparações à base de leveduras e provas fermentativas, (17 págs.). 7) Fermentações operadas por bactérias e fungos, (56 págs.). O autor insiste especialmente sobre o estudo da fermentação alcoólica feita por leveduras, desenvolvendo a parte respeitante à composição e biologia das leveduras e aos produtos delas derivadas. Considera o fabrico da cerveja, que descreve em pormenores técnicos modernos. Apesar do título «Bioquímica das fermentações» o autor pouco se demora no estudo de outras fermentações que não sejam a alcoólica. Assim aborda muito sucintamente as fermentações láctica, propiónica, butírica, acetobutanólica, fumárica, oxálica, glucónica, acética. A parte mais desenvolvida respeita à bioquímica das leveduras, capítulo esse bastante completo. É um livro a recomendar sobretudo aos individuos ligados à indústria da cerveja e das leveduras panificantes ou áqueles que industrializem produtos derivados das leveduras.

J.^{ta} Gonçalves

TRANQUILIZING DRUGS, por H. H. M. WICH, 1 vol. enc. 205 págs. 32 grav., The American Ass. Advanc. Science, Washington, 1957, pr. \$5.00.

A American Association for the Advancement of Science promoveu em Dezembro de 1955, na cidade de Atlanta, um simpósio para tratar do problema das drogas tranquilizantes. Como se calcula o assunto versado é deveras importante não só no aspecto químico como também deontológico, uma vez que essas novas substâncias se empregam hoje corrente e principalmente em terapêutica psiquiátrica. Dado o grande sucesso deste simpósio é natural que outros se lhe sigam porque muito falta saber acerca da estrutura química e dos aspectos farmacodinâmicos e terapêuticos dos tranquilizantes. Este livro não é mais que a compilação dos trabalhos e discussões travadas em Atlanta. Nele encontramos dois aspectos distintos mas que se completam. Por um lado os aspectos farmacodinâmicos por outro os factores terapêuticos relacionados com eles. Como não foi possível agrupar quimicamente as várias substâncias por não se conhecer perfeitamente a sua estrutura optou-se por uma classificação segundo as acções exercidas. A classificação química ficará para mais tarde quando houver mais dados acerca das relações entre a estrutura e a acção farmacodinâmica. Para já convém notar que a maior parte das substâncias geradores de alucinações são indóis ou contêm radicais indólicos. Entre os vários estudos convém distinguir os que se referem ao metabolismo da Cloropromazina, à crítica da terapêutica da Reserpina e aos efeitos do Meprobamato.

J. Falcão

TRAVAUX du LABORATOIRE de BOTANIQUE et CRYPTOLOGAMIE, 1 vol. br. 64 págs. Faculté de Médecine et Pharmacie, Bordeaux, 1957.

É uma publicação periódica anual da Faculdade de Medicina e Farmácia de Bordéus, orientada pelos Profs. R. Girard e R. Cortesi, de que este número constitui o 3.^o volume. Em pouco mais de 60 páginas encontram-se descritos para cima de duas dezenas de trabalhos, uns com certo desenvolvimento, outros resumidos em breve notícia. São quase todos de investigação, mas alguns também de compilação e divulgação, que constituíram lições feitas na Faculdade de Ciências em provas de doutoramento. Está neste caso «Les pigments anthocyaniques dans le règne végétal», proferida por H. Laubie, que tratou de

definição e estrutura, repartição no reino vegetal, localização e formação, papel fisiológico. Dos restantes, salientaremos «Nouveaux essais de traitements antibiotiques dans la culture de divers phanérogames»; «Sur quelques resultats concernant l'action des pénicillines sur les végétaux superieurs» e «Réactions de caractérisation du Chanvre indien». Estes e muitos outros aqui reunidos, efectuados por dezena e meia de investigadores de diversos departamentos e diferentes Escolas de uma mesma Universidade, constituem a expressão de um importante empreendimento que impressiona sobremaneira pelo admirável espírito de «équipe» que revela.

A. Pereira

FARMACOLOGIA, por J. H. GADDUM, 1 vol. enc. 517 págs. trad. 4.ª ed. inglesa, Editorial Reverté S. A. Barcelona, 1955.

E. Reverté S. A. ha publicado la traducción castellana de la cuarta edición original. La obra dirigida más a los estudiantes que a los técnicos de laboratorio, dá una visión total y completa de la farmacología actual. Son considerados desde los elementos y drogas tradicionales a los últimos productos de síntesis. Cada uno de ellos está estudiado monográficamente (agrupados según los órganos en que actúa) con su historia, obtención, acción, ensayos, etc..., acompañados de bibliografía y gráficos de actividad. No obstante, la obra dista de ser un manual de consulta ya que los métodos analíticos, técnicas de ensayo, control de actividad, etc., son apenas esbozados sin indicación detallada del procedimiento. Pero como orientadora, será siempre útil su lectura. La traducción competente y acertada por parte de los Drs. Fraile Ovejero y López Lorenzo ha dotado a la obra de un texto castellano sencillo y ágil que conjuntamente con la impresión muy buena permiten una lectura fácil y agradable. El libro es presentado en un volumen de 500 páginas con extensos índices.

J.ª Silva Carvalho

ACTUALITÉS PHARMACOLOGIQUES, 10.ª série-1957 1 vol. br. 269 pgs., Masson & Cie., Paris, 1957, pr. 2.500frs.

Apareceu recentemente mais um volume desta interessante publicação iniciada em 1949 pelo Prof. René Hasard, da Universidade de Paris. Tal como os anteriores, encerra uma série de conferências sobre suas análises onde se inserem tabelas dos teões de enorme interesse, feitas por cientis-

tas especializados em diferentes ramos da Farmacologia. A primeira, realizada pelo Prof. Bacq, de Liège, intitula-se: «Mode d'action des substances protégeant les organismes vivants contre les radiations ionisantes». «Médiateurs chimiques et activités nerveuses centrales chez les vertébrés» constitui o segundo tema que F. Brémer desenvolve. «Les anti-cholinestésiques organophosphorés», são largamente tratados aqui por J. Delga, J. Delphaut ocupa-se com grande maestria de «Action pharmacologique des médicaments administrés par voie rachidienne». O Prof. René Fabre trata das «Transformations métaboliques des toxiques organiques. Intérêt de leur étude en biologie générale et en hygiene industrielle». Em «Pharmacodynamie et Physiologie comparée» o Prof. Fontaine mostra-nos, de maneira admirável, as relações entre estas duas ciências e os benefícios mútuos que daí resultam. O Prof. René Hasard e o seu colaborador P. Pignard dissertam «Sur les sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique et hypoglycémiantes». De grande interesse é igualmente o tema «Les fractions plasmatiques humaines et leur usage thérapeutique», que J. Lewin aborda com muita clareza e grande profundidade. A leitura das duzentas e tantas páginas que integram o volume, que não desmerece do título, é de grande proveito para farmacêuticos, médicos e estudantes.

A. Pereira

MISES au POINT de CHIMIE ANALYTIQUE PURE et APPLIQUÉE et d'ANALYSE BROMATOLOGIQUE, 5.ª série, 1 vol. br. 159 pgs. 1957, 6.ª série, 1 vol. br. 171 pgs. 1958, Masson & Cie., éditeurs, Paris—VI*.

Pelos assuntos que trata e desenvolve nos seus múltiplos capítulos, tem relevo e interesse actual esta obra cuja publicação vem sendo digida pelo professor J. A. Gautier, da Faculdade de Farmácia de Paris. Nas seis séries já publicadas inclui-se colaboração valiosa e especializada de: médicos, farmacêuticos, agrónomos, engenheiros químicos, etc., em actividade profissional nas várias modalidades da Química Analítica. A maior parte dos trabalhos são revisões críticas aos métodos clássicos de análise e descrições técnicas modernas de aplicação à química analítica, documentadas com profusa bibliografia. Trata-se de obra de grande interesse pelo que contém de útil para todos os que se dedicam a estes trabalhos de análise química. Há capítulos bem desenvolvidos sobre alimentos e res normais de certos elementos constitutivos

de muitos dos produtos alimentares estudados e referidos nesta série de revisões de técnicas antigas e modernas da química analítica.

J. Oliveira

DANGEROUS PROPERTIES of INDUSTRIAL MATERIALS por N. SAX, 1 vol. enc. 1.467 pgs., Reinhold Publishing Corporation, 1957, pr. \$22.50

Este grosso volume de cerca de 1.500 páginas é uma edição revista e muito ampliada do «HANDBOOK of DANGEROUS MATERIALS» do mesmo autor, e mantém as notáveis características que tornaram esta obra um livro clássico na literatura química. O intuito principal é pôr à disposição de químicos, engenheiros e até pessoal não técnico, trabalhando de uma forma ou de outra com substâncias ou materiais perigosos, um livro de rápida consulta informando sobre os perigos potenciais e os meios de os combater. Os primeiros nove capítulos, ocupando cerca de 220 páginas, são dedicados a expor, na generalidade, os diversos aspectos da Higiene e Segurança Industrial. Os títulos dos capítulos são suficientemente elucidativos: Toxicologia, Controle por ventilação, Protecção do pessoal e Higiene do pessoal, Poluição atmosférica, Perigos das radiações, Protecção contra incêndio na indústria, Armazenamento e transporte de materiais perigosos, Protecções em reactores e Doenças alérgicas na indústria. Cada um dos capítulos é escrito por um especialista e apresenta os conceitos fundamentais que permitem consultar apropriadamente o capítulo X. Este capítulo é o mais importante (cerca de 1.000 pgs.) e informa sobre propriedades químicas, perigos, armazenamento e transporte de mais de 8.500 materiais. O capítulo XI trata da regulamentação americana sobre transporte de materiais e, embora tendo menor interesse para outros países, sugere medidas convenientes para a manipulação de substâncias perigosas. O último capítulo consiste apenas num índice de sinónimos. A todos os que usam produtos químicos recomenda-se esta obra como um prudente e útil investimento de capital.

J. Romero

FABRICACIÓN de COMPRIMIDOS, por A. LITTLE & K. MITCHELL, 1 vol. enc. 148 pgs. 13x19 cm., Editorial Reverté, S. A., Barcelona, 1954.

Trata-se de um livro essencialmente prático que abrange as diversas operações que conduzem à obtenção dos comprimidos. Nele

se encontram descritos os diferentes tipos de máquinas de comprimidos e suas características, e, ainda, toda a aparelhagem acessória destinada a misturar pós, a granular e a secar. Os autores enumeram os princípios gerais da preparação dos comprimidos e as principais dificuldades que surgem no processo da compressão, indicando, também, os meios para as evitar. Incluem capítulos sobre compressão manual, drageificação e comprimidos efervescentes. No final desta obra encontra-se um formulário dos comprimidos mais usados na Grã-Bretanha e informações sobre a compressão de produtos não medicinais e que interessam as indústrias de plásticos, de cerâmica, de cores para aguarela, etc. Aconselha-se a leitura deste livro aos estudantes de Farmácia e a sua consulta aos farmacêuticos que se ocupam deste ramo nos laboratórios da indústria.

L. Sousa Dias

A TEXTBOOK of FORENSIC PHARMACY 4.th ed., por TH. DEWAR 1 vol. enc. XI+288 pgs., Edward Arnold (Publishers) Ltd., London, 1957, pr. 24 s. net.

Este «Compêndio de Farmácia Forense» constitui uma obra que não tem similar no nosso País o que é de lamentar, uma vez que dele muito beneficiariam não só os farmacêuticos como os alunos da cadeira de Deontologia e Legislação farmacêutica, até hoje orientados pelos mestres que as regem nos três estabelecimentos de ensino farmacêutico do País. Obra de feição didáctica, está dividida em 3 partes e vários apêndices. Na primeira parte, que, como todas as outras se subdivide em vários capítulos, trata-se do movimento, cedência e venda pela farmácia dos tóxicos e das drogas perigosas. A segunda parte trata das disposições legais determinadas para com outros medicamentos e algumas doenças tais como: cancro, substâncias radiactivas, doenças venéreas, abortivos, etc. Na terceira parte são comentadas e indicadas, o que, aliás, também se faz nas duas primeiras, as disposições legais que dizem respeito a bebidas alcoólicas, doçarias, alimentos e outras substâncias, legislação concernente aos estabelecimentos de venda e protecção dos animais. Recomendamos esta obra, principalmente, aos professores de Legislação farmacêutica e a todas as pessoas que a estes assuntos, mais ou menos, se dedicam.

Moz Teixeira

JOURNÉE SCIENTIFIQUE du 23 MARS 1958 & LE PHARMACIEN devant les SCIENCES NUCLÉAIRES, 1 vol, broch. 186 pgs. — Cercle Scientifique des Anciens Éléves de l'Institut A. Gilkinet, Liège, 1958.

Sob a direcção do Prof. Stainier o Instituto Gilkinet editou um óptimo resumo das mais recentes realizações no campo farmacêutico no seu país, que abre com um estudo do Dr. H. Penau, farmacêutico com mais de 50 anos de actividade, o qual trata com admirável senso crítico o problema da indústria farmacêutica. Expondo ideias claras e conceitos pessoais sobre o papel do farmacêutico na indústria, as suas indispensáveis qualidades como director dela, os problemas psicológicos do trabalhador e a dificuldade na sua acertada escolha, etc., este trabalho merece ser lido por todos os colegas que na indústria farmacêutica desempenham um papel mais ou menos activo, pois apresenta linhas de conduta e conselhos valiosíssimos que não são de desprezar. «Aspects nouveaux du problème des antibiotiques» é um criterioso e completo estudo de 33 antibióticos com farta bibliografia (mais de 150 referências) que a Directora do Departamento de Antibióticos e do Laboratório de Bacteriologia do Controle de Medicamentos da Associação Farmacêutica Belga M.^{me} J. Dony assina e nos dá um óptimo panorama do vastíssimo campo de acção dos antibióticos. O problema dos anti-oxidantes em farmácia é tratado num bom resumo por Fr. Jaminet com 82 referências e vastíssimo trabalho experimental. «Protection chimique contre le rayonnement X» é um bom estudo dos agentes químicos de radioprotecção a que se liga bem o trabalho de G. Heusghem sobre os problemas de Higiene e Toxicologia criados pelas ciências nucleares não esquecendo toda a sintomatologia das afeições provocadas pelas radiações atómicas. O dr. R. Ghys estuda o papel do farmacêutico na utilização terapêutica dos radioisótopos, citando todos os perigos e respectivas precauções a tomar na manipulação de tais meios. Há neste volume, ainda, um estudo sobre hidrolisados de proteínas e um introito do Prof. Gueben com algumas considerações sobre a Física Nuclear. Interessante e útil publicação que, pelo que acima fica dito, deve interessar vivamente muitos dos nossos colegas.

F. Moreira

MANUAL de VENENOS y ANTÍDOTOS, 2.^a ed. por R. DREIBACH, 1 vol, enc. VIII + 548 p. 10 × 17 cm, Javier Morata Editor, Madrid, 1958.

Esta obra é a versão em língua espanhola da americana intitulada «HANDBOOK OF POISONS». Contém este livro os dados mais importantes para o estabelecimento do diagnóstico e para o tratamento das intoxicações que interessam à clínica. O autor classifica os tóxicos em industriais, garícolas, de uso doméstico, medicinais e produtos naturais, incluindo-os, por vezes em mais de uma secção para facilidade de consulta. São de notar capítulos especiais sobre respiração artificial e respectiva aparelhagem, intoxicações alimentares, intoxicações medicamentosas e venenos produzidos por animais e plantas. Completam esta obra um quadro das intoxicações mais frequentes e um índice muito cuidadosamente elaborado. Dado o emprego cada vez mais vasto que os produtos químicos vêm tendo na Indústria, na Agricultura e, até, em usos domésticos, como cosméticos, lápis e tintas para escrita, sabões, insecticidas, etc., importa conhecer de uma maneira sistematizada as suas características agressivas. Recomenda-se, pois, esta obra a todos os profissionais interessados em problemas toxicológicos.

L. Sousa Dias

BACTERIOLOGÍA, por A. J. SALLE, 1 vol, enc. 846 págs. Gustavo Gili, Barcelona, 1957.

Trata-se de um actualizado Manual de Bacteriologia para servir de guia a estudantes da citada matéria, contendo rudimentares noções complementares ou preparatórias daqueles estudos. Assim, dedica 64 páginas a noções de microscopia geral e a corantes aplicados à coloração de bactérias e a outros trabalhos de microscopia. Dedicar igualmente cerca de 50 páginas ao estudo da esterilização e desinfecção. O restante desta obra é um apanhado geral de Bacteriologia compreendendo o estudo da Fisiologia das bactérias, sua cultura, nutrição, respiração, produção de enzimas, tipos de fermentação que originam, diferenciação e classificação, etc. O livro contém capítulos especiais para a bacteriologia do ar, da água, do solo, do leite e de outros alimentos. Trinta páginas são dedicadas a estudos de imunidade. Por último trata resumidamente das várias enfermidades humanas devidas a bactérias, rickettsias, virus, compreendendo um breve estudo sobre as viroses das plantas.

J.th Gonçalves

MÉTODOS SELECCIONADOS de ANÁLISIS CLÍNICOS, por M. REINER; 1.º vol. enc. 206 págs, 18×12 — Aguilar ediciones, Madrid, 1956.

Trata-se duma tradução espanhola da obra «STANDARD METHODS OF CLINICAL CHEMISTRY» volume I, publicada pela American Association of Clinical Chemists. Nela se encontram descritos os métodos para análise de alguns produtos que mais frequentemente aparecem nos laboratórios. Os métodos foram cuidadosamente escolhidos e ensaiados, indicando-se os autores das técnicas, os laboratórios e técnicos que os aplicaram e criticaram. A propósito de cada método indica-se o fundamento, uma descrição pormenorizada dos reagentes e da técnica, a oscilação dos valores normais e patológicos, comentários e bibliografia. Depois de algumas generalidades descrevem-se os métodos para as análises dos seguintes produtos: amilase, bilirrubina, cálcio, determinação do conteúdo de anidrido carbónico, determinação do anidrido carbónico por meio do aparelho volumétrico e manométrico de Van Slyke, cloretos, colesterol total e livre, creatinina, glucose, lipase (tributirina) fosfatase alcalina e ácida, fosfato inorgânico, proteínas totais (albuminas e globulinas), tempo de protrombina, determinação do sódio e potássio por fotometria de chama, turvação com timol, azoto ureico, ácido úrico. Trata-se dum pequeno livro de grande utilidade para os que se dedicam às análises clínicas.

A. Teixeira

STANDARD of JAPANESE PHARMACEUTICALS, (1958, 1.º vol. enc) 643 págs. 21×14 cm. Japan External Trade Recovery Organization, Tokyo.

Como o nome sugere, este livro representa um repositório, em língua inglesa, de provas analíticas de diversos produtos farmacêuticos (drogas e formas galénicas) estabelecidas pelas disposições oficiais em terras japonesas. Este conjunto é compilado de textos de diversa proveniência, na maior parte da Farmacopeia do Japão, 6.ª edição e do Formulário Nacional do Japão, 2.ª edição. Do primeiro daqueles códigos foram extractados 102 artigos (dos 672 que insere), constituindo a I Parte do livro, com 144 páginas, e, do segundo foram referidos 65 artigos (dentre os seus 472), extendendo-se por 93 páginas e representando a II Parte. Na III Parte, alongando-se por 119 páginas, figuram 50 itens extraídos das «Exigências mínimas dos Produtos Antibióticos» (que inserem 256). A IV Parte é constituída por 3 disposições so-

bre «Exigências mínimas de Produtos Biológicos». Segue-se uma parte final que inclui: 1) «Regras gerais para Preparações», constituída por um conjunto de paradigmas gerais das diferentes formas galénicas; 2) «Ensaio gerais, Processos e Aparelhos».

O arranjo (ordenação e rubricas) das provas analíticas inseridas para cada droga respeita, precisamente, a disposição referida pelas modernas farmacopeias ocidentais e as provas e técnicas assinaladas são particularmente concordantes com as adoptadas por aquelas farmacopeias. Aliás, no próprio prefácio se assinala que as técnicas «foram estabelecidas depois de um estudo das provas da USP, BP e outros códigos oficiais estrangeiros». Assim, para cada droga, o texto distribui-se pelas seguintes rubricas: Fórmula de estrutura química, Descrição, Identificação, Provas de pureza, Perda de peso por desidratação, Resíduo por calcinação, Dosagem, Acondicionamento e Conservação, Dose usual. As drogas referidas no livro em apreciação são as mais variadas, mas quase todas elas constituindo as mais importantes e do actual arsenal terapêutico. Na parte compilada da Farmacopeia Japonesa, encontram-se as principais drogas de uso de há muito largamente consagrado, como por exemplo: ácido acetilsalicílico, acetofenetidina, aminopirina, fenobarbital, cloreto de papaverínio, epinefrina, gluconato de cálcio, iodo, subzotado de bismuto, etc. Noutro grupo de substâncias, por exemplo, as sulfonamidas e as vitaminas mais usadas. Como drogas de natureza biológica, inserem-se, por exemplo, o plasma humano normal citratado e as vacinas de BCG, Pertussis, do virus da influenza. Como representante das hormonas, apenas o benzoato de estradiol. Correspondente à parte extraída do Formulário Nacional do Japão figuram drogas modernas, de grande importância na terapêutica hodierna, que completam a lista das extraídas da farmacopeia. Assim, do campo das hormonas, referem-se o etinilestradiol, acetato de cortisona, acetato de desoxicortisona, menadiona e menadiona bissulfito sódico, progesterona, testosterona e propionato de testosterona. Entre outras drogas modernas de grande interesse extraídas do Formulário contam-se a cianocobalamina, a heparina, a isoniazida, a piridoxina, e a rutina. Os padrões analíticos deste livro não se reportam apenas a drogas simples, mas igualmente a preparações galénicas, como os mais correntes medicamentos injecáveis, alguns comprimidos.

Na Parte III, referem-se os métodos de ensaio de várias substâncias antibióticas, não só das drogas como das preparações galénicas correspondentes, não só das mais correntes como de algumas menos usadas

ou mesmo de produção industrial apenas japonesa. (Aureotricina, Carzinofilina A, Colistin, Leucomicina, Sarcomicina, Tricomina). Ainda na Parte III, nos ensaios de produtos de natureza biológica, considera a vacina BCG e provas de esterilidade para os produtos biológicos. Na parte final do livro, apontam-se as técnicas gerais de análise (determinação da riqueza alcoólica, metanólica e acetónica, dos pontos de ebulição, destilação, congelação e fusão, dosagem do arsénio, do azoto, do desvio polarimétrico, prova de pirogénos, etc.).

Como nota a destacar, aponte-se que, no final de cada monografia, se assinalam os produtores de drogas japonesas nomes e direcções, que preparam a correspondente droga. O arranjo do livro permite suspeitar que se destina a creditar a exportação de drogas de proveniência nipónica.

L. Silva Carvalho

MODERN PHARMACEUTICALS of JAPAN, 1 vol. br. 183 págs., Japan External Trade Recovery Organization, Tokyo.

A indústria farmacêutica japonesa sofreu extraordinário impulso na última dúzia de anos, não só na produção das mais importantes drogas do actual arsenal terapêutico universal, como, incluso, em produtos de proveniência inteiramente nacional. Este incremento constante, consequente de um sério e profundo esforço por parte da investigação técnica, é reconhecível tendo em conta o próprio alto nível das revistas científicas japonesas. Como consequência natural de toda esta vultuosa acção, a indústria nipónica de produtos farmacêuticos passou a ocupar, ultimamente, uma posição de excepcional relevo, colocando a terra japonesa entre as primeiras nações industriais do mundo. Dada a sua actualmente elevada capacidade produtora de drogas e a evidente boa qualidade das mesmas, chegou o momento, para a indústria japonesa de produtos farmacêuticos, como para os próprios departamentos que superintendem na organização da exportação do país, de patentear aos estrangeiros a posição destacada e o alto nível dessa mesma indústria. O livro «MODERN PHARMACEUTICALS of JAPAN», editado pela Associação Farmacêutica, Médica e Dentista Japonesa dos Exportadores e publicado pela Organização de Recuperação do Comércio Externo Japonês, serve, precisamente, esse intuito, como, expressamente, aliás, se aponta no seu prefácio. Trata-se de um catálogo de cerca de duas centenas de páginas, de esplêndida apresentação e perfeita concepção. Como se

refere, pretende-se apresentar o «presente estado da indústria farmacêutica japonesa» evidenciando «os seus verdadeiros méritos» — escopo que é totalmente atingido.

Nas primeiras páginas faz-se uma resumida explanação, subordinada ao título «Presente aspecto da indústria farmacêutica no Japão», na qual, principalmente com números e gráficos, se mostra a importância desta indústria que conta com 2.500 firmas produtoras. O desenvolvimento depois da II Grande Guerra foi notável, subindo de um valor de 6,3 milhões de dólares em 1946 para 282,8 milhões em 1956. Eis alguns produtos cuja produção foi, já em 1956, superior a 100 toneladas: acetanilida, ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico, aminoprina, *p*-amosolcilate de cálcio 1.685,6 toneladas), fenacetina, glucose, sulfadiazina. A produção, nesse ano, de antibióticos foi de 9.868 Kg. de Cloranfenicol, 1.308 Kg. de clorotetraciclina, 37.575 Kg. de diidros-treptomicina, 4.545 de estreptomina, 34.420 bilhões de unidades de penicilina, 376 Kg. de sarcomicina e 1.429 bilhões de unidades de tricomina. Esta resenha termina com um *mapa-mundi* onde se assinalam os países para os quais se destinam os produtos farmacêuticos japoneses e que interessam os cinco continentes, incluindo os países de maior produção industrial, como os E. U. A. (que importam bastante vitaminas B₁ e C japonesas), Inglaterra, França, Alemanha, Suíça, Itália, etc. A exportação de produtos farmacêuticos, que já em 1956 foi de 11.840 milhares de dólares, diz respeito, principalmente, a vitaminas (B₁, B₂, B₆, ácido fólico), antibióticos (estreptomina, penicilina, tetraciclina, sarcomicina, tricomina), sulfadiazina, PAS, insecticidas, DDT, etc.

A parte restante do livro, e que representa a quase totalidade, insere monografias, entremeadas de abundante documentação fotográfica, que lhe confere um agradável aspecto, dizendo respeito aos principais diversos produtos manufacturados pela indústria nipónica e susceptíveis de interessar o movimento de exportação. Para cada droga referida, descrevem-se propriedades, características, posologia, administração, indicações e as formas preparadoras das mesmas drogas. Entre estas contam-se todas as principais drogas do moderno arsenal terapêutico, como vitaminas, quimioterápicos, antibióticos, aminácidos, hormonas, produtos sintéticos de acção a mais diversa.

Deve confessar-se que o objectivo de patentear o alto nível e o importante vulto da indústria farmacêutica japonesa foi muito bem desempenhado por este livro, de óptimo aspecto — repisamos.

L. Silva Carvalho

XXIII CONGRESSO LISO-ESPAÑHOL para o PROGRESSO das CIÊNCIAS, tomos III & IV, *respect.* 266 & 252 págs. br., Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências, Coimbra, 1956.

No tomo III da presente publicação encontram-se os trabalhos sobre Astronomia, Geodesia, Geofísica e Geografia, que constituíram a 2.^a secção do Congresso. Apesar de não serem ciências com que estejamos familiarizados, podemos, no entanto, destacar um estudo sobre as condições mesológicas do porto de pesca da Nazaré, por Pereira de Oliveira, uma investigação histórica sobre engenhos de água da ilha de S. Tomé no século XVI por F. Tenreiro, um estudo sobre a importância científica dos meteoritos por J. L. Barceló e um resumo sobre os trabalhos efectuados para o lançamento dum satélite artificial, por A. Palucié, além de muitos outros trabalhos de alto nível científico. O tomo IV reúne os trabalhos da 3.^a secção (Ciências Físico-Químicas) entre os quais salientamos os seguintes relacionados com a energia nuclear: os aspectos colectivos da estrutura nuclear por J. M. Araújo; uma aplicação dos contadores de cintilações à análise dos minerais radioactivos por A. Baptista & A. Ramalho; a luz, elemento de transporte interplanetário, por J. L. Barceló. No campo químico são de realçar os trabalhos de F. Alves & F. Graça sobre a preparação de sais de antibióticos e de vitaminas, de Peixoto Cabral sobre a separação cromatográfica do urânio, de Moreno Calvo sobre o efeito da penicilina G e da dihidroestreptomocina sobre a actividade amilásica da batata, de A. J. Gouveia, A. Gouveia, J. Cor-

reia & M. H. Fonseca sobre o mecanismo de acção dos tóxicos metálicos sobre os peixes, de Nogueira Prista sobre a estabilidade dos injectáveis de salicilato de eserina, de Correia da Silva & Correia Alves sobre a acção inibidora do extracto de *Uleo* Europeus sobre a oxidação da adrenalina pelo cobre, além de muitos outros merecedores de consulta. A Associação Portuguesa para o Progresso das Ciências os nossos agradecimentos pela sua valiosa oferta.

C. Silveira

HISTORIA DE LA MEDICINA, por R. FAHREOS, 1 vol. enc. 724 págs. 18x12 cm. Editorial Gustavo Gili, S. A. Barcelona, 1956, pr. 142 psts.

Este resumo é um cuidadoso, completo e ameno estudo da medicina através dos séculos, desde a Pré-história até aos princípios da época contemporânea. Desde os ritos mágicos, expulsão de demónios e sacrifícios até ao nascimento da anatomia patológica, da medicina preventiva e a descoberta das vacinas, biografando vultos notáveis como Hipócrates, Galeno, Paracelso, etc., o autor apresenta-nos, de maneira clara e sucinta, a evolução da medicina com o decorrer das épocas, não esquecendo o aspecto da manipulação dos remédios altamente interessante para os farmacêuticos. Notáveis as 196 ilustrações reproduzindo gravuras antigas, documentos diversos, obras de arte, material cirúrgico de todos os tempos, etc.

F. Moreira

Centro de Documentação Farmacéutica da Ordem dos Farmacêuticos

SECÇÃO PROFISSIONAL

A DIRECÇÃO TÉCNICA DA FARMÁCIA TEM QUE SER PESSOAL E ASSIDUA- MENTE EXECUTADA PELO FARMACÊU- TICO SEU PROPRIETÁRIO

SÓ NOS CASOS ESPECIALMENE PREVISTOS NA LEI OUTRA PESSOA O PODERÁ SUBSTITUIR

O Decreto n.º 17.636 que rege o exercício da profissão farmacêutica esteve durante quase trinta anos a ser erradamente interpretado contra o interesse e o prestígio da profissão, sem falar da falta de protecção de que o doente tem estado privado pelo consentido afastamento dos farmacêuticos — únicos profissionais para o efeito legalmente habilitados — das farmácias (1).

Em boa hora provocado pelo Sr. Subsecretário de Estado de Assistência Social foi recentemente publicado no *Diário do Governo* um parecer da Procuradoria Geral da República (que noutro local desta Revista arquivamos) esclarecendo que os directores-técnicos das farmácias têm obrigação legal de prestar assistência pessoal e assídua às farmácias que dirigem, sendo, portanto, incompatíveis estas funções com o desempenho de outras ou outros cargos que colidam com aquela obrigação. O mesmo parecer confirma que as farmácias não podem laborar — salvo os casos previstos na lei — sem que os directores-técnicos sejam seus proprietários.

Se, como é de esperar, esta interpretação vier a ser finalmente imposta — há 30 anos que o esperamos — e por isso fizer renascer nos nossos espíritos uma fé nos destinos da profissão que há muito havíamos perdido, é possível que nos seja dado ver (não de um dia para o outro o que poderia vir a comprometer irremediavelmente as benéficas consequências da lei agora bem interpretada) o desaparecimento gradual mas firme dessa fauna de *testas de ferro* e de *cabeças de pau* constituídas por elementos transviados, quiçá recuperáveis, e cuja metódica segregação se impõe.

Os ilegítimos interesses criados à sombra da errada interpretação já são tão volumosos que não falta para aí quem os evoque com o fim de argumentar no sentido de atacar a lei negando-lhe pureza de princípios e espírito de justiça de que está sem dúvida impregnada. Pode ela num ou noutro capítulo não definir com clareza e precisão a ideia do legislador; pode num ou noutro artigo usar, perigosamente, duma brandura que só tinha como fim não escravizar o farmacêutico mas que alguns farmacêuticos não hesitaram em aproveitar para egoisticamente conseguirem sobre os outros, vantagens que agora, mais tarde ou mais cedo, serão forçados a abandonar em justo holocausto à dignidade da profissão.

Tal escravização é, hoje, quanto a nós, inevitável pois só ela poderá vir a redimir todos os farmacêuticos dos erros que só alguns praticaram e de cujas consequências estamos sofrendo tão profundamente.

Esperamos que, para o futuro, a mentalidade seja outra e se não deixe perder, a bem da profissão, aquilo que a firmeza e a confiança na lucidez do próprio raciocínio levou um só homem — que não é farmacêutico — a conseguir que se impusesse o que aliás na lei estava implícito e que os esforços há tanto tempo dispendidos, pelos farmacêuticos de boa vontade, nunca tinham conseguido.

O Sindicato Nacional dos Farmacêuticos — o mesmo é dizer os farmacêuticos portugueses que vivem da profissão e para a profissão e mais não desejam do que a sua valorização e a elevação do seu prestígio — presta ao Senhor Conselheiro Doutor Pires da Cruz, muito ilustre jurisconsulto e até agora Subsecretário de Estado de Assistência Social, rendidas homenagens e agradece a possibilidade que deu à Classe e o ânimo que lhe criou de poder readquirir fé no futuro da profissão cuja dignidade foi tão dolorosamente comprometida.

(1) Vide: *Rev. Port. Farm.* Vol. VIII, n.º 1 (1958): «A falta de assiduidade dos farmacêuticos directores-técnicos de farmácia está a ser motivo de sentenças condenatórias».

«ENCRUZILHADA»

Mão amiga colocou sobre a nossa mesa de trabalho o número de Março da Revista Portuguesa de Medicina que, como editorial, publica um artigo intitulado *Eucruzilhada* no qual o seu ilustre autor chama a atenção dos seus confrades actuais e futuros para os múltiplos condicionamentos da Medicina que conduzem a perspectivas nada tranquilizadoras quanto à dignidade da profissão.

Depois de fazer referência à preparação profissional; às obstruções feitas pelos responsáveis por certos serviços hospitalares; à selecção dos professores; ao autodidatismo a que são forçadas as novas gerações de médicos, etc., etc., o autor estabelece a diferença entre «doente-hospitalar» e «doente-consultório» chama a atenção para as relações médico-doente e para as dificuldades, que ninguém procura aplanar, dos primeiros contactos com os doentes. Refere o obstáculo criado pelas 25.000 especialidades farmacêuticas existentes; queixa-se da parcial socialização da medicina e por fim afirma: «A tudo isto juntamos as mil e uma modalidades e agentes de exercício ilegal de medicina — enfermeiros, auxiliares de enfermagem, farmacêuticos, praticantes de farmácia, injectadores sem qualquer habilitação profissional, simples curiosos das coisas médicas que se enchem de ciência estulta e dos prospectos das embalagens de venda dos produtos farmacêuticos».

Não sabemos como é que a classe médica vai ver-se livre de tantos concorrentes que a sangram dia a dia tirando-lhe a boa seiva que só a ela pertence.

Sobre a concorrência dos farmacêuticos, que é um facto, procuram impedir a os actuais responsáveis pelos destinos e pelo aprumo e brio da profissão. E, por se saber que a ignorância conduz às maiores audácias é que o nosso Sindicato pugna por uma actualização do ensino e por uma consciência profissional que o caracter comercial de que a profissão está hoje inconcebivelmente impregnada, constitui enorme estorvo.

É agora altura de encarar de frente a insubstituibilidade dos farmacêuticos e incutir-lhes a noção exacta da sua responsabilidade e da necessidade de se valorizarem e consciencializarem.

O farmacêutico culto, moral e cientificamente válido, possui bem nitida a noção do perigo do ridículo em que a «consultazinha» o coloca.

Para isso é necessário que nas farmácias não haja comerciantes mas só farmacêuticos. De contrário, nada feito.

PENAS SIMBÓLICAS

Por infracção ao Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados, no valor de mais de 500 contos — vendas directas a público — foi há tempos atuada pela fiscalização da Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos a firma armazenista Sociedade de Produtos Farmacêuticos, Lda, com sede na Rua Jordim do Regedor, desta cidade.

Tão volumosa infracção foi punida, recentemente, apenas com a multa de 5 contos. Se atendermos a que a firma atuada é reincidente e já sofreu, por delitos cometidos anteriormente, muito mais graves sanções; e, se atendermos também, a que as reincidências são muitas e variadas, a que corresponde um largo cadastro, não podemos deixar de estranhar a leveza do castigo aplicado que, longe de atingir o fim em vista, pelo contrário, constitui um estímulo à fraude, como adiante demonstraremos.

A importância da multa não atinge 1 % do valor da infracção e corresponde a menos de 10 % do lucro obtido com ela, se o desconto feito ao comprador dos medicamentos, deslealmente vendidos, não foi inferior a 20 %! Foi portanto respeitado pelo menos 90 % do lucro obtido com o cometimento da infracção.

Temos que concordar que assim vale a pena cometer infracções e que a benevolência havida não deixará de dar os seus frutos, quando devidamente aproveitada pela firma atuada e seguida por outras animadas pelo exemplo.

Parece-nos até que a firma ré não deixará de, com futuras infracções, recuperar esses 10 % gastos na multa.

Se assim proceder, como é lógico esperar duma elementar e intuitiva administração, a firma atuada não fará mais do que repetir o que fazia aquele leiteiro que, quando

era autuado por falsificação do leite, corria a beber chá de bárbas de milho com o fim de aumentar a própria diurese.

Parece não ser assim que se incute fé, consolida e prestigia o Regime Corporativo que repudia a luta de classes e muito menos quando se verifica que entre os «juizes» que lavraram a sentença se encontrava um advogado do próprio réu: o representante do respectivo Grémio, com assento na 1.ª Secção. Se acrescentarmos que a Farmácia — a entidade mais lesada — não pode sequer fazer parte da acusação, podemos avaliar bem da qualidade da justiça feita.

A protecção da 1.ª Secção às entidades que nela têm assento aí fica bem patente. O pior é que essa protecção é feita à nossa custa e que continuaremos sem ter quem nos defenda da ganância de indivíduos que, por não respeitarem o que é dos outros nem as leis e os regulamentos superiormente aprovados, bem mereciam o castigo adequado que a lei prevê mas que não foi aplicado.

Que a sanção aplicada em nada influi no espirito relapso da firma em questão e que ela continua e continuará a prevaricar contando com a benevolência dos castigos, isso prova-o o facto de já ter sido novamente autuada, não pela fiscalização da Comissão Reguladora mas pela do Sindicato Nacional dos Farmacêuticos que, se também não resolve o problema, pelo menos é prova de que temos razão, muita razão.

MAIS DIFICULDADES NA AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS POSTAS ÀS FARMÁCIAS

Com data de 17 de Julho de 1958 foi distribuída pelas farmácias uma circular assinada por muitas firmas armazenistas na qual se participava que a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos havia decidido que de futuro não se considerassem as embalagens unitárias criadas pelo Decreto-lei n.º 38 226 para a contagem das unidades a que se refere o n.º 2 do Art. 10.º do Regulamento do Comércio dos Medicamentos Especializados. Em consequência, as firmas armazenistas informaram que não lhes era possível continuar a conceder às farmácias os 5% que constituíam o «bónus» a que estas tinham direito sempre que compravam 50 unidades de cada vez ou 250 mensalmente.

Quer dizer que tinha sido retirada às Farmácias o direito conferido pelo art. 10.º do Regulamento sempre que estas adquirissem simultaneamente com outras, as embalagens unitárias criadas pelo Decreto n.º 38 226. Sabendo-se que o conjunto destas duas disposições legais permitiam sempre e em qualquer altura a aquisição em melhores condições de preço dos medicamentos de que necessitássemos, a deliberação tomada vinha ceifar em muito o direito que as farmácias ainda têm de se abastecer directamente na origem.

Antes de nos alarmar procurámos saber como, no Grémio Nacional das Farmácias, a notícia era encarada e se aquele Organismo teria dado o seu acordo a tal deliberação. Ficámos sabendo que o Grémio não havia sido consultado — o que nos parece muito estranho — e que não estava de acordo com a deliberação, o que o levava a apresentar a devida reclamação.

Assim, podemos informar os nossos leitores que, devido a essa diligência, a Comissão Reguladora dos Produtos Químicos e Farmacêuticos resolveu rever o assunto para o que levou ao conhecimento dos Grémios interessados esse propósito, pedindo para que cada um lhe fornecesse os elementos que habilitassem a decidir em última análise, tendo em vista os legítimos interesses da Classe Farmacêutica que não havia sido ouvida nem achada.

Pela maneira como o Grémio soube encaminhar a questão, estamos certos de que o problema terá a solução que se impõe, isto é, que os farmacêuticos, sobre os quais recai por lei o dever de fazerem a assistência farmacêutica em todo o País, continuem com as regalias que o Regulamento e o Decreto n.º 38 228 lhes conferem e de que eles não quererão abdicar, principalmente, quando as razões que conduziam à deliberação a que nos estamos referindo não foram por eles provocadas nem sequer lhes dizem respeito.

Esperamos que, quando este número da «Revista Portuguesa de Farmácia» vier a público, a questão tenha tido a solução que se impõe a bem do prestígio da Comissão Reguladora, dos interesses legítimos dos Farmacêuticos Portugueses e da Saúde Pública.

SERVIÇOS FARMACÊUTICOS DO EXÉRCITO

Numa entrevista a que nos foi dado assistir e tomar parte, realizada num dos últimos dias do mês de Julho findo, entre o Presidente do Grémio Nacional das Farmácias, Sr. António Duarte da Silveira e o Director do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, Sr. Tenente Coronel João Fernandes Faia, à qual também assistiu o Sub-Director daquele Laboratório, Sr. Major José da Rocha, foi com verdadeira satisfação que ouvimos afirmar ao Sr. Tenente Coronel João Fernandes Faia, que tinham sido dadas ordens terminantes para que o pessoal militar com direito a ser fornecido pelas farmácias ou postos dependentes dos Serviços Farmacêuticos do Exército, fosse rigorosamente identificado e que assim se estava procedendo. Declarou ainda que os farmacêuticos militares auferiam os seus vencimentos e por isso não tinham qualquer necessidade nem propósito de atropelar os direitos legítimos dos seus colegas directores proprietários das farmácias particulares.

Registamos com verdadeiro aprazimento as afirmações feitas certos de que surgirá um regime de moralização, próprio, aliás, do brio e lealdade que é timbre dos militares.

MÓZ TEIXEIRA

INTRODUÇÃO DE NOVAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS NO MERCADO

Há quase um ano, foi publicado o decreto n.º 41 448, cuja finalidade consiste em condicionar a introdução, no mercado, de novas especialidades farmacêuticas.

A atitude e a posição que o Sindicato tomou quando superiormente pediu as medidas que mais tarde foram promulgadas pelo decreto acima referido, estão bem definidas nos documentos publicados no n.º 3-Vol. IV (1954) e no n.º 3-Vol. VI (1956) desta Revista.

As afirmações desassombadamente feitas e a isenção de que foram animadas, colocam o Organismo ao abrigo de qualquer sempre possível mal entendido quanto ao significado e intenções desta nota que não tem outro fim senão o de chamar a atenção superior para o facto de, passados tantos meses, este decreto ainda não estar em execução.

São já muitos (algumas dezenas), os requerimentos apresentados pedindo autorização para introdução no mercado de novas especialidades farmacêuticas e, que sabemos, a documentação entrada não começou, sequer, a ser apreciada.

É preciso ponderar que o Decreto n.º 41 448 não tem o propósito de fazer cessar o aparecimento de novas especialidades mas sim o de fazer com que esses medicamentos possuam um real valor técnico e terapêutico que, antes, só raras vezes possuíam.

Esta paragem, a prolongar-se, pode ter consequências funestas, a mais grave das quais seria a suspensão pura e simples do decreto. Para isso bastaria que qualquer firma nacional ou estrangeira pretendesse fornecer o mercado nacional, isto é, pôr à disposição do doente, qualquer novo medicamento cuja utilidade e premente necessidade estivesse sobejamente comprovada no estrangeiro.

A administração dum tal medicamento não se compadece com demoras burocráticas e muito menos quando há necessidade de conceder para esse medicamento a respectiva autorização. A dar-se um caso destes, que pode apresentar-se de um dia para o outro, a suspensão, senão a anulação tácita do decreto, virá a ser uma realidade, e lá se perderão ingloriamente as salutares medidas que tanto trabalho deram a conseguir.

De tal catástrofe viriam, sem dúvida, beneficiar alguns possíveis mal intencionados. Urge, pois, que se demovam os obstáculos que actualmente impedem a actuação da Comissão. Entretanto, continuaremos a lutar pelo prestígio e pela dignificação da profissão, constantemente ameaçada contra o superior interesse do doente.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

186) *Pergunta*—Tendo lido a resposta à pergunta n.º 176, agradecia que me fosse dado o seguintes esclarecimento:

Somo proceder para dar saída do fosfato de codeína (0,03 g) que faz parte duma fórmula de hóstias com outras substâncias activas e que vou repetir ao abrigo do

Decreto n.º 12 210, uma vez que este sal faz parte do mapa dos estupefacientes a enviar à Direcção-Geral de Saúde? — A. C.

Resposta — Registe a fórmula no coprador de estupefacientes como se tratasse duma receita e acrescente no fim, depois do nome do médico ou em vez deste: *medicamento repetido sem nova receita ao abrigo do Decreto n.º 12 210*. Ao fosfato de codeína gasto será dada assim a saída devida no mapa dos estupefacientes a enviar à Direcção-Geral de Saúde. — M. T.

187) Pergunta — «... apareceram (na minha farmácia) repetições mal preçadas, com preços inferiores aos verdadeiros. Antes do preço apõem a palavra «cópia», ou a sua abreviatura «cop.».

Por exemplo:

Cop. 8\$50,

quando o preço exacto seria de 9\$50. Que devo fazer? Respeitar o preço do colega e pôr também a palavra *cópia*? — A. P. F.

Resposta — De modo nenhum. Verifique sempre o preço, quer ele tenha ou não a palavra «cópia» que deve ser completa e radicalmente abolida dos preços nas receitas. Inscreva o preço exacto e cobre a respectiva quantia. O Grémio considera estes casos como processos de concorrência ilícita e como tal aplica as sanções disciplinares adequadas. — M. T.

DISPOSIÇÕES OFICIAIS

UM PARECER DA PROCURADORIA-GERAL DA REPÚBLICA SOBRE A ASSISTÊNCIA DOS DIRECTORES-TÉCNICOS DE FARMÁCIAS

Os directores técnicos de farmácias têm a obrigação legal de, por forma assídua, prestar assistência pessoal aos estabelecimentos que tecnicamente dirigem, sendo incompatíveis a direcção técnica de farmácia e o desempenho de outras funções ou cargos que colidam com aquela obrigação;

Ressalvadas as excepções previstas na lei, as farmácias não podem laborar sem ter director técnico que seja seu proprietário.

1) D. Amélia Crespo dos Santos requereu autorização para instalar uma farmácia em Faro; havendo conhecimento de que a requerente exerce, na situação de contratada, remunerada por gratificação, as funções de analista do laboratório do Dispensário de Higiene Social de Faro, despachou V. Ex.^a no sentido de que a interessada fosse ouvida sobre a maneira de vir a satisfazer a obrigação constante do artigo 17.º do Decreto n.º 17 636, de 21 de Novembro de 1929.

Respondeu a interessada que, sendo o seu serviço no laboratório exercido em regime de *part-time*, e em larga medida no espaço de tempo em que as farmácias se encontram encerradas, encontrando-se, de resto, o prédio em que pretende instalar a farmácia a 200 m do referido laboratório, poderia satisfazer completamente as suas obrigações de assiduidade à farmácia. Os serviços técnicos do exercício de farmácia e comprovação de medicamentos da Direcção-Geral de Saúde foram de parecer, em face daquela resposta e de uma informação do delegado de saúde, que o pedido (o de instalação de farmácia) era de deferir, «devido, no entanto, a requerente indicar o nome do farmacêutico que a substitui durante o seu impedimento». Mas V. Ex.^a despachou nestes termos: «Indefiro, pois não há possibilidade material, ao contrário do que afirma a requerente, de esta, sendo analista do Dispensário, cumprir a obrigação imposta no artigo 17.º do Decreto n.º 17 636 de assumir permanentemente a direcção técnica da farmácia e assiduamente a exercer».

Comunicado este despacho à interessada, veio esta, por carta, declarar o seu propósito de «deixar o lugar de analista do Dispensário de Higiene Social de Faro... ou nomear um director técnico para (a) substituir na farmácia ... durante o período de trabalho no laboratório do Dispensário ..., logo que lhe seja concedido o respectivo alvará».

Perante esta declaração da interessada, os serviços, porque têm «sempre considerado que uma ausência permanente da farmácia, por parte do seu director técnico, quando este exerce outras funções públicas ou privadas, implica a substituição por outro farmacêutico devidamente inscrito como tal neste serviço, garantindo-se a permanência assidua do farmacêutico na farmácia, como é o espirito da lei», entenderam dever ser conveniente levar novamente o processo à consideração superior.

Exarou então V. Ex.^a novo despacho, de que se extrai o seguinte: «Creio, sem estudo aprofundado do problema, que é espirito da lei assegurar que a direcção técnica das farmácias seja exercida pelo seu proprietário, só excepcionalmente se permitindo (nos casos especialmente previstos) que o possa ser por pessoa diferente». Atendendo à delicadeza do problema, e dada a orientação dos serviços, houve V. Ex.^a por conveniente fosse ouvida a Procuradoria-Geral da República.

No officio de remessa deste organismo do processo em referência, os serviços técnicos da Direcção-Geral de Saúde precisam a sua posição sobre a questão, esclarecendo que têm seguido o entendimento de que «um farmacêutico director técnico de uma farmácia pode ser substituído por outro farmacêutico quando se verifique um impedimento temporário daquelle na direcção técnica da farmácia e tal impedimento o force a afastar-se dela por doença eventual ou ausência superior a trinta dias em cada ano; e têm considerado que tal substituição se pode fazer quando o director técnico ocupa cargo público ou privado que o impossibilita de diariamente prestar a devida assistência à farmácia que dirige por espaço de algumas horas, que, como é óbvio, corresponde no conjunto a uma ausência superior a trinta dias anualmente». Juntam os mesmos serviços uma informação sobre as disposições legais que se têm occupado da assistência técnica nas farmácias, destacando aquellas que julgam favorecer a sua tese, sem, contudo, deixar de referir opiniões contrárias da doutrina; concluem, nessa informação, por acentuar que algumas dezenas de proprietários de farmácia que têm a sua vida organizada em moldes consentidos pelo entendimento que os serviços técnicos têm dado às disposições legais que regulam a matéria, serão fundamentalmente affectados quando se determine a observância de critério diverso.

2) O Decreto n.º 17 636, de 21 de Novembro, de 1929, ao occupar-se da assistência técnica às farmácias, formula, nos termos seguintes, já velhos princípios legais:

Art. 17.º Nenhuma farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos poderá laborar sem farmacêutico responsável que permanentemente assuma a sua direcção técnica e assiduamente a exerça.

§ 1.º No caso de legítimo impedimento temporário, o farmacêutico director técnico poderá fazer-se substituir, nos termos dos §§ 1.º e 2.º do artigo 1.º do Decreto n.º 9431.¹

Os §§ 1.º e 2.º do artigo 1.º deste decreto para que se é remetido são deste teor:

§ 1.º No caso de legítimo impedimento temporário, o farmacêutico poderá ser substituído por outro farmacêutico, por um aluno habilitado com o 4.º ano do respectivo curso ou por um ajudante técnico, que deve ter, pelo menos, 20 anos de idade completos e estar habilitado com o exame de instrução primária ou de admissão aos liceus e com quatro anos de prática, registada nos termos deste decreto.

§ 2.º Considera-se como legítimo impedimento temporário do farmacêutico a sua doença eventual ou a sua ausência por espaço de tempo não superior a trinta dias. A ausência além deste prazo obriga o farmacêutico a fazer-se substituir por outro farmacêutico ou por um aluno do 4.º ano das Faculdades de Farmácia.

Ora, a resolução da questão posta consiste fundamentalmente em saber se a «ausência» do farmacêutico, por períodos superiores a trinta dias, é sempre lícita, desde que se faça substituir nos termos prescritos, independentemente do motivo que a determine.

Não estabelecendo a lei limite temporal à regularidade da substituição do farmacêutico, desde que o substituto tenha as habilitações exigidas na lei, os serviços têm-se

¹ De 16 de Fevereiro de 1924, rectificado no *Diário do Governo* de 13 de Março seguinte.

orientado pela ideia de que a lei não exige do farmacêutico a assistência pessoal; mas sim que, quando a não preste pessoalmente, a tenha assegurado por meio de substituto habilitado.

Daí que, no entendimento que os serviços têm vindo a seguir, não serão os preceitos que proíbem ao farmacêutico o desempenho de «outra profissão ou cargo público que o force a afastar-se do estabelecimento, de modo a prejudicar a regularidade da assistência a que é obrigado» que constituem obstáculo legal a que o farmacêutico director técnico de uma farmácia desempenhe funções de exercício inconciliável com a assiduidade da sua assistência pessoal à farmácia; o que tais preceitos impedem é que o farmacêutico exerça tais funções sem assegurar a sua substituição na direcção técnica da farmácia.

Deste modo, é bem na interpretação dos preceitos que regulam a substituição do director técnico, durante as suas ausências, que deverá procurar-se a solução do problema.

Com efeito, a norma geral do artigo 1.º do Decreto-Lei n.º 23 422, de 29 de Dezembro de 1933, segundo a qual «nenhuma farmácia pode estar aberta ao público sem que o farmacêutico, seu director técnico, seja seu proprietário no todo ou em parte», não modifica essencialmente os dados da questão; pois que, sendo aplicáveis — como, sem dúvida, o são — aos directores técnicos, proprietários de farmácias, os preceitos que regulam a sua substituição, sempre será à face destes que a questão terá, em última análise, de ser resolvida.

3) Para fiscalização da observância do preceituado no corpo do artigo 17.º do Decreto n.º 17 636, atrás transcrito, determina-se neste decreto o seguinte:

Art. 20.º O farmacêutico que tome ou deixe a direcção técnica e responsabilidade de uma farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos deverá participar o facto à Direcção-Geral de Saúde em declaração em papel selado, com a assinatura reconhecida, onde conste o número de registo da sua carta de curso, a sua residência, a quem pertence a farmácia ou laboratório, e a localidade desta ou deste.

§ 1.º No livro de registos será averbado ou cancelado o termo da direcção técnica e responsabilidade.

§ 2.º O averbamento será comunicado ao interessado por certificado autenticado com o selo branco da Direcção-Geral de Saúde.

As farmácias abertas ao público sem terem na sua direcção técnico farmacêutico mudido deste certificado serão encerradas (artigo 25.º, § 1.º, n.º 2.º).

Ora, as obrigações do farmacêutico, no que respeita à assistência à farmácia, encontram-se sancionadas na legislação vigente por preceitos como estes:

Decreto n.º 13 470, de 12 de Abril de 1927, artigo 18.º, § único:

O farmacêutico que ceda o seu diploma para manter a laboração de qualquer farmácia ou laboratório, sem que no estabelecimento exerça de facto a sua profissão com a devida assiduidade, será punido com a multa de 1.000\$ a 2.000\$ e proibição do exercício farmacêutico...

Decreto n.º 17 636, artigo 23.º:

O farmacêutico que não exerça a sua profissão com a devida assiduidade na farmácia ou laboratório de produtos farmacêuticos de que é director técnico será punido...

E, no § 1.º, n.º 3.º, do já citado artigo 25.º deste mesmo diploma, atribui-se competência às autoridades administrativas e policiais para «autuar os farmacêuticos que não exerçam a sua profissão com a devida assiduidade nas farmácias ou laboratórios de produtos farmacêuticos de que são directores técnicos».

Difícilmente se poderá contestar, à face dos preceitos transcritos, que a lei exige do director técnico de uma farmácia a assistência pessoal, por forma regular ou assidua, ao estabelecimento.